



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Tânia Patrícia da Silva Borges
Insuficiência Hepática Aguda

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Tânia Patrícia da Silva Borges
Insuficiência Hepática Aguda

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Doenças Infecciosas

**Trabalho efectuado sobre a Orientação de:
Prof. Doutor António Carlos Megre Eugénio Sarmiento**

Revista: Acta Médica Portuguesa

Abril, 2010

FMUP

Nome: Tânia Patrícia da Silva Borges

Endereço electrónico: m04086@med.up.pt

Título da Monografia: Insuficiência Hepática Aguda

Nome completo do Orientador: António Carlos Megre Eugénio Sarmento

Nome completo do Co-Orientador: Maria de Lurdes Campos dos Santos

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção: Doenças Infecciosas

É autorizada a reprodução integral desta Monografia apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14 / 4 / 2010

Assinatura: Tânia Patrícia da Silva Borges

Eu, Tânia Patrícia da Silva Borges, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801086, aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/4/2010

Assinatura: Tânia Patrícia da Silva Borges

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

ACUTE LIVER FAILURE

TPS Borges

Mestrado Integrado em Medicina

Correspondência:

Tânia Patrícia da Silva Borges

Morada: Travessa Santa Cruz, nº1, 2º esquerdo; 4520-261 Santa Maria da Feira

Telefone: 00351 915291254

E-mail: m04086@med.up.pt

Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de São João

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

RESUMO

A Insuficiência Hepática Aguda é definida pela evidência de coagulopatia e de encefalopatia hepática num doente sem cirrose prévia e ocorre quando a morte celular (necroapoptose) excede a capacidade de regeneração hepática.

A hepatite vírica é a causa mais comum de Insuficiência Hepática Aguda em todo o mundo.

Os doentes com Insuficiência Hepática Aguda podem apresentar múltiplas complicações, nomeadamente: encefalopatia hepática, edema cerebral, sépsis, alterações hemodinâmicas, insuficiência renal, coagulopatia, insuficiência respiratória, alterações metabólicas e má-nutrição. Encefalopatia hepática é a maior complicação da Insuficiência Hepática Aguda, provavelmente devido a uma produção aumentada de amónia. A ocorrência de edema cerebral e hipertensão intra-craniana está relacionada com a gravidade da encefalopatia hepática, sendo que o edema cerebral é raramente observado nos doentes com encefalopatia hepática grau I ou II.

Devido à importância das complicações, estes doentes devem ser mantidos numa unidade de cuidados intensivos, em centros com um plano de transplante hepático activo.

É fundamental identificar rapidamente os doentes com maior probabilidade de beneficiarem de um transplante hepático de urgência, uma vez que só 15 a 20% dos doentes com IHA sobrevivem espontaneamente. Muitos modelos de prognóstico têm sido desenvolvidos para ajudar a seleccionar adequadamente os doentes para a realização de transplante. Contudo, todos estes modelos têm limitações. As variáveis mais importantes para prever o prognóstico parecem ser: o grau de encefalopatia, a idade do doente, o tempo de pró-trombina e a causa da Insuficiência Hepática Aguda.

Antes do uso do transplante hepático ortotópico, as taxas de mortalidade da Insuficiência Hepática Aguda variavam entre 80 e 85%. Nos últimos 30 anos, com os avanços nas áreas da transplantação e dos cuidados intensivos, as taxas de sobrevida no final do primeiro ano pós-transplante subiram para 60 a 80%. Vários tipos de transplante podem ser realizados: de dador morto, de dador vivo, com compatibilidade ABO variável, e transplantes hepáticos auxiliares. A gravidade da falência multi-orgânica na altura do transplante constitui o melhor indicador da sobrevida pós-transplante.

Os sistemas de suporte hepático bioartificial e artificial podem beneficiar os doentes com Insuficiência Hepática Aguda ao serem usados como uma ponte para o transplante hepático ou para a recuperação hepática. Contudo, ainda não foram demonstradas eficácia ou aumento da sobrevida, e o seu uso permanece experimental.

Palavras-Chave: Insuficiência Hepática Aguda; Encefalopatia Hepática; Hepatite; Transplante Hepático.

ACUTE LIVER FAILURE

ABSTRACT

Acute Liver Failure is defined by the evidence of coagulopathy and hepatic encephalopathy in a patient without preexisting cirrhosis and occurs when the extent of cell death (necroapoptosis) exceeds the liver's regenerative capacity.

Viral hepatitis is the most common cause of Acute Liver Failure worldwide.

Patients with Acute Liver Failure may have multiple complications, including: hepatic encephalopathy, cerebral edema, sepsis, circulatory dysfunction, renal failure, coagulopathy, respiratory failure, metabolic disorders and malnutrition. Hepatic encephalopathy is the major

complication of Acute Liver Failure, probably due to an increased production of ammonia. The occurrence of cerebral edema and intracranial hypertension is related to the severity of hepatic encephalopathy, and cerebral edema is rarely reported in patients with grade I or II hepatic encephalopathy.

Due to the importance of the complications, these patients must be kept in intensive care, in centers with an active plan for liver transplantation.

It is critical to quickly identify those patients most likely to benefit from emergency liver transplantation, since only 15 to 20% of Acute Liver Failure patients survive spontaneously. Several prognostic models have been developed to help select appropriate patients for transplantation. However, all these models have limitations. The most important variables to predict the prognosis seems to be: the degree of encephalopathy, the patient's age, prothrombin time, and the cause of Acute Liver Failure.

Prior to the use of orthotopic liver transplantation, mortality rates of Acute Liver Failure ranged between 80 and 85%. Over the past 30 years, with advances in the field of transplantation and intensive care, one year survival rates following transplant improved to 60 to 80%. Various types of transplantation may be performed: of deceased donor, of living donor, with variable ABO status, and auxiliary liver transplants. The severity of multiorgan failure at the time of transplantation is the best predictor of post-transplant survival.

Bioartificial and artificial liver support devices may benefit patients with Acute Liver Failure by being used as a bridge to liver transplantation or liver recovery. However, no efficacy or increased survival have already been demonstrated, and its use remains experimental.

Keywords: Acute liver Failure; Hepatic Encephalopathy; Hepatitis; Liver Transplantation.

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas e Siglas	6
Lista de Quadros	8
1. Introdução	9
2. Definição	9
3. Etiologia e Epidemiologia	10
4. Patofisiologia	12
5. Manifestações Clínicas	20
5.1. Encefalopatia Hepática	21
5.2. Edema Cerebral	22
5.3. Convulsões	33
5.4. Infecção e Sepsis	33
5.5. Alterações Hemodinâmicas	35
5.6. Insuficiência Renal	36
5.7. Coagulopatia	37
5.8. Insuficiência Respiratória	39
5.9. Alterações Metabólicas e Má-Nutrição	40
6. Factores de Prognóstico	42
7. Terapêuticas dirigidas à etiologia vírica	44
8. Transplante Hepático	44
9. Sistemas de Suporte Hepático Bioartificial e Artificial	48
10. Conclusão	48
Agradecimentos	49
Bibliografia	50
Quadros	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

AgHBs – antigénio de superfície do vírus da hepatite B

ATC – ácido tricarbóxico

ATP – adenosina trifosfato

DR – receptor de morte

EH – encefalopatia hepática

Fas-L – ligando do Fas

FSC – fluxo sanguíneo cerebral

GABA – ácido gama-aminobutírico

HGF – factor de crescimento de hepatócitos

HIC – hipertensão intra-craniana

HVVC – hemofiltração veno-venosa contínua

IHA – Insuficiência Hepática Aguda

IL-6 – interleucina 6

INR – relação normalizada internacional

IR – insuficiência renal

JNK – c-Jun-N-terminal cinase

PTM – permeabilidade transitória mitocondrial

NAC – N-acetil-cisteína

NF- κ B –factor nuclear kappa B

NMDA – N-metil-D-aspartato

PF – plasma fresco

PIC – pressão intra-craniana

PPC – pressão de perfusão cerebral

PT – tempo de pró-trombina

rFVIIa – factor VII recombinante activado

SRIS – síndrome de resposta inflamatória sistémica

STAT3 – transdutor de sinal e activador da transcrição 3

tBid – forma truncada de Bid

TGF- α – factor transformador de crescimento α

THAH – transplante hepático auxiliar heterotópico

THO – transplante hepático ortotópico

THAPO – transplante hepático auxiliar parcial ortotópico

TNF – factor de necrose tumoral

TNF-R1 – receptor 1 do factor de necrose tumoral

TRAIL – ligando indutor da apoptose relacionado com o factor de necrose tumoral

UCI – unidade de cuidados intensivos

UNOS – do inglês *United Network for Organ Sharing*

VHA – vírus da hepatite A

VHB – vírus da hepatite B

VHD – vírus da hepatite D

VHE – vírus da hepatite E

VHS – vírus *herpes simplex*

VPN – valor preditivo negativo

VPP – valor preditivo positivo

LISTA DE QUADROS:

Quadro I – Encefalopatia Hepática	53
Quadro II – Objectivos da monitorização dos doentes com IHA ventilados e com EH grau III ou IV	54
Quadro III – Comparação entre vários sistemas para avaliação do prognóstico na IHA	55
Quadro IV – Critérios de King’s College para a IHA não provocada por acetaminofeno	56

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Hepática Aguda (IHA) constitui um grande desafio para a medicina actual. Trata-se de uma patologia rara, com uma progressão rápida, associada a complicações devastadoras e imprevisíveis e a falência multi-orgânica, havendo a necessidade de uma avaliação rápida destes doentes, e decisão quanto ao transplante hepático, o único tratamento que em determinadas circunstâncias poderá evitar a morte destes doentes.¹

Esta monografia assenta especificamente na IHA de etiologia vírica, efectuando-se uma revisão acerca da patofisiologia, manifestações clínicas e opções terapêuticas da IHA, uma vez que existem, ainda, vários aspectos controversos.

2. DEFINIÇÃO

A definição de IHA actualmente mais bem aceite inclui a evidência de coagulopatia (com relação normalizada internacional [INR] $\geq 1,5$) e de qualquer grau de encefalopatia hepática,^{2,3,4,5} num doente sem cirrose prévia, e com uma evolução inferior a 26 semanas. Doentes com doença de Wilson, hepatite B de transmissão vertical ou hepatite auto-imune podem ser incluídos na definição se a doença tiver sido reconhecida há menos de 26 semanas, apesar da possibilidade de cirrose.^{2,3,5}

A IHA é rara e constitui uma síndrome, em vez de uma doença específica, podendo ter múltiplas etiologias com diferentes prognósticos.^{4,6} As taxas de recuperação espontânea na intoxicação pelo acetaminofeno e na Hepatite A são maiores quando comparadas com outras etiologias.⁷ Os termos usados para definir a duração da patologia, como IHA hiperaguda (< 7 dias), aguda (7 a 21 dias) e subaguda (> 21 dias e < 26 semanas), não são muito úteis, uma vez que não têm um significado prognóstico independente do da etiologia. Por exemplo, os casos hiperagudos podem ter melhor prognóstico, mas isso deve-se ao facto da maioria ser provocada por toxicidade pelo acetaminofeno.²

3. ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

Determinar a etiologia é fulcral, uma vez que esta constitui o factor mais importante para a determinação do prognóstico.⁸ Além do mais, existem terapêuticas específicas para determinadas etiologias.⁹

As causas de IHA incluem: doença hepática induzida por fármacos (principalmente pelo acetaminofeno) e toxinas, hepatite vírica, doenças hepáticas metabólicas, vasculares ou auto-imunes, entre outras causas.⁸ A hepatite vírica é a causa mais comum de IHA em todo o mundo,^{3,10,11} existindo, contudo, diferenças na distribuição geográfica. A lesão hepática induzida por fármacos predomina na Europa e na América do Norte, enquanto que a hepatite vírica predomina nos países em vias de desenvolvimento. Apesar dos avanços significativos nas técnicas de diagnóstico, os casos de etiologia indeterminada variam entre 5 e 19%, dependendo do país.³

Hepatite vírica:

A hepatite vírica é responsável por cerca de 70% dos casos de IHA em todo o mundo,³ sendo, contudo, uma causa pouco frequente em países desenvolvidos (Estados Unidos da América – 12% de todos os casos de IHA, dos quais 8% são causados por hepatite B e 4% por hepatite A).^{2,12} Dos doentes com hepatite vírica, menos de 5% progridem para IHA, sendo que, aqueles com doença hepática subjacente e os que são infectados em idade mais avançada, parecem ter um risco aumentado de desenvolver IHA.³

- *Vírus da Hepatite A (VHA)*

A maioria das infecções agudas por VHA nas crianças e adolescentes são assintomáticas e anictéricas, tornando-se os sintomas mais prevalentes com a idade.³ Embora a hepatite A seja a causa mais frequente de hepatite vírica aguda, esta raramente progride para

IHA,¹³ ocorrendo apenas em 0,2 a 0,4% dos casos, sendo os doentes com mais de 40 anos ou com uma doença hepática subjacente aqueles que apresentam maior risco.³

- *Vírus da Hepatite B (VHB)*

O risco de desenvolver IHA por VHB está entre 0,1 e 1,2%, sendo as mulheres mais susceptíveis que os homens. O antigénio de superfície do VHB (AgHBs) pode ser negativo em cerca de 55% dos casos de IHA por VHB.³ A IHA por VHB pode também ocorrer secundariamente a reactivação, aquando da realização de quimioterapia ou de tratamento imunossupressor.^{2,3} Evidências recentes sugerem que os doentes que apresentam positividade para o AgHBs, e que vão iniciar aquele tipo de terapêutica, devem ser tratados profilacticamente com um análogo nucleosídeo, que deverão manter até 6 meses após o fim da terapêutica imunossupressora.²

- *Vírus da Hepatite C (VHC)*

Embora controverso, este vírus sozinho não parece causar IHA.^{2,12}

- *Vírus da Hepatite D (VHD)*

De forma geral, a infecção por VHB e VHD (co-infecção) é mais grave do que somente por VHB.³

- *Vírus da Hepatite E (VHE)*

A apresentação do VHE é semelhante à do VHA. O percurso clínico é auto-limitado, não existindo doença crónica. A IHA por VHE é incomum nos países ocidentais,³ mas é uma causa significativa de IHA nos países onde esta infecção é endémica, e é mais grave em mulheres grávidas.^{2,5} Este vírus deve ser considerado em qualquer pessoa que tenha viajado recentemente para uma área endémica, como a Rússia, Paquistão, México ou Índia.²

- *Outros vírus*

O vírus *herpes simplex* (VHS), o vírus *varicella zoster* e o vírus citomegálico também foram associados a IHA,³ geralmente em contexto de imunossupressão ou gravidez, embora

também sejam descritos casos em indivíduos imunocompetentes.^{2,3} No caso do VHS estão presentes lesões cutâneas em 50% dos casos, e a biopsia hepática é útil no diagnóstico. Deve ser iniciado tratamento com aciclovir nos casos suspeitos ou confirmados.²

4. PATOFISIOLOGIA

A IHA ocorre quando a morte celular excede a capacidade de regeneração hepática. Apesar das múltiplas causas possíveis de morte celular, este processo segue normalmente um de dois padrões: necrose ou apoptose. A necrose envolve a depleção de adenosina trifosfato (ATP), que resulta em tumescência e lise celular, com libertação do conteúdo celular e inflamação secundária. A apoptose, pelo contrário, representa uma morte celular programada dependente de ATP, e leva à reabsorção do citoplasma e núcleo, minimizando a resposta inflamatória e a libertação de componentes para o espaço extracelular. Do ponto de vista molecular, a apoptose ocorre como resultado da activação sequencial de uma série de proteases de cisteína-aspartato, denominadas caspases,^{12,14} podendo ser desencadeada por mecanismos extrínsecos ou intrínsecos. Os primeiros envolvem a activação de receptores de morte celular localizados nas membranas celulares, e os segundos envolvem *stress* oxidativo ao nível das mitocôndrias e retículo endoplasmático.¹⁴

Necrose e apoptose foram inicialmente consideradas separadamente, com controvérsia acerca do mecanismo dominante em cada uma das etiologias da IHA. Contudo, existe hoje uma evidência crescente de que necrose e apoptose são frequentemente caminhos alternativos desencadeados pelos mesmos factores, um processo designado por necroapoptose.¹⁴ Um mecanismo comum que leva quer à apoptose, quer à necrose, é a permeabilidade transitória mitocondrial (PTM), embora o mecanismo de lesão mitocondrial varie. Se a PTM causar uma depleção grave de ATP, vai ocorrer necrose.^{8,12,14} Se a ATP for preservada, a libertação de citocromo c vai activar a apoptose.¹⁴

Mecanismos de morte celular na Insuficiência Hepática Aguda

Necrose

Após a depleção de ATP nos hepatócitos ocorre tumescência celular, associada a pequenas protusões da membrana celular designadas vesículas, que resultam da perda do controlo do volume celular e de perturbações do citosqueleto. Posteriormente, dá-se a despolarização mitocondrial, ruptura dos lisossomas, fluxo iónico bidireccional, aceleração da formação de vesículas e da tumescência celular, que culmina com a ruptura da membrana plasmática, quebra dos gradientes eléctricos e osmóticos membranares, libertação de enzimas citoplasmáticas e intermediários metabólicos¹⁴ (nomeadamente: desidrogenase láctica, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e ferritina)⁸ e resposta inflamatória secundária.¹⁴ A glutatona intracelular está diminuída, especialmente na IHA por acetaminofeno. Isto aumenta a susceptibilidade celular para lesão oxidativa e diminui a capacidade de conjugação e destoxificação de algumas substâncias tóxicas. Outros mecanismos de destoxificação estão prejudicados, incluindo os sistemas de transporte de bilirrubina, levando a colestase e a hiperbilirrubinemia conjugada.⁸ A ruptura membranar é o passo crítico, a partir do qual o processo de morte se torna irreversível. Para processos reversíveis, como a isquemia, as células podem recuperar até ao ponto imediatamente antes da ruptura, sendo as protusões da membrana reversíveis pela reoxigenação.¹⁴

Apoptose

A activação da caspase 3 leva, na maioria dos casos, à fase final da apoptose, que se caracteriza por condensação da cromatina, degradação do ácido desoxirribonucleico internucleossomal, diminuição do volume citoplasmático, formação de vesículas na superfície (zeiose) e exposição da fosfatidilserina na membrana plasmática.¹⁴

Os receptores de morte pertencem à superfamília dos receptores do factor de necrose tumoral (TNF)/factor de crescimento neural e são proteínas transmembranares com três

domínios: um domínio extracelular para interacção com o ligando, um domínio transmembranar e um domínio de morte intracelular. Os receptores de morte associados ao fígado incluem o Fas (CD95/Apo-1), o receptor 1 do TNF (TNF-R1), o receptor 1 do ligando indutor da apoptose relacionado com o factor de necrose tumoral (TRAIL-R1/receptor de morte 4 – DR4), o receptor 2 do TRAIL (TRAIL-R2/DR5), o DR3 e o DR6. A interacção dos ligandos (ligando do Fas [Fas-L], TNF e TRAIL) com os respectivos receptores de morte causa a oligomerização e activação do receptor, que desencadeia vias de sinalização intracelular. Os domínios de morte intra-celular interactuam com moléculas adaptadoras, levando à cascata apoptótica. Todas as três classes de receptores iniciam a clivagem da pró-caspase 8 na caspase 8 activa. Com uma activação suficientemente forte, a caspase 8 activa directamente a caspase 3, cuja actividade promove a fase final da morte celular apoptótica.¹⁴

Na via intrínseca, a caspase 8 vai clivar Bid, um membro Bcl2 pró-apoptótico com domínio BH3, numa forma truncada, tBid. O tBid é translocado para a mitocôndria, causando PTM e libertação de efectores mitocondriais da apoptose, como o citocromo c. Este associa-se ao factor pró-apoptótico Apaf-1 (do inglês *Apoptotic Protease Activating Factor 1*) para activar a caspase 9 por proteólise, numa reacção dependente de ATP. A caspase 9 por sua vez activa a caspase 3 e os estadios finais da apoptose.¹⁴

O Bid funciona como um importante transdutor dos receptores de morte nos hepatócitos. A translocação do tBid para a mitocôndria causa a libertação de Bax/Bak da inibição pelo Bcl2 ou Bcl-xL, permitindo a libertação de citocromo c. A expressão de membros anti-apoptóticos da família Bcl2, como Bcl2, Bcl-xL e Mcl-1, é usada pelas células para bloquear a apoptose.¹⁴

- *Via Receptor Fas/Fas-L*

O receptor Fas está expresso nos hepatócitos, predominantemente no complexo de Golgi, com pequenas quantidades na membrana plasmática. Estímulos nóxicos, como ácidos

biliares, estão associados à deslocação do Fas para a membrana plasmática. Na IHA, muitos hepatócitos expressam grandes quantidades de Fas, sendo o Fas-L detectado no infiltrado linfocitário hepático, assim como nos linfócitos periféricos, e o Fas-L sérico solúvel está muito aumentado.¹⁴

Experiências com ratos demonstraram que aqueles que expressavam a proteína Bcl2 eram resistentes à apoptose mediada pelo Fas, e que o factor de crescimento de hepatócitos (HGF) inibe a apoptose hepática induzida pelo Fas, cujo mecanismo parece estar relacionado com a indução do Bcl-xL, aumentando assim as possíveis opções terapêuticas da IHA por apoptose mediada pelo Fas.¹⁴

- *Via TNF- α /TNF-R1*

No fígado normal, a expressão de TNF-R1 é baixa, estando, contudo, aumentada nos hepatócitos, colangiócitos, epitélio sinusoidal e células inflamatórias em várias doenças agudas e crónicas. Depois da ligação do TNF- α ao receptor, liga-se a molécula adaptadora, levando à activação não só da cascata de caspases, mas também à transcrição do factor nuclear kappa B (NF- κ B) e do c-Jun-N-terminal cinase (JNK). O TNF- α partilha muitas características com a via do Fas, incluindo a activação da caspase 8, clivagem do Bid e sinalização mitocondrial com libertação do citocromo c no citoplasma. A complexidade do TNF- α assenta na estimulação de vias de sobrevivência (como o NF- κ B) que são essenciais para a regeneração hepática, para além do seu papel pró-apoptótico. Os hepatócitos normalmente são moderadamente resistentes aos efeitos apoptóticos do TNF- α . A activação do NF- κ B pelo TNF-R1 demonstrou ser importante na protecção dos hepatócitos da apoptose. A inibição da activação do NF- κ B depois de uma hepatectomia parcial resulta, quer na apoptose, quer no bloqueio da regeneração. Parece que o NF- κ B exerce o seu efeito protector contra a apoptose induzida pelo TNF- α pela *downregulation* do JNK e da proteína activadora 1(AP-1). As espécies reactivas de oxigénio induzidas pelo TNF- α inibem as fosfatases

inibidoras de JNK, resultando na activação sustentada do JNK, que leva à libertação do citocromo c e à clivagem da caspase 3.¹⁴

O tratamento anti-oxidante pode prevenir a IHA mediada pelo TNF- α , sem afectar a regeneração hepática. O papel do TNF- α foi demonstrado na patogénese da IHA humana e em murinos e, apesar das vias de sinalização serem semelhantes, o TNF- α mostrou ser um indutor crucial da apoptose marcada no fígado isquémico, enquanto que o Fas-L não é. Em ratos com fígado isquémico, a expressão de TNF- α foi prevenida com tratamento com pentoxifilina.¹⁴

- *Via TRAIL ligando/TRAIL receptor*

Embora a apoptose mediada pelo TRAIL seja um mecanismo bem conhecido, existe pouca evidência de que desempenhe um papel importante na IHA, ao contrário do Fas-L e TNF- α . Isto pode ser devido ao facto dos hepatócitos normais e não infectados, *in vivo* e *in vitro*, se terem demonstrado resistentes à apoptose mediada pelo TRAIL, enquanto que os hepatócitos com infecção vírica crónica, esteatose ou agentes tóxicos podem promover uma *up-regulation* do TRAIL. Esta via permite a morte específica de hepatócitos infectados por vírus, hepatócitos associados a ingestão de álcool, assim como de células tumorais. Contudo, os hepatócitos saudáveis não morrem, podendo ser no futuro uma via possível de abordagem para o tratamento de hepatite vírica ou neoplasias hepatobiliares.¹⁴

Tratamentos potenciais para a Insuficiência Hepática Aguda

Vários inibidores de caspases mostraram-se promissores ao melhorar a sobrevivência de ratos após a indução de IHA. Não foram contudo ainda testados em humanos.¹⁴

A via que parece ser mais susceptível de manipulação é a do *Fas-L/Fas-receptor*, possivelmente devido ao seu papel apoptótico, assim como à sua capacidade de ponte entre as vias intrínseca e extrínseca da apoptose. Um inibidor da caspase 8 atenuou o aumento da actividade da caspase 3 e a fragmentação do DNA em 80 a 90%, em hepatócitos de ratos nos

quais se induziu apoptose pela via do Fas, prevenindo desta forma o dano hepático. Os ratos tratados previamente com Minociclina foram capazes de resistir à apoptose desencadeada pelo Fas, havendo ainda evidência de que a minociclina inibe a libertação de citocromo c e a activação das caspases.¹⁴

Altos níveis de glutathione inibem muitos passos da apoptose na IHA induzida pelo Fas em ratos, o que pode contribuir para o conhecimento dos mecanismos envolvidos no tratamento com N-acetilcisteína na IHA relacionada ou não com o acetaminofeno.¹⁴

Mecanismos de regeneração na Insuficiência Hepática Aguda

Parece haver uma clara distinção entre a origem das células que substituem hepatócitos após uma hepatectomia parcial e os processos de crescimento que se seguem à necrose de células do parênquima, como acontece na IHA. Depois de uma hepatectomia parcial, a massa hepática é restabelecida pela replicação de hepatócitos quiescentes diferenciados, sem activação de células progenitoras, enquanto que na regeneração hepática que se segue à perda de células parenquimatosas induzida por outras toxinas, ocorre replicação e diferenciação de células progenitoras hepáticas (células ovas). As células da medula óssea têm potencial de diferenciação numa linhagem de células hepáticas e podem ser um potencial alvo terapêutico na IHA.¹⁴

Os hepatócitos num fígado normal estão quiescentes (fase G₀) e pouco respondem a mitogénicos, como o factor transformador de crescimento α (TGF- α), factor de crescimento epidérmico e HGF. Contudo, estes mitogénicos podem induzir a replicação a seguir à infusão de TNF- α . As fases precoces da regeneração são marcadas por níveis aumentados no RNA_m hepático e níveis séricos do TNF- α e da interleucina 6 (IL-6). A ligação do TNF- α ao TNF-R1 leva à activação de NF- κ B em células não parenquimatosas (como as células de kupffer), produção de IL-6 e activação do transdutor de sinal e activador da transcrição 3 (STAT3) nos

hepatócitos. Este desloca-se para o núcleo, onde induz a transcrição de muitos genes alvo envolvidos na regeneração. Após o início da regeneração hepática pelas citocinas, que forçam a passagem de hepatócitos quiescentes para o ciclo celular ($G_0 \rightarrow G_1$), a progressão do ciclo celular é dirigida por factores de crescimento. Os níveis séricos de HGF mostraram estar bastante aumentados em adultos e crianças com IHA, particularmente em adultos com IHA induzida por fármacos.¹⁴

As células ovais, representam uma reserva capaz de regenerar colangiócitos e/ou hepatócitos, quando a replicação dos hepatócitos está bloqueada. Os factores de crescimento que estimulam as células ovais são semelhantes aos que estimulam a replicação dos hepatócitos. Por exemplo, ambas as células necessitam de sinalização via TNF- α . Contudo, estas raramente se replicam ao mesmo tempo. A proliferação das células ovais está associada à expressão aumentada de c-KIT, HGF, factor de crescimento dos fibroblastos e TGF- α . Pensa-se que a resposta dos hepatócitos e das células ovais a diferentes citocinas possa contribuir para a proliferação diferencial destas células no crescimento hepático. As células ovais mostraram ser menos sensíveis ao TGF- β , uma citocina inibitória chave para o crescimento dos hepatócitos. Para além disso, o interferão gama, em conjunto com o TNF- α e lipopolissacarídeos, inibe a proliferação dos hepatócitos e em simultâneo estimula a replicação das células ovais.¹⁴

Nos doentes com IHA, é necessária uma perda de 50% dos hepatócitos, associada a uma diminuição significativa da actividade proliferativa dos restantes hepatócitos, para que ocorra a activação em massa das células ovais. Quando se comparam doentes com IHA que sobreviveram com aqueles que morreram ou foram transplantados, verifica-se que os sobreviventes têm significativamente menos perda de hepatócitos, menor activação de células ovais e maior actividade de hepatócitos maduros. Experiências com animais, após uma hepatectomia parcial, demonstraram que a regeneração hepática é um processo consumidor de

fosfato, possivelmente devido à fosforilação proteica, ao rápido *turnover* do fosfato de alta energia intra-celular e à necessidade de síntese aumentada de fosfolípidos. A hipofosfatemia é um achado frequente na IHA, tendo-se verificado num estudo que os baixos níveis de fosfato estão associados a melhor prognóstico, enquanto que a hiperfosfatemia, que reflecte uma regeneração hepatocelular comprometida, é um indicador de mau prognóstico.¹⁴

Um factor importante para a capacidade de regeneração é o local da lesão dentro do fígado. Sangue arterial e sangue portal ricos em oxigénio e nutrientes são fornecidos às células progenitoras hepáticas, hepatócitos ductais e células ovais pelo espaço porta. Uma lesão na zona portal inibe a regeneração, enquanto que uma lesão na zona central, que não afecte a zona portal, permite mais frequentemente uma recuperação espontânea. A zona central é mais susceptível de lesão por isquemia. Outras lesões tóxicas podem diferir do local de actuação devido às diferenças no metabolismo dos hepatócitos centrais relativamente aos hepatócitos portais.⁸

Mecanismos envolvidos nas manifestações clínicas

As manifestações clínicas da IHA, quanto à sua patofisiologia podem ser resumidas essencialmente por 3 mecanismos:¹⁵

- Disfunção hepato-celular que se desenvolve rapidamente, afectando as várias funções hepáticas (nomeadamente: a eliminação da bilirrubina; síntese de proteínas, glicose e factores de coagulação; e regulação do lactato). Uma vez que a síntese de proteínas plasmáticas pára, verifica-se uma diminuição da pressão oncótica capilar, havendo deslocação do líquido intravascular para o espaço intersticial ou intra-peritoneal. Hormonas como a aldosterona não são inactivadas, aumentando a sua concentração sanguínea, e levando à retenção de sódio e água e excreção de potássio pelos rins, e consequentemente a desequilíbrios hidro-electrolíticos.¹⁵

- Alteração do fluxo sanguíneo intra-hepático. A inflamação e degeneração celular no fígado aumentam a resistência ao fluxo sanguíneo, levando a hipertensão portal. Por sua vez, a hipertensão portal causa congestão e ingurgitamento venoso, principalmente nos sistemas renal e gastrointestinal, o que pode levar a varizes esofágicas e hemorragia. Os doentes também podem desenvolver ascite.¹⁵
- Edema cerebral e hipertensão intra-craniana, que são as complicações mais graves da IHA.¹⁵

5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os doentes com IHA podem apresentar múltiplas complicações, nomeadamente encefalopatia hepática (EH), edema cerebral, sépsis, alterações hemodinâmicas, insuficiência renal (IR), coagulopatia, insuficiência respiratória, alterações metabólicas e má-nutrição.¹⁶ Devido à complexidade das complicações, estes devem ser mantidos numa unidade de cuidados intensivos (UCI), em centros com um plano de transplante hepático activo.^{1,12,16} A avaliação destes doentes requer uma equipa multidisciplinar, com a colaboração de hepatologistas, cirurgiões de transplante, médicos e enfermeiros dos cuidados intensivos, nefrologistas, neurocirurgiões e coordenadores de transplante.⁴

Os objectivos gerais para a avaliação destes doentes na UCI são: em primeiro lugar, identificar e remover, se possível, a causa da lesão; em segundo lugar, otimizar as condições para a regeneração hepática; em terceiro lugar, antecipar e prevenir o desenvolvimento de complicações; e finalmente, identificar precocemente os doentes para os quais a regeneração hepática não deverá acontecer, de modo a que se possa otimizar a possibilidade de realização de um transplante hepático bem sucedido.¹

Os avanços na prestação de cuidados a estes doentes reduziram a mortalidade para aproximadamente 33%, sendo esta mortalidade atribuída essencialmente a 3 complicações: edema cerebral, falência multiorgânica e sépsis.⁸

Será abordada de seguida cada uma das possíveis complicações da IHA de uma forma aprofundada.

5.1. Encefalopatia Hepática

EH descreve um conjunto de alterações neuropsiquiátricas, potencialmente reversíveis, em doentes com disfunção hepática, após a exclusão de alterações neurológicas e/ou metabólicas não relacionadas. Este termo implica que a alteração da função cerebral seja devida a alterações metabólicas que ocorrem como consequência da insuficiência hepática. A completa reversibilidade dos sintomas após melhoria da função hepática é uma prova desta relação causal.¹⁷

Os doentes com EH têm, geralmente, uma doença hepática crónica avançada e, como tal, têm muitos estigmas físicos e laboratoriais associados à doença hepática grave. As alterações físicas incluem: perda de massa muscular, icterícia, ascite, eritema palmar, edema, telangiectasias e hálito hepático. Contudo, na IHA algumas destas alterações não estão presentes, uma vez que para que estas se desenvolvam é necessário um longo período de disfunção hepática.¹⁷

Alterações no padrão do sono diurno (insónia e hipersónia) são comuns e, geralmente, precedem sinais neurológicos evidentes. Características neurológicas mais tardias incluem bradicinésia, asterixis, reflexos tendinosos profundos hiperactivos e, menos comumente, postura de descerebração transitória. Défices neurológicos focais, tais como a hemiplegia, também podem estar presentes nalguns doentes.¹⁷

A EH é geralmente classificada em 4 graus, tendo em conta as alterações de consciência, função intelectual e comportamento¹⁷ (ver quadro I). Os doentes que desenvolvem EH grau III ou IV devem ser entubados e ventilados, devendo proceder-se previamente à sedação do doente.^{1,8,18} Os objectivos da monitorização dos doentes ventilados com EH grau III ou IV estão referidos no quadro II.

EH é a maior complicação da IHA, embora o mecanismo preciso seja ainda pouco claro. A teoria mais aceite está relacionada com a produção aumentada de amónia a partir de substâncias nitrogenadas dentro do intestino (ver mais à frente na patofisiologia do edema cerebral).¹⁶

Tratamento da Encefalopatia Hepática:

O tratamento pode consistir na diminuição da produção e absorção de produtos nitrogenados, usando por exemplo a lactulose. Contudo, o seu uso na IHA é ainda controverso,¹⁶ não estando provado que esta aumente a sobrevida destes doentes.³ Porém, se a lactulose for usada nos doentes com encefalopatia avançada, esta só deve ser administrada oralmente após entubação traqueal prévia ou entubação nasogástrica,¹⁶ uma vez que o risco de aspiração aumenta à medida que a EH progride.³

5.2. Edema Cerebral

Os doentes com IHA desenvolvem, caracteristicamente, hipotensão arterial, que resulta de uma vasodilatação arteriolar sistémica extensa. Também o desenvolvimento de edema cerebral é uma complicação frequente e grave nos doentes com IHA, e é caracterizada por um aumento do fluxo sanguíneo cerebral e aumento da pressão intracraniana.¹⁹ Os mecanismos moleculares e patofisiológicos das complicações cerebrais ainda não estão completamente esclarecidos, embora seja mais provavelmente um mecanismo multifactorial.

Sabe-se que a amónia desempenha um papel central e que a inflamação sistémica acelera a progressão da disfunção cerebral.^{19,20} Mecanismos vasogénicos e citotóxicos estão envolvidos. O edema cerebral vasogénico ocorre como resultado de alterações da permeabilidade da Barreira Hemato-Encefálica (BHE), permitindo o acesso descontrolado de componentes do plasma e água para o compartimento celular extra-celular. O edema citotóxico é uma consequência de alterações da osmorregulação celular cerebral, levando a um aumento da água celular.²¹

A ocorrência de edema cerebral e hipertensão intra-craniana (HIC) está relacionada com a gravidade da EH. O edema cerebral é raramente observado nos doentes com EH grau I ou II. O risco de edema aumenta para 25 a 35% na EH grau III, e para 65 a 75% na EH grau IV.²

Trata-se de uma complicação específica da IHA, não ocorrendo na doença hepática crónica. Embora em ambas ocorram alterações do nível de consciência, o edema cerebral que ameaça a vida só surge na IHA,^{6,8,20,22} uma vez que na doença crónica os astrócitos têm tempo para se adaptarem aos níveis aumentados de amónia.²²

Patofisiologia do Edema Cerebral:

- *Metabolismo da amónia*

A amónia é um composto hidrossolúvel que em condições fisiológicas (pH 7.40 e temperatura 37°C) está, em mais de 97% do total das suas moléculas, sob a forma do protão NH_4^+ .¹⁹

A amónia sanguínea resulta essencialmente do metabolismo da glutamina ao nível do epitélio intestinal, da actividade da urease na flora intestinal, da produção renal¹⁹ e pancreática.²² Esta amónia vai ser posteriormente excretada pelos rins, usada na síntese de glutamina nos músculos esqueléticos¹⁹ e mais importante, vai ser usada na produção de ureia

a nível hepático.^{17,19} Numa insuficiência hepática, os níveis de amónia sanguínea estão aumentados. Em condições normais os rins e o músculo esquelético são capazes de excretar e metabolizar a amónia, respectivamente, mantendo-a em níveis estáveis. Estes processos são, contudo, rapidamente excedidos na IHA, favorecendo o aumento da amónia sanguínea, e a sua acumulação a nível cerebral, contribuindo para a encefalopatia hepática.²⁰ Níveis de amónia iguais ou superiores a 200 mmol/L são preditivos de complicações cerebrais.^{3,20,22} Outros parâmetros preditivos são a disfunção renal, necessidade de vasopressores,^{1,20} resposta inflamatória e hiponatremia.²⁰

- *Transporte da amónia através da BHE*

O transporte da amónia através da BHE é uma combinação de difusão passiva e transporte através de canais iónicos.^{19,22} Os canais de potássio poderão ser um dos canais envolvidos no transporte, pelas semelhanças químicas (em termos de tamanho iónico e coeficientes de difusão), não tendo ainda, contudo, sido identificados canais específicos para a amónia na BHE.¹⁹

A taxa de metabolismo cerebral e captação de amónia estão aumentadas na IHA.¹⁹

- *Modulação da neurotransmissão*

A amónia interfere com múltiplos sistemas neurotransmissores, mais especificamente na activação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) glutamatérgicos excitatórios e na modulação de receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) por neuroesteróides, embora alterações na transmissão serotoninérgica e dopaminérgica também tenham sido descritas. Ao facilitar a libertação de glutamato pelos astrócitos leva a uma superestimulação dos receptores NMDA, com a amónia induzindo a neuromodulação, neurodegenerescência e por fim a apoptose neuronal. Este processo é maioritariamente mediado por altos níveis intra-celulares de cálcio, levando a uma actividade reduzida na via do óxido nítrico-GMP cíclico neuronal.¹⁹

- *Alterações metabólicas devido à desintoxicação da amónia*

A desintoxicação cerebral de amónia resulta da incorporação de amónia na síntese de aminoácidos, predominantemente de glutamina, atenuando os efeitos neurotóxicos directos por um lado, mas levando a desequilíbrios metabólicos pela depleção de substrato por outro. A amónia, depois de atravessar a BHE, vai ser usada pela glutamina sintetase (encontrada maioritariamente nos astrócitos) na conversão de glutamato em glutamina. A depleção de glutamato é em parte prevenida pela transaminação do α -cetogluturato em glutamato, levando por sua vez à depleção de substrato no ciclo do ácido tricarboxílico (ATC). A amónia tem ainda a capacidade de inibir enzimas como a piruvato desidrogenase e a α -cetogluturato desidrogenase. Esta inibição vai abrandar todo o metabolismo oxidativo e levar à depleção de compostos de fosfato ricos em energia (ATP e GTP) e à acumulação de lactato.¹⁹ A amónia parece também estimular directamente a desidrogenase do lactato, com produção de lactato, e pode ainda ser convertida a alanina, pela alanina aminotransferase.²² O suprimento de intermediários do ciclo do ATC pode, em certa medida, ser restaurado pela anaplerose.¹⁹

A toxicidade da amónia no metabolismo oxidativo consiste então na acumulação de lactato, redução da actividade do ciclo do ATC, produção menos eficiente de compostos de fosfato ricos em energia, proteólise e balanço de nitrogénio negativo no cérebro.¹⁹

- *Disfunção astrocitária*

A tumescência dos astrócitos é uma característica proeminente da encefalopatia na IHA. A quantidade de glutamina, como já referido, aumenta drasticamente, e para além de reflectir a quantidade de amónia desintoxicada, também tem uma actividade fisiológica, afectando principalmente os astrócitos.¹⁹ Esta actividade deverá resultar do efeito osmótico da glutamina acumulada a nível intra-celular e consequentemente do edema celular associado,^{6,19} assim como (hipótese mais recente), de uma acção comparável ao “cavalo de Tróia”, ao libertar a amónia depois de entrar na mitocôndria, pela acção da glutaminase. Embora a

glutaminase esteja predominantemente presente nos neurónios, a hipótese do “cavalo de Tróia” foi pelo menos claramente demonstrada em culturas de astrócitos. Na mitocôndria a amónia induz *stress* oxidativo e nitrosativo pela formação de radicais livres, que por sua vez levam ao processo apoptótico designado por PTM. Foi demonstrado que este processo, em cultura de astócitos, estava associado ao aumento do volume celular.^{19,20} As aquoporinas também parecem desempenhar um papel importante na tumescência celular, sendo a aquaporina 4 *up-regulated* pela IL-1 e amónia.²⁰

- *Alterações no fluxo sanguíneo cerebral (FSC)*

O FSC é geralmente independente de variações da pressão sanguínea sistémica, através de mecanismos de auto-regulação. Da mesma forma, a entrega de oxigénio e de glicose para o metabolismo neuronal é localmente regulada para satisfazer as necessidades metabólicas, através de variações regionais do FSC. Esta homeostasia está alterada na EH.¹⁹ Tipicamente, no curso da EH, ocorre inicialmente uma redução do FSC acoplada a redução da taxa metabólica cerebral. Contudo, nos casos graves, à medida que a EH progride, vai havendo vasodilatação cerebral gradual, devido à perda de auto-regulação cerebral, resultando em FSC aumentado e edema.^{1,22} Na fase pré-terminal, a HIC reduz a pressão de perfusão cerebral que, por sua vez, vai agravar as alterações no metabolismo oxidativo e levar finalmente à herniação cerebral e morte.^{1,19,22} Os mediadores específicos envolvidos no aumento do FSC e HIC ainda não foram identificados, mas os mecanismos estão provavelmente relacionados com os esforços para suportar a glicólise acelerada e a vasodilatação inflamatória. Um potencial mediador da vasodilatação durante a crise metabólica é a adenosina, que está acumulada com a diminuição da síntese de ATP.¹⁹

- *Mediadores pró-inflamatórios*

A perda de hepatócitos leva a uma síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS) com falência multi-orgânica e posteriormente morte.²² O SRIS está relacionado com a

progressão da EH na IHA.^{19,20} Segundo Schmidt e Larsen, a combinação de níveis profundos de EH e de marcadores do SRIS está associada a uma mortalidade de 63%, enquanto que a encefalopatia, por si só, está associada a uma mortalidade de apenas 23%.²⁰ Os mediadores inflamatórios sistémicos normalmente não são capazes de atravessar a BHE, devido ao seu tamanho molecular. Estes podem, contudo, modular as junções apertadas do endotélio da BHE ou iniciar respostas inflamatórias endoteliais. Para além disso, verifica-se uma produção de mediadores pró-inflamatórios (TNF α , IL-6 e IL-1 β) no cérebro na IHA durante HIC incontrolável,¹⁹ parecendo o TNF ser particularmente importante.²⁰ A resposta inflamatória está envolvida, quer na vasodilatação, quer no *stress* oxidativo e nitrosativo, que potencialmente reforça os efeitos citotóxicos e agrava a crise metabólica.¹⁹

Características Clínicas

Os sinais clássicos da HIC incluem hipertensão sistémica, bradicardia e respiração irregular (tríade de Cushing).^{2,16} As manifestações neurológicas podem incluir tónus muscular aumentado, hiperreflexia, respostas pupilares alteradas,¹⁶ convulsões²² e postura de descerebração. No entanto, numa fase precoce estes sinais podem estar ausentes.¹⁶

Monitorização da Pressão Intra-Craniana

Apesar da falta de evidência de que o tratamento da HIC melhore a sobrevida de doentes com IHA, a maioria dos centros prefere monitorizar os doentes com encefalopatia grau III ou IV, especialmente os doentes à espera de transplante hepático.^{6,8,22} Uma vez que os doentes com concentrações de amónia superiores a 200 mmol/L poderão sofrer mais facilmente de herniação cerebral,^{3,22} seria prudente monitorizar a pressão cerebral de doentes com concentração de amónia superior a 150 mmol/L.^{6,22}

Quatro tipos de cateteres podem ser usados para medir a HIC: epidural, subdural, parenquimatoso e intraventricular.^{16,22} As principais complicações são a infecção e a hemorragia.¹⁶ Os dispositivos epidurais têm menor taxa de complicações (3,8%) do que os subdurais (20%) ou parenquimatosos (22%).^{16,22} O cateter intraventricular é tanto diagnóstico quanto terapêutico, permitindo a drenagem do fluido cerebrospinal. Os dispositivos epidurais são os mais seguros, sendo também os menos precisos.^{8,22} Apesar de associados a risco hemorrágico em doentes com IHA, o uso do factor VII recombinante activado (rFVIIa) antes do procedimento parece minimizar o risco.^{2,8,22} A correcção da coagulopatia deve ser continuada por aproximadamente 48 horas após a inserção dos cateteres,⁸ sendo recomendada uma dose de 40 µg/kg de rFVIIa.²²

Três parâmetros devem ser avaliados durante a monitorização intra-craniana: pressão intra-craniana (PIC), pressão de perfusão cerebral (PPC) e consumo de oxigénio cerebral.¹⁶

Existem também métodos não invasivos que permitem uma monitorização neurológica, nomeadamente: espectroscopia de infravermelhos próximos do visível,¹ *doppler* transcraniano (mede a velocidade do fluxo sistólico na artéria cerebral média, sendo a velocidade sistólica normal inferior a 120 cm/segundo), electroencefalografia contínua (que permite detectar actividade convulsiva subclínica),²² oximetria venosa jugular (altos níveis de saturação de oxigénio no bolbo da jugular podem indicar hiperemia cerebral e baixos níveis podem indicar uma isquemia relativa),¹ tomografia computadorizada, ressonância magnética e PET *scan*.¹⁸

Tratamento do Edema Cerebral:

A PIC normal é de 5 a 10 mmHg, tornando-se a HIC clinicamente relevante acima dos 20 mmHg.²¹ Os objectivos do tratamento são manter a PIC abaixo de 20 mmHg e PPC acima de 50 mmHg.^{2,6,16}

- *Medidas gerais*

Os doentes devem ser mantidos num ambiente calmo para evitar que a estimulação sensorial possa aumentar a PIC.^{8,15,16,22}

A hiper-hidratação pode elevar a PIC e, como tal, os fluidos devem ser cuidadosamente administrados.¹⁶

A cabeça do doente deve ser posicionada no leito a 30° para melhorar o fluxo venoso jugular e otimizar a PPC.^{1,8,16,22} Contudo, a elevação da cama também pode reduzir a perfusão cerebral, devendo os doentes permanecer na posição de supina se a PPC cair para valores inferiores a 50 mmHg com a elevação da cama.¹⁶

Tosse, febre, convulsões, hipertensão arterial, aspiração endotraqueal,²² colocação de sonda naso-gástrica,¹⁶ que estão associados a elevação da PIC, devem ser tratados/evitados.²²

Quando a PIC se mantém elevada, apesar destas medidas, torna-se necessário outro tipo de abordagens.¹⁶ Os tratamentos para HIC na IHA baixam a PIC essencialmente por dois mecanismos: o manitol e solução hipertónica actuam predominantemente por efeitos osmóticos, enquanto que a indometacina, hipotermia e hiperventilação parecem diminuir o FSC.¹

- *Manitol*

O uso do manitol nestes doentes é baseado no princípio de que este aumenta a osmolalidade dos capilares cerebrais,^{12,22} resultando em movimentação de água, de acordo com a lei de Starling.²² A osmolalidade deve ser medida de modo a que esta não ultrapasse os 320 mOsm/L.^{2,8,22} Existem, contudo, alguns problemas com o uso do manitol, particularmente nos doentes com insuficiência renal, porque a administração repetida resulta num aumento da osmolalidade e conseqüentemente perda de eficácia.²² Na insuficiência renal, doses repetidas de manitol podem ser dadas se o fluido for removido por hemofiltração, o que por si só já reduz a PIC.^{8,16,22}

- *Solução hipertónica*

A indução de hipernatremia tem o potencial de diminuir o influxo de água ao cérebro e, como tal, reduzir o edema cerebral¹⁶. O objectivo é manter uma concentração de sódio entre 145 e 155 mEq/L em doentes com IHA e EH grave. Contudo, ainda só um estudo foi realizado, não tendo sido possível determinar se estas alterações se associam a benefícios clínicos.^{2,8,16,22} Também mais estudos são necessários para avaliar a segurança, uma vez que a solução hipertónica parece estar associada a pequenas hemorragias, trombozes venosas, retracção do volume cerebral, desmielinização da protuberância e agravamento da coagulopatia.¹²

- *Hipotermia*

Uma hipotermia moderada (32-33°C) reduz a PIC e melhora a PPC na IHA. O mecanismo consiste na redução do metabolismo da amónia cerebral, diminuição do FSC, restituição da auto-regulação cerebral e redução da resposta inflamatória.^{8,12,20} Há ainda uma diminuição a nível cerebral de lactato, alanina e N-acetilaspártato,²² e a amónia arterial também diminui, assim como a sua captação cerebral.²⁰ A hipotermia foi ainda associada a uma melhoria significativa da hemodinâmica cardiovascular, manifestada pelo aumento da pressão arterial média e resistência vascular sistémica, com diminuição da necessidade de inotrópicos.^{8,12,16,22} Há, portanto, uma melhoria do estado hiperdinâmico generalizado (cardiovascular, metabólico e imunológico).²⁰ Em teoria, a hipotermia pode aumentar o risco de hemorragia e infecção, que devem ser cuidadosamente monitorizadas e tratadas.^{2,8,12} Outros efeitos adversos possíveis são: arritmias, distúrbios electrolíticos, hiperglicemia, alteração do metabolismo de fármacos⁸ e comprometimento da regeneração hepática.¹ Os estudos são reduzidos, existindo ainda dúvidas acerca da população alvo, momento, grau e duração ideais para o tratamento, assim como sobre as técnicas de reaquecimento.^{8,15} O uso de

hipotermia em doentes com IHA e HIC não controlada é, contudo, promissor, sobretudo como uma ponte para o transplante hepático ortotópico.^{12,22}

- *Hiperventilação*

O uso de hiperventilação para diminuir a PIC é controverso. Parece ter um papel a curto-prazo, reduzindo o FSC em 2 a 3% por cada 1mmHg reduzido de pCO₂.²² A hiperventilação, reduzindo a PaCO₂ a 25-30mmHg, diminui a PIC por vasoconstrição, diminuindo o FSC.² A indução de hipocapnia pela hiperventilação parece restaurar a auto-regulação vascular cerebral em alguns doentes com IHA.^{2,22} Contudo, nem todos os doentes respondem ao CO₂ e o efeito pode diminuir após 48h,²² sendo que em alguns doentes houve mesmo agravamento da isquemia cerebral.¹⁶ A hiperventilação não é, portanto, recomendada como tratamento de rotina.²

- *Indometacina*

A indometacina induz vasoconstrição cerebral, diminuindo a PIC,^{12,16,22} através de alterações no pH extra-celular, inibição da ciclooxigenase endotelial e redução da temperatura cerebral. Contudo, a indometacina pode ser nefrotóxica,^{12,22} causar alterações plaquetárias e induzir isquemia intestinal e hemorragia gastrointestinal em doentes com coagulopatia, não podendo ainda ser recomendado o seu uso na IHA sem que mais estudos sejam desenvolvidos.²²

- *Coma por barbitúricos*

O tiopental ou pentobarbital foram usados com sucesso em doentes refractários a outras modalidades de tratamento, para reduzir o metabolismo cerebral.⁸ Estes provocam vasoconstrição cerebral, possivelmente pela inibição da sintase de NO. Os efeitos adversos incluem depressão cardíaca e hipotensão.^{2,22}

- *Sedação e analgesia*

Uma vez que a agitação e a dor podem exacerbar a HIC, a analgesia e a sedação podem ser necessárias, sobretudo antes de manobras invasivas, tais como: a intubação traqueal ou a colocação de cateteres para a monitorização da PIC.⁸ A sedação pode ainda diminuir a taxa metabólica cerebral e o consumo cerebral de oxigénio.¹⁸

Não existem, ainda, dados suficientes para sugerir o fármaco mais indicado. Geralmente são preferidos os fármacos de curta-duração, embora todos atrasem o metabolismo.⁸ O tempo de recuperação do propofol tende a ser mais curto do que o das benzodiazepinas, e pode permitir a realização de testes neurológicos de forma mais fiável após a retirada do fármaco.^{8,22} O propofol tem ainda o benefício de diminuir o FSC, a PIC e a taxa metabólica cerebral,^{1,22} potenciar a inibição gabaminérgica e inibir os receptores NMDA do glutamato e canais de cálcio dependentes de voltagem e prevenir a peroxidação lipídica.²² O propofol pode também ser eficaz na prevenção de convulsões.¹⁸ Para o tratamento da dor, o fentanil deve ser o agente de primeira escolha. A morfina e a meperidina não são recomendadas devido aos metabolitos activos.⁸

- *Futuro*

O tratamento do edema cerebral poderá sofrer uma mudança nos próximos anos, passando-se de intervenções tardias para controlar a HIC, como o manitol, a indometacina e a hiperventilação, para uma estratégia mais profiláctica, que poderá vir a incluir um tratamento para diminuir os níveis de amónia (substituição de aminoácidos por L-ornitina, L-aspartato ou remoção extra-corporal de amónia), neuroprotecção contra a excitotoxicidade (aumento das concentrações de GMPc com inibidores da fosfodiesterase, como o sildenafil), modulação da resposta inflamatória (inibição da COX ou TNF α , ou através de hipotermia), redução do *stress* oxidativo e nitrosativo (com antioxidantes, como a N-aceticisteína ou vitamina E), melhorar as condições para o metabolismo oxidativo (induzindo hipotermia ou inibindo a

PTM, através da ciclosporina A) ou protegendo a auto-regulação do FSC (através da inibição da COX ou antagonistas do receptor da adenosina).¹⁹

5.3. Convulsões

Os doentes com IHA podem desenvolver convulsões subclínicas devido ao excesso de glutamato no Sistema Nervoso Central.^{3,23} As convulsões podem agravar o edema e a HIC, mas podem também ser uma manifestação inicial da HIC.⁸ Existe pelo menos um estudo que demonstra a eficácia da fenitoína na prevenção de convulsões, embora um estudo recente não tenha demonstrado benefícios.^{2,8,16} Actualmente, não é recomendada a profilaxia para convulsões,^{2,8,16,23} mas uma monitorização contínua através de electroencefalografia pode ser útil em doentes com alto risco de convulsões.⁸

5.4. Infecção e Sépsis

A infecção permanece como uma das principais causas de morte nos doentes com IHA e precipita muitas vezes uma falência multi-orgânica,⁶ a principal causa de morte destes doentes.^{6,11} Estes têm um risco aumentado de infecção devido a vários distúrbios imunológicos, nomeadamente: disfunção de leucócitos, diminuição da produção de complemento e diminuição da depuração de citocinas e toxinas derivadas do intestino pelas células de Kupffer.¹⁸ Pode ser difícil diagnosticar uma infecção, uma vez que os sinais clínicos podem estar ausentes,¹ podendo os únicos indícios de infecção subjacente ser o agravamento da EH ou da função renal.¹⁶ Os locais mais comuns de infecção bacteriana são o tracto respiratório (47%), sangue (26%) e tracto urinário (23%).³ Os microrganismos mais frequentemente identificados são cocos gram positivos (*Staphylococcus sp*, *Streptococcus sp*), bacilos gram negativos (*Escherichia Coli*) e *Candida sp*.^{3,8} As infecções bacterianas estão

associadas a uma mortalidade de 10 a 37% e as infecções fúngicas estão presentes em mais de 32% dos doentes.³

À admissão, o doente deve realizar vários exames, nomeadamente: radiografia torácica, hemograma, bioquímica (função renal, função hepática, enzimas musculares, ionograma e sedimento urinário) e estudo da coagulação. Devem ser obtidas, regularmente, hemoculturas e uroculturas. Os doentes ventilados devem ainda realizar exames directo e cultural da expectoração. Estas culturas e a vigilância radiográfica devem continuar a cada 48 a 72 horas, ou sempre que se verifique um agravamento clínico.⁸

A infecção tem grande importância prognóstica. Esta inibe a regeneração hepática e está associada à progressão da EH, à redução das taxas de transplantes bem sucedidos e ao aumento da morbi-mortalidade. Consequentemente, a prevenção e/ou tratamento efectivo da infecção é de grande importância.¹ Contudo, o uso profiláctico de antibióticos é controverso. Estudos demonstram uma diminuição da incidência de infecções, mas não uma melhoria da sobrevida.^{2,3,6,18} O uso empírico de antibióticos é recomendado quando: as culturas são positivas,^{8,24} a encefalopatia é rapidamente progressiva,^{8,16} existe uma instabilidade hemodinâmica com hipotensão refractária^{8,16,24} ou SRIS.^{6,11,16,24} A terapêutica antifúngica justifica-se nos doentes com antibioterapia prévia ou com insuficiência renal.⁸ Em muitos centros, também se administram profilacticamente antibacterianos e antifúngicos nos doentes com IHA à espera de transplante, uma vez que uma infecção no pós-transplante, após imunossupressão, pode ter graves consequências.⁶

A antibioterapia escolhida deve abranger um largo espectro de gram positivos e negativos. Geralmente recomenda-se uma cefalosporina de 3ª geração. Após o resultado das culturas, a antibioterapia pode ser corrigida se necessário.⁸ Os aminoglicosídeos devem ser evitados devido à sua nefrotoxicidade.^{8,16}

A descontaminação intestinal selectiva pode diminuir o risco de infecção pelos gram negativos.¹⁶ Contudo, ainda não existem dados suficientes para a recomendação do seu uso.^{16,18}

5.5. Alterações Hemodinâmicas

Os doentes com IHA desenvolvem uma síndrome caracterizada por baixa resistência vascular pulmonar e sistémica e subsequente elevação do débito cardíaco e taxa metabólica,³ o que pode mimetizar um choque séptico.⁸ Estas alterações resultam essencialmente da circulação de endotoxinas e TNF.³ A diminuição do volume intra-vascular e hipotensão podem ser também explicadas pela diminuição da ingestão oral, em consequência do estado mental alterado, transudação de líquido para o espaço extra-vascular e eventual hemorragia gastrointestinal.² A depleção de volume intravascular contribui para a diminuição da perfusão tecidual com diminuição da utilização de oxigénio, levando a uma hiperlactatemia pelo metabolismo anaeróbico aumentado e baixa depuração de lactato.¹⁸ O colapso cardiovascular associado à hipoperfusão de órgãos pode ser crucial para a progressão para uma falência multiorgânica.¹

A maioria dos doentes necessita inicialmente de fluidoterapia.² Contudo, é fundamental verificar se o doente está euvolémico, para evitar uma administração excessiva de líquidos, que pode exacerbar o edema cerebral, causar congestão pulmonar e acelerar a formação de ascite. Pode ser necessária uma monitorização da pressão central ou estimar indirectamente a volemia através da medição do volume diastólico final por ecocardiografia.⁸ Prefere-se a fluidoterapia com colóide (como a albumina), ao invés de cristalóides, e todas as soluções devem conter dextrose para manter a euglicemia. Uma fluidoterapia adequada e o tratamento de uma eventual infecção ou sépsis podem ajudar a corrigir a hipotensão. Contudo, podem também ser necessários agentes inotrópicos ou vasopressores, no caso de uma

hipotensão sistémica significativa, para manter a pressão arterial média em pelo menos 50 – 60 mmHg.² Ainda não se conhecem muito bem os riscos e benefícios destes agentes nos doentes com IHA, mas os dados actuais sugerem que a noradrenalina deve ser a primeira escolha,^{1,8} estando esta também associada a aumentos consistentes e previsíveis da PPC.⁸ Nos doentes com hipotensão refractária aos vasopressores, novos agentes como a terlepressina e vasopressina podem ser usados.^{1,2,8} Contudo, os dados actuais são ainda controversos.^{2,8} O uso de prostaglandinas e de N-acetil-cisteína (NAC) também podem melhorar a hemodinâmica, mas ainda não existem evidências suficientes.²

A constatação de que a hemodinâmica e a HIC tendem a melhorar após a remoção do fígado nativo durante a transplantação, está na base da sugestão da realização de hepatectomia como um meio de último recurso para melhorar a disfunção circulatória destes doentes. É, contudo, ainda precoce a recomendação da hepatectomia como forma de controlo hemodinâmico.²

A IHA é frequentemente acompanhada por ligeira insuficiência adrenal. O teste curto de Synacthen deve ser realizado nos doentes que necessitam de agentes vasopressores^{1,18} ou de grandes volumes de fluidoterapia.¹ Aqueles que apresentam uma resposta subnormal podem beneficiar da administração de 200-300 mg/dia de hidrocortisona durante 7 a 10 dias.¹⁸

Estes doentes podem ainda apresentar lesão miocárdica subclínica, evidenciada por níveis aumentados de troponina I, que está associada a morbilidade e mortalidade aumentadas.¹⁸

5.6. Insuficiência Renal

A IR está presente em 50 a 70% dos doentes com IHA.³ Tem uma etiologia multifactorial, incluindo a isquemia devido à hipovolemia e hipotensão, que podem causar

necrose tubular aguda; síndrome hepatorenal; ou toxicidade directa induzida por fármacos^{2,8,18} ou produtos de contraste.⁸

É necessária uma reposição volémica e tratamento da hipotensão para atingir uma pressão de perfusão renal adequada.¹⁸ Deve evitar-se o uso de agentes nefrotóxicos, nomeadamente aminoglicosídeos e anti-inflamatórios não esteróides. Os meios de contraste estão também associados a nefrotoxicidade e devem ser administrados com precaução. Um tratamento prévio com NAC antes da administração de contraste pode ser benéfico, mas o seu uso é ainda controverso.²

Nos doentes com agravamento da função renal ou acidemia, a terapêutica de substituição renal deve ser iniciada precocemente para evitar uma sobrecarga de volume e ajudar no controlo do equilíbrio ácido-base e hidro-electrolítico.⁸ A hemofiltração veno-venosa contínua (HVVC) é preferida à hemodiálise padrão (intermitente),^{8,10} pois está associada a uma maior estabilidade metabólica e hemodinâmica e é melhor tolerada pelos doentes com risco de edema cerebral e HIC.¹ Se o doente realizar transplante hepático, a HVVC pode ser continuada intra e perioperatoriamente, se necessário.⁸ A HVVC também pode ser usada para diminuir a amónia sanguínea^{1,18} e controlar a temperatura do doente (usando fluidos de arrefecimento), permitindo assim travar a progressão da doença e reduzir o risco de EH e HIC.¹

5.7. Coagulopatia

Apesar dos graves distúrbios da coagulação, e do tempo de pró-trombina (PT)/INR anormais fazerem parte da definição de IHA,⁶ as hemorragias espontâneas clinicamente significativas são relativamente incomuns.^{6,8} Há uma diminuição da produção de factores de coagulação, podendo também ocorrer um consumo de factores de coagulação e plaquetas,²

sendo frequente haver valores de plaquetas inferiores a $100000/\text{mm}^3$.^{2,3} A patogênese da trombocitopenia nestes doentes permanece por esclarecer.¹¹

Os doentes com IHA têm, geralmente, uma pressão portal próxima do normal, ao contrário dos doentes com cirrose, e as hemorragias ocorrem geralmente em lesões superficiais da mucosa (mais frequentemente erosões gástricas) e não em varizes.⁶ A supressão da secreção de ácido gástrico pela administração de antagonistas dos receptores H_2 da histamina (cimetidina) diminui o risco de hemorragia da mucosa gástrica^{6,11} e, como tal, a necessidade de transfusão,⁶ devendo o sucralfato ser usado nos doentes intolerantes a esses fármacos. Os inibidores da bomba de prótons também podem ser efectivos, mas foram menos estudados.¹⁶ Apesar da frequência da HIC, a hemorragia intracraniana espontânea é extremamente rara (<1%) na ausência de inserção de cateter intra-craniano.⁶

Na ausência de hemorragia não é necessário corrigir a coagulopatia com plasma fresco (PF), excepto quando se planeia um procedimento invasivo² (nomeadamente: biopsia hepática transjugular, colocação de cateter venoso central ou cateter para monitorização da PIC)⁶ ou perante uma coagulopatia grave (INR > 7). Para além dos riscos associados com a transfusão de produtos sanguíneos, o uso de suplementação de plasma limita o valor dos parâmetros de coagulação como marcadores de prognóstico, podendo também levar a sobrecarga de volume que pode exacerbar a HIC,² não estando provado que esta possa alterar o risco de uma hemorragia significativa ou a necessidade de uma futura transfusão.⁸ Embora não existam dados que suportem a correcção profiláctica antes da realização de procedimentos invasivos, a sua prática é praticamente universal. O rFVIIa tem sido usado antes da colocação de cateteres intra-cranianos, como já foi referido. Doses moderadas de rFVIIa melhoram drasticamente o PT/INR e diminuem o risco de sobrecarga de volume, em comparação com a administração de PF isolado. Contudo, PF deve também ser administrado antes do rFVIIa para repor outros

factores em falta. Um crioprecipitado deve ser administrado antes do rFVIIa e PF nos doentes com hipofibrinogenemia significativa (< 100 mg/dL).⁶

Poucos dados existem relativamente ao tratamento da trombocitopenia nos doentes com IHA. Tal como com o PF, também a reposição de plaquetas não está indicada na ausência de hemorragia activa.⁶ O limiar para a realização de transfusão de plaquetas não está bem definido, embora a concentração de 50000 plaquetas/mm³ tenha sido sugerida como um limiar aceitável antes de um procedimento invasivo.^{2,6,8} Também aqui a hipofibrinogenemia deve ser corrigida antes de procedimentos invasivos, embora não existam dados que suportem o seu uso profiláctico, uma vez que uma hipofibrinogenemia grave pode reflectir uma coagulação intravascular disseminada e hiperfibrinólise, que é uma complicação relativamente comum e que afecta negativamente o prognóstico.⁶

Uma vez que a vitamina K contribui para a coagulopatia em mais de 25% dos doentes, é recomendada a administração empírica de 10mg de vitamina K intravenosa.^{6,8}

5.8. Insuficiência respiratória

Uma proporção significativa de doentes com IHA desenvolve complicações que levam à deterioração das trocas gasosas a nível alveolar. Os problemas respiratórios devem-se essencialmente a: derrame pleural; atelectasias; baixa complacência do sistema respiratório, devido a uma pressão intra-abdominal aumentada; ou a edema da parede torácica.¹⁸ A Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda/Lesão Pulmonar Aguda está presente em mais de 40% dos doentes com IHA e contribui para a morbilidade e mortalidade.³

A hipoxemia é uma complicação temida da IHA e a necessidade de uma FiO₂ aumentada, leva muitas vezes à exclusão do doente da lista de transplante.¹⁸

A indicação mais frequente para suporte respiratório invasivo na IHA não é, contudo, a hipoxemia,¹⁸ mas sim a protecção da via aérea após o desenvolvimento de uma EH grave

(III ou IV).¹ Para além de prevenir a aspiração, a ventilação mecânica e sedação podem ajudar no controlo da agitação.⁸ A normocapnia é geralmente alcançada, apesar do uso de volumes correntes reduzidos (6-8mL/kg), evitando-se desta forma volumes correntes elevados, e protegendo-se os pulmões de eventuais lesões induzidas pelo ventilador.¹⁸

Deve usar-se com precaução a pressão expiratória final positiva (PEEP), uma vez que esta pode agravar o edema cerebral.^{1,8,16} Níveis moderados de PEEP são, contudo, geralmente bem tolerados e não levam a um aumento significativo da PIC.¹⁸

Os doentes que estão a recuperar da IHA necessitam geralmente de um suporte ventilatório prolongado, devido à EH persistente e ao atraso da depuração dos agentes sedativos.¹ O desmame da ventilação mecânica controlada pode ser facilitado por uma traqueostomia.¹⁸ Esta é geralmente bem tolerada,^{1,18} mesmo na presença de coagulopatia grave,¹⁸ e sobretudo se a sua inserção for atrasada até que o risco de HIC seja mínimo e as elevações da pCO₂ associadas a este procedimento sejam melhor toleradas.¹

5.9. Alterações Metabólicas e Má-Nutrição

As alterações ácido-base e electrolíticas e a hipoglicemia são alterações metabólicas comuns nestes doentes.¹⁶

Entre as alterações ácido-base, a alcalose respiratória é a mais frequente nos estadios precoces da IHA. À medida que a IHA progride, os doentes desenvolvem tipicamente alterações mistas,¹⁶ verificando-se uma alcalose respiratória primária, seguida de acidose láctica.^{3,16} Devem tratar-se inicialmente as causas subjacentes,^{2,16} nomeadamente infecção e hipoperfusão tecidular,¹⁶ para um melhor controlo do equilíbrio ácido base.^{2,16}

As alterações electrolíticas mais comuns são: a hipocalemia, hiponatremia e hipofosfatemia.¹⁶

A hipocalemia resulta de vários factores, entre os quais da administração de diuréticos e do tónus simpático aumentado, dado que a activação de receptores adrenérgicos β_2 promove a captação de potássio pelas células. A correcção da hipocalemia é essencial, uma vez que esta aumenta a produção renal de amónia. Para além disso, a alcalose metabólica concomitante pode promover a entrada de amónia no cérebro, ao converter o ião NH_4^+ , uma partícula carregada que não atravessa a barreira hemato-encefálica, em amónia (NH_3), que já atravessa.¹⁶

A hiponatremia deve-se à hipoperfusão tecidual, com uma libertação aumentada de hormona anti-diurética, e à IR, que limitam a excreção de água livre.¹⁶

A hipofosfatemia deve-se ao movimento do fosfato para o interior das células. Os mecanismos envolvidos são mal conhecidos, mas a alcalose respiratória e a libertação de insulina, induzida pela administração de glicose, parecem estar envolvidas.¹⁶ A hipofosfatemia pode também ser indicativa de uma produção hepática aumentada de ATP durante a regeneração hepática, servindo como um marcador de bom prognóstico.¹⁸

A hipoglicemia ocorre em mais de 40% dos doentes com IHA, resultando da depleção das reservas de glicogénio hepático e da gliconeogénese prejudicada.¹⁶ A concentração de glicose capilar deve ser monitorizada e soluções de glicose administradas, se necessário,³ para manter os valores de glicemia acima de 65 mg/dL.¹⁶

Deficiências vitamínicas estão também presentes numa proporção significativa de doentes com IHA, tal como em outros doentes críticos, havendo sobretudo depleção de vitaminas B1 e B6, que estão relacionadas com o comprometimento dos estados imunológico e antioxidante. Estas perdas, assim como a perda de outras vitaminas hidrossolúveis e de oligoelementos, podem estar substancialmente aumentadas nos doentes com terapêutica de substituição renal. A suplementação vitamínica, sobretudo via parentérica, parece segura, corrige a deficiência e reduz a mortalidade.¹

Os doentes com IHA são catabólicos,^{8,18} apesar da perda significativa de hepatócitos, apresentando um consumo energético superior ao normal.¹⁸ Esta alta taxa metabólica reflecte a gravidade da inflamação sistémica na falência multiorgânica e a resposta à lesão hepática. Para além disso, os doentes com IHA têm um catabolismo proteico aumentado e perda de massa muscular. Perdas de aminoácidos podem estar substancialmente aumentadas nos doentes com terapêutica de substituição renal. Para suportar estas necessidades energéticas aumentadas e preservar a massa muscular, é necessário um suporte nutricional artificial.¹

A alimentação deve ser iniciada 24 horas após a admissão na UCI,^{1,18} com um suplemento calórico de 25 a 30 kcal/kg/dia.^{8,18} As recomendações actuais dão preferência à via entérica. A nutrição parentérica é, contudo, uma alternativa se a nutrição entérica não for tolerada,¹⁸ embora o risco de infecção deva ser considerado.² Não existe evidência de que uma ingestão proteica de 1g/kg/dia agrave a hiperamonemia e a EH.¹⁸ No entanto, o uso de nutrição contendo glutamina deve ser evitado, dado o papel central desta no desenvolvimento de edema cerebral.^{8,18}

6. FACTORES DE PROGNÓSTICO

É importante identificar rapidamente e com precisão os doentes com maior probabilidade de beneficiarem de um transplante hepático de urgência, uma vez que só 15 a 20% dos doentes com IHA sobrevivem espontaneamente. Dada a escassez de órgãos, é também importante identificar aqueles doentes que já não beneficiarão de transplante.²⁴

Muitos modelos de prognóstico têm sido desenvolvidos para ajudar a seleccionar adequadamente os doentes para a realização de transplante (ver quadro III). Contudo, todos estes modelos têm limitações, e nenhum demonstrou ser suficientemente preciso a prever a evolução dos doentes com IHA e subsequentemente a necessidade de transplante. A AASLD

(do inglês, *American Association for the Study of Liver Diseases*) não recomenda especificamente nenhum destes sistemas.²⁴

Os critérios actuais da UNOS (do inglês, *United Network for Organ Sharing*) para o estágio 1 da lista para a realização de transplante são: início de qualquer grau de EH dentro de 8 semanas após o início da lesão hepática aguda; ausência de doença hepática pré-existente; esperança de vida inferior a 7 dias; doentes nos cuidados intensivos com dependência de ventilação mecânica, substituição renal ou com coagulopatia grave (INR > 2).⁴

De uma forma geral, as variáveis mais importantes para prever o prognóstico são: o grau de encefalopatia, a idade do doente,^{5,13} o tempo de pró-trombina,¹³ e a causa da IHA.^{5,13} Nos doentes com encefalopatia grau III ou IV é menos provável a sobrevivência sem transplante hepático, em comparação com os graus I ou II.^{2,13} De acordo com o ALFSG (*United States Acute Liver Failure Study Group*), a IHA provocada por acetaminofeno, hepatite A, isquemia, e doenças relacionadas com a gravidez têm uma sobrevida > 50% sem transplante, enquanto que as outras etiologias têm uma sobrevida < 25% sem transplante.^{2,25}

Os critérios de *King's College Hospital* foram os mais testados e usados. O seu valor preditivo positivo (VPP) varia de 70 a 100% e o valor preditivo negativo (VPN) de 25 a 94%.² Para além disso, apresentam uma especificidade aceitável, mas baixa sensibilidade.^{2,25} Estes critérios são diferentes para a IHA induzida pelo acetaminofeno e IHA não-induzida pelo acetaminofeno.^{2,3,6,8,12,13,24} São apresentados no quadro IV os critérios de prognóstico para a IHA não-induzida pelo acetaminofeno, na qual a IHA de etiologia vírica se insere.

Os critérios de Clichy, baseados nos níveis diminuídos do factor V em doentes com EH,²⁵ têm muitas limitações, nomeadamente pelo facto de todos os doentes envolvidos no estudo terem IHA provocada pelo VHB.¹² Inicialmente estimou-se um VPP de 82% e um VPN de 98% para estes critérios, mas estudos posteriores demonstraram que são menos precisos que os critérios de *King's College*.^{2,25}

O MELD (do inglês, *Model for End-stage Liver Disease*), amplamente usado em doentes com doença hepática crónica, ainda não pode ser recomendado para a avaliação do prognóstico da IHA, uma condição diferente da cirrose.² Estes critérios e o APACHE II demonstraram ser inferiores na previsão do prognóstico, comparativamente com os Critérios de King's College.¹⁰

Muitas outras variáveis têm sido usadas para prever a capacidade de regeneração hepática, mas a sua precisão ainda não foi bem estabelecida, nomeadamente:¹³ PT juntamente com bilirrubina sérica e pH arterial;^{5,13} presença de SRIS, e nos doentes que fazem plasmaférese, a razão entre bilirrubina total e bilirrubina directa;¹³ baixos níveis de fosfato sérico, marcador de regeneração hepática, tendo sido associado a melhor prognóstico;^{5,13,14,18} altos níveis de amónia arterial^{5,13} (> 200 g/dL), tendo sido associados a herniação cerebral; níveis séricos de α -fetoproteína elevados, um marcador de regeneração hepática;¹³ histologia hepática;^{2,5} tomografia computadorizada do fígado; níveis de citocinas; e insuficiência adrenal.²

7. TERAPÊUTICAS DIRIGIDAS À ETIOLOGIA VÍRICA

As terapêuticas dirigidas a uma etiologia específica são ainda reduzidas. No que diz respeito à IHA de etiologia vírica, embora de benefícios não comprovados, existem a lamivudina^{4,6,18} ou entecavir para a hepatite aguda B⁴ e o aciclovir para a infecção pelo VHS.^{4,15,16} Para a Hepatite A e E não existem tratamentos específicos.¹⁰

8. TRANSPLANTE HEPÁTICO

Antes do uso do transplante hepático ortotópico (THO), as taxas de mortalidade da IHA eram de 80 a 85%. Nos últimos 30 anos, com os avanços nas áreas da transplantação e dos cuidados intensivos, as taxas de sobrevida no final do primeiro ano após o THO por IHA subiram para 60 a 80%, com a maioria das mortes a ocorrer nos primeiros 3 meses pós-

transplante, geralmente devido a complicações neurológicas ou sépsis. Em Espanha, Portugal, Bélgica e Itália, onde a maioria dos casos de IHA são induzidos por hepatite B ou causas criptogénicas, a sobrevida no primeiro ano pós-transplante é de 61 a 79%.²⁴

A gravidade da falência multi-orgânica na altura do THO constitui o melhor indicador da sobrevida pós-transplante. Uma função renal diminuída está associada a menor sobrevida na IHA não provocada por acetaminofeno. Numa análise multivariada de dados da UNOS, de 1988 a 2003, 4 factores de risco preditivos da sobrevida pós-transplante foram identificados: história de suporte de vida, idade do receptor > 50 anos, índice de massa corporal do receptor $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ e creatinina sérica > 2 mg/dL. Se todos estes factores estiverem presentes, a sobrevida aos 5 anos pós-transplante é de somente 44 a 47%, em vez de 82 a 83% quando nenhuma destas características está presente.²⁴

A natureza e qualidade do enxerto também têm impacto no resultado. Enxertos com esteatose, tamanho reduzido ou com incompatibilidade ABO podem diminuir a sobrevida do doente e do enxerto. Contudo, a qualidade do enxerto deve ser pesada de acordo com o factor tempo.²⁴

Vários tipos de transplante podem ser realizados de acordo com a disponibilidade do órgão dador: de dador morto, enxerto de dador vivo, com compatibilidade ABO variável, e transplantes hepáticos auxiliares.²⁴

Transplante hepático de dador vivo:

É importante considerar um enxerto de tamanho adequado para o receptor e com suficiente massa residual para o dador. Os resultados são melhores com uma razão de peso do enxerto/peso corporal do receptor > 0,8%, sendo 1% o ideal. Após o THO, o enxerto e o fígado do dador regeneram para o tamanho original em cerca de 4 semanas.²⁴

O tamanho exacto do enxerto necessário para uma recuperação não é conhecido, mas estima-se que seja de pelo menos 35%, ou melhor ainda 50%, do volume hepático padrão. Isto significa que os transplantes de lobo esquerdo são geralmente adequados para receptores em idade pediátrica, mas a maioria dos receptores adultos necessita de enxertos do lobo direito, expondo os dadores a um risco superior. Os transplantes de lobo direito estão sujeitos a mais complicações (15 a 25%), em comparação com os de lobo esquerdo (10 a 15%), nomeadamente: fístulas biliares, seromas e infecções da ferida.²⁴

Os resultados deste transplante são semelhantes aos transplantes de dadores mortos,²⁶ tendo a vantagem de permitir um transplante em tempo oportuno, uma melhor função do enxerto e um tempo de isquemia pelo frio mais curto.²⁷

Existem, contudo, questões éticas na realização deste tipo de transplante, no que diz respeito à segurança do dador,^{24,26} e à validade do consentimento informado nestas situações urgentes.⁷

Enxertos com incompatibilidade de ABO:

Embora os enxertos com sistema ABO idêntico sejam preferidos, os enxertos com ABO compatível (por exemplo, enxerto O e receptor A) têm uma sobrevida ao primeiro ano pós-transplante comparável. Por outro lado, os enxertos com incompatibilidade de ABO têm uma sobrevida diminuída.²⁴

Transplante Auxiliar

Consiste na utilização de parte do lobo esquerdo ou direito do dador, que actua como um suporte temporário para o fígado lesado do receptor, que permanece no mesmo local. Quando o fígado nativo recupera, retira-se a imunossupressão, e o enxerto pode ser removido cirurgicamente, ou atrofia naturalmente.²⁴ Como só uma pequena parte do fígado dador é

necessária, o restante pode ser usado para um transplante padrão, aumentando assim o número de órgãos disponíveis.¹⁰ O enxerto pode ser colocado debaixo do fígado nativo (transplante hepático auxiliar heterotópico - THAH) ou substituir o lobo, esquerdo ou direito, nativo ressecado (transplante hepático auxiliar parcial ortotópico - THAPO).^{24,28}

O THAH é mais fácil de realizar, mas a implantação do enxerto na veia cava infra-hepática pode levar a obstrução do fluxo venoso, levando a uma regeneração hepática mais lenta, possivelmente devido à liberação de citocinas do tecido hepático necrótico residual. Existe ainda uma incidência aumentada de enxerto primário não funcionando e trombose da veia porta em comparação com o THAPO ou THO completo.^{24,28}

O THAPO é controverso na Hepatite B aguda, devido ao risco de reinfecção do enxerto. A doença de Wilson e o Síndrome de Budd-Chiari têm mau prognóstico com este tipo de transplante e os melhores resultados ocorrem em doentes jovens, com apresentações hiper-agudas devido a doenças auto-imunes ou víricas, embora este grupo também tenha maior probabilidade de recuperação espontânea.²⁴

A sobrevida para o transplante auxiliar é de 63%, e cerca de 2/3 são capazes de parar a terapêutica imunossupressora.²⁴ A sobrevida do THAPO é semelhante à do THO convencional. Contudo, o primeiro apresenta mais complicações pós-operatórias, nomeadamente problemas neurológicos e biliares.^{24,28} Uma vez que o fluxo portal é parcialmente desviado para o enxerto, a regeneração quer do enxerto, quer do fígado nativo pode ser prejudicada. Para além disto, ao deixar um enxerto necrótico no local, pode levar ao desenvolvimento de uma falência multi-orgânica ou, com o passar do tempo, ao desenvolvimento de cirrose no fígado nativo. Devido à pequena massa de fígado transplantado, o edema cerebral pode ainda continuar a progredir. 15 % dos doentes com transplante auxiliar necessitam de um novo transplante.²⁴

9. SISTEMAS DE SUPORTE HEPÁTICO BIOARTIFICIAL E ARTIFICIAL:

Os sistemas bioartificiais usam células viáveis num dispositivo extra-corporal conectado à circulação do doente,¹⁰ para reproduzir as funções de síntese, destoxificação e excreção do fígado.¹² As células mais comumente usadas são hepatócitos de suínos, células humanas imortalizadas e células derivadas de tumores hepáticos.¹⁰ Estes sistemas podem levar a perda de plaquetas e ao agravamento da coagulopatia.²

Os sistemas artificiais destinam-se a remover toxinas ligadas a proteínas e toxinas hidrossolúveis,^{10,29} não tendo qualquer função sintética. Os novos sistemas são relativamente específicos para toxinas ligadas à albumina, que se pensa terem um papel causal na IHA. Estão disponíveis dois dispositivos de suporte hepático extra-corporal, o sistema de recirculação de adsorventes moleculares e o sistema de separação, adsorção e diálise de plasma fraccionado. Ambos permitem uma destoxificação pela eliminação de substâncias ligadas à albumina, como a bilirrubina e ácidos biliares.¹⁰

Estes sistemas podem beneficiar os doentes com IHA ao serem usados como uma ponte para o transplante hepático ou para a recuperação hepática.^{8,12,29} Deve ter-se em conta, contudo, que estes sistemas de suporte estão associados a efeitos adversos, nomeadamente, hemorragia, infecção sistémica, coagulação intra-vascular disseminada e choque anafilático. Mas, de uma forma geral, parecem seguros.¹⁰ Contudo, ainda não foram demonstradas eficácia² ou aumento da sobrevivência,⁸ e o seu uso permanece experimental.^{2,8}

10. CONCLUSÃO

A IHA é uma síndrome rapidamente fatal. O tratamento ideal da IHA permanece ainda mal definido, mas uma intervenção precoce é crucial, sendo necessário o envolvimento de uma equipa multidisciplinar num centro especializado. Infelizmente, os doentes com IHA continuam a ter um prognóstico sombrio, com uma taxa de mortalidade elevada, apesar das

taxas de sobrevida terem aumentado nos últimos anos, devido a uma gestão melhorada dos cuidados intensivos e avanços nas técnicas de THO. Muitos aspectos acerca da patogénese e da terapêutica permanecem por esclarecer e o estabelecimento de evidências que suportem as técnicas e terapêuticas aplicadas a estes doentes são de capital importância.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Doutor António Carlos Megre Eugénio Sarmiento, pela disponibilidade, orientação, revisão crítica e apoio prestados em todas as fases da elaboração deste projecto de tese de mestrado.

Agradeço à minha co-orientadora, Prof. Doutora Maria de Lurdes Campos dos Santos, pela disponibilidade e revisão crítica deste projecto.

BIBLIOGRAFIA:

1. BERNAL W, AUZINGER G, SIZER E, WENDON J: Intensive Care Management of Acute Liver Failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 188-200
2. POLSON J, LEE WM: AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. *Hepatology* 2005; 41:1179-97
3. LARSON AM: Acute Liver Failure. *Dis Mon* 2008; 54:457-85
4. LEE WM, SQUIRES RH, NYBERG SL, DOO E, HOOFNAGLE JH: Acute Liver Failure: Summary of a Workshop. *Hepatology* 2008; 47:1401-15
5. GOTTHARDT D, RIEDIGER C, WEISS KH *et al*: Fulminant hepatic failure: etiology and indications for liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:viii5-viii8
6. STRAVITZ RT: Critical Management Decisions in Patients With Acute Liver Failure. *Chest* 2008; 134:1092-102
7. EARL TM, CHARI RS: Which types of graft to use in patients with acute liver failure? (A) Auxiliary liver transplant (B) Living donor liver transplantation (C) The whole liver. (C) I take the whole liver only. *J Hepatol* 2007; 46:578-82
8. SCHILSKY ML, HONIDEN S, ARNOTT L, EMRE S: ICU Management of Acute Liver Failure. *Clin Chest Med* 2009; 30:71-87
9. LEE W, SEREMBA E: Etiologies of acute liver failure; *Curr Opin Crit Care* 2008; 14:198-201
10. STADLBAUER V, JALAN R: Acute liver failure: liver support therapies. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:215-21
11. STRAVITZ RT, KRAMER DJ: Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:542-53

-
12. KHAN SA, SHAH N, WILLIAMS R, JALAN R: Acute Liver Failure: a Review. Clin Liver Dis 2006; 10:239-258
 13. GOLDBERG E, CHOPRA S: Fulminant hepatic failure: Definition; etiology; and prognostic indicators 2008. UpToDate (www.uptodate.com), consultado em 01/03/2009
 14. RUTHERFORD A, CHUNG RT: Acute Liver Failure: Mechanisms of Hepatocyte Injury and Regeneration. Semin Liver Dis 2008; 28: 167-74
 15. MCKINLEY MG: Recognizing and responding to acute liver failure. Nursing 2009; 39:38-44
 16. GOLDBERG E, CHOPRA S: Overview of the treatment of fulminant hepatic failure 2008. UpToDate (www.uptodate.com), consultado em 01/03/2009
 17. FERENCI P: Clinical manifestations and diagnosis of hepatic encephalopathy 2008. UpToDate (www.uptodate.com), consultado em 08/03/2009
 18. AUZINGER G, WENDON J: Intensive care management of acute liver failure. Curr Opin Crit Care 2008; 14:179-88
 19. BJERRING PN, EEFSSEN M, HANSEN BA, LARSEN FS: The brain in acute liver failure. A tortuous path from hyperammonemia to cerebral edema. Metab Brain Dis 2008; 24:5-14
 20. WENDON J, LEE W: Encephalopathy and Cerebral Edema in the Setting of Acute Liver Failure: Pathogenesis and Management. Neurocrit Care 2008; 9:97-102
 21. 296 296 – DETRY O, ROOVER AD, HONORÉ P, MEURISSE M: Brain edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure: Pathophysiology and management. World J Gastroenterol 2006; 12:7405-12
 22. RAGHAVAN M, MARIK PE: Therapy of Intracranial Hypertension in Patients With Fulminant Hepatic Failure. Neurocrit Care 2006; 4:179-89

-
23. BLEI AT: Brain edema in acute liver failure: Can it be prevented? Can it be treated?. J Hepatol 2007; 46:564-9
24. LIOU IW, LARSON AM: Role of Liver Transplantation in Acute Liver Failure. Semin Liver Dis 2008; 28:201-9
25. POLSON J: Assessment of Prognosis in Acute Liver Failure. Semin Liver Dis 2008; 28:218-25
26. KILIC M, AYDIN U, NOYAN A *et al*: Live Donor Liver Transplantation for Acute Liver Failure. Transplantation 2007; 84:475-9
27. LEE SG, AHN CS, KIM KH: Which types of graft to use in patients with acute liver failure? (A) Auxiliary liver transplant (B) Living donor liver transplantation (C) The whole liver. (B) I prefer living donor liver transplantation. J Hepatol 2007; 46:574-8
28. JAECK D, PESSAUX P, WOLF P: Which types of graft to use in patients with acute liver failure? (A) Auxiliary liver transplant (B) Living donor liver transplantation (C) The whole liver. (A) I prefer auxiliary liver transplant. J Hepatol 2007; 46:570-3
29. KANTOLA T, KOIVUSALO AM, HÖCKERSTEDT K, ISONIEMI H: The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients. Transpl Int 2008; 21:857-66

QUADROS:

Quadro I: Encefalopatia Hepática³

Grau	Estado Mental	Reflexos
I	Alterações subtis de personalidade	Normais
	Lentificação do pensamento	Tremor ligeiro
	Letargia	
	Ligeira desorientação	
	Perturbação do sono	
II	Letargia mais intensa	Reflexos vivos
	Confusão ligeira	<i>Asterixis</i>
	Comportamento inapropriado	
	Respostas apropriadas	
III	Estado estuporoso	Clónus não sustentado
	Incapacidade de concentração	Extensão dos dedos do pé
	Respostas inapropriadas	
	Confusão marcada	
IVa	Coma	Clónus sustentado
	Resposta à dor	
IVb	Coma	Alguma flacidez
	Sem resposta à dor	
Morte cerebral	Sem resposta	Flácido
		Ausência de reflexos

Quadro II: Objectivos da monitorização dos doentes com IHA ventilados e com EH grau III ou IV¹

Parâmetros	Valores padrão
pH	7,35 – 7,4
pO ₂	> 75 mmHg
pCO ₂	30 – 37,5 mmHg
Glicose	72 – 108 mg/dL
Sódio	140 – 150 mMol/L
Temperatura	< 36,5°C
Pressão Arterial Média	> 65 mmHg
Saturação no bolbo da jugular	65 – 80 %

EH, encefalopatia hepática; IHA, Insuficiência Hepática Aguda; pCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; pO₂, pressão parcial de oxigénio

Quadro III: Comparação entre vários sistemas para avaliação do prognóstico na IHA²⁴

Variável	Clichy	King's College (IHA provocada pelo acetaminofeno)	King's College (IHA não provocada pelo acetaminofeno)	APACHE II	MELD
Factor V	X				
Idade	X		X	X	
Encefalopatia ou Coma	X	X		X	
pH arterial		X		X	
INR		X	X		X
Creatinina sérica		X		X	X
Etiologia			X		
Bilirrubina sérica			X		X
Duração da icterícia			X		
Sinais Vitais				X	
Oxigenação				X	
Na ⁺ e K ⁺ séricos				X	
Contagem de leucócitos				X	
Hematócrito				X	

APACHE, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; IHA, Insuficiência Hepática Aguda; K⁺, potássio; MELD, *Model for End-stage Liver Disease*; N⁺, sódio

Quadro IV: Critérios de King's College para a IHA não provocada por acetaminofeno²

PT > 100 segundos, independentemente do grau de coma, ou 3 dos seguintes critérios, independentemente do grau de coma:

- Toxicidade por fármacos, causa indeterminada de IHA
- < 10 anos ou > 40 anos
- Intervalo de tempo desde o aparecimento da icterícia ao coma > 7 dias
- PT > 50 segundos (INR \geq 3,5)
- Bilirrubina sérica > 300 $\mu\text{mol/L}$ (17,5 mg/dL)

IHA, Insuficiência Hepática Aguda; INR, relação normalizada internacional; PT, tempo de pró-trombina