

Falência hepática aguda

REALIZAÇÃO



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA

APOIO



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA



RAYMUNDO PARANÁ
Presidente

A Sociedade Brasileira de Hepatologia tem como um de seus objetivos primordiais a promoção de Educação Médica Continuada de elevada qualidade científica. Neste projeto ela se propõe a fazê-lo através de discussão de casos clínicos, entrevistas e revisões de atualização sobre temas fundamentais em Hepatologia, abordados por renomados especialistas da área.

A Zambon participa desta iniciativa, levando à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com a realização da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Nesta edição o médico terá a oportunidade de atualizar seus conhecimentos através da informação mais precisa e atual sobre um importante problema: Falência hepática aguda.

Editores Científicos



ALBERTO QUEIROZ FARIAS

Professor-Doutor do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo (USP) Coordenador Clínico do Programa de Transplante Hepatico do Hospital das Clinicas da USP.



PAULO LISBOA BITTENCOURT

Coordenador da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia e Coordenador Clínico do Transplante Hépatico do Hospital Português, Bahia.



REALIZAÇÃO:
**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**



APOIO:
**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



Falência hepática aguda



Edna Strauss

Livre-Docente em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP; Professora de Pós-Graduação no Departamento de Patologia da FMUSP e Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Conceito e etiologias

A falência hepática aguda (FHA) é definida como uma lesão aguda e grave, com encefalopatia, em pacientes sem doença hepática prévia, sendo de mau prognóstico. Trey e Davidson⁽¹⁾, em 1970, propuseram a definição mais amplamente aceita, pela qual a falência hepática aguda se manifesta com o desenvolvimento de encefalopatia no período de oito semanas desde o início da doença. Em outra classificação⁽²⁾ foram utilizados dois termos: falência hepática subfulminante é aquela na qual a encefalopatia se instala duas a 12 semanas após o início da icterícia enquanto falência hepática fulminante é aquela na qual a encefalopatia se instala antes de duas semanas. Posteriormente⁽³⁾ foram utilizados três termos para caracterizar a síndrome: falência hepática superaguda, aguda e subaguda, de acordo com o tempo decorrido entre a icterícia e o início da encefalopatia (quadro 1). A etiologia, muito mais do que o tempo de doença, irá definir seu prognóstico. Devemos ressaltar que a falência hepática aguda é uma síndrome na qual, além do fígado, outros órgãos podem ser acometidos, como o cérebro, rins, pulmões, medula, sistema circulatório e sistema imunológico. São numerosas as causas de FHA, tais como hepatites por vírus, uso de

Autor	Termo	Tempo de surgimento da encefalopatia, a partir de icterícia (semanas)
Bernuau et al. (1986)	Falência hepática fulminante	0-2
	Falência hepática subfulminante	3-12
O'Grady et al. (1983)	Falência hepática superaguda	0-1
	Falência hepática aguda	2-4
	Falência hepática subaguda	5-12

Quadro 1. Classificação de falência hepática aguda.

medicamentos, doenças metabólicas, exposição a tóxicos, isquemia e uma miscelânea de doenças listadas no quadro 2. A investigação criteriosa de todos os possíveis agentes etiológicos de FHA, entretanto, nem sempre é bem sucedida, e cerca de 40% a 50% dos casos ficam sem etiologia determinada⁽⁴⁾. Tanto a hepatite A como a hepatite aguda B podem evoluir para FHA em percentuais variáveis, geralmente < 1% dos casos. A hepatite E, rara em nosso país, provoca FHA em gestantes. Os vírus, por si sós, não parecem causar lesão hepática, e a evolução mais grave da infecção parece ser consequência da resposta imunológica mais vigorosa do hospedeiro⁽⁵⁾. No caso da hepatite B, segundo alguns trabalhos, tanto mutações da região pré-core quanto a reativação de uma hepatite crônica B latente, ou uso de imunossuppressores ou quimioterapia pode, ocasionalmente, levar ao desencadeamento de FHA⁽⁶⁾. Outro fator que pode precipitar a FHA em pacientes com hepatite B é a superinfecção com o vírus Delta, mais frequente na Amazônia ocidental e outras regiões do mundo. Na hepatite C, a ocorrência de FHA é controversa, sendo mais aceito que a superinfecção com outros vírus ou outras causas seriam desencadeantes possíveis⁽⁷⁾. O uso de drogas com reação imprevisível pode ser causa de FHA, mas uma droga de efeito hepatotóxico previsível, o paracetamol, tem sido relatada em todo o mundo como uma das causas mais frequentes de FHA, tanto em adultos como em crianças acima de três anos⁽⁸⁾. No Brasil, felizmente, em recente inquérito promovido pela SBH, não se conseguiu detectar o paracetamol como causa relevante de FHA, entre pacientes que chegam aos grupos de transplante hepático. Várias causas pouco frequentes, como doença de Wilson, síndrome de Budd-Chiari ou infiltração maligna do fígado precisam também ser investigadas, antes de se rotular a FHA como de causa indeterminada.

Infeciosas	Rifampicina
Hepatites virais: A, B e associações	Tetraciclina
Citomegalovírus	Dissulfiram
Herpes simples	Síndrome de Reye (ácido acetilsalicílico)
Epstein-Barr	Cetoconazol
Paramixovírus	Antiinflamatórios não hormonais
Adenovírus	Antitireoidianos, hidantoinas, alfa-metildopa.
Dengue	Isquêmicas/hipóxia
Febre amarela	Doença venoclusiva
Metabólicas	Disfunção primária hepática pós-transplante
Doença de Wilson	Doença venoclusiva
Deficiência de α -1-antitripsina	Choque hepático isquêmico
Galactosemia	Insuficiência cardíaca
Tirosinemia	
Exposição a drogas e toxinas	Miscelâneas
a) Relacionada à dose	Hepatite auto-imune
Acetaminofeno	Doença de Still do adulto
CCl4	Linfoma
Amanita phalloides	Metástases hepáticas (melanoma, pulmão)
Fósforo amarelo	Esteatose aguda na gravidez
b) Idiossincrásica	Hipertermia
Halotano	Hepatectomia parcial
Isoniazida	Criptogénica

Quadro 2. Causas de falência hepática fulminante.

Fisiopatologia da FHA

A FHA leva à deficiência funcional grave do fígado, com alteração de todo o seu metabolismo. A capacidade de metabolização de substâncias endógenas como hormônios, bilirrubinas, vitaminas e mesmo medicamentos encontra-se depletada, necessitando de extrema precaução na prescrição de fármacos para estes pacientes, principalmente aqueles dependentes de passagem e metabolização hepática ou potencialmente hepatotóxicos.

O aumento dos níveis cerebrais do ácido gama-aminobutírico (GABA) substância neuroinibidora, quando presente, eleva a sensibilidade desses pacientes à benzodiazepínicos nos receptores cerebrais, o que contraindica a utilização deste grupo de medicamentos em pacientes hepatopatas agudos ou crônicos⁽⁹⁾. Embora os níveis séricos de amônia frequentemente não se relacionem com o grau de encefalopatia ou a gravidade da hepatite, esta substância é de fundamental importância na patogênese da falência hepática grave. Várias comprovações experimentais atestam que a amônia é substância neurotóxica, que pode produzir convulsões, coma e óbito. A hiperamoniemia possui sinergismo tóxico com todas as alterações metabólicas descritas na descompensação hepática. O sinergismo tóxico destas diferentes substâncias resulta na inibição da ATPase de Na⁺ e K⁺, que exerce importante papel na transmissão dos impulsos nervosos⁽¹⁰⁾.

As alterações no metabolismo de hidratos de carbono manifestam-se fundamentalmente pela hipoglicemia. Em relação à síntese proteica, embora a albumina possa estar normal no início do quadro clínico devido à sua meia-vida mais longa, outras proteínas de meia-vida curta como as alfa-1 e alfa-2

globulinas diminuem rapidamente. Diversos fatores da coagulação sanguínea, sintetizados no fígado e de meia-vida curta, também estão diminuídos na FHA, como o fator V e a atividade da protrombina.

O mau funcionamento das células de Kupffer na FHA permite o livre trânsito de micro-organismos e endotoxinas provenientes do intestino, que alcançam a circulação sanguínea, piorando as funções metabólicas e favorecendo a instalação de infecções e a liberação de citocinas com graves consequências circulatórias, agravando ainda mais a doença⁽¹¹⁾.

Quadro clínico na FHA

O quadro clínico pode ser insidioso ou rápido e progressivo, levando à insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas. Os primeiros sintomas não são específicos – náusea, mal-estar, fadiga. O sintoma que mais chama a atenção é a encefalopatia, que pode aparecer antes ou depois da icterícia.

É importante o diagnóstico diferencial com causas não hepáticas de distúrbios neurológicos como, por exemplo, a meningite, ou então a intoxicação por barbitúricos ou benzodiazepínicos, reversível pela administração de antagonista específico, o flumazenil. Vários fatores extra-hepáticos podem contribuir para a encefalopatia como hipoglicemia, hiponatremia, uremia, hipóxia e sepse.

A evolução da encefalopatia é classicamente descrita em quatro estágios, iniciando-se com alterações de comportamento, distúrbios do sono-vigília, desorientação têmporo-espaçial. Alternâncias de um grau para outro podem ocorrer em horas, evoluindo para estágios mais avançados como o pré-coma e o coma hepático.

Em concomitância com o desenvolvimento de alterações neuropsíquicas próprias da encefalopatia hepática, é comum a instalação de infecções, insuficiência renal e hemorragias, sendo possível caracterizar a síndrome de falência de múltiplos órgãos. Além desses dados inespecíficos, o surgimento de edema cerebral é único da FHA, sendo causa frequente de mortalidade⁽¹²⁾.

Complicações da FHA

O edema cerebral e a falência de múltiplos órgãos são as principais causas de mortalidade na FHA. O edema cerebral se manifesta clinicamente quando a pressão intracraniana (PIC) excede 30mmHg, acompanhada de hipertensão arterial em surtos ou sustentada e hipertonia muscular. Tardiamente, poderemos encontrar postura de descerebração, dilatação pupilar pouco reativa à luz, papiledema, cefaleia, vômitos, opistótono. Estes sinais podem ser mascarados pelo uso de bloqueadores neuromusculares⁽¹³⁾.

A hipoglicemia ocorre em 40% dos pacientes com FHA e tem etiologia multifatorial, podendo ser relacionada à liberação diminuída da glicose hepática, gliconeogênese hepática alterada e elevação da concentração sérica de insulina na doença hepática grave. Sangramentos por coagulopatia não são frequentes, sendo mais comum a hemorragia do trato digestivo superior secundária a erosões pépticas agudas.

As infecções estão presentes em 80% dos casos, sendo decorrentes da deficiência de função das células de Kupffer, translocação bacteriana intestinal, disfunção dos leucócitos, diminuição da opsonização e do complemento, assim como a liberação de endotoxinas e citocinas imunossupressoras. Procedimentos invasivos, como cateteres venosos e entubações nos pacientes com FHA, constituem importante porta de entrada para as diferentes infecções⁽¹⁴⁾.

A falência de múltiplos órgãos, uma das principais contraindicações para o transplante hepático, manifesta-se por hipotensão com vasodilatação periférica, edema pulmonar, necrose tubular aguda e coagulação intravascular disseminada. A insuficiência renal ocorre com frequência na FHA, sendo, por vezes, difícil diferenciar entre uma simples depleção de volume intravascular e a necrose tubular aguda, própria da falência de múltiplos órgãos.

Os fatores prognósticos da FHA podem ser estáticos ou dinâmicos. Têm sido considerados como fatores prognósticos estáticos a idade do paciente e a etiologia da FHF, sendo que tanto a hepatite A como aquela causada pela intoxicação com paracetamol são consideradas de melhor prognóstico, com taxas de mortalidade ao redor de 50%. Já os casos de etiologia provavelmente viral, classificados como não A-E, bem como vários medicamentos, costumam ter pior prognóstico⁽¹⁵⁾ (quadro 3).

Tratamento

Terapia específica só pode ser instituída a partir da identificação etiológica da FHA. Na intoxicação pelo acetaminofeno, o uso de N-acetilcisteína deve ser o mais precoce possível, nas primeiras 10-24 horas. O tratamento para a FHA induzida pelo herpes simples é a administração de aciclovir⁽¹⁶⁾. Na hepatite B que evolui com FHA está indicado o uso de antivirais orais, sendo que existe

Fatores estáticos		Mau prognóstico
	Idade	< 10 ou > 40 anos
Etiologia	Hepatites (exceto hepatite A)	
	Drogas (exceto acetaminofen)	
Fatores dinâmicos	Nível de bilirrubinas	> 18mg/dL
	T. de protrombina	> 100 segundos
	Fator V	< 20%
	Grau de EH	grau IV
	Necrose hepatocelular	extensa
Complicações	presentes	

Quadro 3. Fatores prognósticos de falência hepática fulminante.

experiência clínica com a lamivudina (em doses habituais) embora outros antivirais de ação rápida, como o entecavir sejam promissores⁽¹⁷⁾.

A correção dos fatores que possam levar à piora da lesão hepática e da encefalopatia, como hemorragias, hipóxia, alterações hemodinâmicas, hidroeletrólíticas ou do metabolismo ácido-básico, são urgentes e mandatórias. O tratamento destes pacientes é função multidisciplinar, abrangendo diferentes profissionais, além do hepatologista e cirurgiões de transplante hepático. No quadro 4 encontramos o conjunto de medidas terapêuticas a serem tomadas na FHA.

Algumas intervenções específicas foram testadas na FHA, mas como sua eficácia não foi comprovada, o seu uso não é recomendado. Entre elas, temos o uso de corticosteroides, que certamente aumenta os riscos de septicemia. A infusão de insulina e glucagon deveriam estimular a regeneração hepática, mas, assim como o carvão ativado e as prostaglandinas, não se mostraram eficazes⁽¹⁸⁾.

Não há estudos controlados quanto à eficácia do emprego de lactulose em pacientes com FHA e ela deve ser evitada quando da presença de edema cerebral, como parte do esforço de minimizar qualquer tipo de estimulação. A lactulose não previne o coma, já que este depende do grau de lesão hepática.

Complicação	Conduta terapêutica
Encefalopatia hepática	Encefalopatia hepática Dieta hipoproteica (AACR* ou proteínas vegetais)
	Evitar sedativos
	Lavagem intestinal
	Lactulose (?) - evitar em caso de edema cerebral
Edema cerebral	Monitorar pressão intracraniana
	Evitar movimentos
	Evitar aspiração nasotraqueal
	Cabeceira a 45°
	Manitol
Hipoglicemia	Controle constante da glicemia
	Soro glicosado em perfusão contínua
Insuficiência renal	Diálise
	Hemofiltração
Insuficiência respiratória	Monitorar gases arteriais
	Intubação orotraqueal
	Ventilação mecânica
Hipotensão	Dopamina
Infecção	Culturas frequentes
	Antibioticoterapia
Hemorragia	Plasma fresco/plaquetas
	Fatores de coagulação
	Bloqueadores H ₂ /Inibidores de bomba de prótons
Critérios do King's College	Transplante hepático

* AACR – aminoácidos de cadeia ramificada

Quadro 4. Condutas terapêuticas nas diferentes manifestações clínicas da falência hepática fulminante

Medidas gerais/medicamentos/sistemas bioartificiais

O nível de consciência deve ser rigorosamente avaliado em curtos intervalos de tempo com a finalidade de acompanhar o eventual aprofundamento do coma, que exigirá alteração de conduta.

Como os pacientes apresentam estados catabólicos intensos e necessitam de aporte calórico adequado, a ingestão proteica deve ser controlada. Dependendo do estado de consciência, o acesso nutricional pode ser por sonda nasogástrica. Para evitar desnutrição, que piora o estado geral do paciente, nutrição enteral ou parenteral deve ser iniciada precocemente nos indivíduos em coma. A solução balanceada rica em aminoácidos de cadeia ramificada tem sido recomendada^(19,20).

A passagem de cateter venoso central é necessária tanto para monitorização pressórica central como para administração adequada de infusões. O uso do cateter do tipo Swan-Ganz é controverso e, embora facilite a monitorização de sobrecarga hídrica, permitindo a manutenção da pressão capilar pulmonar ocluída em cerca de 12mmHg, frequentemente não é recomendado.

Culturas diárias de sangue, urina, secreções e cateteres devem ser realizadas seriadamente, pois 30% dos pacientes com FHA infectados não mostram febre ou leucocitose. Os locais de infecção mais frequentes na FHA são o sangue (bacteremia), árvore respiratória, trato urinário e cateteres. O tratamento com antibióticos sistêmicos é de fundamental importância, sendo as cefalosporinas de terceira geração as mais utilizadas.

É aconselhável a administração contínua de glicose a 10% por via endovenosa, sempre que se suspeita de FHA (queda de 50% do nível do tempo de protrombina em relação aos valores anteriores), mantendo os níveis de glicose acima de 60mg/dL.

Alcalose respiratória e hipocapnia surgem em decorrência de hiperventilação e infecções, as quais frequentemente acompanham o quadro clínico de FHA. Em suspeita de insuficiência respiratória, além de monitorar os gases arteriais e fazer as correções desejáveis, deve-se proceder à entubação e ventilação mecânica.

Para prevenir o edema cerebral, deve-se elevar a cabeceira da cama a 45°, evitar a movimentação do paciente e aspirações nasotraqueais frequentes, para não propiciar a elevação da PIC. Para sua monitorização, recomenda-se o uso de cateteres epidurais, que, embora forneçam medidas menos sensíveis, apresentam riscos menores de infecção e sangramento. O manitol (100 a 200mL a 20% em rápida infusão) continua sendo indicado como primeira linha no tratamento da hipertensão intracraniana e do edema cerebral. Entretanto, ele deve ser usado com precaução na presença de insuficiência renal. Nos pacientes oligúricos e/ou refratários ao manitol, a diminuição da PIC pode ser obtida com infusão de tiopental, o qual promove vasoconstrição cerebral. A hipotermia leve (32 a 33°C) é procedimento de exceção que previne o edema cerebral e já foi utilizada com sucesso em seres humanos, como ponte para o transplante hepático⁽²¹⁾.

Na presença de insuficiência renal, pode haver necessidade de hemodiálise quando ocorrer hiperpotassemia, hiperosmolaridade ou sobrecarga hídrica, podendo ser mais indicada a hemodiálise lenta, conforme as condições do paciente.

Nos pacientes com sangramentos espontâneos em mucosas do tubo gastrointestinal ou com hemorragia cerebral, deve-se tentar a correção dos fa-

tores de coagulação ou reposição de plaquetas/plasma fresco sempre que necessário. O bloqueio da acidez gástrica pode ser feito com os inibidores de bomba de prótons ou bloqueadores H₂. O quadro 5 resume as principais atitudes a serem tomadas nas diferentes complicações da FHA.

Os sistemas bioartificiais de suporte hepático são constituídos por culturas de hepatócitos em resinas e filtros. De forma análoga a uma hemofiltração, promove-se a perfusão do plasma do paciente, através destes aparelhos, para o contato direto com células hepáticas, que manteriam as funções de um fígado normal. Entretanto, a quantidade de hepatócitos e sua viabilidade, bem como eventuais funções não realizadas pelas células de Kupffer, irão determinar a eficácia do tratamento⁽²²⁾. O transplante de hepatócitos é outra alternativa que vem sendo preconizada, embora sua utilidade seja semelhante às condutas anteriores.

Estes procedimentos têm por finalidade manter o indivíduo vivo e dar tempo ao fígado de se regenerar, retardando o transplante hepático ou suspendendo-o. Para sustentar as complexas funções metabólicas hepáticas, estes sistemas têm-se mostrado limitados e caros, o que dificulta o seu uso corrente.

A diálise extracorpórea de albumina foi utilizada em pacientes com cirrose e também naqueles com agudização da doença crônica (*acute-on chronic liver failure*), tendo como objetivo a remoção de toxinas ligadas à albumina, tais como ácidos biliares, óxido nítrico e metais⁽²³⁾. O mais usado entre os sistemas de diálise extracorpórea de albumina é o MARS, com resultados controversos em termos de eficácia.

Transplante hepático

O transplante hepático é o tratamento definitivo, capaz de efetivamente salvar a vida desses pacientes, com risco iminente de morte. Entretanto, é muito difícil julgar o momento adequado para a indicação do transplante.

O critério para indicação de transplante hepático na FHA mais utilizado em todo o mundo é o do *King's College*⁽²⁴⁾. Quando a FHA for induzida pelo uso de acetaminofeno, pode-se utilizar o pH menor do que 7,3, qualquer que seja o grau de encefalopatia. Nas outras causas de FHA, a indicação de transplante pode ser apenas o alargamento do tempo de protrombina acima de 100 segundos ou então a associação de pelo menos três dos seguintes critérios: idade < 10 ou > 40 anos, hepatite não-A a E, reação imprevisível a medicamentos, duração da icterícia maior que sete dias antes da encefalopatia, tempo de protrombina alargado em mais do que 50 segundos ou bilirrubinas totais acima de 18mg/dL.

Em algumas doenças, como as metabólicas, doença de Wilson e deficiência de alfa1-antitripsina, a realização do transplante tem caráter efetivamente curativo.

São contraindicações absolutas ao transplante hepático as infecções ativas e não controladas, o edema cerebral irreversível, falência de múltiplos órgãos, idade muito avançada ou trombozes venosas extensas que inviabilizem o procedimento.

Referências

1. Trey C, Davidson L: The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Shaffner F, eds. *Progress in Liver Disease*. New York: Grune & Stratton, 1970;282.
2. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis*. 1986;6:97-106.
3. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342:273-275.
4. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TL, Sushma S, Prasanna KS, Tandon A, Sreenivas V, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology*. 1996;23:1448-55.
5. Locarnini S, Omata M. Molecular virology of hepatitis B virus and the development of antiviral drug resistance. *Liver Int*. 2006;26 Suppl 2:11-22.
6. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1076-81.
7. Chu CM, Sheen IS, Liaw YF. The role of hepatitis C virus in fulminant viral hepatitis in an area with endemic hepatitis A and B. *Gastroenterology*. 1994;107:189-95.
8. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137:947-54.
9. Jones EA, Skolnick P. Benzodiazepine receptor ligands and the syndrome of hepatic encephalopathy. *Prog Liver Dis*. 1990;9:345-70.
10. Mas A, Rodes J. Fulminant hepatic failure. *Lancet*. 1997;349:1081-5.
11. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40:247-54.
12. Hoofnagle JH, Carithers RL, Jr., Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology*. 1995;21:240-52.
13. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 1993;329:1862-72.
14. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Gimson A, Casewell M, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology*. 1990;11:49-53.
15. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:439-45.
16. Montalbano M, Slapak-Green GI, Neff GW. Fulminant hepatic failure from herpes simplex virus: post liver transplantation acyclovir therapy and literature review. *Transplant Proc*. 2005;37:4393-6.
17. Chronic hepatitis B: treatment alert. *Liver Int*. 2006;26 Suppl 2:47-58.
18. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005;41:1179-97.
19. Les I, Doval E, Garcia-Martinez R, Planas M, Cardenas G, Gomez P, Flavia M, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1081-8.
20. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology*. 1989;97:1033-42.
21. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Hayes PC, Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology*. 2004;127:1338-46.
22. O'Grady J. Bioartificial liver in acute liver failure: impostor or simply misunderstood? *Hepatology*. 2005;41:383-5.
23. Heemann U, Treichel U, Loock J, Philipp T, Gerken G, Malago M, Klammt S, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology*. 2002;36:949-58.
24. Wendon JA, Harrison PM, Keays R, Williams R. Cerebral blood flow and metabolism in fulminant liver failure. *Hepatology*. 1994;19:1407-13.

Acometimento do fígado na fibrose cística



Luciana Rodrigues Silva

Professora Titular de Pediatria, Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas, Universidade Federal da Bahia. Membro do Departamento de Gastroenterologia e da Diretoria da Sociedade Brasileira de Pediatria.

A fibrose cística (FC) representa uma doença de transmissão autossômica recessiva. É a doença genética letal mais comum da população branca e traduz o defeito específico de um gene que envolve vários sistemas por meio de tubulopatia obstrutiva que determina alteração no transporte de íons através da membrana celular. Sua incidência varia nas diferentes populações, com uma frequência em cerca de 1:3.000 a 1:5.000 nascidos vivos nos caucasianos europeus e norte-americanos e uma incidência menor entre latino-americanos e asiáticos. No Brasil, a doença é mais frequente em descendentes de europeus, ocorrendo um caso novo para cada 7.570 recém-nascidos. A prevalência do acometimento hepatobiliar varia entre 2 a 37% dos pacientes portadores desta condição considerada rara, sendo mais frequente no escolar e no adolescente.

"Na fibrose cística ocorre defeito de condução causando, diminuição da secreção de fluidos, aumento da concentração de macromoléculas e quadro de tubulopatia obstrutiva, acometendo pulmões, pâncreas, intestino, fígado e testículos".

Há um grande espectro de acometimento hepático na fibrose cística. Muitos pacientes são assintomáticos, e, naqueles sintomáticos com o aumento da idade, o envolvimento hepático adiciona morbidade significativa aos problemas pulmonares e pancreáticos que estes pacientes apresentam. A incidência de doença hepática é de cerca de 2,2% em todos os pacientes portadores desta condição, 5,3% nos pacientes acima de 12 anos e de 10% nos adultos. Os achados clínicos, laboratoriais, de imagem e histológicos refletem a gravidade do acometimento hepático.

O gene responsável pela fibrose cística está no cromossoma 7 localizado no braço longo do cromossoma 7, na região q31(7q31) com 250 kilobases e 27 éxons. seu produto é uma proteína reguladora da condutância iônica. Este gene codifica um RNA mensageiro de 6,5 kilobases que, no citoplasma, transcreve uma proteína transmembrana de 1.480 aminoácidos chamada de CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*). Esta proteína sofre maturação nas organelas celulares e é transportada para a membrana apical das células epiteliais, onde terá, entre várias funções, a de ser o principal canal de entrada e saída do íon Cloro destas células, por isso mesmo também é chamada de "canal de Cloro". A mutação mais frequente ocorre em três bases com a retirada da fenilalanina 508 da proteína. As mutações identificadas no gene da FC foram divididas em seis diferentes classes; até 2010, mais de 1.700 foram identificadas e notificadas.

O resultado determina a produção de uma secreção com quantidade anormal de sódio, cloro e cálcio com viscosidade aumentada. Os órgãos mais acometidos são os pulmões e o pâncreas, com quadros respiratórios de repetição de doença obstrutiva e supurativa crônica (pneumonia, sinusite) e insuficiência pancreática exócrina com parada no crescimento, má absorção com diarreia crônica, hipoproteinemia, grande perda proteica nas fezes, desnutrição e prolapso retal. Ocorrem concentrações elevadas de sais no suor que muitas vezes têm o sabor salgado e azoospermia.

O íleo meconial se caracteriza por vômito bilioso, distensão abdominal e ausência de eliminação de mecônio. A obstrução do intestino distal geralmente causa dor em quadrante inferior direito ou periumbilical, dor à palpação decorrente de obstrução intestinal parcial identificada por métodos de imagem, secundária e desidratação das secreções intestinais, alimentos mal digeridos e alteração na motilidade; podendo ser necessários nesses pacientes lavagem intestinal, laxativos e raramente cirurgia.

Entre as manifestações digestivas da fibrose cística estão:

Manifestações digestivas	Início	Incidência
Insuficiência pancreática	Infância	85%
Diabetes	Adolescência	10-15%
Íleo meconial	Recém-nascido	10-20%
Obstrução intestinal	Escolar-Adolescência	10%
Intussuscepção	Escolar-Adolescência	1%
Constipação	Escolar-Adolescência	?
Prolapso retal	Escolar-Adolescência	20%
Colonopatia	Escolar-Adolescência	< 0,15%
Refluxo GE	Escolar-Adolescência	20-50%
Dismotilidade	?	Frequente
Úlcera péptica	Adulto	?
Enterocolite	Escolar-Adolescência	?
Hepatopatia	Adolescência	5%
Azoospermia	Adolescência	90%
Apendicite	?	Baixa
Tumor digestivo	Adulto	Elevado

No sistema hepatobiliar, várias são as possíveis apresentações, desde apenas elevação de aminotransferases até quadros graves de cirrose com hipertensão portal.

Quando sintomático, o acometimento hepático na fibrose cística pode determinar:

A icterícia neonatal habitualmente se associa com o íleo meconial e as outras apresentações ocorrem mais tardiamente. A patogênese da doença hepática se relaciona com o entupimento dos ductos biliares intra-hepáticos com uma bile alterada e espessa. A falta de expressão do CFTR (regulador transmembrana da fibrose cística) promove a concentração anormal da bile e a perda da proteção mucosa, ocorrendo então um acúmulo de ácidos biliares tóxicos no fígado.

Por que alguns pacientes apresentam quadro hepático e outros não?

Parecem haver componentes relacionados com os antígenos de histocompatibilidade HLA-DQG. A lesão hepática crônica que ocorre em alguns pacientes determina lesão hepática e hepatopatia crônica com hipertensão portal.

A colestase representa falha que ocorre na chegada de bile no duodeno, podendo ser consequência em qualquer das etapas desde a sua síntese dentro do hepatócito até seu transporte pelas vias biliares, chegando finalmente à ampola de Vater. A formação da bile depende de vários processos de transporte dependentes de energia. A passagem de sais biliares para o canalículo

Quando sintomático, o acometimento hepático na fibrose cística pode determinar:

- icterícia prolongada com colestase neonatal e íleo meconial no período neonatal;
- elevação de aminotransferases, hepatomegalia;
- esteatose, esteatohepatite;
- Hepatoesplenomegalia com hemorragia secundária à hipertensão portal por varizes;
- esplenomegalia significativa;
- cirrose biliar focal ou multilobular descompensada;
- colelitíase, colecistite, vesícula hipoplásica, colangite esclerosante; e
- obstrução biliar extra-hepática – estenose do ducto comum distal ou colédoco com colangite, fibrose pancreática comprimindo o ducto biliar comum e, excepcionalmente, colangiocarcinoma.

biliar é o fator mais importante na promoção da formação de bile. As etapas nos mecanismos celulares são: captação sinusoidal, transporte intracelular e secreção ductular. A alteração na fibrose cística ocorre na secreção ductular ou fluxo ductular com alteração da fluidez da secreção, porque este processo envolve geração de AMP cíclico e vários transportes através da membrana, inclusive o de cloro/bicarbonato [regulador de condutância transmembrana da fibrose cística nos canais de cloro]. A diminuição dos ácidos biliares determina uma falha na emulsificação das gorduras da dieta com o surgimento de esteatorréia, diarreia, desnutrição e hipoalbuminemia com consequente falha na absorção de vitaminas lipossolúveis (A D E K).

A triagem para o diagnóstico é feita no recém-nascido com o nível aumentado de tripsinogênio (TIR) em pacientes com fibrose cística. O teste é feito com sangue sobre papel de filtro na mesma amostra realizada para o teste do pezinho para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito e hemoglobinopatias. A dosagem da TIR é um indicador indireto da doença, pois avalia a integridade da função pancreática, e se esta estiver normal por ocasião do nascimento, o teste poderá ser negativo. Os resultados falso-negativos e falso-positivos estão relacionados principalmente a condições clínicas no período neonatal, tais como insuficiência respiratória, hipoglicemia e doenças genéticas. Quando a primeira dosagem da TIR for positiva, com valores acima do padrão adotado, geralmente 70ng/ml, deverá ser realizada uma segunda dosagem até o final do primeiro mês de vida e, caso persista positiva, o paciente deverá ser submetido então ao teste do suor para se confirmar ou afastar o diagnóstico de fibrose cística. Tem elevada sensibilidade e especificidade (> 95%), baixo custo e não é invasivo. O método mais difundido é o da dosagem quantitativa de cloretos no suor, em amostra de, pelo menos, 75mg obtida pelo método da iontoforese com pilocarpina em um período de coleta que não ultrapasse 30 minutos. O diagnóstico é confirmado com o teste da dosagem de eletrólitos no suor (Cl > 60mmol/l) associado aos achados clínicos característicos ou história familiar de fibrose cística. A dosagem de cloretos é superior a 60mEq/L em, pelo menos, dois testes. Os níveis normais são inferiores a 30mEq/L e dosagens entre 30 e 60 devem ser consideradas duvidosas. Geralmente, o diagnóstico é confirmado com dois testes positivos, realizados em momentos diferentes, dentro das normas técnicas adequadas. Alguns pacientes têm quadro clínico e defeito genético em ambos os alelos, mas o teste do suor é normal; a identificação de duas mutações conhecidas confirma o diagnóstico de FC, sendo decisiva naquele paciente que apresenta quadro clínico compatível e teste do suor não conclusivo. Se a suspeita é forte, pode-se pensar em erro de laboratório ou resultado falso-negativo e o exame deve ser repetido, além da possibilidade de realizar outros exames (análise do sêmen, RX de seios da face, função exócrina do pâncreas, medida de diferença potencial nasal e, sobretudo, o teste genético).

Em alguns centros são realizados também a avaliação da função da CFTR e a diferença de potencial nasal e biópsia retal.

Anormalidades em métodos de imagem (US, TC e RM, especialmente a colangiressonância) são encontradas em 40% dos pacientes e, nos adolescentes, mais de 50% demonstram elevação de fosfatase alcalina. Outros dados laboratoriais alterados podem ocorrer por elevação nas aminotransferases, gama GT, bilirrubinas e queda nos níveis do tempo de protrombina.

A biópsia hepática é mandatória para o diagnóstico do envolvimento hepático na fibrose cística. Entre os achados anatomopatológicos hepáticos da fibrose cística, podem ser encontrados:

- Evidência de obstrução biliar em pequenos ductos (cerca de 50% dos casos) e fibrose biliar focal.
- A esteatose é um achado frequente nos pacientes, podendo ser a única lesão descrita de acometimento hepático ou pode coexistir com outras lesões de inflamação e fibrose.
- O envolvimento hepático grave é raro; a cirrose biliar multifocal na evolução do quadro, com identificação de material eosinofílico preenchendo os ductos biliares com muco espesso pode ser identificada e o achado mais comum é a esteatose centrolobular e proeminência das células de Ito. A cirrose

miconodular com hipertensão porta ocorre em 2 a 5% das crianças e adolescentes com fibrose cística.

- Em 25% dos pacientes com fibrose cística, a vesícula é hipoplásica e preenchida por muco.
- Tem sido descrita também a colangite esclerosante em alguns casos.

O tratamento da fibrose cística deve ser feito de acordo com a apresentação clínica, com reposição enzimática nos quadros de má absorção e uso de antibióticos nas infecções respiratórias.

O tratamento do envolvimento hepático deve tentar abordar o suporte nutricional adequado com suplementação de vitaminas lipossolúveis, micronutrientes e aporte calórico, a colestase e suas complicações, a fibrose progressiva e a cirrose. Para a abordagem da colestase, deve ser feito o suporte nutricional e a diminuição do prurido, e, quando possível, para a etiologia da colestase. O ácido ursodesoxicólico é absorvido ativamente pelas células ductulares e trocado por bicarbonato, promovendo maior recirculação de ácidos biliares, explicando seu efeito colerético. O ácido ursodesoxicólico é um ácido biliar hidrofílico, presente em baixas concentrações na bile e absorvido no intestino delgado e menos no cólon. Através da absorção no íleo, chega no fígado pela circulação entero-hepática. Admite-se que age proporcionando proteção dos colangiócitos contra a citotoxicidade determinada pelos ácidos biliares hidrofóbicos em excesso, estimulando a secreção hepatobiliar e diminuindo a apoptose dos que é causada pelo excesso de bile dentro da célula. O emprego do ácido ursodesoxicólico tem sido estudado em crianças e adultos, demonstrando melhora nos resultados das aminotransferases, gama GT e fosfatase alcalina na maioria dos pacientes ainda sem cirrose. A dose empregada encontra-se entre 15 a 30mg/kg/dia. Outras drogas antifibrosantes estão em estudo.

O transplante hepático pode estar indicado quando o envolvimento hepático é predominante e o quadro pulmonar tende a melhorar nestes pacientes. Em alguns casos é realizado o transplante de fígado e pulmão. As maiores complicações são as infecciosas, sobretudo às custas de *Pseudomonas* e *Aspergillus*, entre outros agentes.

O prognóstico depende mais do quadro respiratório do que do envolvimento hepático.

O paciente com fibrose cística deve ser acompanhado de modo sistemático e periódico, com múltiplos objetivos:

- 1- Alívio da obstrução brônquica e detecção precoce e controle da infecção pulmonar – antibióticos, mucolíticos, broncodilatadores, fisioterapia e novas drogas, até transplante de pulmão.
- 2- Correção da insuficiência pancreática exócrina com aporte de enzimas pancreáticas.
- 3- Suporte nutricional adequado, correção de deficiências nutricionais, de vitaminas e microelementos [programas de reabilitação nutricional – oral, nasogástrica, enteral, gastrostomia e parenteral podem ser necessários; avaliação de dietas especiais, tais como emprego de hidrolisados, acréscimo de TCM, acréscimo de dieta noturna, dieta hipercalórica, hiperproteica, com teor normal de lipídeos, balanceada, de acordo com a idade].
- 4- Nos quadros hepáticos, emprego de ácido ursodesoxicólico, além do suporte nutricional e identificação dos pacientes que requerem transplante.
- 5- Vigilância das complicações.
- 6- Orientação familiar quanto aos aspectos genéticos.
- 7- Apoio psicológico ao paciente e familiares.
- 8- Suporte socioeconômico.
- 9- Informações sobre os avanços.

Referências

1. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver Disease in Cystic Fibrosis. *JPGN* 2006; 43: S49-S55.
2. Colombo C, Bazzazzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002; 36(6):1374-82.
3. Silveira TR, Vieira SMG, Genro SK. Mucoviscidose. In: Doenças do Fígado e das vias biliares. Gayotto LCC, Alves VAF (ed), Atheneu, São Paulo; 2001:353-364.
4. Smith JL, Lewindon PJ, Hoskins AC, Pereira TN, Satchell KD, O'Connell NC, et al. Endogenous ursodeoxycholic acid and cholic acid in liver disease due to cystic fibrosis. *Hepatology* 2004 Jun; 39(6):1673-82.
5. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:246-59.
6. Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke A. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD001402.
7. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 (Supl.2): S171-S186.
8. Jara P, Llanilo, L. Transplante hepático em pediatria. In: Urgências clínicas e cirúrgicas em gastroenterologia e hepatologia pediátricas. Silva, LR. (ed), Guanabara-Koogan, 2004:839-881.
9. Debray D, Lykavieris P, Guthrie F. Outcome of cystic fibrosis associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *Hepatology* 1999; 31:77-83.
10. Strandvik B. Hepatobiliary disease in cystic fibrosis. In: Diseases of the liver and biliary system in Children. Kelly, D. (ed), Blackwell Publishing, second edition, 2004:197-210.
11. Colombo C, Bazzazzati PM, Podda M et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. *Hepatology* 1996; 23:1484-90.
12. Siano M, De Gregorio F, Boggia B et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. *Dig Liver Dis* 2010;42(6):428-431.
13. Lamireau T, Martin S, Lallier M, Marcotte JE, Alvarez F. Liver transplantation for cirrhosis in cystic fibrosis. *Can J Gastroenterol* 2006;20(7):475-478.
14. Banner KH, De Jonge H, Elborn S et al - Highlights of a workshop to discuss targeting inflammation in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2009; 8: 1-8.
15. Littlewood JM. Gastrointestinal complications in cystic fibrosis. *J R Soc Med [Suppl]* 1992;85:13-19.



URSACOL

ácido ursodesoxicólico

Reduz a colestase¹⁻⁶

Apresentações: caixas contendo 20 comprimidos de 50, 150 e 300 mg de ácido ursodesoxicólico



ArtcoamentadoNash - 203023

Referências Bibliográficas: 1. Hirschfield GM *et al.* Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology*. 2010; 139:1481-1496. 2. Trauner M & Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13(8):979-96. 3. Van Erpecum KJ *et al.* Rationale for therapy with ursodeoxycholic acid in patients with cholestatic liver disease. *Neth J Med*. 1993;43(5-6):233-8. 4. Palma J *et al.* Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double blind study controlled with placebo. *J. Hepatology*. 1997; 27: 1022-1028. 5. Podda M *et al.* Effects of ursodeoxycholic acid and taurine on serum liver enzymes and bile acids in chronic hepatitis. *Gastroenterology*. 1990; 98(4): 1044-1050. 6. Attili AF *et al.* The effect of ursodeoxycholic acid on serum enzymes and liver histology in patients with chronic active hepatitis. A 12-month double-blind, placebo-controlled trial. *J Hepatology*. 1994;20:315-320.

Ursacol[®], ácido ursodesoxicólico. Comprimido simples 50, 150 e 300 mg, embalagens com 20 comprimidos. **Uso oral - Uso adulto. Indicações:** dissolução dos cálculos biliares, formados por colesterol que apresentam litíase por cálculos não radiopacos, com diâmetro inferior a 1 cm, em vesícula funcionante ou no canal colédoco; para pacientes que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contra-indicações para a mesma; em casos de supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal. Cirrose biliar: tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária; alterações qualitativas e quantitativas da bile; colecistopatia calcúlosa em vesícula biliar funcionante; litíase residual do colédoco ou recidivas após intervenção sobre as vias biliares; síndrome dispéptico-dolorosa das colecistopatias com ou sem cálculos e pós-colecistectomia; discinesias das vias biliares e síndrome associada; alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicérides; terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea.

Contraindicações: *icterícia obstrutiva e hepatites agudas graves; colecistite, cólicas biliares frequentes, úlcera gastroduodenal em fase ativa; alterações hepáticas e intestinais que interferem com a circulação entero-hepática dos ácidos biliares; insuficiência renal grave; pacientes em estado terminal de cirrose biliar primária. É contraindicado em processos inflamatórios do intestino delgado ou do intestino grosso e em caso de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.*

Precações e advertências: - *Gerais: os cálculos radiotransparentes, que melhor respondem ao tratamento litolítico, são aqueles pequenos e múltiplos em vesícula biliar funcionante; um eventual controle da composição biliar, para verificar a saturação em colesterol, representa importante elemento de previsão para um êxito favorável do tratamento. - Gravidez e/ou lactação: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Não há estudos que confirmem ou não a eliminação através do leite materno e, portanto, não é recomendado a mulheres que estejam amamentando.*

Interações medicamentosas: com antiácidos à base de alumínio, colestiramina, clofibrato e neomicina.

Reações adversas: diarreia, dores estomacais, náusea a vômito, constipação intestinal, dor de cabeça, indigestão ou gosto metálico na boca. **Posologia e administração:** a dose diária deve ser administrada em 2 ou 3 vezes ao dia, após as refeições. Metade da dose diária poderá ser administrada após o jantar. A ingestão antes de deitar aumenta a eficácia do medicamento. - Dissolução de cálculos biliares: 5 a 10 mg/kg de peso corporal, dividida em duas ou três tomadas, por períodos de 4 a 6 meses, pelo menos, podendo chegar a 12 meses. - Sintomas dispépticos: geralmente são suficientes doses de 50 mg três vezes ao dia, ou 150 mg duas vezes ao dia. - Cirrose biliar primária estágio I a III: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento. - Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia normal: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento, devendo ser realizado controle periódico da função hepática. - Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia elevada: 6 a 8 mg/kg/dia (metade da normal), dividida em duas a quatro doses. - Terapia coadjuvante de litotripsia extracorpórea: 8 mg/kg/dia, associada a 7 mg/kg/dia de ácido ursodesoxicólico, por um período de tratamento que se inicia 2 a 3 semanas antes da intervenção até 1 mês após o procedimento. Não é necessária a redução posológica na insuficiência renal, uma vez que o ácido ursodesoxicólico é excretado predominantemente pela bile e somente uma quantidade muito pequena pela urina. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS.: 1.0084.0067. **A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

0800-0177011

Atendimento ao Consumidor

Zambon

202979 URSACOL/PEC5BH5/AGOSTO/2011