

Insuficiência Hepática Aguda...

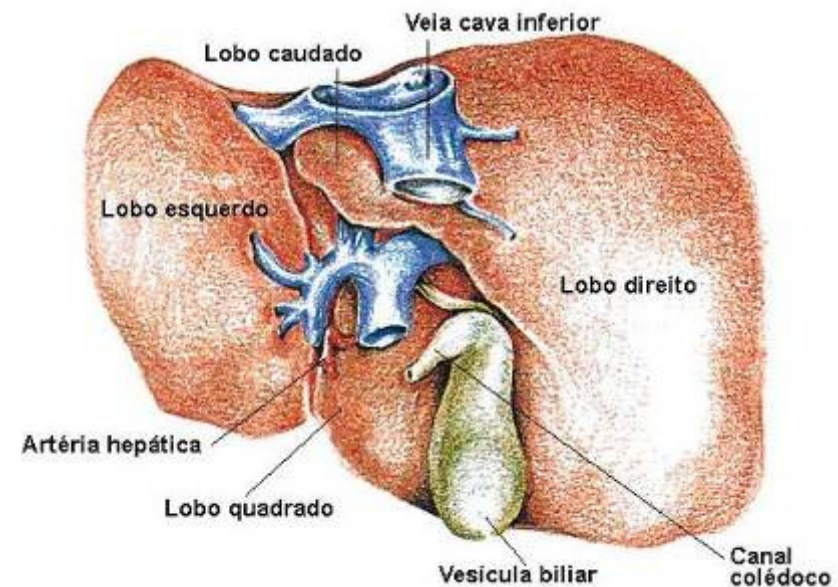
Ana Márcia Vilela Brostel.
R1 Pediatria – HRAS/SES/DF
Orientadora: Dra. Yanna Gadelha



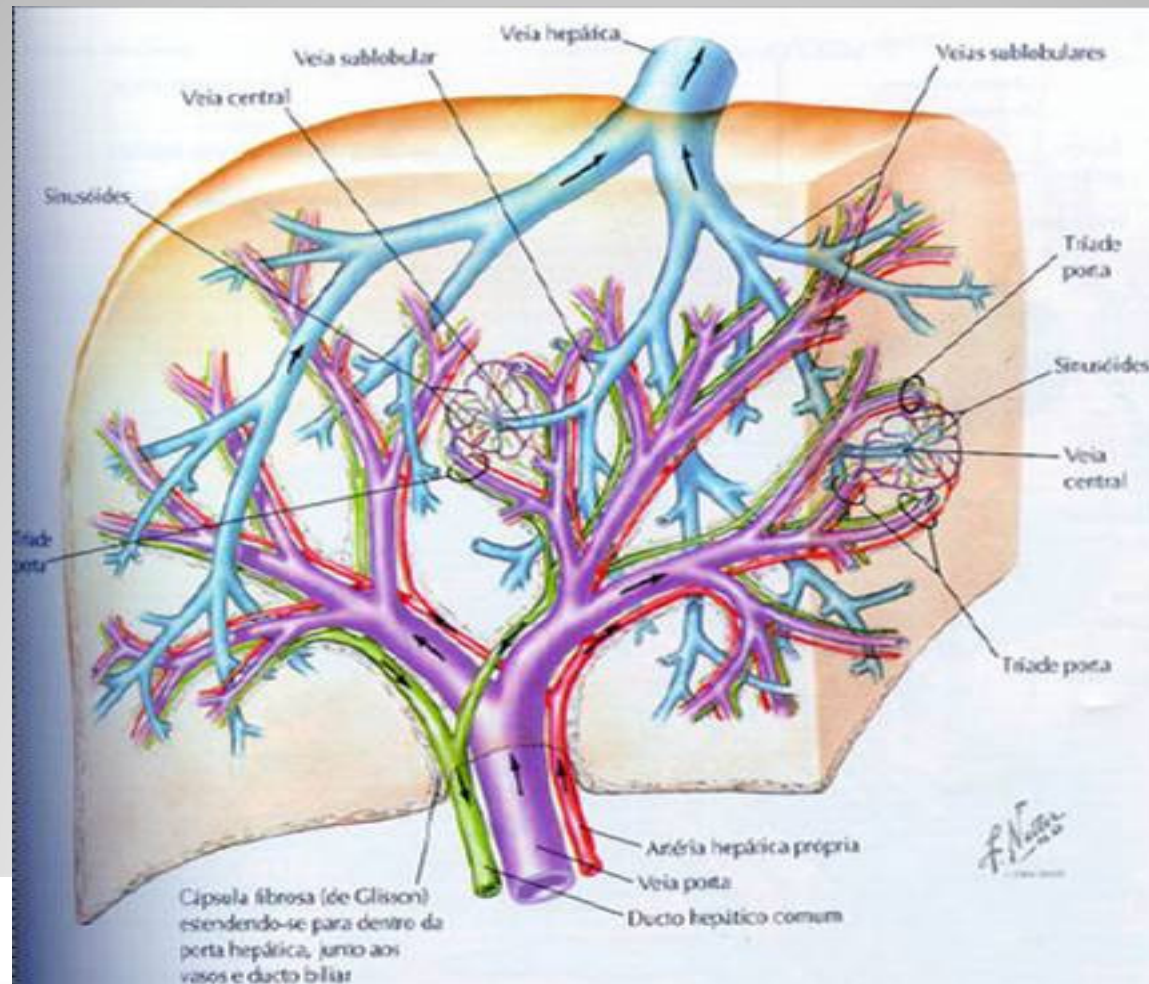
Brasília, 06 de outubro de 2009
www.paulomargotto.com.br

Insuficiência Hepática Aguda

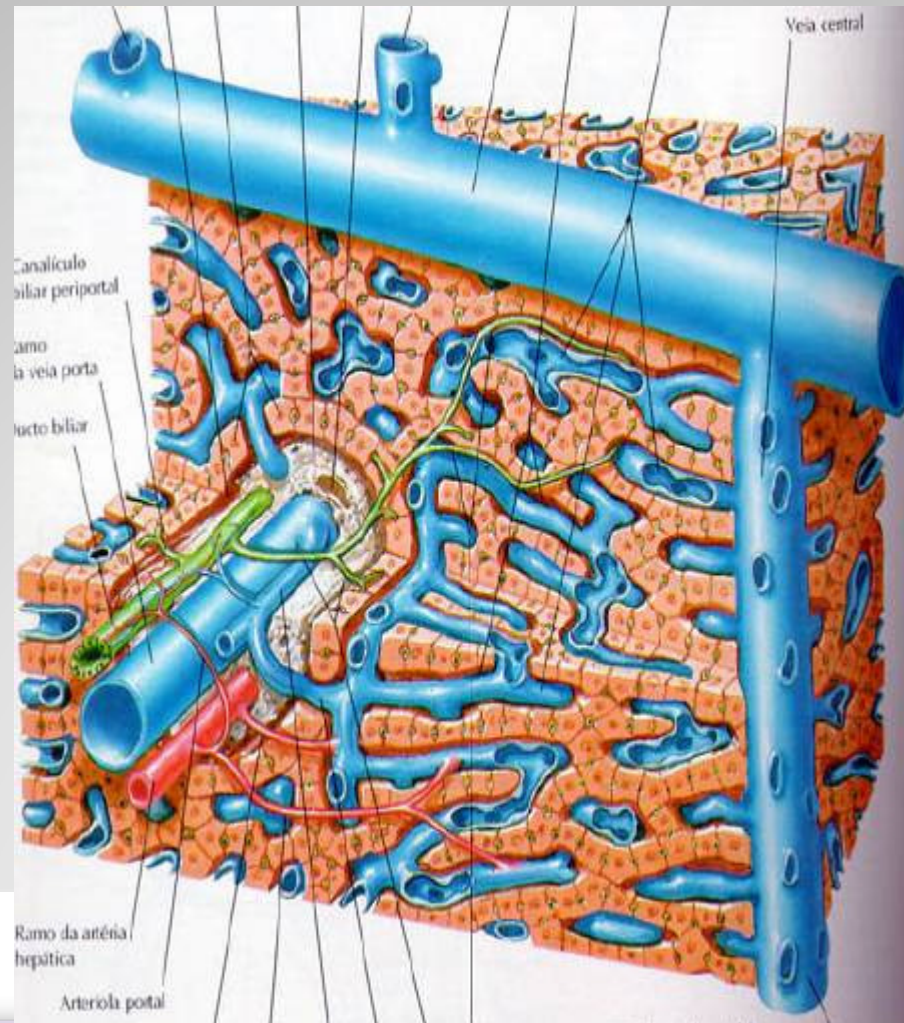
- ANATOMIA E FISIOLOGIA HEPÁTICA
- FLUXO SANGUÍNEO 25% DO DÉBITO CARDÍACO
25% artéria hepática
75% veia porta
- OFERTA DE OXIGÊNIO
50% artéria hepática
50% veia porta



Insuficiência Hepática Aguda



Insuficiência Hepática Aguda



Insuficiência Hepática Aguda

Funções do fígado

Carboidratos

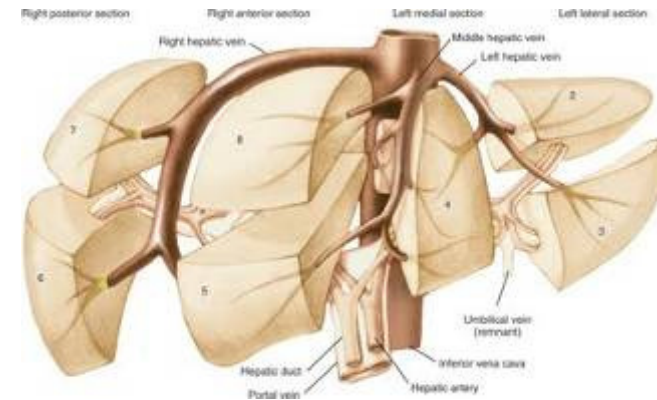
- Armazenamento de glicogênio;
- Produção de glicose (gliconeogênese);

Lipídios

- Produção de lipoproteínas, colesterol e fosfolipídeos;
- Conversão de carboidratos e de proteínas em lipídeos;

Proteínas

- Remoção de amônia com formação de uréia;
- Síntese de proteínas plasmáticas.



Insuficiência Hepática Aguda

SÍNTESE DE PROTEÍNAS

FATORES DA COAGULAÇÃO

- Vitamina K dependentes: II, VII, IX, X
- Fibrinogênio, FV e albumina.

PROTEÍNAS CARREADORAS

- α -fetoproteína, transferrina, haptoglobina
- Proteínas do complemento
- Ferritina

Insuficiência Hepática Aguda

- Captação, conjugação e excreção de bilirrubina;
- Síntese de fatores da coagulação;
- Armazenamento de ferro e vitaminas;
- Reservatório de sangue;
- Controle simpático das veias hepáticas.

Insuficiência Hepática Aguda

Insuficiência Hepática Aguda

- É uma síndrome clínica, potencialmente reversível.
- **Definição:** surgimento de encefalopatia hepática dentro de 8 semanas após o início dos sinais e sintomas de hepatite aguda, em um paciente sem evidências de doença crônica parenquimatosa do fígado. (Trey et al).
- Crianças: dificuldades na detecção da encefalopatia.
- Evidências de hepatite aguda grave:
 - Icterícia progressiva
 - Coagulopatia INR > 1,5
 - TP < 50% ou fator V < 50%

Insuficiência Hepática Aguda

Insuficiência Hepática Aguda

- Definição atualmente aceita em crianças:
 1. Evidências bioquímicas de lesão hepática aguda (geralmente < 8 semanas);
 2. Nenhuma evidência de lesão hepática crônica;
 3. Coagulopatia de origem hepática, definida como um TP > 15 seg ou INR > 1,5 não corrigida pela vit. K em presença de encefalopatia hepática clínica ou TP > 20 seg ou INR > 2 independentemente da presença de encefalopatia hepática clínica.

Insuficiência Hepática Aguda

Incidência:

- Incidência real desconhecida;
- Estima-se nos EUA- 2300 a 2800 casos por ano
- 6% dos óbitos relacionados a doenças hepáticas;
- Não há dados sobre a incidência de insuficiência hepática no Brasil, sabe-se que 2% dos transplantes de fígado são por IHA.
- Na população pediátrica, incidência ainda menor.

Insuficiência Hepática Aguda

ETIOLOGIA

1. Infecções virais
2. Drogas e toxinas
3. Afecções cardiovasculares
4. Doenças metabólicas
5. Causas indeterminadas
6. Outros, como infiltração hepática por tumores e hepatite auto-imune.

80% - hepatites virais e lesões hepáticas induzidas por drogas.

Insuficiência Hepática Aguda

ETIOLOGIA

- Etiologia varia de acordo com a idade:
- Neonatos e lactentes jovens (até 6m): infecções ou doenças metabólicas;
- Crianças maiores: hepatite A, B, D, hepatite auto-imune e intoxicação por paracetamol.
- Também varia de acordo com a área geográfica estudada.

Insuficiência Hepática Aguda

ETIOLOGIA

Hepatite A

- Mais frequente causa de insuficiência hepática aguda em crianças.
- É uma complicação rara da hepatite A (0,4%) porém assume importância pelas proporções endêmicas;
- Imunização contra hepatite A é uma forma evitar IHA.

Hepatite B – entre 2 e 32% das causas de IHA- varia entre regiões geográficas.

Insuficiência Hepática Aguda

ETIOLOGIA

Outras hepatites virais

- O vírus da hepatite C não é causa importante de IHA,
- Vírus D pode causar IHA quando associado com VHB;
- Vírus E- mais em gestantes;
- Outros vírus
- Herpes simples, varicela zoster, EBV, CMV – IHA em imunocomprometidos.
- Parvovírus B19- hepatite grave, porém ainda controverso como causa de IHA.

Insuficiência Hepática Aguda

ETIOLOGIA

Drogas ou toxinas

- Mecanismo: toxicidade direta ou idiossincrásica;
- **Mais importante:** paracetamol

Principais drogas: isoniazida , ácido valpróico, halotano, pirazinamida, dantroleno, ácido para-aminossalicílico, diclofenaco, indometacina, enflurano, dissulfiram, metildopa, aspirina, fenitoína, fenobarbital, cilcofosfamida, alopurinol, amiodarona, propiltiuracil, fluconazol, piroxicam entre outras.

Insuficiência Hepática Aguda

ETIOLOGIA

Afecções cardiovasculares:

ICC – causa incomum de IHA, porém ocorre em pacientes com baixo débito e em pacientes com choque e instabilidade hemodinâmica;

Síndrome de Budd-chiari e doença venoclusiva;

Doenças metabólicas:

- Tirosinemia, galactosemia;
- Síndrome de Reye;
- Doença de Wilson;
- Hemocromatose neonatal.

Insuficiência Hepática Aguda

ETIOLOGIA

Hepatite auto-imune

- Sinais clínicos ou histológicos de cirrose hepática;
- Mais frequente em crianças com hepatite auto-imune tipo II;
- Apresentam níveis de gamaglobulina baixos.

Neoplasias

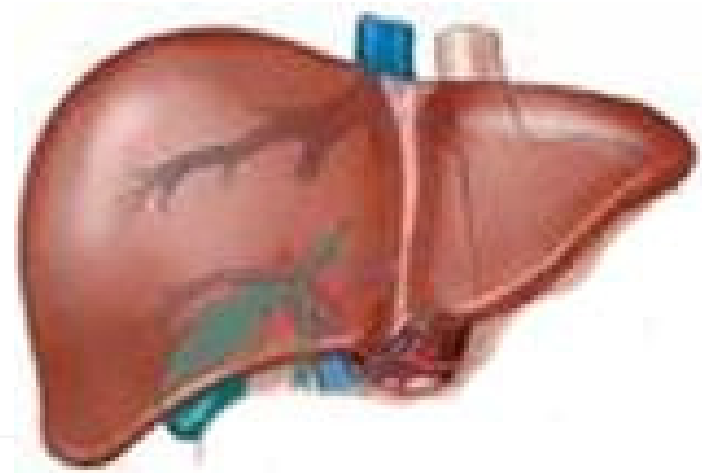
- Hepatoblastomas, neuroblastomas, leucemias e linfomas não-hodgkin;
- Linfocitose hemofagocítica.

Insuficiência Hepática Aguda

ETIOLOGIA

Hepatites infecciosas não-virais:

- Sepses por *Neisseria meningitidis*, *Shigella dysenteriae* ou *Pseudomonas aeruginosa*;
- Sífilis congênita, leptospirose, malária.





Insuficiência Hepática Aguda

FISIOPATOLOGIA

- Lesão citotóxica ou citopática ou combinação;
- Lesão citotóxica: lesão hepatocelular direta, por vírus hepatotóxicos, drogas, metabólitos ou toxinas;
- Lesão citopática: resposta imunológica contra hepatócitos que expressam antígenos anormais em suas membranas, (hep B e reação idiossincrásica);
- Alterações na homeostase hepática;

Insuficiência Hepática Aguda

FISIOPATOLOGIA

Lesão hepática inicial  células de kupffer  TNF-α

IL-1, IL-6, IL-8, INF-γ, enzimas proteolíticas, NO, ânions superóxido



Inflamação e necrose hepatocelular



Alteração da homeostase , inibindo recaptção de sais biliares

Aumentando consumo de glicose e propagação da inflamação.

Insuficiência Hepática Aguda

FISIOPATOLOGIA

IL-6, IL-8, IFN-g  amplificação da resposta inflamatória



Lesão tecidual devido à liberação de radicais livres pelos neutrófilos e macrófagos recrutados ;

PAF  fenômenos trombóticos;


IL-1 e TNF-a  mediadores pró-coagulantes.


TNF-a se relaciona com a gravidade da lesão e mortalidade.

Insuficiência Hepática Aguda

FISIOPATOLOGIA

Perda da função sintética do fígado  fatores I, II, V, VII, IX, X 

 TP e TTPA

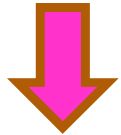
Depressão imunomediada da medula óssea  trombocitopenia

Agrava a coagulopatia- CIVD.

Desequilíbrio entre produção e consumo dos fatores.

Insuficiência Hepática Aguda

FISIOPATOLOGIA



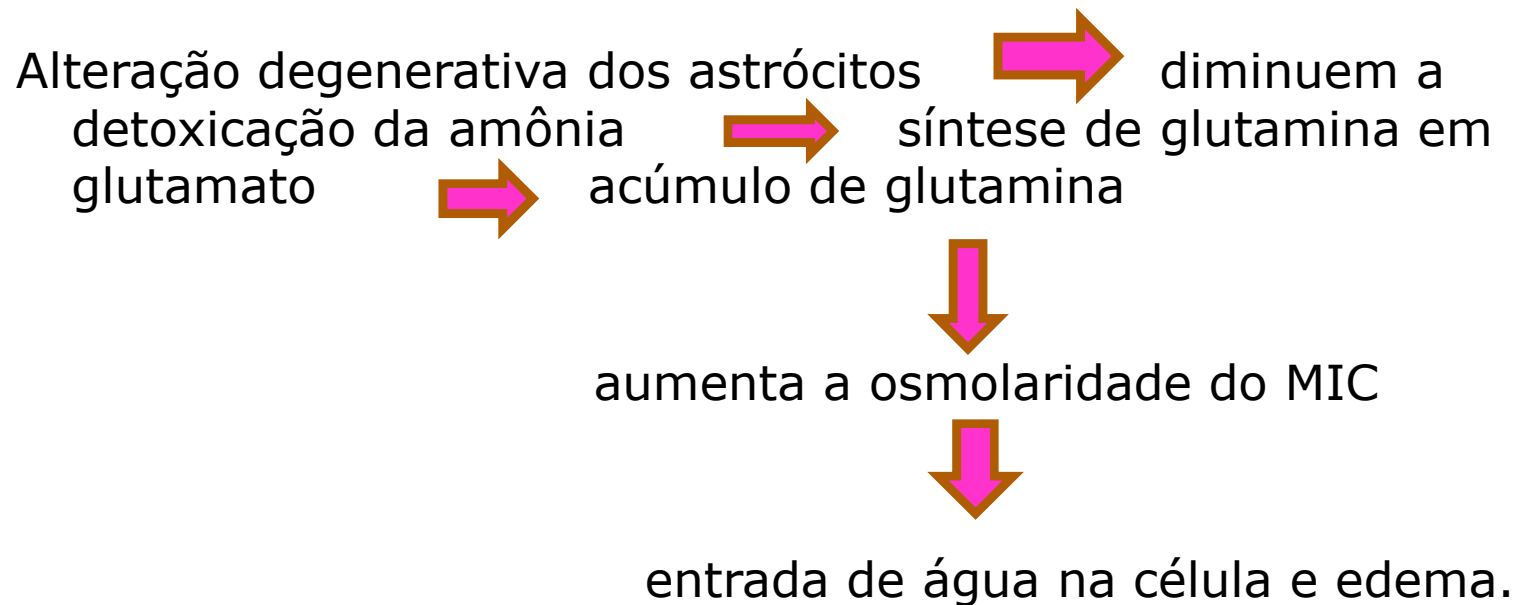
produção de proteínas do complemento – alteração na homeostase - predispõe a infecções bacterianas e fúngicas;

- Prejuízo na função de detoxicação- desenvolvimento de encefalopatia hepática-
- Distúrbio do SNC – causado pela ação da amônia, falsos neurotransmissores e neurotoxinas provenientes do TGI;
- Substâncias não são metabolizadas, atravessam a BHE e alteram a função cerebral.

Insuficiência Hepática Aguda

FISIOPATOLOGIA

- Evidências experimentais demonstraram aumento na transmissão nervosa inibitória, mediada pelo GABA, levando a depressão do SNC;



Insuficiência Hepática Aguda

QUADRO CLÍNICO

TRÍADE- icterícia, encefalopatia e coagulopatia;

- Sintomas prodrômicos- náuseas, desconforto abdominal, hiporexia,
- Vômitos, febre e sintomas gripais;
- Icterícia- por aumento da BD- $> 20\text{mg/dl}$. Valores baixos não excluem o diagnóstico.
- Geralmente, os sintomas prodrômicos cessam com o início da icterícia;

Insuficiência Hepática Aguda

QUADRO CLÍNICO

- Fase inicial- sintomas leves e inespecíficos; icterícia e hepatomegalia;
- Posteriormente- hipoglicemia, alterações comportamentais,
- Dificuldade de alimentação, sonolência, irritabilidade;
- Encefalopatia hepática;
- Coagulopatia;
- Bradicardia, hipotensão, aumento da PIC; edema cerebral.

Insuficiência Hepática Aguda

QUADRO CLÍNICO

Encefalopatia hepática

- Grau I- alterações leves de comportamento, alternância do ritmo de sono, distúrbios discretos do riso e choro fácil, hálito hepático;
- Grau II- letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação temporo-espacial, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de flapping;
- Grau III- sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira, agitação psicomotora, desaparece o flapping;
- Grau IV- coma não-responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante à dor.

Insuficiência Hepática Aguda

QUADRO CLÍNICO

- Hiperbilirrubinemia Indireta- sugere causa hemolítica ou doença de Wilson ou hepatite por células gigantes;
- Aumento das transaminases e da BD- lesão hepatocelular;
- Bilirrubina baixa- lesão por drogas;
- Albumina baixa- problemas renais, hiperexpansão volêmica ou secundária à sepse.
- Indicadores precoces de EH- vômitos e recusa alimentar;
- Indicadores tardios- inversão do sono e irritabilidade.

Insuficiência Hepática Aguda

DIAGNÓSTICO

- Clínico;
- Laboratorial: tempos de coagulação; coagulograma;
- Meia-vida curta dos fatores de coagulação produzidos pelo fígado (em torno de 30min);
- Meia-vida prolongada da albumina (cerca de 17 dias);
- Fator V é o que tem mais especificidade para indicar disfunção hepatocelular.

Insuficiência Hepática Aguda

DIAGNÓSTICO

Perfil hepático;

- ALT e AST- lesão ou necrose hepatocelular (níveis não se correlacionam com a gravidade da doença);
- Valores acima de 20x o VN sugerem hepatite viral aguda;
- Níveis normais não afastam o diagnóstico;
- Fosfatase alcalina e GamaGT- colestase;
- Hiperamonemia (mas o coma pode ocorrer mesmo com níveis de amônia normais);
- Administração parenteral de vitamina K – correlaciona-se com o alargamento do TP ou INR na disfunção hepática;

Insuficiência Hepática Aguda

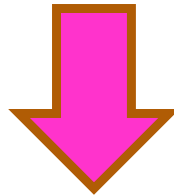
DIAGNÓSTICO

- A correção do TP pela vitamina K – deficiência de vitamina K, secundária à colestase;
- A persistência apesar da vitamina K- hepatite aguda grave e ou IHA;
- A biópsia hepática é solicitada excepcionalmente- demonstra apenas áreas de necrose hepatocelular, não auxilia no diagnóstico diferencial.
- Marcadores laboratoriais de acordo com a etiologia.

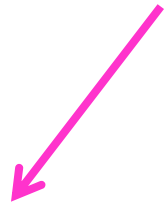
Insuficiência Hepática Aguda

TRATAMENTO – ALGORITMO

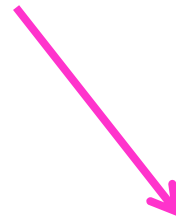
HEPATITE AGUDA GRAVE
(hipoalbuminemia/ ascite/ TP < 50%, INR > 2)



INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA



Investigação da causa e
Tratamento etiológico específico



Transferência para
centro especializado

Insuficiência Hepática Aguda

TRATAMENTO – ALGORITMO

Investigação da causa e Tratamento etiológico específico

CAUSA	ETIOLOGIA	TRATAMENTO
Hepatite A	IgM antiHVA	
Hepatite B	AgHbs antiHBC IgM	
Hepatite D	Anti VHD	
Hepatite E	Anti VHE IgM	
Hepatite C	Anti HVC	
Herpes simples	IgM e IgG antiHSV	Aciclovir IV
EBV	IgM e IgG antiEBV	Aciclovir IV
CMV	IgM antiCMV	

Insuficiência Hepática Aguda

TRATAMENTO – ALGORITMO

Investigação da causa e Tratamento etiológico específico

CAUSA	ETIOLOGIA	TRATAMENTO
Paracetamol	Níveis séricos	N-acetilcistéina
Síndrome Budd Chiari	US doppler e arteriografia	
Hepatite auto-imune	auto-ac	prednisona
Doença de Wilson	Cobre, ceruloplasmina	D-penicilamina
Tirosinemia	Succinil acetona- AFP	NTBC
Galactosemia	G-1 PUT	Dieta

Insuficiência Hepática Aguda

TRATAMENTO – ALGORITMO

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA



Monitorização do estado neurológico

EH II → admissão em UTI e avaliar critérios de indicação de transplante

EH III ou IV- considerar entubação orotraqueal para proteção de via aérea, monitorização da PIC;

MEDIDAS DE SUPORTE

Insuficiência Hepática Aguda

TRATAMENTO – ALGORITMO

MEDIDAS DE SUPORTE

- Suporte **hemodinâmico**- PAM e PVC (EH III ou IV);
- Cateter de artéria pulmonar (instabilidade e/ou disfunção orgânica);
- Manter PAM > 65 a 70 mmHg ou em níveis superiores, depende da PPC;
- Suporte **Renal**- evitar agentes nefrotóxicos;
- Expansão volêmica; uso de dopamina em baixas doses;
- Hemofiltração e/ou hemodiafiltração;

Insuficiência Hepática Aguda

TRATAMENTO – ALGORITMO

MEDIDAS DE SUPORTE

- Tratamento de **infecções**: uso empírico de antibióticos;
- Vancomicina + cefalosporina de 3ª geração – em pacientes com suspeita de SIRS ou com instabilidade hemodinâmica;
- Tratamento de **coagulopatias**- evitar uso de plasma fresco antes da indicação de TH;
- Uso de plasma fresco e crioprecitado caso o INR > 1,5 a 2 e fibrinogênio < 100mg/dL antes de procedimentos invasivos;

Insuficiência Hepática Aguda

TRATAMENTO – ALGORITMO

MEDIDAS DE SUPORTE

- Uso de plaquetas antes do procedimentos invasivos, se < 20000 ou 50000 ;
- Uso de vitamina K;
- Monitorização de eletrólitos e glicemia;
- Profilaxia de lesão aguda da mucosa gástrica;

Insuficiência Hepática Aguda

TRATAMENTO – ALGORITMO

MEDIDAS DE SUPORTE

- Suplementação de cálcio, fósforo e magnésio, se necessário;
- Hemorragia G-I, infecção, constipação, sedativos, hipovolemia e desequilíbrios eletrolíticos podem precipitar a encefalopatia, devendo ser identificados e corrigidos.
- Considerar uso de MARS (diálise extracorpórea com albumina)- quando indisponível órgão para transplante;
- Avaliação do momento de indicar o TH.

Insuficiência Hepática Aguda

CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

King's College Hospital

Hepatite fulminante induzida por acetaminofeno

- pH < 7,3 ou INR > 6,5 e creatinina > 3,4mg/dL;

Hepatite fulminante induzida por outras causas

- INR > 6,5 ou ≥ 3 parâmetros
- Idade < 10a ou > 40a;
- Etiologia adversa;
- Hepatite não-A e Não-B ou induzida por halotano;
- INR > 3,5
- BT > 17,6 mg/dl
- Intervalo entre icterícia e encefalopatia > 7dias

Insuficiência Hepática Aguda

CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

Hospital Beaujon

Encefalopatia hepática associada a:

Nível de fator V < 20% (< 30a);

Nível de fator V < 30% (\geq 30a).

CONTRA-INDICAÇÕES PARA O TH:

- Lesão cerebral irreversível, malignidade, sepse não-controlada, PPC > 40 por mais de 2h e melhora da função hepática.

Insuficiência Hepática Aguda

COMPLICAÇÕES e TRATAMENTO

- **Encefalopatia cerebral**- dieta com aminoácidos de cadeia ramificada, evitar sedativos, lavagem intestinal e lactulose, flumazenil;
- **Edema cerebral**- monitorização da PIC, evitar movimentos e aspirações nasotraqueais, cabeceira a 45º e manitol;
- **Hipoglicemia**- controle da glicemia e soro glicosado contínuo;
- **Insuficiência renal**- diálise ou hemofiltração;
- **Insuficiência respiratória**- gasometria, avaliar intubação e VM;
- **Hipotensão**- dopamina;

Insuficiência Hepática Aguda

COMPLICAÇÕES e TRATAMENTO

Infecções- cultura frequente e antibioticoterapia;

Hemorragias- transfusão de plasma fresco, plaquetas, fatores de coagulação e drogas pra inibir a secreção ácida;

Insuficiência Hepática Aguda

PROGNÓSTICO

- Mortalidade global com cuidados de suporte isolados ultrapassa 70%';
- Os indicadores são os mesmos usados para a indicação do TH;
- Na criança são usados principalmente:
 - Níveis de bilirrubina sérica;
 - Coagulopatia (INR);
- Se transplantados: sobrevida de 75% após o Tx (contra 90% atingido por portadores de doenças crônica).

Insuficiência Hepática Aguda

Etiologia, evolução e indicadores prognósticos da insuficiência hepática fulminante na infância no Reino Unido

Way Seah Lee, Patrick McKiernan and Deidre Anne Kelly.
JPGN 2005;40:575-581

- Foram identificadas 97 crianças com IHF (48 sexo masculino, 49 sexo feminino, idade média de 27 meses.
- Etiologicamente se obteve 22 doenças metabólicas, 53 de causa infecciosa, 19 fármaco-induzidas e 3 auto-imunes.
- A taxa total de sobrevivência foi de 61%, sendo que 33% (32/97) se recuperaram apenas com medidas de suporte.
- 55 crianças foram candidatas a transplante hepático, dessas, 4 estavam instáveis e não foram transplantadas.

Insuficiência Hepática Aguda

Etiologia, evolução e indicadores prognósticos da insuficiência hepática fulminante na infância no Reino Unido

Way Seah Lee, Patrick McKiernan and Deidre Anne Kelly.
JPGN 2005;40:575-581

- 11 foram a óbito na fila para o transplante e o transplante foi contra-indicado em 10 crianças.
- Das 40 crianças transplantadas 27 sobreviveram.
- As crianças com hepatite auto-imune, induzida por paracetamol ou por vírus A foram mais propensas à sobrevida sem o transplante.
- Crianças com atraso no aparecimento da EH, hiperbilirrubinêmicas (299umol/80umol), com maior tempo de protrombina (62s/40s) e menor nível sérico de ALT (1288/2929U/L) na admissão foram mais propensas ao óbito ou a receber transplante.

Insuficiência Hepática Aguda

Etiologia, evolução e indicadores prognósticos da insuficiência hepática fulminante na infância no Reino Unido

Way Seah Lee, Patrick McKiernan and Deidre Anne Kelly.
JPGN 2005;40:575-581

- 13 crianças foram a óbito mesmo sendo transplantadas e dessas, 1 realizou 2 transplantes e 2 realizaram 3 transplantes.
- Pacientes com EH graus 1 e 2 se recuperaram melhor sem o transplante em comparação às crianças grau 3 e 4.

Insuficiência Hepática Aguda

Etiologia, evolução e indicadores prognósticos da insuficiência hepática fulminante na infância no Reino Unido

Way Seah Lee, Patrick McKiernan and Deidre Anne Kelly.
JPGN 2005;40:575-581

A dificuldade de diagnóstico de EH em neonatos e crianças muito jovens;

Não existem critérios diagnósticos que determinem fielmente o prognóstico em crianças com IHF.

Insuficiência Hepática Aguda

Etiologia, evolução e indicadores prognósticos da insuficiência hepática fulminante na infância no Reino Unido

Way Seah Lee, Patrick McKiernan and Deidre Anne Kelly.
JPGN 2005;40:575-581

- Testes laboratoriais refletem bem o grau de necrose hepática, mas têm baixo poder preditivo.
- Um estudo realizado no King's College Hospital há 20 anos evidenciou 29% de sobrevida sem transplante e em comparação com os 33% de sobrevida no presente trabalho, pode-se deduzir que não houve progresso significativo no tocante a medidas de suporte nos pacientes com IHF.

Insuficiência Hepática Aguda

Etiologia, evolução e indicadores prognósticos da insuficiência hepática fulminante na infância no Reino Unido

Way Seah Lee, Patrick McKiernan and Deidre Anne Kelly.
JPGN 2005;40:575-581

CONCLUSÃO

- A IHF é uma afecção rara, porém fatal, sendo o prognóstico melhor naqueles pacientes etiologicamente definidos como overdose de Paracetamol ou vírus A.
- Crianças com coagulopatia severa, menores taxas de ALT na admissão e tempo prolongado até a instalação da EH são mais propensas a requerir transplante.
- Para a eficácia do Transplante hepático mostra-se necessário o reconhecimento precoce da doença, bem como o encaminhamento a um centro de referência especializado.

Referências Bibliográficas

1. Tratado de Pediatria. Sociedade Brasileira de Pediatria.
2. Acute Liver Failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group.
Journal of Pediatrics, May 2006.
3. Acute Liver Failure in Children John Bucuvalas, MDa,T, Nada Yazigi, MDa, Robert H. Squires, Jr, MDa, Clin Liver Dis 10 (2006) 149– 168
4. Etiologia, evolução e indicadores prognósticos da insuficiência hepática fulminante na infância no Reino Unido
Way Seah Lee, Patrick McKiernan and Deidre Anne Kelly.
JPGN 2005;40:575-581

OBRIGADA!