

Abordagem e Acompanhamento Ambulatorial do Paciente com Hepatite Viral Aguda



007

ESTABELECIDO EM
03/12/2005

ÚLTIMA REVISÃO EM
18/12/2009

NOME DO TEMA //

Abordagem e Acompanhamento Ambulatorial do Paciente com Hepatite Viral Aguda

RESPONSÁVEIS – UNIDADE //

Dr. João Gentilini Fasciani de Castro – HEM
Dra. Tânia Maria Marcial – HEM
Dr. Francisco Carlos de Souza – HJXXIII – DIRASS

COLABORADORES //

Dra. Luciana Diniz Silva – HJK
Dr. Fernando Grossi – CMT

VALIDADORES //

Dr. Francisco Carlos de Souza – HJXXIII/Diretoria Assistencial – FHEMIG

Orientações ao paciente:

- Uso de preservativo;
- Possibilidades de tratamento;
- Medidas preventivas;
- Avaliar retorno em 30 dias;
- Abstinência absoluta de álcool;
- Só utilizar medicamentos prescritos pelo serviço.

PRIMEIRO RETORNO:

- Avaliação clínica dos exames complementares;
- Notificação;
- Oferecer consulta psicológica;
- Avaliar fatores de risco e contatos institucionais, domiciliares, sexuais e vacinas;
- Observar cartão vacinal do paciente e familiares, indicar exames e/ou vacinas se necessário;
- Avaliação de diagnósticos diferenciais – Epstein-Bar, herpes, citomegalovírus (CMV). Se indicado: dengue, febre amarela;
- Anti-HIV I e II, VDRL, anti-HTLV I/II (principalmente em caso de vírus C e B);
- Se não conclusivo, avaliar PCR para vírus C, hepatite E se indicado e/ou repetir sorologias;
- Se VDRL positivo; FTA-ABS.

RETORNOS POSTERIORES:

Os retornos serão marcados a cada 60 dias ou com períodos menores de acordo com a necessidade de cada caso.

Avaliação do quadro clínico e laboratorial atuais (sempre com função hepática) e; sorologias específicas para o caso como; momento do HBeAg/anti-HBe/ HBV-DNA pelo PCR, HCV RNA pelo PCR e avaliar anti-HVE, respectivamente para hepatite B, C e E;

CASO NÃO HAJA CONCLUSÃO DO CASO:

- Dosagem de alfa1 anti-tripsina; eletroforese de proteínas;
 - Marcadores de doença auto-imune (ANA, AMA, ASMA, ANTI-LKM, p e c ANCA);
 - Dosagem de ceruloplasmina sérica, cobre urinário e sanguíneo;
 - Cinética de ferro (ferro sérico, ferritina e índice de saturação de transferrina).
- Ainda sem diagnóstico? Encaminhar para centros de referência em hepatologia, se no serviço não houver.

PACIENTE SINTOMÁTICO:

PRIMEIRA CONSULTA:

Anamnese e exame físico completos;

Anamnese dirigida, epidemiologia, doenças hepáticas familiares (como na 1ª consulta);

Exames complementares:

- Solicitar todos os exames do assintomático, acrescentando os indicados

EPIDEMIOLOGIA E HISTORIA NATURAL

Nos Estados Unidos, surgem cerca de 2000 casos/ano⁽¹⁾. Antigamente, a sobrevivência era menor que 15%, hoje, com o transplante hepático, a sobrevivência ultrapassa os 65%⁽²⁾. Atualmente nos Estados Unidos da América do Norte, entre os adultos diagnosticados como IHF-SF a sobrevivência espontânea é de aproximadamente 45%, o transplante ocorre em 25%, e o óbito sem transplante ocorre em 30%⁽⁴⁾. Quando a IHF-SF são corretamente diagnosticadas, a sobrevivência sem o transplante hepático varia de 7 até 90%^(3, 7 e 8). Com o transplante no momento correto, a sobrevivência em um ano varia de 40 até 90%^(3, 7 e 8) de acordo com a etiologia, a classificação em HF ou HSF⁽⁶⁾, o grau de encefalopatia e dependendo do centro transplantador. Os sistemas de doação de órgãos priorizam o paciente com IHF-SF resultando que 45%–50% dos pacientes, com indicação e sem contra-indicação, conseguem transplantar. Entre 5 e 12% dos transplantes hepáticos em adultos são devido a IHF-SF^(3 e 7).

ETIOLOGIA

A raridade e natureza heterogênea desta síndrome, o cenário de gravidade normalmente dramática, com várias etiologias condicionando abordagens e prognósticos diferentes, tem dificultado o seu estudo. São múltiplas as causas, mas em 14% dos casos de adultos a etiologia específica não pode ser identificada.

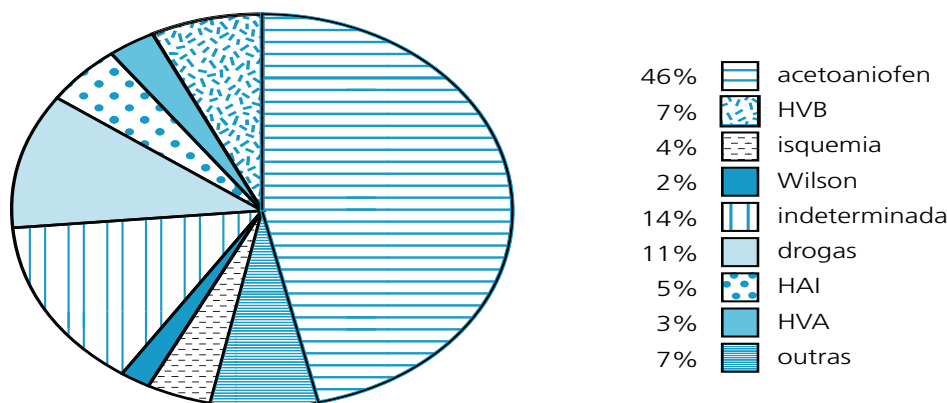


Fig. 1. fonte: (HEPATOLOGY 2008;47:1401-1415.) U.S. ALF Study Group database between January 1998 and July 2007.

TRATAMENTOS

ATIVIDADES FUNDAMENTAIS

É importante ter em mente que qualquer paciente com hepatite aguda pode evoluir de forma fulminante, independentemente da causa. A importância disto se baseia no prognóstico descrito acima. É isto que faz a diferença e residindo aí a importância do diagnóstico correto. Três aspectos e três passos são importantes para qualquer médico que se depara com estes pacientes. (fluxograma)

ASPECTOS (CONCEITUAL, DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO)

1. **Conceitual** – primeiramente não se confundir com a nomenclatura. Algumas estão em desuso como hiperaguda/aguda/sub-aguda e rápida apresentação/apresentação tardia ou necrose hepática sub-aguda. A tendência atual é de classificar em **fulminante e sub-fulminante**, sendo esta é a denominação que se inscrevem os pacientes no Sistema Nacional de Transplante (SNT). O

- paciente não deve ter doença hepática conhecida nos últimos seis meses.
2. **Diagnóstico** – além do conceito temporal acima o paciente deve apresentar-se ictérico, com distúrbio de coagulação e encefalopatia. –
 3. **Prognóstico** – ter clareza do prognóstico estimado pela altíssima mortalidade sem o tratamento adequado, e, que este está relacionado à correta classificação e dados clínicos e laboratoriais muito bem definidos. A saber: bilirrubina, atividade protrombina (RNI) e/ou dosagem de fator V e pH e creatinina para acetaminofen.

PASSOS (LAPSO DE TEMPO, CLINICA/LABORATÓRIO E CRITÉRIOS (ESCORES) DE INDICAÇÃO DE TX)

1. O primeiro é a partir do corte temporal conceitual acima -6meses- e ausência de hepatopatia prévia conhecida, estabelecer um segundo lapso de tempo que é aquele entre o início da icterícia e aparecimento da encefalopatia. Se menor que duas semanas é hepatite fulminante, se maior que duas e usualmente 12 semanas é sub-fulminante. Importância: o prognóstico da segunda é muito pior.
2. O segundo é, depois de firmado o diagnóstico, determinar e monitorar, diariamente pelo menos, o nível de encefalopatia, bilirrubina e RNI e pH e creatinina para acetaminofen. As aminotransferases e outros exames do perfil hepático têm relativa pouca importância nos escores de prognóstico.
3. Em terceiro lugar conhecer os critérios internacionais para determinar o momento exato para referir ao centro de hepatologia transplantador, que é o que, como exposto no início, fará toda diferença. O paciente que evolui com encefalopatia grau IV e logo edema cerebral, pode fazer herniação cerebral e assim perder sua chance de tratamento. O conhecimento e a sensibilidade para este momento é o calcanhar de Aquiles, pois é neste padrão de paciente que reside a pequena taxa de sobrevivência de apenas 7 a 14%. A isto se associa gravíssima disfunção de múltiplos órgãos. Dados estes passos se disporá - das informações essenciais para a conduta - APENDICE A, sendo importante conhecer os critérios para a indicação do transplante [Clichy e King's College (O'Grady)] e/ou referência para a hepatologia transplantadora.

QUADRO 1. AVALIACAO LABORATORIAL INICIAL

Tempo Protrombina/INR
Bioquímica
sodio, potassio, cloro, bicarbonato, cálcio, magnésio, fósforo,
glicose
transaminases, fosfatase alcalina, GT, bilirrubina total, albumina,
creatinina, uréia
Gasometria arterial
Lactato arterial
Hemograma
Tipagem sangue
Dosagem sérica de paracetamol
Investigação tóxicos
Serologia hepatites virais
Anti-HAV IgM, HBSAg, anti-HBc IgM, anti-HEV§, anti-HCV*

Anti- CMV, anti-EBV e anti-HSV I e II @
Ceruloplasmina#
Teste gravidez (sexo feminino)
Amônia (arterial se possível)
Marcadores autoimunidade
ANA, ASMA, imunoglobulinas
HIV‡
Amilase e lipase

* Para diagnóstico de infecção subjacente.

Só se doença de Wilson for provável (por exemplo: em doentes com menos de 40 anos, sem outra explicação óbvia para insuficiência hepática aguda); neste caso, pedir dosagem de ácido úrico e realizar índice bilirrubina total/fosfatase alcalina.

‡ Implicações para potencial transplante hepático.

§ Se houver indicação clínica.

@ A critério médico e/ou afastados os vírus anteriores.

Adaptado de: Polson J, Lee WM. AASLD Position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;5:1179-1197

AVALIAÇÃO INICIAL

Havendo suspeita, é importante confirmar o diagnóstico e estabelecer um prognóstico, rapidamente, para definir atitudes. A ida para uma unidade de cuidados intensivos, para uma unidade com centro de transplante ou colocação do doente em lista de espera para transplante, são decisões a tomar, IMEDIATAMENTE.

CRITÉRIO DE CLICHY (OS DOIS CRITÉRIOS);

1. Encefalopatia graus III e IV
2. Fator V < 20% (idade < 30) ou < 30% (idade > 30)

Alternativamente

CRITÉRIOS DE O'GRADY (KING'S COLLEGE), MODIFICADO

- Primeira possibilidade:
Apenas o RNI > 6,5 ou > 100 segundos TP
- Segunda possibilidade:
As três condições associadas;
 1. Tempo entre icterícia e encefalopatia de pelo menos 7 dias
 2. RNI > 3,5 ou > 50 Segundos
 3. Bilirrubina > 17 mg/10 ml (300 mol/l).
- Para acetaminofen:
PH arterial < 7,3
ou
As três condições associadas;
 1. RNI > 6,5 ou TP > 100 segundos

2. Creatinina acima de 300 $\mu\text{mol/ml}$ (3,4 mg/dl)
3. Grau III/IV de encefalopatia.

Outros critérios estão classicamente considerados na literatura como idade < que 10 e > que 40 anos, etiologia não vírus A, não vírus B e droga induzida. Na Portaria 1.160 da M.S. (13/10/06) (D.O.U.) consta o O'Grady modificado, como exposto acima, com estas últimas condições, podendo substituir uma das três.

MONITORAMENTO

Outros cuidados e suportes gerais e específicos devem seguir as orientações abaixo para doentes não crítico e os protocolos da UTI para as principais disfunções balizadas nas indicações do (quadro 2). As particularidades devem ser hepatológicas discutidas com os especializados em transplante ou então buscar a orientação neles, se não se for possível referenciar de imediato aos mesmos.

DOENTE NÃO CRÍTICO

Ainda no quarto o paciente com critérios ou potencial desenvolvimento de IHF-SFO conforme evolução protocolar disponível no sistema com duas visitas diárias incluindo o minimal e exames de bilirrubinas, tempo de protrombina e creatinina preferivelmente diários. O sódio, potássio, glicemia e gasometria em períodos também curtos a critério médico. Aminotransferases são de pouco valor no monitoramento prognóstico e os demais são a critério médico.

DOENTE CRÍTICO

(quadro 2) –

É necessária a excelência na condução do cuidado intensivo aos pacientes com IHF-SF. Não há terapias específicas comprovadas, além do uso de N-acetilcisteína. O uso de dispositivos bioartificiais, células tronco e transplante de células tronco, estão em níveis de estudo diversificados, com desenhos heterogêneos, pequenos em boa parte, não são disponíveis na nossa prática diária e não são escopo desta discussão.

Os principais mecanismos de morte na IH-SF são o edema cerebral e sepse. A insuficiência respiratória requer ventilação mecânica e a insuficiência renal crônica ou aguda são complicações que pontuam mal desfecho. A coagulopatia por si só raramente é uma condição ameaçadora e é passível de correção

A N-acetilcisteína (NAC) deve ser iniciada em casos com história de ingestão de acetoaminofen, com agressiva hidratação principalmente nos pacientes com acidose e a oligúria. A NAC pode ser dada por via oral ou sonda nasogastrica, diluída, numa dose inicial de 140mg/kg, seguida de 70mg/kg cada 4 horas (17 vezes). Se necessária a via endovenosa, iniciar com 150mg/kg, numa solução de dextrose a 5%, durante 15 minutos e continuar com 50mg/kg em 4 horas e 100mg/kg mais 16 horas. Carvão ativado, se administrado nas primeiras 3 a 4 horas após a ingestão, pode contribuir para evolução favorável.

Em outras etiologias o paciente deve ser igualmente hidratado e nos pacientes com hepatite pelo vírus B (HVB) o uso de lamivudina deve ser considerado. O uso de entecavir, eficaz na HVB crônica, carece de base e evidencia neste contexto e há recente advertência quanto ao risco de acidose láctica. O uso da d-penicilamina é controverso, sendo por alguns recomendado na ausência e encefalopatia. Em hepatite auto-imune a imunossupressão deve ser vista com cautela.

DISFUNÇÃO CEREBRAL

O edema cerebral pode complicar a encefalopatia avançada. Sedativos e narcóticos devem ser evitados, podendo ser utilizados para minimizar os estímulos ao edema cerebral. O risco/benefício do monitoramento da pressão intracraniana (PIC) deve ser pesado para cada paciente. O objetivo do tratamento é mantê-la abaixo de 25 mmHg com pressão de perfusão cerebral (PPC) acima de 50 mmHg e SVc (jugular) 55 a 80%. As modalidades de tratamento aceitas são manitol, barbitúricos, hipotermia, solução salina hipertônica, agentes vasopressores e o transplante hepático. A ventilação mecânica usualmente é empregada a partir do grau III de encefalopatia.

DISFUNÇÃO RENAL E METABÓLICA

Na intoxicação por paracetamol- acetaminofen a insuficiência renal é mais comum dada toxicidade tubular renal direta, além da generosa reposição de volume atenção deve ser máxima para evitar o uso de drogas nefrotóxicas. A hipertensão intraabdominal pode piorar a perfusão renal deve ser observada em casos selecionados e substituição dialítica considerada na falência renal mantida, não havendo evidências para tratamento como na síndrome hepato-renal. Quando indicada, deve ser preferencialmente contínua para evitar flutuações cerebrais. Apesar da coagulopatia a anticoagulação deve ser usada para evitar coagulação nos filtros. Alguns pacientes podem beneficiar do uso do epoprostenol isolado ou associado. Soluções com lactato devem ser evitadas pela inabilidade metabólica do fígado. Outras alterações metabólicas a monitorar são a hipoglicemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia e distúrbios ácido-básicos.

RESPIRATÓRIA E CIRCULATÓRIA

A circulação hiperdinâmica com vasodilatação periférica e depleção do volume central levam a característica hipotensão na IHF-SF. Não havendo resposta à reposição volêmica pode ser necessário o uso de vasopressores, com monitoramento central. Tem sido proposta alguma contribuição da disfunção adrenal em hipotensão refratária.

Hemorragia, shunt intra-pulmonar, sepse, derrame pleural e atelectasias podem contribuir para insuficiência respiratória. Contudo a maioria dos casos é relacionada a SARA com ou sem sepse pulmonar. Estes eventos devem ser sistematicamente buscados e tratados especificamente. Hipoxemia grave pode responder à pronação, drenagem postural e inalação de óxido nítrico.

Quadro 2. Principais disfunções no paciente crítico com IHF-SF

Disfunção	Medidas críticas
Cerebral	Manitol, barbitúricos, salina hipertônica, hipotermia, PIC (considerar risco benefício)
Renal	Hidratação vigorosa, evitar drogas nefrotóxicas, HD e vigilância da hipertensão intra-abdominal
Respiratória	Ventilação a partir do grau III de encefalopatia, tratamentos específicos: atelectasia, derrame, pronação, óxido nítrico?
Metabólica	Monitoramento de íons e glicose com correção

Circulatória	Reposição volêmica, vasopressores
Infecção	Vigilância microbiológica, prevenção de infecção e profilaxia antifúngica
Coagulação	Não corrigir profilaticamente, principalmente antes de listar para Tx

INFECÇÃO

Mesmo sem infecção microbiologicamente identificada, a síndrome de resposta inflamatória sistêmica pode ser vista nos pacientes com IHF-SF. Infecções bacterianas e fúngicas ocorrem em cerca de 80 e 32% dos casos, respectivamente. Com o nível de complementos, a fagocitose e a imunidade celular mediada comprometidos, estes pacientes se comportam como imunossuprimidos e medidas de prevenção de infecção são mandatórias. Vigilância de matérias biológicas com culturas são recomendadas e tratamento com antibióticos ao menor sinal de infecção de acordo com a flora local. Pela alta frequência e mortalidade, profilaxia antifúngica deve ser considerada.

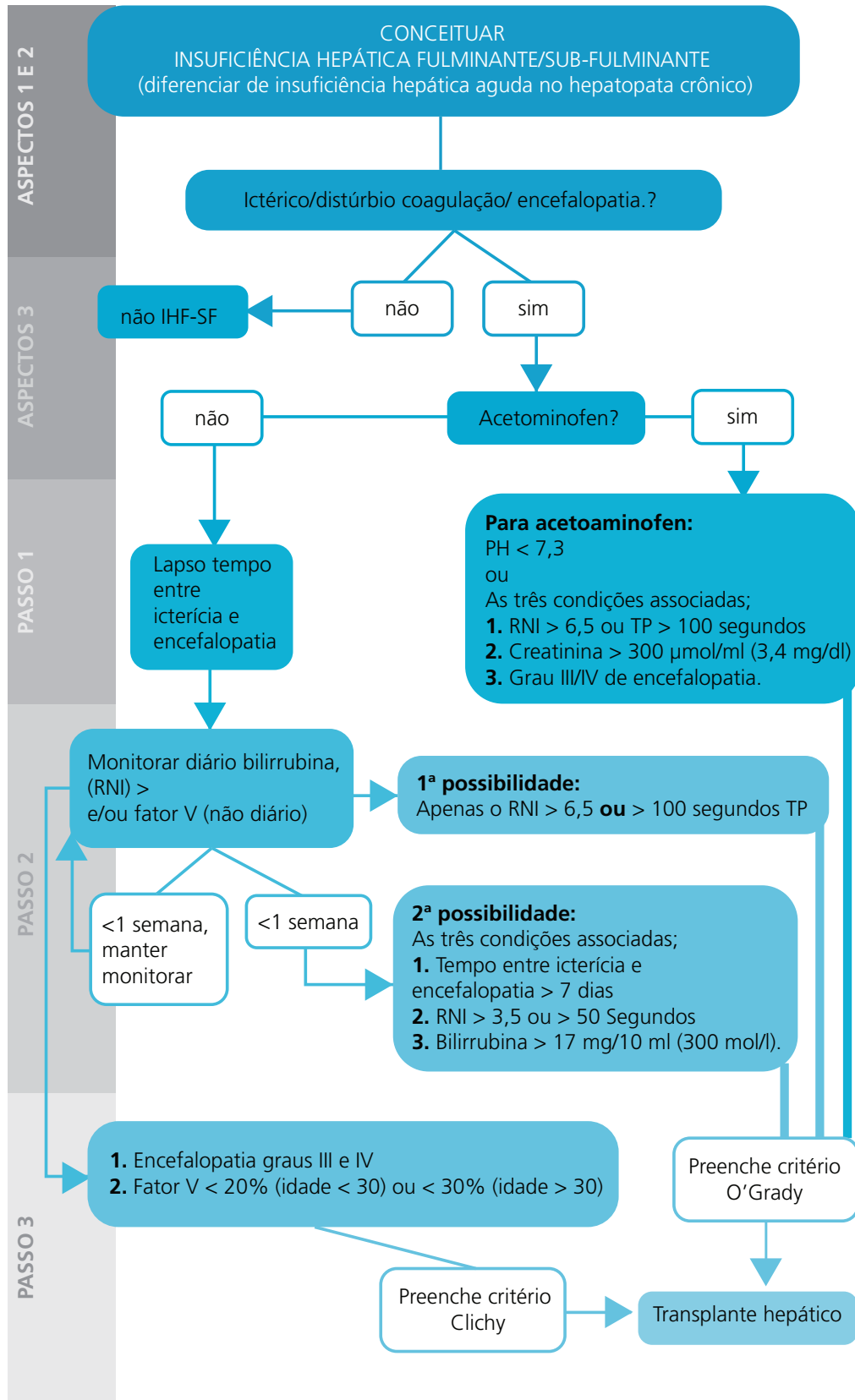
DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO

Embora intuitiva, muita atenção deve ser dada a correção profilática do distúrbio de coagulação. Esta deve ser feita tão somente na vigência de sangramento ou procedimento invasivo, pois não raro o paciente perde a chance de ser listado pelos critérios de Clichy e O'Grady por iatrogenicamente não atingirem os níveis patológicos necessários de RNI. Ademais não tem sido demonstrado benefício clínico. Uma vez listado para transplante este prejuízo pode ser desconsiderado, no momento de se pensar em correção deste distúrbio. Diferentemente do paciente com cirrose a plaquetopenia pode ser mais deletéria nestes pacientes. O uso de fator VII recombinante não está estabelecido.

TRANSPLANTE HEPÁTICO

Como fartamente argumentado em Epidemiologia e história natural atividades fundamentais, o transplante hepático é a pedra angular no paciente adequadamente identificado. O paciente que preencha os critérios deve ter exposto a ele e sua família a magnitude do processo, com seus potenciais benefícios e riscos, bem como as dificuldades como o não financiamento pela maioria dos convênios o que infelizmente tem impossibilitado o transplante de vários pacientes.

FLUXOGRAMA



REFERÊNCIAS:

1. Trey C, Lipworth L, Chalmers TC, Davidson CS, Gottlieb LS, Popper H, et al. Fulminant hepatic failure: presumable contribution to halothane. *N Engl J Med* 1968;279:798-801.
2. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-651
3. O'Grady et al reafirmam, em 2005 e 2007, (ver Acute liver failure *J G O'Grady Ogrady Postgrad. Med. J.* 2005;81;148-154 e syllabus)
4. (Hofnagle Acute Liver Failure: Summary of a Workshop *HEPATOLOGY*, Vol. 47, No. 4, 2008 pag 1401-15 April 2008 William M. Lee, 1 Robert H. Squires Jr, 2 Scott L. Nyberg, 3 Edward Doo, 4 and Jay H. Hoofnagle 4 2007).
5. Insuficiência Hepática Aguda *Rui Cabral De Sousa José Pedrosa - Editor convidado Situações Urgentes em Gastrenterologia Produção Gráfica Rabiscos de Luz, Penafiel, (Portugal) Setembro de 2006*
6. Caderno de Protocolos Clínicos – Fhemig - Abordagem e Acompanhamento Ambulatorial do Paciente com Hepatite Viral Aguda: Dr. Francisco Carlos de Souza - Dr. João Gentilini Fasciani de Castro, Dra. Tânia Maria Marcial - http://www.fhemig.mg.gov.br/images/stories/protocolos_clinicos/Protocolo_007_Abordagem_e_Acompanhamento_Ambulatorial_do_Paciente_com_Hepatite_Viral_Aguda.pdf , pag 157
7. *Advances on therapy in liver disease*, Vicente Arroyo Grupo Ars XXI de Comunicación, S.L. Barcelona, Spain, 2007 Hall
8. Roger Williams transplantation for fulminate hepatic failure in transplantation of the live – ron W Busuttil W.B. Saunders company Philadelphia, USA-
9. Acute liver failure: current management and future prospects. Rajiv Jalan, *Journal of Hepatology* 42 (2005) S115–S123
10. *Therapy in hepatology*, Vicente arroyo Medicina STM editors, S.L.. Barcelona, Spain, 2001
11. *Advances on therapy in liver disease*, Vicente Arroyo Grupo Ars XXI de Comunicación, S.L. Barcelona, Spain, 2007

ANEXO A

CÁLCULO DA QUANTIDADE DE ÁLCOOL INGERIDA EM GRAMAS:

TABELA 1. QUANTIDADE DE ÁLCOOL PRESENTE EM DIFERENTES BEBIDAS ALCÓOLICAS.

Bebida	ml de álcool	Gramas de álcool
Whisky	30	10
Vinho	100	10
Cerveja	250	10

Fonte: Sherlock S, Dooley J. Alcohol and the liver. In: Sherlock S, Dooley J, editors. *Diseases of the liver and biliary system*. UK Blackwell Science Ltda, 2002: 537-554.

TABELA 2. DOSES EQUIVALENTES DE ÁLCOOL DE DIFERENTES BEBIDAS ALCOÓLICAS

Bebida	Volume	Teor alcoólico	Quantidade de álcool (volume x teor)	Gramas de álcool (volume de álcool x 0,8*):
Destilado (um copo de 40 a 50 ml)	40	40%	16 ml	12,8 gramas
Vinho tinto (uma taça)	150	12%	18 ml	14,4 gramas
Cerveja (uma lata/ um caneco de chope)	350 ml	5%	17,5 ml	14,0 gramas

Uma dose equivale de 10 a 14 gramas de álcool, em média. Para obter as doses equivalentes de uma determinada bebida, é preciso multiplicar sua quantidade por sua concentração alcoólica; (*) A quantidade de álcool em gramas é obtida a partir da multiplicação do volume de álcool contido na bebida pela densidade do álcool (d = 0,8).

Fonte: www.niaaa.nih.gov/index.htm

ANEXO B

QUESTIONÁRIO CAGE

Acrônimo formado pelas iniciais das palavras e frases inglesas;

- Cut down;
- Annoyed by criticism;
- Guilty;
- Eye-opener.

As respostas às perguntas deste questionário são usadas para avaliação da dependência do álcool. A presença de duas repostas afirmativas sugerem dependência do álcool.

1. Você já pensou em abandonar (Cut down) o hábito de beber?
2. Você já ficou aborrecido quando recebeu críticas (Annoyed by criticism) sobre seu hábito de beber?
3. Você já se sentiu culpado (Guilty) pelo fato de beber?
4. Você já bebeu pela manhã (Eye-opener) para ficar mais calmo ou se livrar de uma ressaca?

REFERÊNCIAS:

1. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 1121-3.
2. Masur J, Monteiro MG. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. *Braz J Med Biol Res* 1983; 16: 216-8.