Manual de cuidados intensivos em HEPATOLOGIA

2ª EDIÇÃO

Manual de cuidados intensivos em HEPATOLOGIA

Sociedade Brasileira de Hepatologia e
Associação de Medicina Intensiva Brasileira

2ª EDIÇÃO

Editores
Paulo Lisboa Bittencourt
Claudio Celestino Zollinger
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes

Manole

Copyright© 2017 Editora Manole Ltda., por meio de contrato com os editores e o Laboratório Ferring Ltda.
Logotipos: *Copyright*© Sociedade Brasileira de Hepatologia
Copyright© Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Copyright© Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
Copyright© Capítulo Brasileiro da Sociedade Internacional Hepato-bilio-pancreática
Copyright© Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva
Copyright© Ferring

Minha Editora é um selo editorial Manole
Editor gestor: Walter Luiz Coutinho
Editora: Cristiana Gonzaga S. Corrêa
Produção Editorial: Visão Editorial
Capa e projeto gráfico: Departamento de Arte da Editora Manole

Todos os direitos reservados.
Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida,
por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores.
É proibida a reprodução por xerox.

A Editora Manole é filiada à ABDR – Associação Brasileira de Direitos Reprográficos.

1ª edição – 2014
2ª edição – 2017
Editora Manole Ltda.
Avenida Ceci, 672 – Tamboré | 06460-120 – Barueri – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021
www.manole.com.br | info@manole.com.br
Impresso no Brasil | *Printed in Brazil*

Este livro contempla as regras do Acordo Ortográfico da
Língua Portuguesa de 1990, que entrou em vigor no Brasil em 2009.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Manual de cuidados intensivos em hepatologia /
editores Paulo Lisboa Bittencourt, Claudio
Celestino Zollinger, Edmundo Pessoa de Almeida
Lopes. -- 2. ed. -- Barueri, SP : Manole, 2017.

Vários autores.
Bibliografia.
ISBN 978-85-7868-264-4

1. Cuidados hospitalares 2. Cuidados médicos
ambulatoriais 3. Fígado - Doenças - Diagnóstico
4. Fígado - Doenças - Tratamento I. Bittencourt,
Paulo Lisboa. II. Zollinger, Claudio Celestino.
III. Lopes, Edmundo Pessoa de Almeida.

CDD-616.362
16-07390 NLM-WI 700

Índices para catálogo sistemático:
1. Hepatologia : Diagnóstico e tratamento :
Medicina 616.362

São de responsabilidade dos editores, coeditores e autores as informações contidas nesta obra.

EDITORES

Paulo Lisboa Bittencourt

Doutor em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Português da Bahia.

Claudio Celestino Zollinger

Especialista em Cirurgia Geral pelo Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC), em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (Amib) e em Nutrição Enteral e Parenteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE). Coordenador da Equipe Multidisciplinar de Terapia Nutricional (EMTN) e Vice-coordenador da Unidade de Gastro-hepatologia (UGH) do Hospital Português da Bahia. Coordenador da Unidade Semi-intensiva do Hospital da Bahia. Preceptor do Programa de Cirurgia Geral do Hospital Ana Nery, Bahia.

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes

Especialista em Gastroenterologia pela Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG) e em Hepatologia pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH). Mestre em Gastroenterologia e Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Professor-associado e Coordenador da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Presidente da SBH.

COEDITORES

Alberto Queiroz Farias
Livre-docente em Hepatologia pela Universidade de São Paulo (USP). Professor-associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador Clínico do Programa de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP.

Alessandro Henrique Tavares de Farias
Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Supervisor da Residência Médica em Infectologia, Presidente da Comissão de Controle da Infecção Hospitalar (CCIH) e Líder do Serviço de Infectologia do Hospital Português da Bahia.

Álvaro Réa-Neto
Especialista em Medicina Intensiva. Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Professor do Departamento de Clínica Médica da UFPR. Conselheiro da World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Diretor do Centro de Estudos e Pesquisas em Terapia Intensiva (Cepeti) de Curitiba.

Andrea Dória Batista
Especialista em Hepatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Médica Hepatologista do Hospital das Clínicas da UFPE.

Angelo Alves de Mattos

Professor Titular da Disciplina Gastroenterologia e do Curso de Pós-graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Carlos Eduardo Brandão Mello

Médico pela Escola de Medicina e Cirurgia (EMC) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio). Especialista em Clínica Médica pela Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Mestre em Gastroenterologia pela UFRJ. Doutor em Gastroenterologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Livre-docente em Clínica Médica (Gastroenterologia) pela EMC-Unirio. Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica (Gastroenterologia) do Departamento de Medicina Geral da EMC-Unirio. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) e da Academia Nacional de Medicina (ANM). Vice-presidente da SBH – biênio 2016/2017.

Claudia Alves Couto

Especialista em Clínica Médica e em Gastroenterologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Doutora em Gastroenterologia pela FMUSP. Professora-associada do Departamento de Clínica Médica da UFMG. Coordenadora do Ambulatório de Fígado e do Ambulatório de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG.

Claudio Augusto Marroni

Professor-associado do Programa de Pós-graduação de Hepatologia da UFCSPA. Médico Hepatologista do Programa de Transplante de Fígado de Adultos da Santa Casa de Porto Alegre.

Edna Strauss
Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR). Especialista em Hepatologia pela SBH-Associação Médica Brasileira (AMB). Doutora em Medicina pela FMUSP. Livre-docente em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da USP. Professora da Disciplina de Hepatologia do Departamento de Patologia da FMUSP. Médica Hepatologista do Hospital do Coração (HCor), São Paulo, SP.

Edison Roberto Parise
Research Fellow da University of London, Inglaterra, e do Instituto de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México. Professor-associado da Disciplina de Gastroenterologia da EPM-Unifesp.

Flair José Carrilho
Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia Clínica da FMUSP. Chefe da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP.

Henrique Sérgio Moraes Coelho
Especialista em Hepatologia pela SBH. Mestre em Gastroenterologia e Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela UFRJ. Professor-associado da Disciplina de Clínica Médica (Hepatologia) da UFRJ. Chefe do Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ. Membro Titular da SBH.

Igelmar Barreto Paes
Especialista em Endoscopia Digestiva e Gastroenterologia. Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Medicina Interna da UFBA.

Ilka Boin

Médica. Especialista em Transplante de Fígado e Cirurgia Hepática, Mestre, Doutora e Livre-docente pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp). Professora Titular do Departamento de Cirurgia da FCM-Unicamp. Diretora da Unidade de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Unicamp. Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Cirurgia da Unicamp.

José Mário Telles

Médico pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (Amib). Presidente da Amib – biênio 2012-2013. Membro do Comitê Coordenador do Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Sócio-fundador do Instituto Latino-americano de Sepse (ILAS).

Luciana Lofêgo Gonçalves

Médica pela Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes). Especialista em Gastroenterologia e Doutora em Ciências (Gastroenterologia Clínica) pela FMUSP. Professora Adjunta da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Ufes. Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (Hucam) da Ufes.

Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque

Médico pela Faculdade de Medicina de Taubaté da Irmandade de Misericórdia de Taubaté. Especialista em Gastroenterologia e Cirurgia do Aparelho Digestivo, Doutor e Livre-docente em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela FMUSP. Professor Titular da Disciplina de Transplantes de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroentero-

logia da FMUSP. Diretor da Divisão de Transplantes de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo e Subdiretor do Conselho Diretor do HCFMUSP. Subdiretor do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Luiz Marcelo Malbouisson

Professor Livre-docente da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP. Médico Coordenador da UTI Cirúrgica do HCFMUSP.

Maria Lucia Gomes Ferraz

Médica. Coordenadora da Pós-graduação em Gastroenterologia da EPM-Unifesp.

Mário Guimarães Pessôa

Médico pela UFBA. Especialista em Gastroenterologia e Doutor em Cirurgia pela FMUSP. Pós-doutor pela University of California (Ucla), EUA. Professor da Pós-graduação em Gastroenterologia do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. Membro da SBH, da Sociedade Latino-americana de Hepatologia e da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD).

Raymundo Paraná

Professor Titular da Faculdade de Medicina da UFBA. Professor Livre-docente de Hepatologia Clínica da UFBA. Chefe do Serviço de Gastro-hepatologia do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos (Hupes)-UFBA.

AUTORES

Adhemar de Oliveira e Silva Neto

Médico pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Especialista em Medicina Intensiva e Cirurgia Geral pela Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM). Médico Intensivista da Unidade de Gastro-hepatologia (UGH) do Hospital Português da Bahia. Médico Intensivista Diarista da Unidade Semi-intensiva do Hospital da Bahia.

Aécio Meirelles

Mestre em Gastroenterologia pelo Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas de Gastroenterologia (Ibepege), SP. Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), MG. Médico Hepatologista do Hospital Universitário da UFJF.

Agnaldo Soares Lima

Cirurgião do Aparelho Digestivo. Especialista em Cirurgia Geral pelo Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e em Cirurgia do Aparelho Digestivo pelo Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva (CBCD). Mestre em Cirurgia e Doutor em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina (FM) da UFMG. *Assistant Étranger* pela Université Louis Pasteur, França. Professor-associado do Departamento de Cirurgia da FM-UFMG. Coordenador do Grupo de Transplante de Fígado do HC-UFMG. Membro da Câmara Técnica Nacional do Fígado do Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde. Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC) e do CBCD.

Ajácio Bandeira de Mello Brandão

Médico pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Especialista em Hepatologia pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH). Mestre em Medicina (Hepatologia) pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Doutor em Medicina (Clínica Médica) pela UFRGS. Coordenador do Programa de Pós-graduação em Medicina (Hepatologia) da UFCSPA.

Alana Santos Soares

Médica pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Especialista em Gastroenterologia pela Fundação Brasileira de Gastroenterologia (FBG). Médica da UGH do Hospital Português da Bahia.

Alberto Queiroz Farias

Livre-docente em Hepatologia pela Universidade de São Paulo (USP). Professor-associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador Clínico do Programa de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP.

Alessandro Henrique Tavares de Farias

Médico pela Faculdade de Medicina da UFBA. Supervisor da Residência Médica em Infectologia, Presidente da Comissão de Controle da Infecção Hospitalar (CCIH) e Líder do Serviço de Infectologia do Hospital Português da Bahia.

Alex Ferreira de Brito

Residência Médica em Cirurgia Geral e em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (Amib). Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e Preceptor da Residência de Clínica Médica do Hospital Geral Ernesto Simões Filho (HGESF), Salvador, BA. Coordenador da UTI e Diretor do Hospital

Medicina Humana, Candeias, BA. Plantonista da UTI do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos (Hupes)-UFBA.

Alex Vianey Callado França

Médico pela Universidade Federal de Sergipe (UFS). Especialista em Hepatologia, Mestre, Doutor e Livre-docente em Gastroenterologia pela USP. Professor-associado e Livre-docente da Disciplina de Doenças do Aparelho Digestivo do Departamento de Medicina da UFS.

Alfeu de Medeiros Fleck Junior

Médico e Especialista em Gastroenterologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS). Mestre e Doutor em Hepatologia pela UFCSPA. MBA em Gestão em Saúde pela Fundação Getulio Vargas (FGV). Hepatologista do Programa de Transplante Hepático de Adultos da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Presidente da Associação Gaúcha para o Estudo do Fígado (AGEF) 2012-2016. Membro Titular da SBH.

Ana Carla Franco

Médica pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela USP. Médica do Núcleo de Oncologia da Bahia, Salvador.

Ana de Lourdes Candolo Martinelli

Doutora em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP)-USP. Professora-associada da Divisão de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP.

Ana Lúcia Coutinho Domingues

Especialista em Hepatologia pela SBH e em Gastroenterologia pela FBG. Mestre em Medicina Tropical e Doutora em Ciências da Saú-

de pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Professora Adjunta da Disciplina de Gastroenterologia da UFPE.

Ana Paula da Hora
Médica da UGH do Hospital Português da Bahia.

André Castro Lyra
Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFBA.

André Ricardo Estrela
Especialista em Terapia Intensiva pela Amib e em Terapia Nutricional pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE). Médico Diarista da UGH do Hospital Português da Bahia. Membro do CBC.

Andrea Ribeiro Cavalcanti
Especialista em Gastroenterologia pela FBG. Mestre em Medicina Interna (Hepatologia) pelo Hupes-UFBA. Hepatologista da Equipe de Transplante Hepático e Médica Diarista da UGH do Hospital Português da Bahia.

Andreza Corrêa Teixeira
Especialista em Hepatologia pela SBH e em Gastroenterologia pela FBG. Mestre, Doutora e Pós-doutora em Ciências Médicas pela USP. Médica-assistente do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

Angelo Alves de Mattos
Professor Titular da Disciplina Gastroenterologia e do Curso de Pós-graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Antonio Ricardo Cardia F. Andrade
Especialista em Gastro-hepatologia e Mestre em Hepatologia pela UFBA. Médico Pesquisador da UFBA.

Cacilda Pedrosa de Oliveira
Médica e Especialista em Gastroenterologia, Hepatologia e Medicina Intensiva pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Doutora em Medicina pela USP. Professora Adjunta da Disciplina de Clínica Médica e de Emergências do Departamento de Clínica Médica da UFG. Vice-presidente da Sociedade Goiana de Clínica Médica (SGCM). Segunda Tesoureira da Sociedade de Terapia Intensiva do Estado de Goiás (Sotiego). Conselheira do Conselho Regional de Medicina (CRM).

Carlos Eduardo Cerqueira Rolim
Especialista em Clínica Médica pela UFBA. Médico Residente de Medicina Intensiva do Hospital da Cidade, Salvador, BA.

Carlos Terra
Doutor em Medicina pela Universidad de Barcelona, Espanha. Pós-doutor em Hepatologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Medicina Interna da UERJ. Membro Titular da SBH.

Carmen Silvia Valente Barbas
Médica, Especialista em Pneumologia e Terapia Intensiva, Doutora em Pneumologia e Livre-docente pela FMUSP. Professora Livre-docente da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Diretora Científica da Sociedade de Terapia Intensiva de São Paulo (Sopati).

Carolina Frade Magalhães Girardin Pimentel Mota
Especialista em Gastroenterologia pela FBG. Doutoranda em Gastroenterologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Cauê Araujo Matte
Especialista em Terapia Intensiva pelo Hospital Santa Izabel, Salvador, BA, e em Cirurgia Geral e Cirurgia Videolaparoscópica pelo Hospital Santo Antônio (HSA) – Obras Sociais Irmã Dulce (Osid), Salvador, BA.

Celina Maria Costa Lacet
Médica pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Especialista e Mestre em Gastroenterologia pelo Ibepege, SP. Doutora em Gastroenterologia pela FMUSP. Professora Titular da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal). Membro Titular da SBH.

Claudia Alves Couto
Especialista em Clínica Médica e em Gastroenterologia pela UFMG. Doutora em Gastroenterologia pela FMUSP. Professora-associada do Departamento de Clínica Médica da UFMG. Coordenadora do Ambulatório de Fígado e do Ambulatório de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG.

Claudio Augusto Marroni
Professor-associado do Programa de Pós-graduação de Hepatologia da UFCSPA. Médico Hepatologista do Programa de Transplante de Fígado de Adultos da Santa Casa de Porto Alegre.

Claudio Celestino Zollinger
Especialista em Cirurgia Geral pelo CBC, em Medicina Intensiva pela Amib e em Nutrição Enteral e Parenteral pela SBNPE. Coordenador da Equipe Multidisciplinar de Terapia Nutricional (EMTN) e Vice-coordenador da UGH do

Hospital Português da Bahia. Coordenador da Unidade Semi-intensiva do Hospital da Bahia. Preceptor do Programa de Cirurgia Geral do Hospital Ana Nery, Bahia.

Cláudio G. de Figueiredo-Mendes

Doutor em Ciências pela EPM-Unifesp. Chefe do Serviço de Hepatologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Professor da Fundação Técnico Educacional Souza Marques e da Universidade Gama Filho (UGF), RJ.

Cristiane Valle Tovo

Doutora em Hepatologia. Livre-docente em Gastroenterologia. Professora Adjunta de Gastroenterologia e do Programa de Pós-graduação em Hepatologia da UFCSPA. Membro Titular da SBH, da FBG e da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (Sobed).

Cynthia Levy

Especialista em Gastroenterologia pela Mayo Clinic, EUA. *Fellowship* em Hepatologia pela University of Florida, EUA. Professora Adjunta da Disciplina de Clínica Médica da University of Miami, EUA. Diretora-assistente da Schiff Center for Liver Diseases. Diretora do Programa de *Fellowship* em Transplante Hepático da University of Miami, EUA.

Dalton Marques Chaves

Mestre e Doutor pelo Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. Médico do Serviço de Endoscopia do HCFMUSP.

Daniel Barreto Lira Cavalcante

Médico do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Português da Bahia. Membro Titular da Sobed.

Débora Raquel Benedita Terrabuio

Médica e Especialista em Hepatologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Mestre em Gastroenterologia pela FMUSP. Professora-assistente da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP. Médica-assistente do Hospital de Transplantes Dr. Euryclides de Jesus Zerbini, SP. Membro da SBH.

Delvone Freire Gil Almeida

Especialista em Hepatologia pela SBH. Mestre, Doutora e Pós-doutora em Medicina Interna pela UFBA. Preceptora da Residência em Gastroenterologia e Hepatologia do Hupes-UFBA. Hepatologista do Hupes-UFBA.

Dirk Schreen

Especialista em Terapia Intensiva e em Cardiologia pelo Instituto do Coração (Incor) do HCFMUSP. Mestre e Doutor em Cardiologia pelo Incor-HCFMUSP. Médico Intensivista do Serviço de Transplante de Fígado e Médico Responsável pelo Pós-operatório de Transplante de Fígado do Hospital Walter Cantídio (HUWC) e do Hospital São Carlos, Fortaleza, CE. Médico Responsável pela Cardiologia do Instituto de Medicina Nuclear de Fortaleza, CE.

Durval Gonçalves Rosa Neto

Especialista em Endoscopia Digestiva pelo HCFMUSP. Médico Endoscopista do Hospital Português da Bahia. Presidente da Sobed – Capítulo Bahia. Preceptor do Serviço de Endoscopia Digestiva (SED) do Centro de Hemorragia Digestiva Professor Igelmar Barreto Paes (CHD) do Hospital Geral Roberto Santos (HGRS), Salvador, BA.

Edna Strauss

Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da PUC-PR. Especialista em Hepatologia pela SBH-Associação Médica Brasileira (AMB). Doutora em Medicina pela FMUSP. Livre-docente em Gastroenterologia pela FMRP-USP. Professora da Disciplina de Hepatologia do Departamento de Patologia da FMUSP. Médica Hepatologista do Hospital do Coração (HCor), SP.

Edson Abdala

Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Especialista, Mestre e Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela FMUSP. Professor Doutor da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP. Coordenador da Comissão de Infecção em Transplantes da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Coordenador da Comissão de Infecção em Transplantados da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). Membro da Câmara Técnica Nacional (CTN) de Infecção em Transplantes do Sistema Nacional de Transplantes (SNT) do Ministério da Saúde.

Edson Marques Filho

Médico pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Residência Médica em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Especialista em Medicina Intensiva pela Amib. Coordenador da Residência Médica em Medicina Intensiva e da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Cirúrgica do Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia.

Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Sorocaba da PUC-SP. Especialista em

Endoscopia pelo HCFMUSP. Mestre em Gastroenterologia pelo Ibepege, SP. Doutor em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela FMUSP. Professor Livre-docente da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. Diretor do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HCFMUSP.

Elbio Antonio D'Amico

Médico pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Residência em Clínica Médica pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP) e em Hematologia pelo HCFMUSP. Mestre, Doutor e Livre-docente em Hematologia pela FMUSP. Pós-doutor pelo Mount Sinai Hospital, EUA. Pós-doutor pela Università degli Studi di Milano, Itália. Membro da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH) e da International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH).

Esther Buzaglo Dantas-Corrêa

Professora Adjunta da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Chefe do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da UFSC.

Fábio Dutra

Especialista em Nefrologia. Médico do Serviço de Nefrologia do Hospital Português da Bahia.

Fábio Ferreira Amorim

Especialista em Medicina Intensiva pela Amib. Doutor em Pneumologia pela EPM-Unifesp. Professor do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS) de Brasília.

Fabio Guimarães de Miranda
Médico pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Especialista em Medicina Intensiva pela Amib. MBA em Gestão em Saúde pela FGV-RJ. Coordenador do Centro de Terapia Intensiva (CTI) do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Rio de Janeiro, RJ.

Fábio Marinho do Rêgo Barros
Mestre em Medicina Interna pela UFPE. *Fellow* em Hepatologia pela University of Washington, EUA. Preceptor da Residência Médica de Gastroenterologia do HC-UFPE.

Fabrício Mascarenhas
Especialista em Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular pela Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular (Sobrice)/AMB. Médico do Serviço de Radiologia Intervencionista do Hospital Português da Bahia. Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR).

Fauze Maluf Filho
Coordenador do Serviço de Endoscopia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp). Professor Livre-docente do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. Editor-associado da revista *Gastrointestinal Endoscopy*.

Fernanda Carneiro Mussi
Doutora em Enfermagem pela USP. Professora-associada da Escola de Enfermagem da UFBA.

Fernanda Fernandes Souza
Médica pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Especialista em Gastroenterologia pelo HC-FMRP-USP. Mestre e Doutora em Clínica Médica pela FMRP-USP. Pós-doutora pela Yale University, EUA.

Fernanda Maria Queiroz da Silva
Médica do Serviço de Transplante e Cirurgia do Fígado do HCFMUSP.

Fernanda Sales Pereira Melo
Médica Gastroenterologista. Especialista em Gastroenterologia pela FBG.

Fernando Bacal
Professor Livre-docente da Disciplina de Cardiologia da USP. Coordenador Clínico do Núcleo de Transplante Cardíaco do Incor-HCFMUSP. Diretor de Pesquisa da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).

Flair José Carrilho
Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia Clínica da FMUSP. Chefe da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP.

Flavia Peixoto
Médica da UGH do Hospital Português da Bahia.

Francisco Cesar Carnevale
Especialista em Angiorradiologia e Radiologia Intervencionista. Professor Livre-docente pela FMUSP. Chefe dos Serviços de Radiologia Vascular Intervencionista do HCFMUSP e Hospital Sírio Libanês.

Galeno Egydio José de Magalhães Neto
Especialista em Cirurgia Geral e Cirurgia Bariátrica pela UFPE. Professor-assistente da Disciplina de Clínica Cirúrgica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Médico Intensivista da UGH do Hospital Português da Bahia. Médico Intensivista Diarista da Unidade Semi-intensiva do Hospital da Bahia. Membro do American College of Surgeons (FACS) e da Amib.

Gilberto de Almeida Silva Junior
Médico pela UERJ. Especialista em Gastroenterologia pelo Hospital Central da Aeronáutica (HCA). Mestre em Pesquisa Clínica de Doenças Hepáticas pela Universitat de Barcelona, Espanha.

Guilherme Marques Andrade
Médico pela UFU. Especialista em Clínica Médica e Gastroenterologia pela FMUSP. Médico da UTI de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo do HCFMUSP. Chefe da Gastroenterologia Clínica do Hospital Nove de Julho, SP. Membro da International Liver Transplantation Society (ILTS).

Gustavo Henrique S. Pereira
Especialista em Gastroenterologia pela SBH. Mestre em Doenças Hepáticas pela Universitat de Barcelona, Espanha. Médico do Serviço de Gastro-hepatologia do Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro. Membro Titular da SBH.

Gustavo Oliveira Luz
Mestre em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela FMUSP. Médico-assistente do Serviço de Endoscopia do HCFMUSP. Membro da Sobed.

Henrique Sérgio Moraes Coelho
Especialista em Hepatologia pela SBH. Mestre em Gastroenterologia e Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela UFRJ. Professor-associado da Disciplina de Clínica Médica (Hepatologia) da UFRJ. Chefe do Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ. Membro Titular da SBH.

Jamile Silva de Carvalho
Médica Gastroenterologista da UGH do Hospital Português da Bahia.

João Cláudio Lyra
Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Santo Antônio (HSA) – Obras Sociais Irmã Dulce (Osid), Salvador, BA.

João Luiz Pereira
Chefe do Setor de Gastro-hepatologia do Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro.

Joaquim Agatângelo de Sousa
Médico da UGH do Hospital Português da Bahia. Especialista em Medicina Intensiva pela Amib.

Jorge Luiz Andrade Bastos
Especialista em Cirurgia Geral e em Cirurgia Hepatobiliar – Transplantes de Fígado. Doutor em Clínica Cirúrgica pela FMRP-USP. Professor-associado da Disciplina de Princípios da Cirurgia do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da UFBA.

José Eymard de Medeiros Filho
Especialista em Hepatologia, Gastroenterologia e Medicina Intensiva, e Doutor em Gastroenterologia pela FMUSP. Professor-associado da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Medicina Interna da UFPB.

José Huygens Parente Garcia
Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará (UFC). Chefe do Serviço de Cirurgia Geral I e Transplante de Fígado do HUWC-UFC. Coordenador do Programa de Residência de Cirurgia Digestiva do HUWC-UFC.

Júlia Campos Simões Cabral
Especialista em Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva pelo HCFMUSP. Médica da UGH e do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Português da Bahia.

Leandro Ricardo de Navarro Amado
Cirurgião do Aparelho Digestivo. Mestre em Cirurgia pela FM-UFMG. Membro do Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG.

Leonardo Canedo
Doutor em Cirurgia pela USP. Especialista em Cirurgia Hepatobiliopancreática pela Université de Paris, França. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFBA. Presidente do CBCD – Capítulo Bahia.

Leonardo de Lucca Schiavon
Especialista em Hepatologia pela SBH. Especialista e Doutor em Gastroenterologia e Pós-doutor em Hepatologia pela EPM-Unifesp. Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia, Chefe do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário e Subcoordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da UFSC.

Leonardo Jose Rolim Ferraz
Especialista em Medicina Intensiva. Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

Leonardo Redig Lisboa de Azevedo
Médico Intensivista da UGH do Hospital Português da Bahia.

Leonardo Rezende
Especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Médico da Maternidade Santa Maria do Hospital Português da Bahia.

Liana Codes
Especialista em Gastroenterologia pela AMB. Mestre e Doutora em Medicina (Hepatologia)

pela UFBA. *Fellowship* em Hepatologia na Universitè Paris Est Creteil, França. Preceptora das Residências Médicas de Gastroenterologia e Hepatologia do Hupes-UFBA. Médica da UGH do Hospital Português da Bahia.

Lívia França Gonçalves Rosa

Especialista em Gastroenterologia pela UFBA. Mestre em Ciências Médicas pela FMUSP. Médica da UGH do Hospital Português da Bahia.

Luciana Bertocco de Paiva Haddad

Médica pela FCMSCSP. Residência em Cirurgia Geral e Cirurgia do Aparelho Digestivo do HCFMUSP. Doutora pela FMUSP. Pós-doutoranda da FMUSP. Médica-assistente do Serviço de Transplante de Órgãos do Aparelho Disgestivo do HCFMUSP.

Luciana Leal Silva

Especialista em Endoscopia Digestiva. Médica Endoscopista do Hospital Aliança, Salvador.

Luciana Lofêgo Gonçalves

Médica pela Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes). Especialista em Gastroenterologia e Doutora em Ciências (Gastroenterologia Clínica) pela FMUSP. Professora Adjunta da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Ufes. Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (Hucam) da Ufes.

Luis Sette

Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp e em Nefrologia pela FMUSP. Especialista em Nefrologia pela SBN. Mestre em Ciências da Saúde pela UFPE. Médico e Professor-assistente de Nefrologia do HC-UFPE.

Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque
Médico pela Faculdade de Medicina de Taubaté da Irmandade de Misericórdia de Taubaté. Especialista em Gastroenterologia e Cirurgia do Aparelho Digestivo, Doutor e Livre-docente em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela FMUSP. Professor Titular da Disciplina de Transplantes de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. Diretor da Divisão de Transplantes de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo e Subdiretor do Conselho Diretor do HCFMUSP. Subdiretor do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Luiz Marcelo Malbouisson
Professor Livre-docente da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP. Médico Coordenador da UTI Cirúrgica do HCFMUSP.

Luiz Viana
Médico da UGH do Hospital Português da Bahia.

Magno César Amaral de Souza Junior
Médico pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Especialista em Cirurgia Geral Avançada pela UFS.

Marcelo Maia
Especialista em Medicina Intensiva pela Amib.

Marcelo Portugal de Souza
Médico Gastro-hepatologista. Especialista em Clínica Médica (Gastroenterologia) pelo Hupes-UFBA. Preceptor da Residência Médica de Gastroenterologia e Hepatologia do Hupes-UFBA. Coordenador do Programa de Treinamento em Biópsia Hepática e do Serviço de FibroScan do Hupes-UFBA.

Marcelo Simão Ferreira
Professor Titular de Infectologia da UFU.

Marcos Clarêncio Batista da Silva
Médico do SED-CHD-HGRS, Salvador, BA. Médico do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital San Raphael, Salvador, Bahia.

Marcos Rodrigo Pinheiro de Araujo Carvalho
Médico da UGH do Hospital Português da Bahia.

Maria Alice Pires Soares
Médica pela UFBA. Residência Médica em Gastroenterologia no Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE). Especialista em Gastroenterologia pela FBG e em Hepatologia pela SBH. Médica-assistente da UGH do Hospital Português da Bahia.

Maria Lúcia Zanotelli
Mestre em Gastroenterologia pela UFRGS. Doutora em Cirurgia pela Unicamp. Professora do Curso de Pós-graduação em Medicina – Cirurgia da UFRGS. Cirurgiã Responsável pelo Transplante de Fígado Adulto da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e pelo Transplante Hepático Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Maria Teresa Queiroz
Médica da UGH do Hospital Português da Bahia.

Mario Kondo
Mestre e Doutor em Medicina. Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Medicina da EPM-Unifesp.

Mario Reis Alvares-da-Silva
Médico e Especialista em Gastroenterologia e Hepatologia pela UFCSPA. Mestre e Doutor em

Gastroenterologia e Hepatologia pela UFRGS. Pós-doutor em Gastroenterologia (Transplante Hepático) e Livre-docente em Gastroenterologia Clínica pela FMUSP. Professor-associado da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Medicina Interna da UFRGS. *Councilor* da International Association for the Study of the Liver (IASL). Diretor do WGO Porto Alegre Hepatology Training Center. Diretor do Project ECHO do HCPA.

Murillo Santucci Cesar de Assunção

Médico pela Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ). Especialista em Medicina Intensiva pelo Hospital Santa Marcelina. Mestre em Ciências da Saúde pela EPM-Unifesp. Médico Intensivista do Centro de Terapia Intensiva-adulto do HIAE.

Norma Arteiro Filgueira

Médica e Mestre em Medicina Interna pela UFPE. Especialista em Hepatologia pela SBH. Professora Adjunta da Disciplina de Introdução à Clínica Médica do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Chefe do Serviço de Clínica Médica e Médica Hepatologista do Hospital das Clínicas da UFPE.

Paula Bechara Poletti

Especialista em Endoscopia Digestiva pela Sobed. Residência em Gastroenterologia Clínica pelo HSPE. Diretora do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HSPE. Assistente do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Nove de Julho, São Paulo. Membro da Sobed, da FBG e da American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE).

Paulo Celso Bosco Massarollo

Doutor em Medicina (Clínica Cirúrgica) pela FMUSP. Professor Doutor do Departamento de Cirurgia da FMUSP. Chefe do Serviço de Transplantes da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Paulo Herman
Doutor em Medicina (Cirurgia do Aparelho Digestivo) pela FMUSP.. Professor Livre-docente da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. Diretor do Serviço de Cirurgia do Fígado do HCFMUSP.

Paulo Lisboa Bittencourt
Doutor em Gastroenterologia pela FMUSP. Coordenador da UGH do Hospital Português da Bahia.

Pedro Kurtz
Título de Especialista em Medicina Intensiva pela Amib. Médico da Rotina do Centro de Terapia Intensiva (CTI) do Hospital Copa Star, RJ. Médico Supervisor do CTI do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, RJ. Presidente da Associação Brasileira de NeuroIntensivismo (ABNI).

Rafael Soares Nunes Pinheiro
Especialista em Cirurgia do Aparelho Digestivo e Transplante de Fígado e Mestre em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela FMUSP. Cirurgião do Grupo de Transplante do Fígado.

Raymundo Paraná
Professor Titular da Faculdade de Medicina da UFBA. Professor Livre-docente de Hepatologia Clínica da UFBA. Chefe do Serviço de Gastro-hepatologia do Hupes-UFBA.

Renata de Mello Perez
Doutora em Gastroenterologia pela EPM-Unifesp. Pesquisadora do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR). Professora-associada do Departamento de Clínica Médica da UFRJ. Médica do Serviço de Gastroenterologia da UERJ.

Ricardo Alvariz

Especialista em Hepatologia pela SBH. Mestre em Gastroenterologia pela UFRJ. Doutor em Gastroenterologia pela EPM-Unifesp. Professor da Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva da UERJ. Membro da FBG, da SBH, da Sobed, da ASGE, do American College of Gastroenterology (ACG) e da European Association for the Study of the Liver (EASL).

Ricardo Azevedo Cruz D'Oliveira

Médico pela Faculdade de Medicina de Valença (FMV), RJ. Especialista em Gastroenterologia pela UFRJ e pela FBG. Especialista em Terapia Intensiva pela Amib. Médico Diarista da UGH do Hospital Português da Bahia.

Rita de Cássia Martins Alves da Silva

Especialista em Hepatologia e Transplante de Fígado e Pós-doutora pela University of Birmingham, Inglaterra. Doutora pela Unicamp. Professora da Disciplina de Hepatologia do Departamento de Clínica Médica II da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp). Hepatologista Coordenadora da Unidade de Transplante de Fígado e do Centro de Tratamento das Hepatites do Hospital de Base de São José do Rio Preto.

Rita de Cassia dos Santos Ferreira

Médica Pneumologista, Mestre em Saúde do Adulto e Idoso e Doutora em Medicina Tropical pela UFPE. Especialista em Pneumologia pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Professora Adjunta da Disciplina de Pneumologia do HC-UFPE.

Roberto Valente Filho

Coordenador do Centro Cirúrgico do Hospital Português da Bahia.

Rodrigo Sebba Aires
Especialista em Gastroenterologia e Hepatologia pela Faculdade de Medicina da UFG. Mestre e Doutor em Medicina Tropical pela UFG. Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Gastroenterologia e Hepatologia do Departamento de Clínica Médica da UFG.

Rogério Fernandes
Médico pela UFSC. Especialista em Medicina Intensiva pela Amib.

Sara Moreira Anunciação
Nutricionista pela UFBA. Especialista em Nutrição Clínica pelo Hospital Ana Nery, Bahia.

Simone Muniz Carvalho Fernandes da Cunha
Médica pela UFBA. Especialista em Gastroenterologia e Hepatologia pela FBG e SBH. Mestre em Medicina Interna (Hepatologia) pela UFBA. Preceptora da Residência de Gastroenterologia e Hepatologia do Hupes-UFBA. Médica da UGH do Hospital Português da Bahia.

Valnélia Fraga da Silva
Farmacêutica pela UFBA. Especialista em Farmácia Hospitalar pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH); em Farmacologia Aplicada à Prática Clínica pela AVM Faculdade Integrada, RJ; e em Qualidade em Saúde e Segurança do Paciente pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP)/Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Supervisora da Assistência Farmacêutica do Hospital Português da Bahia.

Wanda Regina Caly
Especialista em Gastroenterologia e Hepatologia, Mestre e Doutora em Gastroenterologia pela FMUSP. Médica-assistente da Disciplina

Gastroenterologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC).

Wellington Andraus
Médico pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Mestre e Doutor pela FMUSP. Livre-docente do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. Cirurgião e Coordenador de Ensino do Serviço de Transplantes de Órgãos do Aparelho Digestivo da FMUSP.

SUMÁRIO

PREFÁCIO À 1ª EDIÇÃO XLI
PREFÁCIO À 2ª EDIÇÃO XLIII

MÓDULO I: COMPLICAÇÕES DA CIRROSE HEPÁTICA I

1. HIPERTENSÃO PORTAL E INSUFICIÊNCIA HEPATOCELULAR 2
2. ABORDAGEM DO PACIENTE CIRRÓTICO NA SALA DE EMERGÊNCIA 8
3. SANGRAMENTO POR VARIZES DE ESÔFAGO 15
4. SANGRAMENTO POR VARIZES GÁSTRICAS 25
5. GASTROPATIA HIPERTENSIVA PORTAL. 31
6. SANGRAMENTO POR ECTASIA VASCULAR ANTRAL 36
7. VARIZES ECTÓPICAS 42

MÓDULO II: COMPLICAÇÕES DA CIRROSE HEPÁTICA II

8. MANEJO DA ASCITE 50
9. HIDROTÓRAX HEPÁTICO 59

10. HÉRNIAS DE PAREDE ABDOMINAL NO CIRRÓTICO 66
11. PREVENÇÃO E ABORDAGEM DA LESÃO RENAL AGUDA 70
12. TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATORRENAL TIPO 1 76
13. TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATORRENAL TIPO 2 85

MÓDULO III: COMPLICAÇÕES DA CIRROSE HEPÁTICA III

14. CUIDADOS GERAIS E PREVENÇÃO DAS INFECÇÕES NO CIRRÓTICO 92
15. PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA 98
16. INFECÇÃO URINÁRIA NA CIRROSE HEPÁTICA 105
17. INFECÇÃO DO TRATO RESPIRATÓRIO 112
18. INFECÇÕES DE PELE E PARTES MOLES 120
19. BACTEREMIA ESPONTÂNEA EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA 128

MÓDULO IV: COMPLICAÇÕES DA CIRROSE HEPÁTICA IV

20. ABORDAGEM DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA 136
21. DIAGNÓSTICO DAS COMPLICAÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS DO CIRRÓTICO 145
22. ABORDAGEM E TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PORTOPULMONAR 154
23. ABORDAGEM E TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATOPULMONAR 161
24. ABORDAGEM E TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA NO CIRRÓTICO 167
25. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO NO PACIENTE COM CIRROSE E NO TRANSPLANTE DE FÍGADO 171

MÓDULO V: CIRURGIA HEPÁTICA E TRANSPLANTE DE FÍGADO

26. ASPECTOS GERAIS DOS CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS 184
27. PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA HEPÁTICA 198
28. AVALIAÇÃO DA ELEGIBILIDADE PARA TRANSPLANTE DE FÍGADO 204
29. ROTINAS DO PÓS-OPERATÓRIO DO TRANSPLANTE DE FÍGADO 215
30. IMUNOSSUPRESSÃO E TRATAMENTO DA REJEIÇÃO APÓS O TRANSPLANTE DE FÍGADO. 224
31. DIAGNÓSTICO DAS COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS DO TRANSPLANTE HEPÁTICO 242
32. TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES BILIARES 247
33. TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES VASCULARES 252
34. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS INFECÇÕES 259
35. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES METABÓLICAS APÓS O TRANSPLANTE DE FÍGADO 270

MÓDULO VI: TERAPIA INTENSIVA

36. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE 278
37. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA AGUDIZADA 289
38. SEPSE E CHOQUE SÉPTICO NO HEPATOPATA 295
39. HEPATITE POR DROGAS 309
40. ABSCESSO HEPÁTICO 327
41. COLANGITE AGUDA GRAVE 334

42. HEPATITE ALCOÓLICA 346
43. TERAPIA NUTRICIONAL 353
44. ALTERAÇÕES DE ENZIMAS HEPÁTICAS E ICTERÍCIA NA UTI 366
45. AJUSTE DE DROGAS NO PACIENTE PORTADOR DE DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA NA UTI . . 374
46. COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS NA GRAVIDEZ 393

MÓDULO VII: PROCEDIMENTOS INVASIVOS NO HEPATOPATA

47. PARACENTESE 414
48. ACESSO VENOSO CENTRAL 418
49. TORACOCENTESE 428
50. COLOCAÇÃO DE BALÃO DE SENGSTAKEN-BLAKEMORE 433
51. ESCLEROTERAPIA, LIGADURA ELÁSTICA DE VARIZES DE ESÔFAGO E INJEÇÃO DE CIANOACRILATO 437
52. *SHUNT* INTRA-HEPÁTICO PORTOSSISTÊMICO TRANSJUGULAR (TIPS) 445
53. INSERÇÃO DE CATETER DE PRESSÃO INTRACRANIANA 449
54. BIÓPSIA HEPÁTICA PERCUTÂNEA 454
55. PROCEDIMENTOS DIALÍTICOS 459
56. SISTEMAS DE SUPORTE HEPÁTICO COM ALBUMINA 467
57. BIÓPSIA HEPÁTICA TRANSJUGULAR 473
58. HEMOSTASIA COM PLASMA DE ARGÔNIO. 476

MÓDULO VIII: CLASSIFICAÇÕES E ESCORES PROGNÓSTICOS EM HEPATOLOGIA INTENSIVA

ANEXO I: CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH MODIFICADA 482
ANEXO II: PONTUAÇÃO DE MELD E PONTUAÇÃO DE MELD-NA. 483
ANEXO III: CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS) 484
ANEXO IV: CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE SEPSE E CHOQUE SÉPTICO 485
ANEXO V: CLASSIFICAÇÃO SOFA PARA AVALIAÇÃO DE DISFUNÇÃO ORGÂNICA. 486
ANEXO VI: CRITÉRIOS DO *QUICK* SOFA (QSOFA) 487
ANEXO VII: CLASSIFICAÇÃO DA AMERICAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGISTS (ASA) – 1961 . . 488
ANEXO VIII: CLASSIFICAÇÃO DE APACHE II PARA AVALIAÇÃO DE RISCO DE MORTALIDADE (SOMATÓRIA DE PONTOS: A+B+C+D). 489
ANEXO IX: CLASSIFICAÇÃO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA DE WEST-HAVEN MODIFICADA 493
ANEXO X: ESCALA DE COMA DE GLASGOW PARA CLASSIFICAÇÃO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA DE ACORDO COM A GRAVIDADE 494
ANEXO XI: DEFINIÇÃO E ESTADIAMENTO DA AKI DE ACORDO COM O KDIGO (*KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES*) 495
ANEXO XII: MÉTODOS DIALÍTICOS: INDICAÇÃO DE DIÁLISE E PROCEDIMENTOS DIALÍTICOS EM HEPATOPATA COM IRA OU DRC EM UTI. 496
ANEXO XIII: SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO DE LESÃO RENAL AGUDA (AKI) CONFORME O SISTEMA PROPOSTO PELO ICA-AKI EM MODIFICAÇÃO AOS CRITÉRIOS PROPOSTOS PELO ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK (AKIN) 497

ANEXO XIV: CRITÉRIOS PROGNÓSTICOS DO KING'S COLLEGE HOSPITAL (KCH) PARA INDICAÇÃO DE TRANSPLANTE DE FÍGADO NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE . . . 498
ANEXO XV: CRITÉRIOS PROGNÓSTICOS DO HOSPITAL BEAUJON (CLICHY) PARA INDICAÇÃO DE TRANSPLANTE DE FÍGADO NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE . . . 499
ANEXO XVI: CLASSIFICAÇÃO DE CLIF-SOFA NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA AGUDIZADA (IHCA) . . . 500
ANEXO XVII: PONTUAÇÃO DE FALÊNCIAS ORGÂNICAS (CLIF-OFS) NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA AGUDIZADA (IHCA) . . . 501
ANEXO XVIII: PONTUAÇÃO CLIF-C ACLF (*ACUTE-ON-CRONIC LIVER FAILURE SCORE*) NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA AGUDIZADA (IHCA) . . . 502
ANEXO XIX: PONTUAÇÃO CLIF-C AD (*ACUTE DECOMPENSATION*) NA CIRROSE DESCOMPENSADA . . . 502
BIBLIOGRAFIA . . . 503

A Medicina é uma área do conhecimento em constante evolução e transformação. As informações contidas neste livro devem ser consideradas resultado do conhecimento atual. Contudo, de acordo com as novas pesquisas e experiências clínicas, algumas alterações no tratamento e na terapia medicamentosa tornam-se necessárias ou adequadas. Os leitores são aconselhados a conferir as informações fornecidas pelo fabricante de cada medicamento a ser administrado, verificando a dose recomendada, o modo e o período da administração, as contraindicações e os efeitos adversos, bem como as observações e atualizações sobre o produto posteriores a esta publicação. É de responsabilidade do médico, com base em sua experiência e seu conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento para cada situação, em particular. Os editores, os autores e a Editora Manole não assumem responsabilidade por quaisquer prejuízos ou lesões a pessoas ou propriedades.

PREFÁCIO À 1ª EDIÇÃO

"Escrever é fácil: você começa com uma letra maiúscula e termina com um ponto final. No meio você coloca as ideias"
Pablo Neruda

Em uma época em que os textos *on-line* dominam o conhecimento médico, ousamos escrever um livro com autores nacionais sobre a relação cada vez mais próxima entre a Hepatologia e a Medicina Intensiva. Isso se deve ao fato de as doenças hepáticas serem habitualmente graves, ou poderem se tornar graves com sua evolução. São inúmeros os exemplos de situações em que o advento e o aperfeiçoamento dos cuidados intensivos modificaram o prognóstico dos pacientes hepatopatas. É o caso, por exemplo, das complicações da cirrose hepática, em que o prognóstico das hemorragias digestivas por varizes de esôfago e das infecções melhorou sobremaneira na última década, embora a doença ainda mantenha alta taxa de mortalidade. Outro exemplo são os transplantes hepáticos, já que a grande melhora nos cuidados pós-operatórios, ao lado do aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e da imunossupressão, ocasionou uma redução acentuada na taxa de mortalidade decorrente do procedimento.

Foi essa interação Hepatologia/Medicina Intensiva que nos motivou a escrever este livro. Queremos também, com ele, aproximar o hepatologista do melhor cuidado intensivo, com um manual terapêutico que possa acompanhá-lo para uma consulta quando estiver com seu doente grave. Certamente, um hepatologista com bons conhecimentos sobre as doenças que levaram o paciente à terapia intensiva colaborará com maior eficácia com seu colega intensivista. Para este, o manual também será de grande valia, pois o aproxima do que existe de mais moderno na Hepatologia.

O conteúdo do livro é extremamente variado, discutindo tanto as condições hepatológicas agudas como as hepatites fulminantes, as doenças biliares agudas e a hepatite alcoólica, além de tratar com igual relevância as complicações agudas da doença hepática crônica, particularmente da cirrose hepática.

Módulo não menos interessante e de fundamental importância para o jovem hepatologista é o que discute a cirurgia do fígado e o transplante hepático, cada vez mais difundido no país e que necessita da valiosa cooperação do intensivista. Para o médico intensivista, é de máxima importância o módulo sobre os procedimentos invasivos no hepatopata, população que apresenta maior risco de complicações.

A parceria entre a Sociedade Brasileira de Hepatologia e a Associação de Medicina Intensiva Brasileira começa auspiciosamente, oferecendo um livro de alto nível com uma abordagem diferente e que, esperamos, seja um companheiro de nossos médicos nas horas difíceis que enfrentamos ao tratar de doenças tão graves.

Com certeza, o entusiasmo e a perseverança de Paulo Lisboa Bittencourt e Claudio Celestino Zollinger, idealizadores deste livro, foram fundamentais para a sua execução e durante todo o processo, até a publicação. Paulo Bittencourt reúne em sua formação médica essas duas especialidades e hoje é, sem dúvida, referência nacional no complexo tratamento dos hepatopatas com complicações que necessitam da Medicina Intensiva.

Cora Coralina dizia que "feliz é aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina". Começamos um livro desejando transmitir experiência e conhecimento e terminamos esperando que os leitores tornem-se mais curiosos e que continuem a busca. Até o próximo livro...

Henrique Sérgio Moraes Coelho
Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia – biênio 2014-2015.

PREFÁCIO À 2ª EDIÇÃO

Foi com muito prazer que tivemos a iniciativa, junto com Paulo Lisboa Bittencourt, Cláudio Celestino Zollinger e outros membros da Diretoria da Sociedade Brasileira de Hepatologia, de reeditar o *Manual de Cuidados Intensivos em Hepatologia*. Foi uma das primeiras decisões da nossa diretoria, a qual se baseou fundamentalmente no sucesso da edição anterior.

Após a decisão, acertamos alguns detalhes com os editores e decidimos que a segunda edição do *Manual* deveria ser rapidamente lançada, quer por terem sido esgotados os números da primeira quer pela necessidade de atualização dos avanços científicos em determinadas áreas da Hepatologia nos últimos anos.

Foram convidados novos coautores para colaborar com as atualizações de temas mais específicos em alguns capítulos. Ademais, o livro continua prático e objetivo, com os diversos fluxogramas baseados nas melhores evidências científicas, no sentido de persistir como ferramenta indispensável na prática diária de residentes, clínicos, intensivistas e hepatologistas.

A fim de facilitar a difusão de todas as informações desta segunda edição e em virtude da crescente utilização de *smartphones* e *tablets*, todo o conteúdo do livro está disponível por via eletrônica *(e-book*), além da versão impressa.

Esta edição do Manual ficou excelente e esperamos que todos vocês gostem e o aproveitem.

Contudo, "*o que sabemos é uma gota; o que ignoramos é um oceano*" (Isaac Newton).

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes
Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia

MÓDULO I
Complicações da Cirrose Hepática I

COEDITORES:

Angelo Alves de Mattos

Igelmar Barreto Paes

CAPÍTULO 1

HIPERTENSÃO PORTAL E INSUFICIÊNCIA HEPATOCELULAR

Raymundo Paraná
Luciana Leal Silva

A hipertensão portal (HP) é definida hemodinamicamente pelo achado de pressão venosa portal superior a 5 mmHg. Ela pode ser indiretamente mensurada pelo gradiente de pressão da veia hepática (GPVH). É secundária ao aumento na resistência intra-hepática ao fluxo portal e ao aumento no fluxo sanguíneo portal, decorrente da vasodilatação esplâncnica.

A HP pode ser de causa cirrótica ou não cirrótica. Sua progressão se associa ao aparecimento das principais complicações da síndrome, incluindo:

- ascite;
- varizes esofagogástricas com risco de sangramento;
- *shunts* portossistêmicos associados à encefalopatia hepática;

- síndrome hepatopulmonar;
- hipertensão portopulmonar;
- circulação hiperdinâmica;
- disfunção circulatória com redução progressiva da pressão arterial sistêmica, associada à ativação homeostática do sistema renina-angiotensina-aldosterona, secreção não osmótica do hormônio antidiurético e de catecolaminas (na fase avançada da doença);
- hipoperfusão regional, precipitando disfunção renal, cerebral, adrenal e circulatória (na fase terminal da doença).

A insuficiência hepatocelular é definida clínica e laboratorialmente por icterícia e sinais periféricos de cirrose hepática (CH), como eritema palmar, telangiectasias, ginecomastia, atrofia testicular, desnutrição, sarcopenia, coagulopatia e maior predisposição a infecções decorrentes de:

- diminuição na massa funcional de hepatócitos, com consequente redução na síntese de proteínas plasmáticas;
- distúrbio do metabolismo de carboidratos e lipídios;
- alterações no catabolismo e biotransformação de aminoácidos, hormônios, drogas e xenobióticos;
- redução da neutralização e destruição de micro-organismos;
- alterações na microbiota e aumento de permeabilidade intestinal, favorecendo infecções e desenvolvimento de síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

A fisiopatologia das principais manifestações clínicas da hipertensão portal e da insuficiência hepatocelular da cirrose hepática a serem discutidas neste manual estão resumidas nas Figuras 1 a 3.

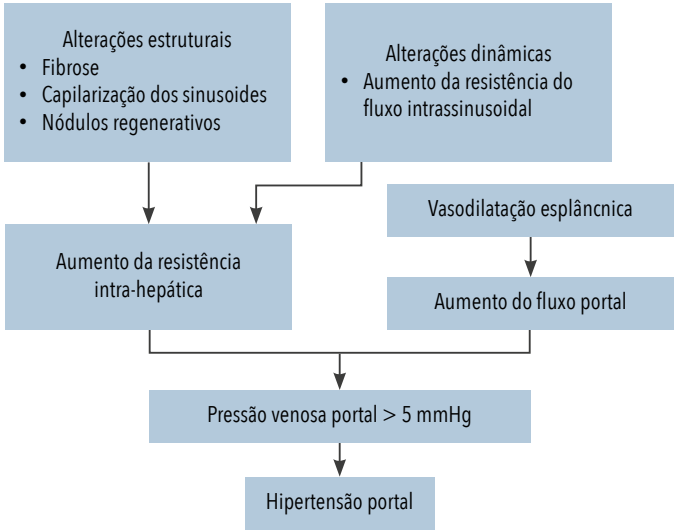


Figura 1. Fisiopatologia da hipertensão portal na cirrose hepática.

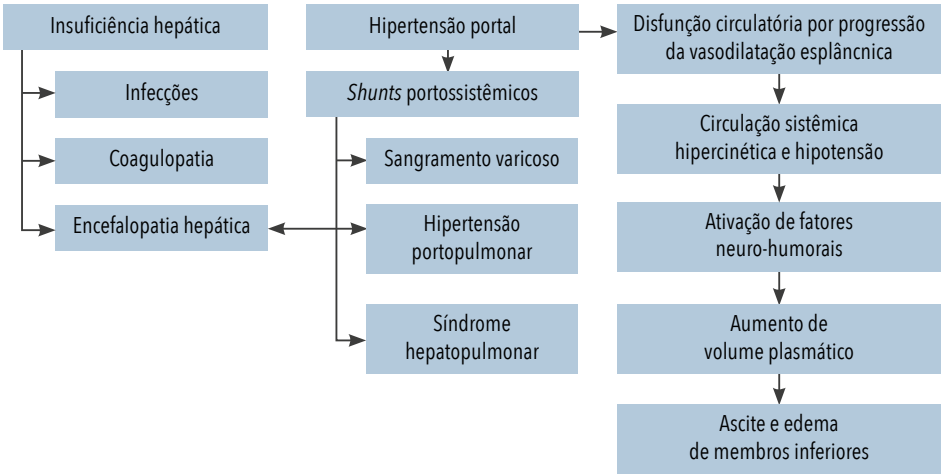


Figura 2. Fisiopatologia das manifestações da hipertensão portal na cirrose hepática.

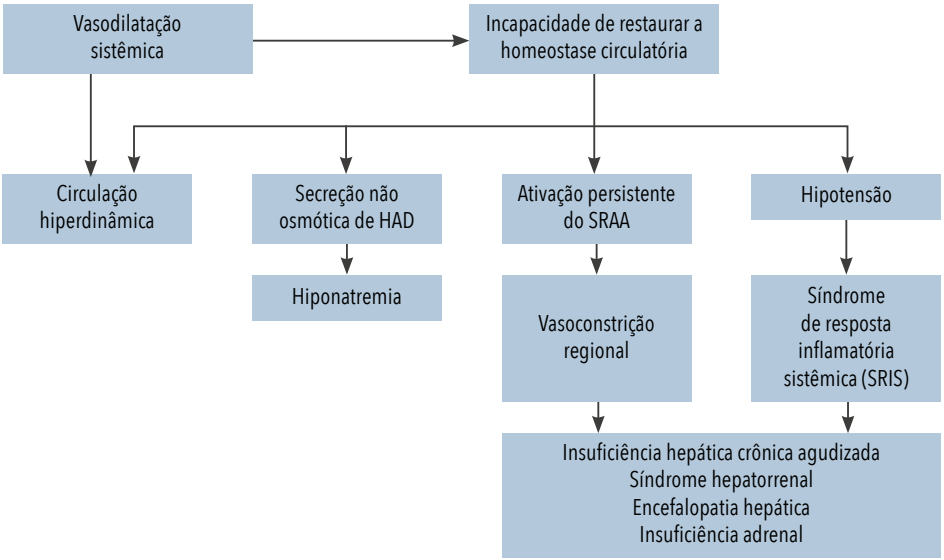


Figura 3. Fisiopatologia das manifestações terminais da hipertensão portal na cirrose hepática.
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; HAD: hormônio antidiurético.

Bibliografia

1. Bittencourt PL, Farias AQ, Couto CA. Cirrose Hepática. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL (orgs.). Clínica médica. Barueri: Manole, 2009.

2. Grace ND. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. Hepatology 1998; 28:868-80.

CAPÍTULO 2

ABORDAGEM DO PACIENTE CIRRÓTICO NA SALA DE EMERGÊNCIA

Roberto Valente Filho
André Castro Lyra

A cirrose hepática (CH) é uma alteração difusa do fígado caracterizada pela substituição da arquitetura histológica normal por nódulos regenerativos separados por faixas de tecido fibroso que podem provocar hipertensão portal (HP) e insuficiência hepática (IH). É causada por diversos fatores etiológicos, incluindo as hepatites virais B, C e D; consumo excessivo de álcool; doenças metabólicas e autoimunes do fígado; obstrução do fluxo sanguíneo das veias hepáticas e cava inferior; e alterações estruturais das vias biliares.

As complicações da CH, incluindo hemorragia digestiva alta varicosa (HDAV), infecções, encefalopatia hepática (EH), ascite e hidrotórax e insuficiência renal são as condições clínicas que mais frequentemente levam o paciente cirrótico à sala de emergência. Ocorrem em

consequência da HP e/ou da IH e são decorrentes da história natural da doença ou de um fator precipitante que venha a provocar sua descompensação.

O diagnóstico pode não estar evidente mesmo após a primeira manifestação da doença na sala de emergência. Por outro lado, o cirrótico tem suscetibilidade aumentada às infecções bacterianas e à sepse e está mais propenso a complicações relacionadas a procedimentos invasivos e à hepatotoxicidade por drogas. O manejo do portador de CH na sala de emergência deve ser criterioso, visando ao rastreamento das complicações da doença, que frequentemente se sobrepõem. Por outro lado, deve-se atentar para a pesquisa de antecedentes e de sinais e sintomas de CH em todo paciente hospitalizado (Quadro 1).

Quadro 1 Evidências ou fatores de risco para presença de cirrose hepática que devem ser ativamente pesquisados na sala de emergência

Obesidade, síndrome metabólica, abuso de álcool atual ou pregresso
Uso de drogas e xenobióticos hepatotóxicos e de imunossupressores e quimioterápicos
Fatores de risco para o vírus da hepatite B (VHB): mãe portadora de infecção crônica pelo VHB, relações homossexuais masculinas, utilização de drogas ilícitas intravenosas, contato sexual com portador do VHB, múltiplos parceiros sexuais
Fatores de risco para o vírus da hepatite C (VHC): transfusão de hemoderivados realizada antes de 1992, uso de complexos vitamínicos venosos no passado, utilização de drogas ilícitas intravenosas e inalatórias, realização de procedimentos médicos em condições de esterilização insatisfatória, tatuagens

(*continua*)

Quadro 1 Evidências ou fatores de risco para presença de cirrose hepática que devem ser ativamente pesquisados na sala de emergência (*continuação*)

Inversão do ritmo do sono
Episódios não explicados de confusão mental
Retenção de fluidos
Sangramento digestivo
Estigmas de doença hepática crônica, como aranhas vasculares, eritema palmar, circulação colateral na parede abdominal, ginecomastia, atrofia testicular, contratura de Dupuytren
Hálito hepático
Hepatoesplenomegalia
Presença de icterícia, ascite ou asterixe
Plaquetopenia
Elevação de aminotransferases
Prolongamento do *International Normalized Ratio* (INR)
Evidências de cirrose e/ou hipertensão portal em métodos de imagem
Resposta exagerada ao uso de cumarínico

As principais complicações da CH com enfoque na abordagem inicial na sala de emergência serão introduzidas nas Figuras 1 a 3. Uma descrição mais completa do manejo de cada complicação será encontrada no capítulo específico.

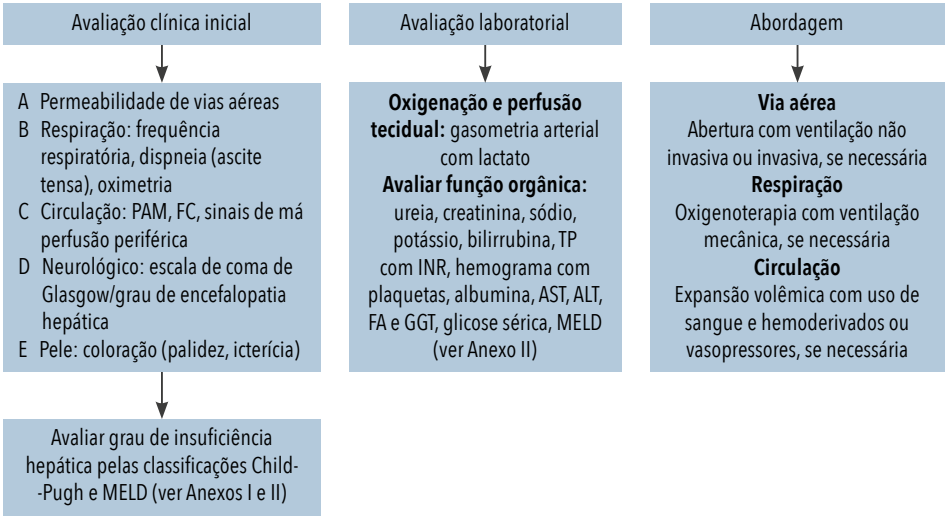


Figura 1. Admissão de paciente cirrótico na emergência.

PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; TP: tempo de protrombina; INR: *International Normalized Ratio*; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamiltransferase.

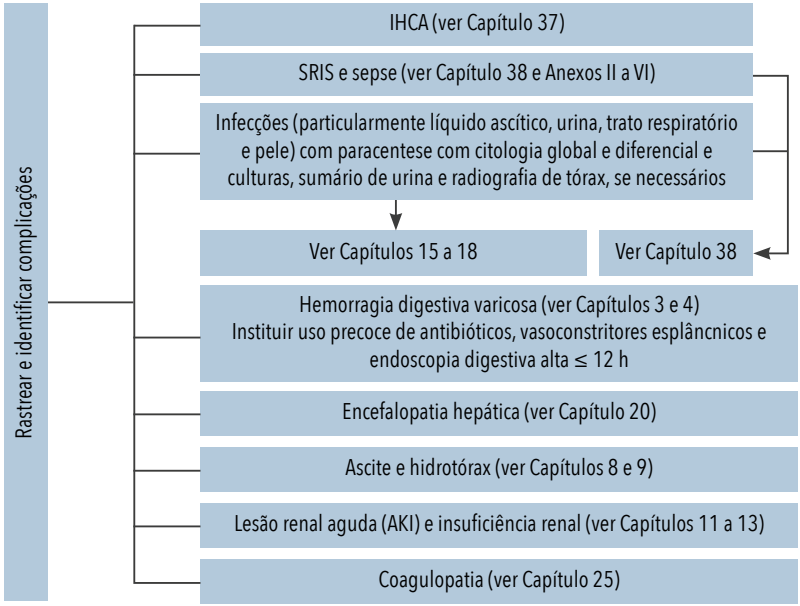


Figura 2. Rastreamento e identificação das complicações da cirrose hepática.

IHCA: insuficiência hepática crônica agudizada; SRIS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

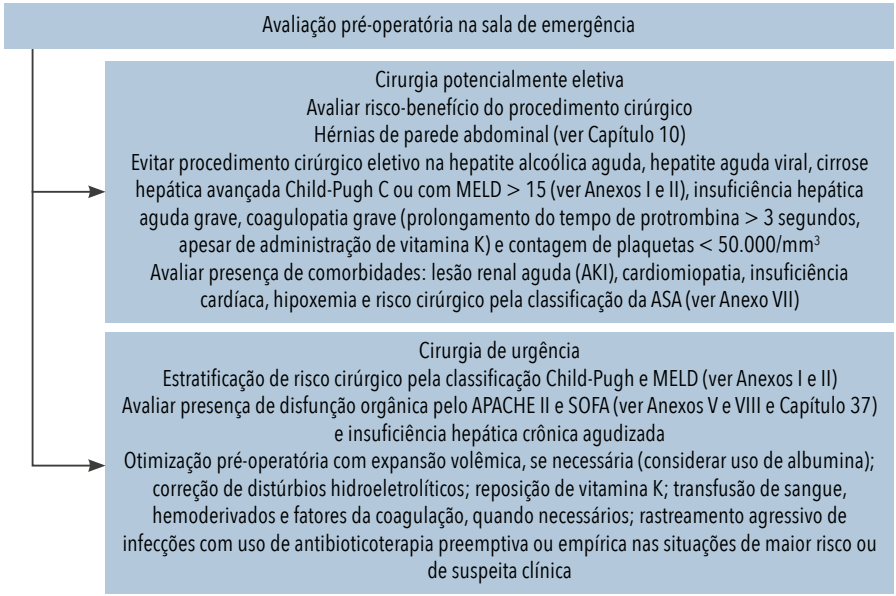


Figura 3. Admissão de paciente cirrótico na emergência com indicação cirúrgica.
ASA: American Society of Anaesthesiologists.

Bibliografia

1. Bhangui P, Laurent A, Amathieu R, Azoulay D. Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients. J Hepatol 2012; 57(4):874-84.

2. Bittencourt PL, Terra C, Parise ER, Farias AQ, Arroyo V, Fernandez J et al. Intensive care management of patients with liver disease: proceedings of a single-topic conference sponsored by the Brazilian Society of Hepatology. Arq Gastroenterol 2015; 52:55-72.

3. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015; 63:743-52.

4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53(3):397-417.

CAPÍTULO 3

SANGRAMENTO POR VARIZES DE ESÔFAGO

Durval Gonçalves Rosa Neto
Paulo Lisboa Bittencourt
Fauze Maluf Filho

Hemorragia digestiva alta (HDA) é o sangramento digestivo que se origina de um ponto localizado entre a boca e o ângulo de Treitz, podendo se manifestar como hematêmese, vômitos ou aspirado de aspecto borráceo na sonda nasogástrica, melena e enterorragia. Enterorragia pode ocorrer em HDA maciça, com perdas superiores a 1.000 mL, ou na presença de trânsito intestinal acelerado. A HDA é arbitrariamente classificada em varicosa ou associada à hipertensão portal (HP) e não varicosa.

Na avaliação inicial do paciente com HDA é importante realizar: a verificação de sinais e sintomas de hipovolemia, que deverão nortear a estratégia de ressuscitação; a caracterização da hemorragia em varicosa e não varicosa; a identificação do local de sangramento por métodos endoscópicos; e reconhecimento de variá-

veis clínicas e endoscópicas associadas à maior mortalidade e ao maior risco de recidiva hemorrágica (Figuras 1 a 3). As principais causas de HDA estão descritas nas Tabelas 1 e 2.

A HDA por HP pode ser decorrente de sangramento por varizes esofágicas, gástricas e ectópicas e gastropatia da HP. O sangramento por varizes de esôfago é responsável por 15 a 20% dos casos da HDA, podendo acometer 33 a 50% dos portadores de cirrose hepática (CH) e associa-se à mortalidade de 10 a 15%. Frequentemente precipita outras complicações da CH, como encefalopatia hepática, infecções, lesão renal aguda (AKI) e síndrome hepatorrenal. Recidiva hemorrágica ocorre em 25 a 62% dos pacientes, respectivamente, na primeira semana e nos 2 anos subsequentes ao primeiro sangramento. As principais variáveis associadas à maior frequência de falência de tratamento em 5 dias são: gradiente de pressão em veia hepática (GPVH) > 20 mmHg, classe Child-Pugh C e presença de sangramento ativo ao exame endoscópico, e à maior mortalidade são: falência de controle de sangramento, ressangramento precoce e cirrose Child-Pugh C ou com MELD > 18.

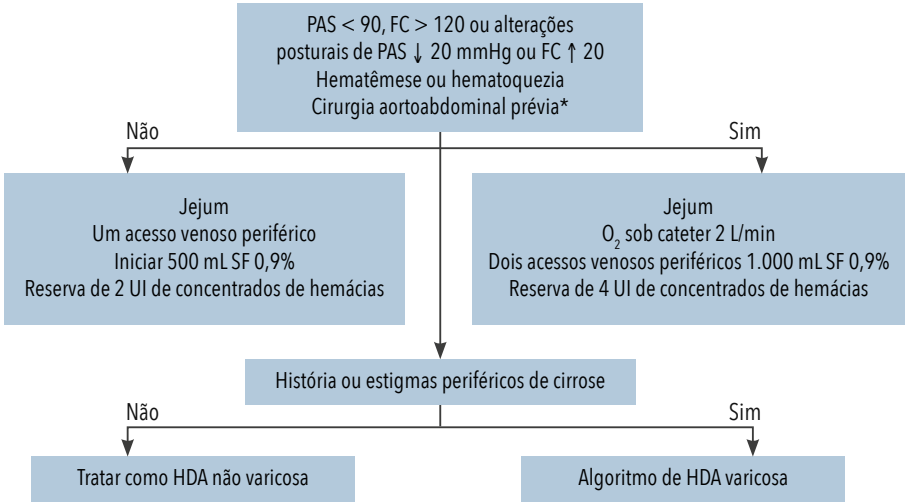
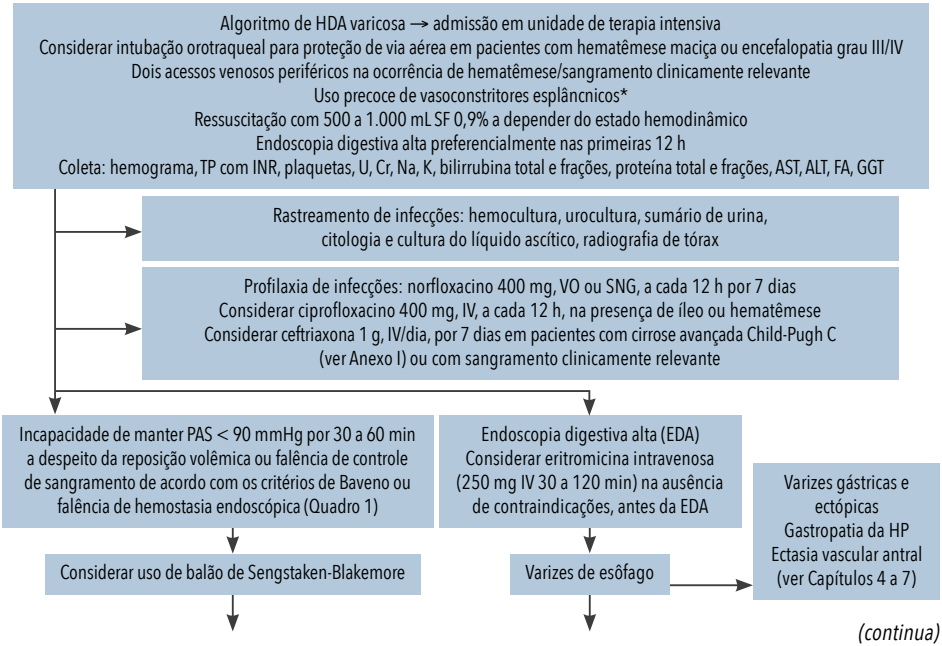


Figura 1. Abordagem inicial do paciente com hemorragia digestiva alta (HDA).

*Em caso de história prévia de cirurgia aortoabdominal, considerar TC de abdome para afastar fístula aortoentérica.
PAS: pressão arterial sistólica;FC: frequência cardíaca; SF: soro fisiológico; UI: unidades internacionais.



(continua)

Figura 2. Abordagem do paciente com hemorragia varicosa.

HDA: hemorragia digestiva alta; SF: soro fisiológico; TP: tempo de protrombina; INR: *International Normalized Ratio*; U: ureia; Cr: creatinina; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamiltransferase; VO: via oral; SNG: sonda nasogástrica; IV: intravenoso; PAS: pressão arterial sistêmica; HP: hipertensão portal.

(continuação)

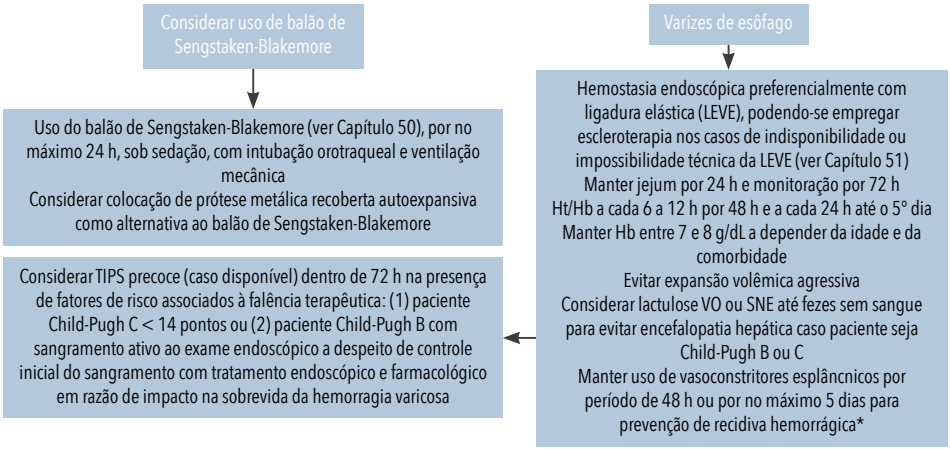


Figura 2. Abordagem do paciente com hemorragia varicosa.

* Terlipressina, somatostatina ou octreotide podem ser empregados por 2 a 5 dias. Em razão do impacto na mortalidade do sangramento varicoso, a terlipressina deve ser o agente de primeira escolha, mas seu uso deve ser desaconselhado em portadores de doença coronariana, doença vascular aterosclerótica cerebral e periférica, hipertensão arterial sistêmica não controlada e hiponatremia grave. Terlipressina: 2 mg em *bolus* seguido de 1 a 2 mg (a depender do peso corpóreo) a cada 4 horas (dose inicial de 2 mg se peso acima de 70 kg; 1,5 mg se peso entre 50 e 70 kg; e 1 mg se peso inferior a 50 kg). Somatostatina: 250 mcg em *bolus* seguido de infusão contínua de 250 mcg/h. Octreotide: 50 a 100 mcg em *bolus* seguido de infusão contínua de 25 a 50 mcg/h.
TIPS: *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular; Ht/Hb: hematócrito/hemoglobina; VO: via oral; SNE: sonda nasoenteral.

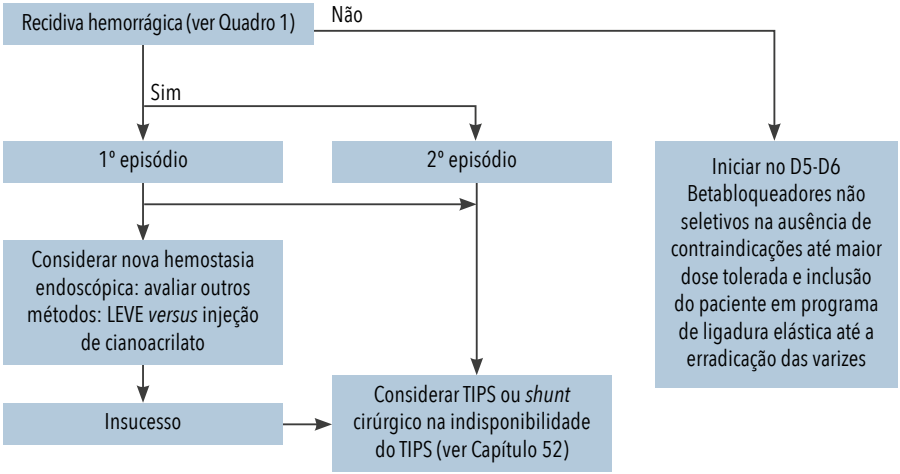


Figura 3. Abordagem da falência de controle de sangramento.

LEVE: ligadura elástica; TIPS: *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular; D: dia.

Tabela 1 Causas de hemorragia digestiva de acordo com a ASGE (1981)

Diagnóstico	n	Frequência
Gastrite erosiva	620	29,6%
Úlcera duodenal	477	22,8%
Úlcera gástrica	457	21,9%
Varizes	323	15,2%
Esofagite	269	12,8%
Duodenite	191	9,1%
Laceração de Mallory-Weiss	168	8%
Neoplasias	78	3,7%
Úlcera esofágica	46	2,2%
Úlcera de boca anastomótica	39	1,9%
Telangiectasia	10	0,5%
Outros	152	7,3%

ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy.

Tabela 2 Causas de hemorragia digestiva na Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Português (Salvador, Bahia) (2000-2004)

Diagnóstico	n = 319	Frequência
Varizes esofagogástricas	68	21%
Úlcera gástrica	55	17%
Úlcera duodenal	53	17%
Esofagite	30	10%
Lesão aguda de mucosa gástrica	21	7%
Laceração de Mallory-Weiss	21	7%
Gastropatia da hipertensão portal	11	4%
Lesões vasculares	9	3%
Neoplasia gástrica	9	3%
Ectasia vascular antral	4	1%
Outros	46	14%

Quadro 1 Falência de controle de sangramento (critérios de Baveno V)

Avaliação em 120 h (5 dias)
Presença de um ou mais critérios
Hematêmese franca ou presença de aspirado sanguinolento maior ou igual a 100 mL, 2 h após tratamento medicamentoso ou endoscópico
Queda de 3 g na hemoglobina na ausência de transfusão
Óbito
Choque hipovolêmico

Bibliografia

1. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA; Pannel of the 1st Brazilian Consensus of Variceal Bleeding, Brazilian Society of Hepatology. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. Arq Gastroenterol 2010; 47:202-13.

2. de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus on portal hypertension. Report of the Baveno V consensus workshop of methodology in diagnosis and therapy of portal hypertension. J Hepatol 2010; 53:762-81.

3. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015; 63:743-52.

CAPÍTULO 4

SANGRAMENTO POR VARIZES GÁSTRICAS

Alberto Queiroz Farias

Marcos Clarêncio Batista da Silva

As varizes gástricas (VG) ocorrem em menos de 20% dos pacientes com hipertensão portal (HP), geralmente em combinação com varizes de esôfago (VE). Embora as varizes gástricas sangrem menos frequentemente que as esofágicas, os episódios tendem a apresentar maior gravidade clínica, elevada taxa de ressangramento e maior mortalidade. As opções de tratamento para as VG não são baseadas em evidências, e não há consenso na literatura em relação à melhor conduta.

A classificação mais utilizada para as VG reconhece dois grupos: GOV (*gastro-esophageal varices*) e IGV (*isolated gastric varices*) (Tabela 1).

As GOV tipo 1 são conhecidas como varizes do cárdia. As varizes GOV tipo 2 ou IVG tipo 1 são gástricas, conjuntamente denominadas varizes de fundo gástrico.

As VG são classificadas angiograficamente em quatro tipos, de acordo com seu padrão de drenagem venosa, que é de grande relevância para o tratamento por radiologia intervencionista (Tabela 2). As medidas terapêuticas indicadas para controle do sangramento agudo por VE também são aplicáveis à hemorragia por VG, incluindo: 1) controle do choque hipovolêmico; 2) transfusão de hemocomponentes; 3) uso de drogas vasoativas para redução da pressão portal; 4) antibióticos profiláticos; e 5) profilaxia secundária com betabloqueadores não seletivos e métodos endoscópicos de erradicação das varizes.

Por outro lado, é necessária uma abordagem diferenciada no tratamento endoscópico e hemodinâmico por radiologia intervencionista (tanto para controle inicial como para manejo da recorrência) para as VG, com o emprego das seguintes estratégias: ligadura elástica para varizes GOV1, injeção de cianoacrilato para varizes GOV2, IGV1 e IGV2, emprego de *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular (TIPS) e de obliteração transvenosa retrógrada por balão ou BRTO (*balloon-occluded retrograde transvenous obliteration*).

Na fase aguda, a preferência inicial é pelo tratamento endoscópico, muitas vezes precedido pelo emprego do balão de Sengstaken-Blakemore pelo volume do sangramento ou indisponibilidade imediata do uso do cianoacrilato.

O TIPS controla o sangramento em mais de 90% dos casos, com taxas de ressangramento de 10 a 30% em um ano. No manejo das VG, tem-se dado preferência ao uso do TIPS nos países ocidentais, enquanto nos países orientais, a preferência recai sobre a BRTO. Pacientes com encefalopatia hepática basal ou com função hepática deteriorada (MELD acima de 18 pontos) ou com insuficiência cardíaca ou trombose portal extensa

Tabela 1 Classificação das varizes GOV e IGV

Esofagogástricas	GOV1	Continuação de varizes esofágicas, que se estendem de 2 a 5 cm abaixo da transição esofagogástrica, pela pequena curvatura do estômago. São geralmente retilíneas e de menor calibre
	GOV2	Continuação de varizes esofágicas, que se estendem abaixo da transição esofagogástrica para o fundo gástrico. São geralmente tortuosas e de maior calibre
Gástricas	IGV1	Varizes gástricas isoladas no fundo gástrico a poucos centímetros do cárdia
	IGV2	Varizes gástricas em qualquer outro local do estômago

GOV: *gastro-esophageal varices*; IGV: *isolated gastric varices*.

Tabela 2 Classificação angiográfica das varizes gástricas de acordo com seu padrão de drenagem venosa

Tipo A	Varizes gástricas que se comunicam com um *shunt* gastrorrenal único
Tipo B	Varizes que se comunicam com *shunt* único e veias colaterais
Tipo C	Varizes contíguas tanto com *shunt* gastrorrenal como com o *shunt* gastrocaval
Tipo D	Varizes não contíguas com *shunt* acessível por cateterismo

não são candidatos ideais para colocação de TIPS. Nessas circunstâncias, a BRTO seria uma opção mais racional. Por outro lado, pacientes com varizes esofagogástricas e ascite refratária poderiam ter maior benefício com procedimentos de descompressão como o TIPS. A BRTO foi avaliada em estudos conduzidos na Ásia e considerada efetiva e segura na obliteração das varizes de fundo (90%) com baixa recorrência (7%), podendo ser utilizada em profilaxia primária para pacientes com alto risco de sangramento e que apresentam *shunt* gastrorrenal (Figura 1).

A oclusão retrógrada por balão tem sido usada, preferentemente, para tratamento de sangramento agudo e prevenção da recorrência, embora a experiência com esse método seja muito limitada fora da Ásia. A técnica consiste na punção da veia femoral, cateterismo da veia renal esquerda e do *shunt* gastrorrenal, que se comunica com as varizes de fundo gástrico. A seguir, um balão é insuflado na luz venosa e mantido por 24 horas para evitar embolização do agente esclerosante ou do cianoacrilato injetado. Outros métodos, como aplicação de alças destacáveis (*endoloop*), injeção de agentes esclerosantes e de cola de fibrina e injeção de molas metálicas expansíveis guiada por ecoendoscopia ainda não podem ser recomendados, seja pelo maior risco de recidiva hemorrágica ou pela limitada experiência com seu uso.

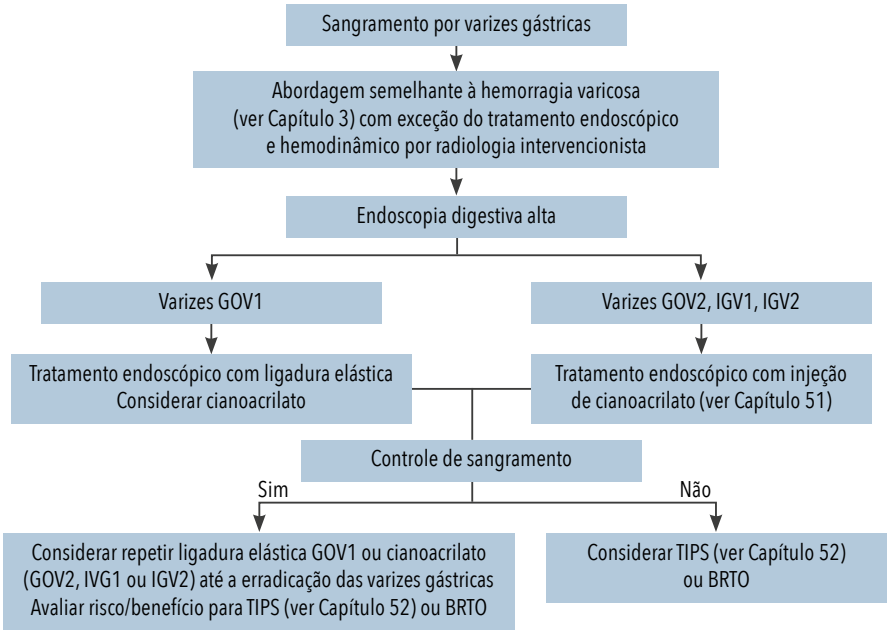


Figura 1. Sangramento por varizes gástricas.

GOV: *gastro-esophageal varices*; IGV: *isolated gastric varices*; TIPS: *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular; BRTO: obliteração transvenosa retrógrada por balão.

Bibliografia

1. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2010; 53:762-8.

2. Sarin SK, Lahoti D, Sexena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. Hepatology 1992; 16:1343-9.

3. Tripathi D, Ferguson JW, Therapondos G, Plevris JN, Hayes PC. Recent advances in the management of bleeding gastric varices. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24:1-17.

CAPÍTULO 5

GASTROPATIA HIPERTENSIVA PORTAL

Lívia França Gonçalves Rosa
Cristiane Valle Tovo
Gustavo Oliveira Luz
Dalton Marques Chaves

Gastropatia hipertensiva portal (GHP) acomete cerca de 20 a 80% dos pacientes portadores de hipertensão portal e cirrose hepática (CH). O tratamento endoscópico prévio pode acentuar o quadro, que poderá, ao longo do tempo, permanecer estável, regredir ou piorar. Alguns desses achados são incidentais e de pouco significado clínico e, em outras situações, podem ser responsáveis por anemia crônica e hemorragia digestiva alta.

As alterações da mucosa gástrica (Tabela 1) associadas à GHP são mais encontradas em pacientes com CH de longa duração, varizes esofágicas ou gástricas e tratamento prévio para obliteração de varizes esofágicas. A incidência de hemorragia digestiva alta (HDA) e

Tabela 1 Achados endoscópicos compatíveis com gastropatia hipertensiva portal (GHP)

Padrão mosaico*	Presença de pequenas áreas poligonais de mucosa, delimitadas por bordas levemente deprimidas, de coloração branco-amarelada
Leve	Aréola uniformemente rósea
Moderado	Aréola com centro avermelhado
Acentuado	Aréola uniformemente avermelhada
Manchas vermelho-cereja	Lesões arredondadas e avermelhadas levemente elevadas com diâmetro superior a 2 mm
Manchas amarronzadas ou enegrecidas	Lesões planas irregulares amarronzadas ou negras que não são removidas após lavagem, compatíveis com hemorragia

*Padrão mais específico para diagnóstico de GHP.

anemia por sangramento oculto em portadores de GHP varia, respectivamente, de 3 a 6% e 5 a 15%. Ocorrem mais frequentemente em pacientes com GHP grave (Tabela 2), pontuação Child-Pugh C (ver Anexo I), coagulopatia acentuada, na ocorrência de trauma por sonda nasogástrica e no uso de medicações como anti-inflamatórios não esteroidais e ácido acetilsalicílico.

O sangramento por GHP é pouco frequente, sendo responsável por cerca de 0,8 a 4% das HDA. Nos pacientes com HDA por GHP (Figura 1), devem ser adotadas as mesmas estratégias empregadas para o sangramento de varizes de

Tabela 2 Classificação de gravidade da gastropatia hipertensiva portal (GHP) de acordo com McCormack

Leve	Pontilhado fino de coloração rósea intensa ou escarlatiniforme
	Enantema na superfície das pregas conferindo aspecto rajado à mucosa
	Padrão reticular fino e nacarado, semelhante ao aspecto de mosaico ou couro de cobra
Grave	Manchas vermelhas semelhantes às descritas para as varizes esofágicas
	Gastrite hemorrágica difusa

esôfago (ver Capítulo 3), incluindo uso de vasoconstritores esplâncnicos, drogas vasoativas, antibióticos; nos casos refratários, há a possibilidade do emprego de *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular (TIPS) e cirurgia descompressiva do sistema portal. Estudos mais recentes também têm citado o emprego do plasma de argônio (ver Capítulo 58) em casos selecionados. Nos pacientes com evidências de anemia crônica, a profilaxia secundária com betabloqueadores não seletivos (BBNS) pode ser útil associada à reposição de suplementos de ferro. O uso de inibidores de secreção ácida é inefetivo.

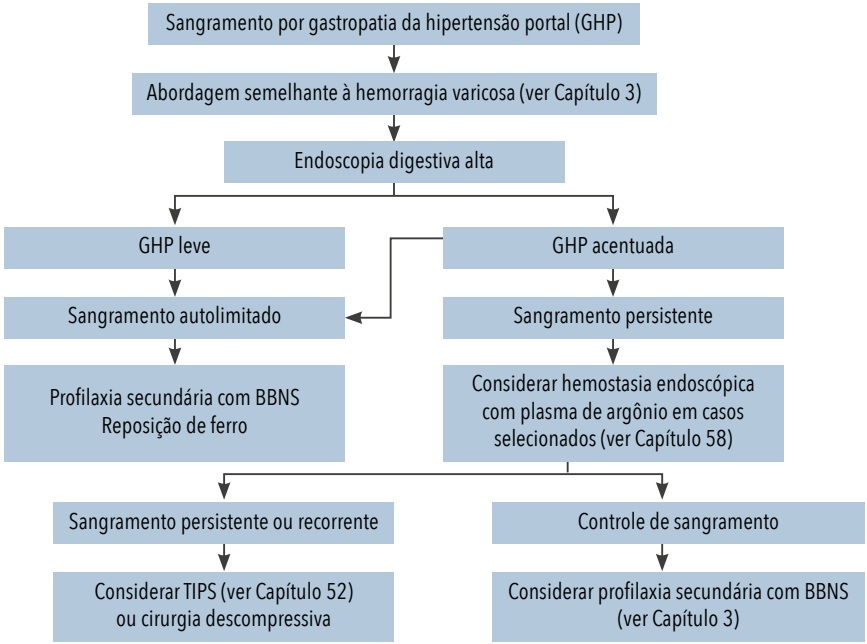


Figura 1. Abordagem do sangramento por gastropatia da hipertensão portal (GHP).
BBNS: betabloqueadores não seletivos; TIPS: *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular.

Bibliografia

1. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA. Consenso Brasileiro de Hemorragia Digestiva Varicosa. Arq Gastroenterol 2010; 47(2):202-16.

2. Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. Gut 2001; 49(6):866-72.

3. Perini RF, Camara PR, Ferraz JG. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: translating basic research into clinical practice. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2009; 6(3):150-8.

4. Tang SJ. Acute bleeding from portal hypertensive gastropathy. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:38-9.

CAPÍTULO 6

SANGRAMENTO POR ECTASIA VASCULAR ANTRAL

Cristiane Valle Tovo
Paula Bechara Poletti

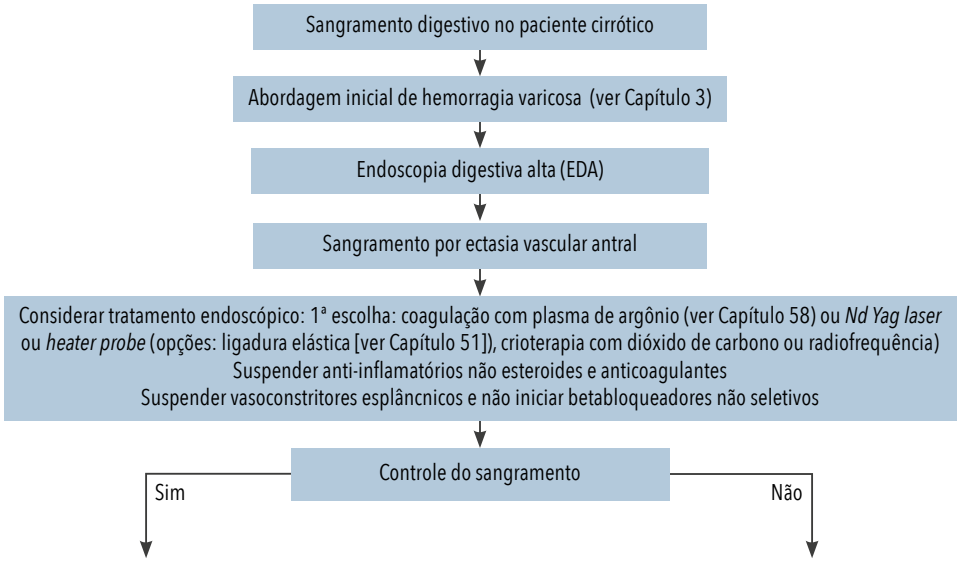
A ectasia vascular antral ou GAVE (do inglês, *gastric antral vascular ectasia*) é responsável por cerca de 4% dos casos de hemorragia digestiva alta. Tem fisiopatologia desconhecida e pode acometer indivíduos com ou sem cirrose hepática, particularmente pacientes portadores de doenças autoimunes. Não tem associação com hipertensão portal. Caracteriza-se pelo aparecimento na mucosa gástrica de capilares tortuosos e ectasiados, resultando em um padrão endoscópico patognomônico representado por pontos vermelhos organizados em listras ou estrias radiais partindo do piloro para o antro proximal configurando aspecto de estômago em melancia. Pode também se manifestar com padrão de acometimento difuso com configuração em favo de mel, mais frequentemente observada em pacientes cirróticos. Observa-se, ao estu-

do anatomopatológico, presença de ectasia dos capilares da mucosa gástrica, trombose focal, proliferação das células fusiformes e fibro-hialinose da lâmina própria.

A apresentação clínica inicial varia desde sangramento oculto manifesto por anemia ferropriva com pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva (forma mais frequente), até sangramento digestivo alto manifesto por hematêmese ou melena; no entanto, muitos pacientes permanecem assintomáticos, obtendo diagnóstico em exames endoscópicos de rotina (Figura 1).

O diagnóstico da ectasia vascular antral é primariamente endoscópico; os dados de histologia devem ser reservados aos casos de dificuldade no diagnóstico diferencial com a gastropatia hipertensiva, uma vez que o tratamento dessas duas doenças difere (Tabela 1).

Várias opções terapêuticas têm sido propostas nos últimos anos, incluindo tratamentos medicamentosos, endoscópicos e cirúrgicos. Drogas que atuam na diminuição da pressão portal não são efetivas. O tratamento cirúrgico (gastrectomia parcial) é efetivo, no entanto apresenta morbimortalidade significativa, sobretudo nos pacientes cirróticos, devendo ser reservado a casos extremos. O tratamento endoscópico, sobretudo com coagulação de plasma de argônio (ver Capítulo 58), tem se mostrado tão efetivo quanto o tratamento cirúrgico com morbidade e mortalidade inferiores, sendo considerado o tratamento de primeira linha. Outras modalidades endoscópicas, como crioterapia endoscópica e ligadura elástica, também têm demonstrado bons resultados.



(continua)

Figura 1. Abordagem do sangramento por ectasia vascular antral.

(continuação)

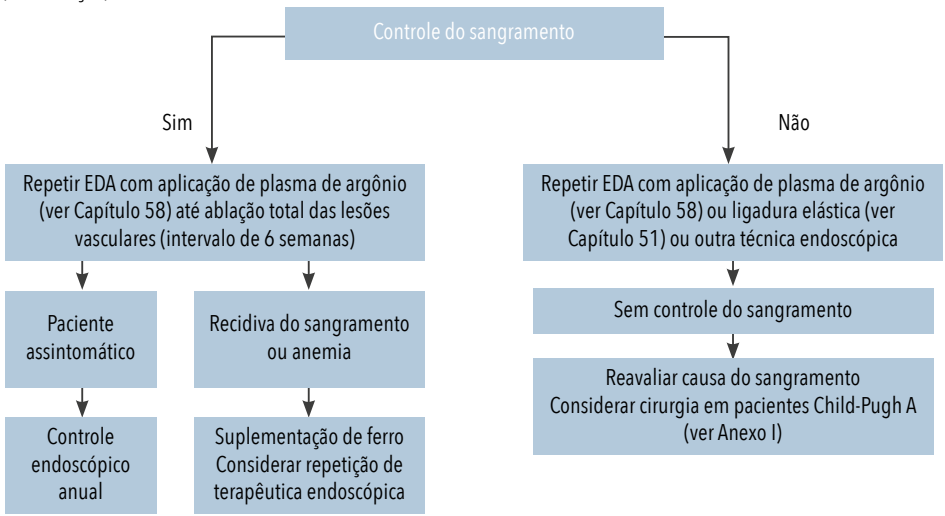


Figura 1. Abordagem do sangramento por ectasia vascular antral.

Tabela 1 Diagnóstico diferencial entre gastropatia hipertensiva portal (GHP) e ectasia vascular antral (GAVE)

Características	GHP	GAVE
Topografia gástrica	Fundo e corpo	Antro
Padrão endoscópico	Padrão em mosaico	Padrão com raias ou estrias (padrão em melancia)
	Pontos vermelhos Pontos de hematina Pontos vermelho-cereja (*cherry red spots*)	Padrão difuso (padrão em favo de mel)
Padrão histológico	Inespecífico	Altamente específico
Resposta à terapia com betabloqueadores não seletivos, vasoconstritores esplâncnicos, TIPS e *shunts*	Presente	Ausente

TIPS: *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular.

Bibliografia

1. Fuccio L, Mussetto A, Laterza L, Eusebi LH, Bazzoli F. Diagnosis and management of gastric antral vascular ectasia. World J Gastrointest Endosc 2013; 5(1):6-13.
2. Ripoll C, Garcia-Tsao G. The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. Dig Liver Dis 2011; 43:345-51.
3. Ripoll C, Garcia-Tsao G. Management of gastropathy and gastric vascular ectasia in portal hypertension. Clin Liver Dis 2010; 14(2):281-95.
4. Selinger CP, Ang Y. Gastric antral vascular ectasia (GAVE): an update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. Digestion 2008; 77:131-7.

CAPÍTULO 7

VARIZES ECTÓPICAS

Maria Teresa Queiroz

Ricardo Alvariz

Varizes ectópicas (Vecto) são definidas como colaterais portossistêmicas calibrosas localizadas em locais pouco usuais, fora da região esofagogástrica, incluindo as varizes gástricas isoladas do tipo 2 (IGV2) (ver Capítulo 4). Podem ser secundárias a hipertensão portal (HP), cirurgias, anomalias venosas, trombose da veia porta, esplênica ou mesentérica ou de origem familiar. São responsáveis por 1 a 5% dos sangramentos digestivos por varizes em pacientes com HP, chegando a 20 a 30% quando a causa da HP é extra-hepática. As Vecto representam um desafio clínico, uma vez que são difíceis de localizar e, até o momento, não existem orientações claras sobre o manejo das Vecto baseadas em evidências. A prevalência das Vecto pode variar de acordo com o método diagnóstico, a etiologia da HP e as variações interobservadores. As

localizações mais frequentes são duodenal (33 a 40%), retal (10 a 40%) e periostomal (5,8%). São classificadas como intra ou extraluminais (Tabela 1).

A complicação mais frequente das Vecto é o sangramento, e sua apresentação clínica pode variar desde anemia por sangramento oculto, hemorragia clinicamente evidente e dor abdominal até choque hipovolêmico por hemoperitônio. Embora a mortalidade chegue a 40%, não existem estudos que permitam indicar a profilaxia primária das Vecto, estando as medidas hemostáticas restritas ao sangramento agudo e à profilaxia secundária. Os locais mais frequentes de sangramento das Vecto são duodeno, jejuno e reto, além das varizes periostomais, naqueles pacientes previamente operados (Tabela 2). Embora o sangramento por ruptura de varizes retroperitoniais seja raro, o quadro pode ser extremamente

Tabela 1 Classificação das varizes ectópicas

Varizes luminais	Varizes gástricas isoladas
	Duodeno
	Jejuno
	Íleo
	Cólon
	Reto e canal anal
	Periostomal
Varizes extra-luminais	Intraperitoniais
	Retroperitoniais
	Umbilicais
	Adjacentes ao ligamento falciforme
	Vesícula e vias biliares
	Periesplênicas
	Diafragma direito
	Ovário
	Vagina

Tabela 2 Principais sítios de sangramento das varizes ectópicas

Sítios	%
Duodeno	17
Jejuno ou íleo	17
Cólon	14
Reto	8
Peritônio	9

Fonte: adaptada de Misra, 2004.

grave, levando a hemoperitônio e choque hipovolêmico com mortalidade estimada em 70%, dependendo do grau da função hepática, da gravidade da hemorragia e do tempo para intervenção cirúrgica.

A conduta inicial, incluindo ressuscitação volêmica, antibioticoprofilaxia, vasoconstritores esplâncnicos e endoscopia nas primeiras 12 horas, é semelhante àquela empregada no sangramento varicoso (ver Capítulo 3). Caso sejam identificadas varizes IGV2 ou duodenais, podem ser aventadas escleroterapia, ligadura elástica ou, preferencialmente, injeção de cianoacrilato. A ligadura só deve ser feita se o calibre do vaso for inferior ao do endoscópio. Quando o tratamento endoscópico falha, pode ser feito resgate com *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular (TIPS) com excelente hemostasia inicial, embora com ressangramento de 21%. Obliteração transvenosa retrógrada por balão (BRTO) também é uma boa opção, do mesmo modo que a obliteração trans-hepática percutânea (PTO), embora ainda baseada em estudos de casos.

Na falha ou na indisponibildidade do tratamento endoscópico e/ou radiológico, a cirurgia pode ser feita, especialmente quando há boa reserva hepática (Child-Pugh A – ver Anexo I). A cirurgia pode ser apenas rafia dos cordões varicosos ou *shunt* (Figuras 1 e 2).

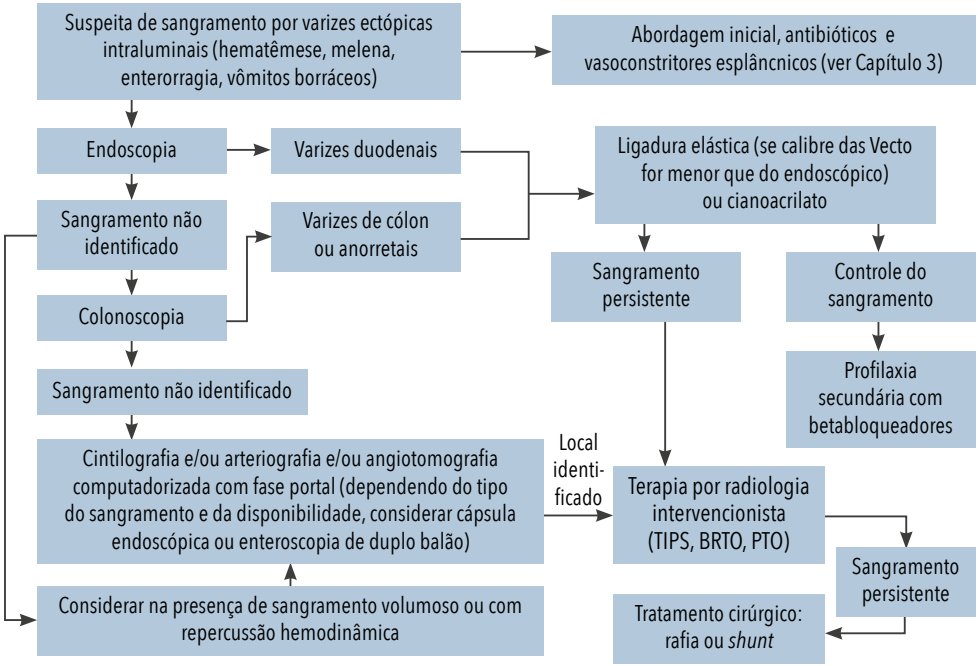


Figura 1. Abordagem do sangramento por varizes ectópicas intraluminais.

TIPS: *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular; BRTO: obliteração transvenosa retrógrada por balão; PTO: obliteração trans-hepática percutânea.

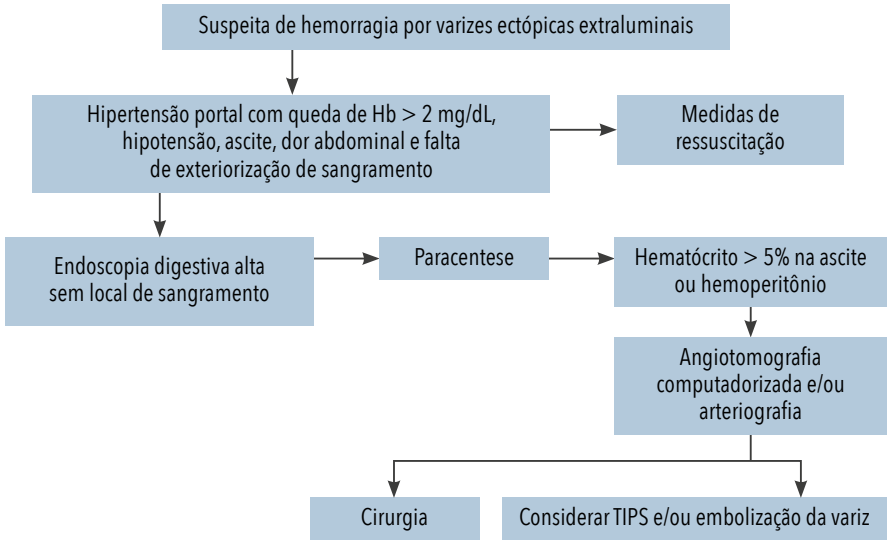


Figura 2. Abordagem do sangramento por varizes ectópicas extraluminais.
Hb: hemoglobina; TIPS: *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular.

Bibliografia

1. Bhasin DK, Sharma BC, Sriram PV, Makharia G, Singh K. Endoscopic management of bleeding ectopic varices with histoacryl. HPB Surg 1999; 11:171-3.
2. Fucini C, Wolff BG, Dozois RR. Bleeding from peristomal varices: perspective on prevention and treatment. Dis Colon Rectum 1991; 34:1073-8.
3. Helmy A, Al Kahtani K, Al Fadda M. Updates in the pathogenesis, diagnosis and management of ectopic varices. Hepatol Int 2008; 2:322-34.
4. Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Gupta M. Ileal varices and portal hypertensive ileopathy in patients with cirrhosis and portal hypertension. Gastrointest Endosc 2004; 60:778-83.
5. Naveau S, Poynard T, Pauphilet C, Aubert A, Chaput JC. Rectal and colonic varices in cirrhosis. Lancet 1989; 1:624.
6. Norton ID, Andrews JC, Kamath PS. Management of ectopic varices. Hepatology 1998; 28:1154-8.
7. Sarin K, Chandan K. Ectopic varices. Clin Liver Dis 2012; 1(5):167-72.

MÓDULO II
Complicações da Cirrose Hepática II

COEDITORES:

Flair José Carrilho

Mário Guimarães Pessôa

Henrique Sérgio Moraes Coelho

CAPÍTULO 8

MANEJO DA ASCITE

Andrea Ribeiro Cavalcanti
Angelo Alves de Mattos

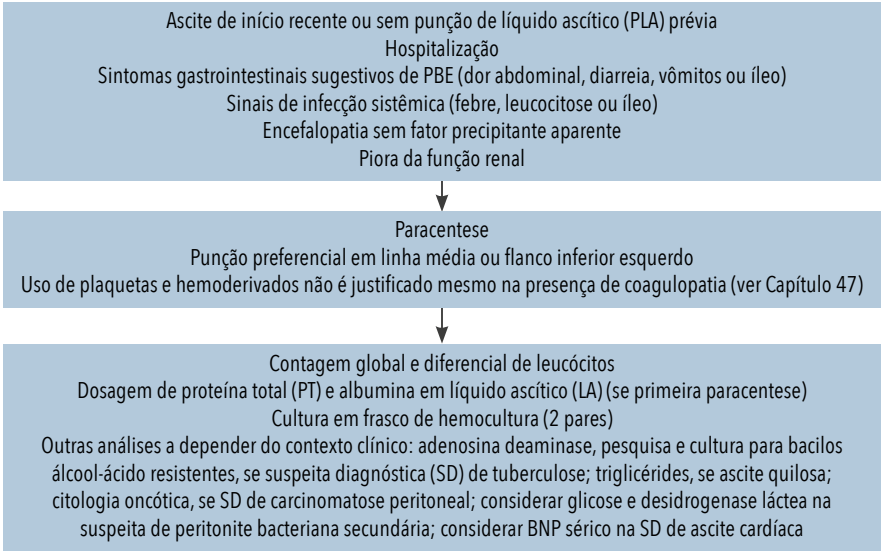
Ascite (acúmulo de líquido na cavidade peritoneal) ocorre em consequência de distúrbios mecânicos, circulatórios e inflamatórios em diversas doenças primárias e secundárias, relacionadas ou não ao sistema digestório. Nas doenças do fígado, seu surgimento denota disfunção hepática moderada a grave associada a hipertensão portal, a redução na excreção de sódio e água e a vasodilatação no sistema esplâncnico. Estima-se que 50% dos cirróticos desenvolvam ascite ao longo da vida, sendo sua ocorrência frequentemente o primeiro sinal da doença, relacionado à redução significativa na qualidade de vida e na sobrevida, estimada em 50% após 2 anos do surgimento da ascite.

A percepção clínica de ascite ocorre com acúmulo de líquido abdominal superior a 1.500 mL, causando desconforto abdominal, associado a

edema de membros inferiores (MMII) e redução do débito urinário. Geralmente tem caráter progressivo, podendo levar à distensão abdominal e à restrição ventilatória. Subjetivamente, classifica-se a ascite em leve ou grau 1, moderada ou grau 2 e tensa ou grau 3.

Ao diagnóstico de ascite de início recente, por métodos clínicos ou de imagem, recomenda-se paracentese para análise de líquido ascítico (LA) para confirmação da etiologia e diagnóstico de complicações pela determinação do teor de proteína do LA, mensuração do gradiente soro-ascite de albumina (GASA = albumina sérica – albumina de LA) e avaliação da citologia global e diferencial. Gradiente soro-ascite maior ou igual a 1,1 g/dL é indicativo da presença de hipertensão portal e contagem de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) ≥ 250 células/mm^3 é diagnóstico de peritonite bacteriana espontânea (PBE), mesmo na ausência de sintomas (ver Capítulo 15).

O tratamento inicial de escolha da ascite dependerá de sua magnitude e persistência e da presença de complicações, e inclui dieta hipossódica e diuréticos. Pacientes com ascite tensa se beneficiam de paracentese terapêutica associada ao uso de albumina. Aparecimento de refratariedade ao tratamento com dieta e diuréticos indica necessidade do emprego de paracenteses terapêuticas de repetição ou realização de *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular (TIPS) (Figuras 1 e 2). Qualquer paciente cirrótico com ascite deve ser avaliado para indicação de transplante de fígado (ver Capítulo 28).



(continua)

Figura 1. Abordagem inicial da ascite.
PBE: peritonite bacteriana espontânea; BNP: peptídio natriurético cerebral.

(continuação)

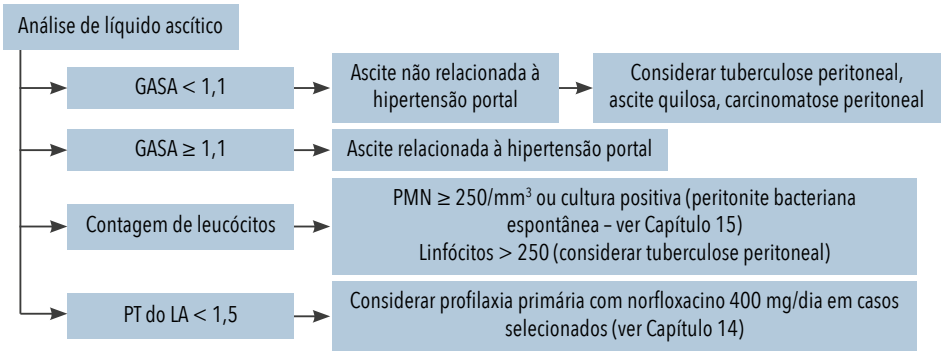
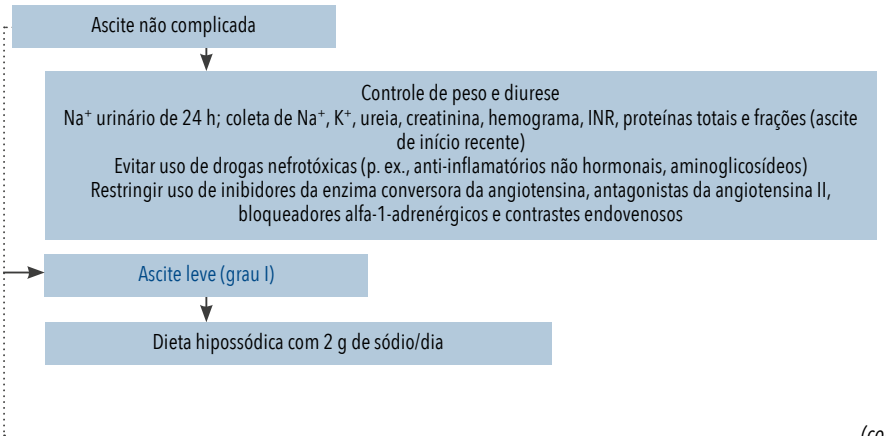


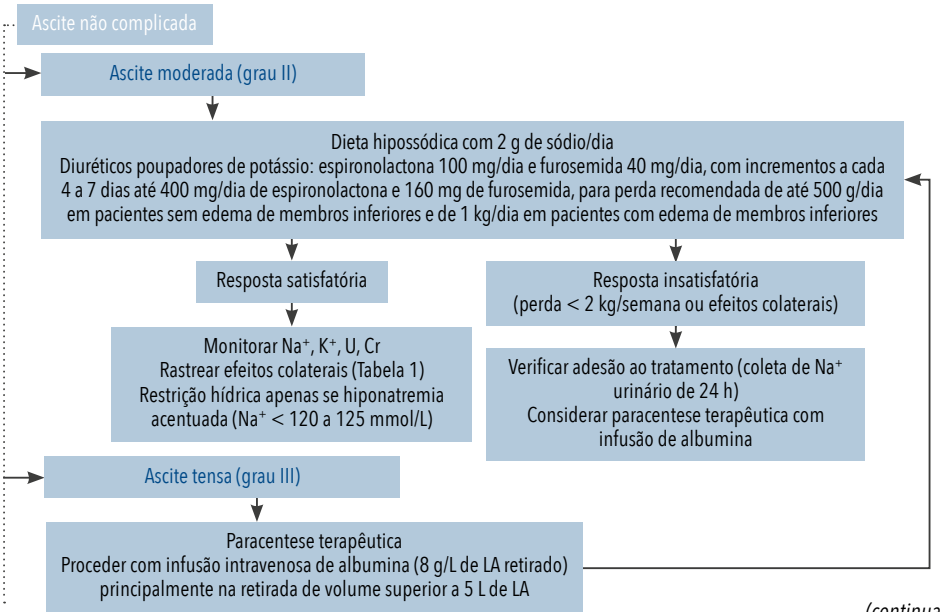
Figura 1. Abordagem inicial da ascite.
GASA = albumina sérica – albumina de LA; PMN: contagem de polimorfonucleares neutrófilos.



(continua)

Figura 2. Manejo da ascite.
INR: *International Normalized Ratio.*

(continuação)



(continua)

Figura 2. Manejo da ascite.

LA: líquido ascítico.

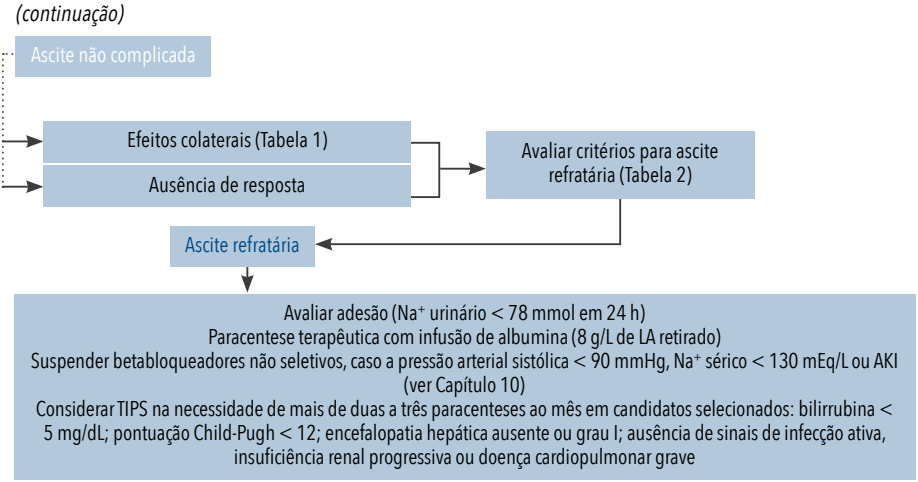


Figura 2. Manejo da ascite.

TIPS: *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular.

Tabela 1 Efeitos colaterais do uso de diuréticos para tratamento de ascite

Efeitos colaterais	Manejo
IR por hipovolemia ou síndrome hepatorrenal	Suspender diuréticos na ocorrência de IR ou piora de IR preexistente e considerar expansão preferencialmente com albumina
Hiponatremia	Suspender diuréticos se inferior a 120 a 125 mEq/L
Hipercalemia	Se superior a 6 mEq/L, suspender diuréticos poupadores de potássio e/ou associar furosemida
Hipocalemia	Se inferior a 3 mEq/L, suspender furosemida
EH	Suspender diuréticos na presença de sintomas de EH ou piora de EH preexistente
Cãibras	Suspender diuréticos na presença de sintomas incapacitantes

IR: insuficiência renal; EH: encefalopatia hepática.

Tabela 2 Critérios para diagnóstico de ascite refratária

Ascite resistente a diuréticos	Ascite que não pode ser mobilizada por falta de resposta à restrição de sódio e ao tratamento com diuréticos
Ascite intratável com diuréticos	Ascite que não pode ser mobilizada por ocorrência de efeitos adversos que contraindiquem o uso de doses plenas de diuréticos

Pré-requisitos:

- Duração de tratamento com diuréticos (espironolactona até 400 mg/dia e furosemida até 160 mg/dia) por ao menos uma semana associado ao uso de dieta hipossódica com 2 g de sódio/dia;
- Falta de resposta: perda média de peso inferior a 800 g em 4 dias e perda de sódio urinário nas 24 horas inferior à ingestão de sódio;
- Recorrência precoce de ascite: reaparecimento de ascite grau 2 ou 3 dentro de 4 semanas após a mobilização inicial;
- Complicações induzidas por diuréticos: (a) encefalopatia na ausência de outro fator precipitante; (b) insuficiência renal: duplicação dos valores de creatinina para valores superiores a 2 mg/dL; (c) hiponatremia com redução superior a 10 mEq/L para níveis de sódio inferiores a 125 mEq/L; (d) hipo ou hipercalemia caracterizada por alterações nos níveis de potássio, respectivamente, inferiores a 3 mmol/L e superiores a 6 mmol/L, a despeito das medidas de controle.

Bibliografia

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatology 2010; 53(3):397-417.

2. Runyon BA. Introduction to the revised AASLD pratice guidelines. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. Hepatology 2013; 57(4):1651-3.

CAPÍTULO 9

HIDROTÓRAX HEPÁTICO

Andrea Ribeiro Cavalcanti
João Luiz Pereira
Henrique Sérgio Moraes Coelho

O hidrotórax hepático (HH) é definido pela presença de derrame pleural, usualmente em quantidade superior a 500 mL, em paciente com cirrose hepática (CH) ou hipertensão portal (HP), na ausência de doenças cardiopulmonares ou pleurais (Tabela 1). O líquido pleural no HH é habitualmente um transudato. Achado de características laboratoriais de exsudato sugere presença de outra etiologia ou complicação com empiema bacteriano espontâneo (EBE). Acomete cerca de 5 a 10% dos portadores de CH com ou sem ascite. A maioria dos derrames é unilateral, localizados no hemitórax direito (85%) ou esquerdo (13%) e, em raros casos, são bilaterais (2%). É secundário à HP, sendo seu acúmulo em cavidade pleural possibilitado pela ocorrência de pequenos orifícios na barreira diafragmática, que permitem a passagem do líquido ascítico para o espaço pleural pela pressão intratorácica negativa.

Tabela 1 Principais causas de derrame pleural de acordo com sua apresentação como transudato ou exsudato

Apresentação habitual como exsudato	Doenças neoplásicas: metástases, mesotelioma, linfoma
	Doenças infecciosas: infecções piogênicas, tuberculose, actinomicose, nocardiose, infecções fúngicas, virais e parasitárias
	Tromboembolismo pulmonar
	Doenças gastrointestinais: perfuração esofágica, pancreatites, abscessos intra-abdominais, hérnia diafragmática, pós-operatório de cirurgia abdominal
	Doenças reumatológicas: artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, linfadenopatia imunoblástica, síndrome de Sjögren, síndrome de Churg-Strauss, granulomatose de Wegener
	Síndrome pós-lesão cardíaca
Apresentação habitual como transudato	Insuficiência cardíaca congestiva
	Doenças do pericárdio
	Hidrotórax hepático
	Síndrome nefrótica
	Diálise peritoneal
	Urinotórax
	Mixedema
	Síndrome de veia cava superior
	Doença veno-oclusiva
	Transplante de medula óssea

A abordagem do HH no cirrótico varia, dependendo da coexistência de ascite. Nos pacientes com ascite puncionável, deve-se realizar paracentese diagnóstica para confirmar a presença de ascite secundária a HP (ver Capítulo 8) e descartar peritonite bacteriana espontânea (PBE) (ver Capítulo 15). O tratamento inicial do HH nesses pacientes segue o mesmo algoritmo para tratamento de ascite (ver Capítulo 8). Toracocentese diagnóstica deve ser realizada apenas naqueles pacientes sem PBE e com suspeita clínica de EBE ou nos casos refratários ao esquema terapêutico para ascite.

Nos pacientes sem ascite ou com ascite mínima, deve-se realizar toracocentese diagnóstica para afastar EBE ou outras causas de derrame pleural (Quadros 1 e 2). Quando o derrame pleural está localizado em hemitórax esquerdo, HH não complicado corresponde a menos de 30% dos casos. Portanto, na presença de derra-

Quadro 1 Características do hidrotórax hepático não complicado

Polimorfonucleares < 250 células/mm^3
Proteína total > 2,5 g/dL
Relação proteína total pleural/proteína total sérica < 0,5
Gradiente de albumina sérica – albumina pleural > 1,1 g/dL
Relação LDH pleural/LDH sérica < 0,6
Relação bilirrubina pleural/bilirrubina sérica < 0,6
Glicose semelhante à do soro
pH de 7,40 a 7,55

LDH: lactato desidrogenase.

Quadro 2 Características do empiema bacteriano espontâneo

Cultura positiva de líquido pleural e polimorfonucleares > 250 células/mL
Cultura negativa de líquido pleural e polimorfonucleares > 500 células/mL

me pleural à esquerda é sempre recomendada a análise do líquido pleural.

Muitos pacientes evoluem com desconforto respiratório severo por causa do HH, mesmo sem ascite tensa. Nos casos de ascite tensa, paracentese de grande volume deve ser a primeira escolha para resolver o desconforto respiratório. Nos casos que não respondem à paracentese ou naqueles sem ascite, a toracocentese de alívio pode ser necessária. Recomendam-se drenagens lentas de, no máximo, 2 L de líquido pleural, por causa do risco de edema pulmonar reacional e hipotensão arterial. Em virtude do pequeno volume de líquido retirado, a reposição intravenosa de albumina não está rotineiramente indicada. A colocação de dreno torácico deve ser sempre evitada ou mesmo contraindicada em razão do risco de graves complicações, como pneumotórax, hemotórax e empiema, além de distúrbios hidroeletrolíticos e insuficiência renal por perda de líquido pleural/ascítico em grande volume pelo dreno torácico (Figuras 1 e 2).

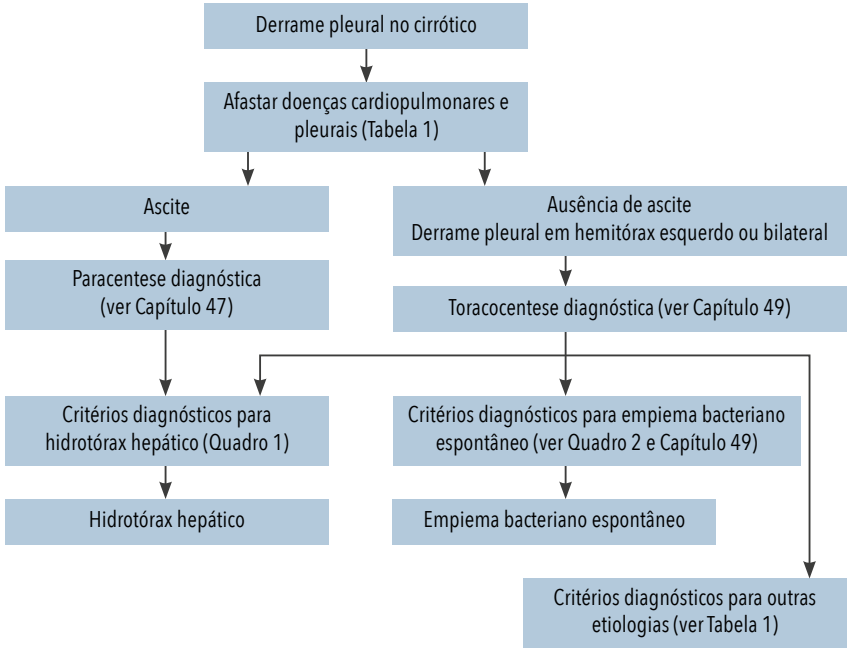


Figura 1. Abordagem inicial do derrame pleural no cirrótico.

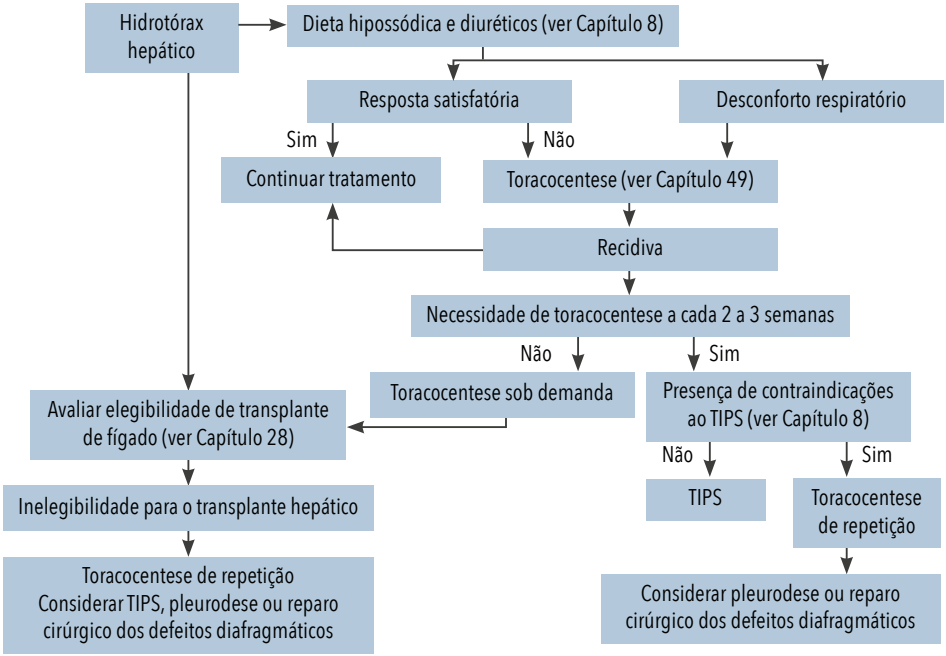


Figura 2. Manejo do hidrotórax hepático.
TIPS: *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular.

Bibliografia

1. Baikati K, Le DL, Jabbour II, Singhal S, Anand S. Hepatic hydrothorax. Am J Ther 2014 Jan-Feb; 21(1):43-51.

2. Krok KL, Cárdenas A. Hepatic hydrothorax. Semin Respir Crit Care Med 2012; 33:3-10.

CAPÍTULO 10

HÉRNIAS DE PAREDE ABDOMINAL NO CIRRÓTICO

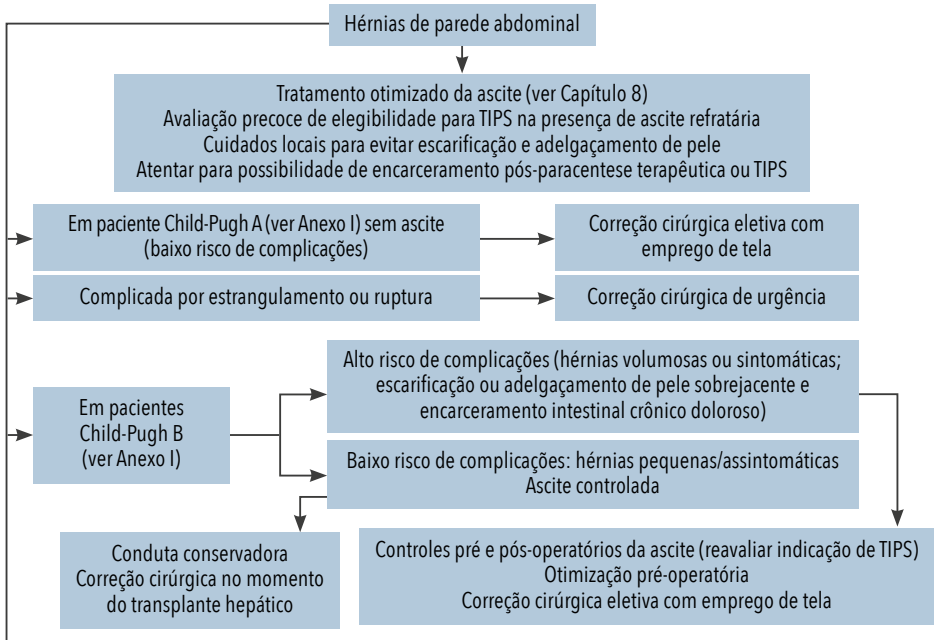
Claudio Celestino Zollinger
Wellington Andraus
Roberto Valente Filho
Rafael Soares Nunes Pinheiro
Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque

Hérnias de parede abdominal (HPA) são protusões, podendo conter porções do intestino delgado, grosso, omento, mesentério e bexiga, que se insinuam por defeitos anatômicos da parede abdominal. As mais frequentemente observadas são as hérnias umbilicais (cicatriz umbilical), hérnias inguinais e femorais (virilha) e hérnias incisionais (locais de sutura cirúrgica prévia). Sua frequência é aumentada no cirrótico por causa da ocorrência de ascite e perda de massa muscular e, no caso de hérnia umbilical, por recanalização da veia umbilical associada à hipertensão portal, acometendo cerca de 20% dos portadores de cirrose hepáti-

ca (CH). Nos pacientes com ascite tensa ou refratária, observa-se maior frequência de complicações das HPA, incluindo encarceramento, estrangulamento, ulceração da pele sobrejacente à hérnia com consequente vazamento de líquido ascítico e peritonite bacteriana secundária. As complicações das HPA no cirrótico são graves e se associam a alto risco de mortalidade. Por outro lado, correção eletiva das HPA também tem sido associada a maior morbimortalidade, dificultando o manejo do paciente cirrótico com HPA.

O risco cirúrgico está relacionado ao grau de comprometimento hepático e à natureza do procedimento cirúrgico (cirurgia eletiva *versus* de urgência). Nestes pacientes, a classificação pelo Child-Pugh e o escore MELD (ver Anexos I e II) têm demonstrado boa correlação com o risco operatório. Por outro lado, a emergência torna a cirurgia imperativa, independentemente do grau de insuficiência hepática.

Maior risco de evolução adversa com adelgaçamento de pele, escarificação, risco de ruptura com extravasamento de líquido ascítico ocorre com as hérnias umbilicais. Correção cirúrgica eletiva deve sempre ser cuidadosamente avaliada diante do risco de complicações e recorrência, que ocorre em 70% dos casos de ascite não controlada. O emprego do *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular (TIPS) (ver Capítulo 52) deve ser aventado para controle da ascite antes do reparo cirúrgico das HPA. Deve-se preferir correção eletiva das HPA durante ou após o transplante de fígado nestes pacientes. Cirurgia de urgência para hérnia umbilical perfurada ou estrangulada deve ser realizada preferencialmente por cirurgiões com experiência no manejo de pacientes com CH (Figura 1).



(continua)

Figura 1. Manejo das hérnias de parede abdominal no cirrótico.

TIPS: *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular.

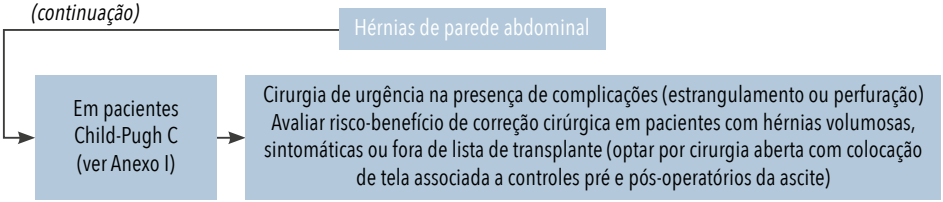


Figura 1. Manejo das hérnias de parede abdominal no cirrótico.

Bibliografia

1. Andraus W, Sepulveda A, Pinheiro RS, Teixeira AR, D'Albuquerque LA. Management of uncommon hernias in cirrhotic patients. Transplant Proc 2010; 42:1724-8.

2. Andraus WP, Pinheiro RSN, Bitencourt FS, Farias CNF, D'Albuquerque LAC. Quality of life in patients with abdominal hernia and cirrhosis. Arq Bras Cir Dig 2009; 22:222-5.

3. Bittencourt PL, Zolinger CC. Hérnias e hidrotórax hepático. In: Terra C, Mattos AA (eds). Complicações da cirrose: ascite e insuficiência renal. Rio de Janeiro: Revinter, 2009. p.177-89.

4. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012. Hepatology 2013; 54:1651-3.

CAPÍTULO 11

PREVENÇÃO E ABORDAGEM DA LESÃO RENAL AGUDA

Maria Alice Pires Soares
Renata de Mello Perez
Ricardo Azevedo Cruz D'Oliveira

A insuficiência renal aguda (IRA), atualmente denominada de lesão renal aguda (em inglês, *acute kidney injury* – AKI) é comum nos pacientes cirróticos, acometendo cerca de 11% daqueles com hemorragia digestiva, 34% com peritonite bacteriana espontânea (PBE), 27% nas infecções não PBE, e 40 a 50% dos pacientes cirróticos críticos, internados na unidade de terapia intensiva. A sua presença associa-se ao aumento da morbimortalidade. A fisiopatogenia da AKI na cirrose hepática (CH) é habitualmente relacionada à ocorrência de disfunção hemodinâmica, atribuída à vasodilatação esplâncnica e arterial periférica progressivas, com consequente vasoconstrição renal e retenção de sódio e água para manutenção da homeostase; ativação do sistema nervoso simpático, levando à perda da autor-

regulação renal, tornando a perfusão renal muito mais dependente da pressão arterial; insuficiência cardíaca secundária à cardiomiopatia cirrótica (ver Capítulo 24), interferindo no aumento do débito cardíaco necessário para a manutenção da perfusão orgânica; aumento de mediadores vasoativos circulantes e intrarrenais (ver Capítulo 4). Estudos recentes evidenciam, entretanto, que a AKI na CH é frequentemente desencadeada por resposta inflamatória (Tabela 1) (ver Capítulo 37).

O diagnóstico da AKI no cirrótico costumava ser arbitrariamente definido por nível sérico de creatinina superior a 1,5 mg/dL (133 mmol/L). Existem, entretanto, várias limitações do uso desse marcador para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) na CH, visto que a dosagem de creatinina é influenciada pela diminuição da massa muscular do cirrótico, por aumento da sua secreção tubular renal, por hemodiluição, e por interferência na sua dosagem na presença de elevação da bilirrubina.

Nos últimos anos, foi testemunhada uma significativa evolução nos critérios diagnósticos da AKI na cirrose, levando em consideração alterações dinâmicas do nível sérico de creatinina, conforme definições estabelecidas pelo RIFLE 2004, AKIN 2007 e KDIGO 2012 (ver Anexo XI). Em 2015, o International Club of Ascitis (ICA) refinou estes critérios, estabelecendo o critério diagnóstico mais recente da AKI no cirrótico (ver Anexo XIII). O nível sérico basal da creatinina a ser considerado é aquele nível estável dos últimos 3 meses que antecederam a avaliação, preferencialmente nos últimos 7 dias. Quando não disponível, o nível a ser adotado deverá ser o da admissão. Vale ressaltar que o débito urinário foi desconsiderado, uma vez que oligúria é frequente nestes pacientes e não reflete a taxa de filtração glomerular (TFG).

Tabela 1 Principais causas de lesão renal aguda (AKI) no cirrótico

Tipo de IRA	Frequência (%)		Mortalidade intra-hospitalar	Mortalidade (3 meses)
	Brasil	Espanha	Brasil	Espanha
Infecções bacterianas	40%	46%	38%	69%
Hipovolemia	32%	32%	16%	54%
Doença renal parenquimatosa	15%	9%	4%	27%
Síndrome hepatorrenal (SHR)	12%	11%	–	85%
Tipo 1	3%	–	83%	–
Tipo 2	9%	–	33%	–

Fonte: adaptada de Carvalho et al., 2012; Martín-Llahí et al., 2011.

Mais recentemente, vem-se tentando estabelecer o papel da dosagem de biomarcadores urinários, principalmente NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) na identificação mais precoce da AKI, no seu diagnóstico diferencial e prognóstico.

A definição deste novo critério (ICA-AKI) permite o diagnóstico mais precoce da insuficiência renal, com impacto no prognóstico e na adoção de estratégias terapêuticas específicas (Quadro 1 e Figura 1).

Quadro 1 Manejo do paciente cirrótico com lesão renal aguda (AKI) e investigação de síndrome hepatorrenal

Cirrótico com IRA de acordo com os critérios AKI
Dosagem diária de ureia, creatinina e eletrólitos
Controle de débito urinário
Avaliar causa ou fator precipitante da AKI (Figura 1 e ver Tabela 1)
Investigação escalonada para fator precipitante visando a rastrear precocemente SHR incluindo: (1) estudo do sedimento urinário; (2) investigação bacteriológica completa, incluindo estudo do líquido ascítico e radiografia de tórax; (3) proteinúria de 24 h; (4) ultrassonografia dos rins e aparelho urinário
Suspender diuréticos e realizar expansão volêmica, preferencialmente com albumina 1 g/kg (dose máxima de 100 g/dia) por 48 h (Figura 1)
Suspender drogas nefrotóxicas e evitar uso de contraste iodado (Figura 1)
Manejo específico para tratamento de hipovolemia, infecção ou sangramento
Manejo específico para abordagem e tratamento de SHR (ver Capítulos 3 e 14 a 19)

SHR: síndrome hepatorrenal.

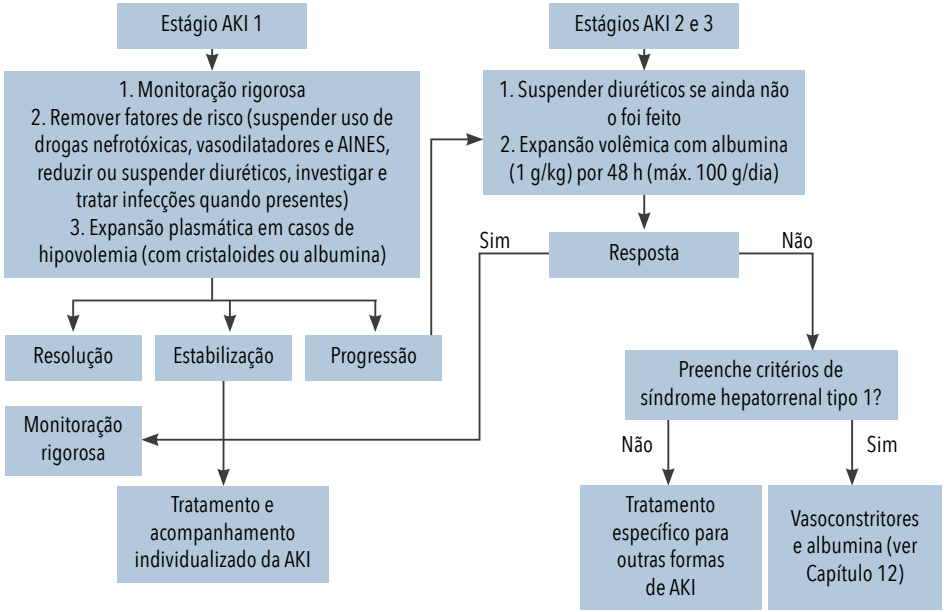


Figura 1. Abordagem esquemática da AKI na cirrose.
AINES: anti-inflamatórios não esteroides; AKI: lesão renal aguda.
Fonte: adaptada de Angeli et al., 2015.

Bibliografia

1. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. J Hepatol 2015; 62:968-74.
2. Bittencourt PL, Farias AQ, Terra C. Renal failure in cirrhosis: emerging concepts. World J Hepatol 2015; 7(21):2336-43.
3. Carvalho GC, Regis C de A, Kalil JR, Cerqueira LA, Barbosa DS, Motta MP et al. Causes of renal failure in patients with decompensated cirrhosis and its impact in hospital mortality. Ann Hepatol 2012; 11:90-5.
4. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. Gastroenterology 2011; 140:488-96.
5. Wong F. The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 12:711–9.

CAPÍTULO 12

TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATORRENAL TIPO 1

Carlos Terra
Gilberto de Almeida Silva Junior
Flair José Carrilho

A síndrome hepatorrenal (SHR) é potencialmente reversível e afeta pacientes com cirrose hepática (CH), insuficiência hepática avançada e hipertensão portal. Essa forma de insuficiência renal se caracteriza por graves alterações na função circulatória, intensa estimulação dos sistemas vasoativos endógenos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático e hormônio antidiurético), que determina vasoconstrição renal, redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e diminuição da capacidade renal de excretar sódio e água livre, sem qualquer lesão renal histológica que justifique essas alterações. Algumas vezes pode acometer pacientes com insuficiência hepática aguda grave (ver Capítulo 36). A SHR responde por cerca de 10% dos casos de lesão renal aguda (AKI) que acometem pacientes com cirrose.

Por causa da natureza funcional da insuficiência renal não há nenhum marcador diagnóstico específico para SHR, sendo necessária a exclusão de outras possíveis causas de insuficiência renal na CH (Figura 1). Os critérios diagnósticos da SHR originais e atualmente revisados para diagnóstico de SHR estão descritos no Quadro 1, na Tabela 1 e no Anexo XIII. Após a incorporação dos critérios ICA-AKI (ver Anexo XIII) foi retirado o ponto de corte de creatinina maior ou igual a 2,5 mg/dL para diagnóstico de SHR tipo 1 (SHR-1), sendo modificada a definição para incluir pacientes com ICA-AKI 2 ou 3 com creatinina ≥ 1,5 mg/dL (Quadro 1, Tabela 1 e ver Anexo XIII).

A SHR tipo 1 (SHR-1) é caracterizada por AKI rapidamente progressiva, enquanto a SHR tipo 2 (SHR-2) se caracteriza por um quadro de evolução mais lenta (Quadro 1 e Tabela 1). As principais diferenças clínicas e laboratoriais dos tipos de SHR estão resumidas na Tabela 2.

A SHR-1 é a complicação da CH associada com pior prognóstico e, por muitos anos, foi considerada um evento terminal da doença hepática. Entretanto, com o recente surgimento de terapêuticas eficazes, tornou-se possível o restabelecimento da função renal, com melhora da sobrevida a curto prazo, permitindo que um maior número de pacientes alcance o transplante hepático, considerado o tratamento de eleição para a doença hepática em estágio terminal. As principais estratégias terapêuticas disponíveis para SHR-1 são (Figura 2):

1. administração de vasoconstritores (terlipressina, noradrenalina, midodrina) associados à infusão endovenosa de albumina;
2. *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS);
3. diálise com albumina (MARS);
4. transplante de fígado.

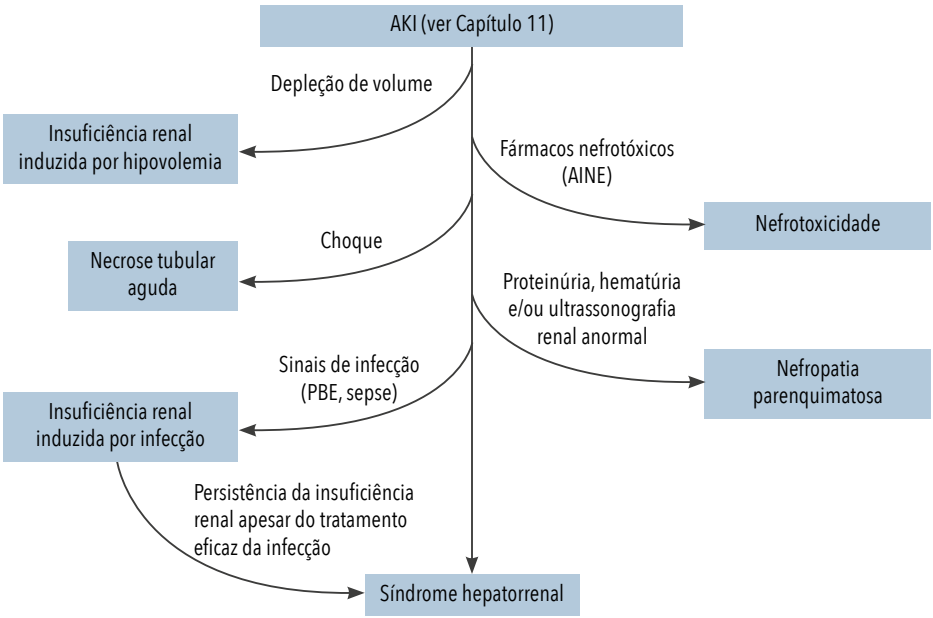


Figura 1. Diagnóstico diferencial da insuficiência renal na cirrose.
AINE: anti-inflamatórios não esteroides; PBE: peritonite bacteriana espontânea.

Quadro 1 Critérios do International Club of Ascitis (ICA) para o diagnóstico da síndrome hepatorrenal (SHR)

Cirrose com ascite/insuficiência hepática aguda
Lesão renal aguda (AKI) com creatinina > 1,5 mg/dL de acordo com os critérios ICA-AKI estágios 2 ou 3 ou progressão do estágio 1 apesar das medidas terapêuticas adotadas (ver Anexo XIII)
Ausência de melhora da creatinina sérica (redução da creatinina sérica para 1,5 mg/dL ou menos) após 48 h de suspensão do tratamento diurético e expansão volumétrica com albumina. A dose recomendada de albumina é 1 g/kg/dia até o máximo de 100 g/dia
Ausência de choque
Ausência de tratamento recente com drogas nefrotóxicas
Ausência de enfermidade renal parenquimatosa indicada por proteinúria > 500 mg/dia, micro-hematúria (> 50 hemácias/campo) e/ou ultrassonografia renal anormal

Tabela 1 Critérios do International Club of Ascitis (ICA) para o diagnóstico da síndrome hepatorrenal (SHR)

SHR tipo 1	Lesão renal aguda (AKI) rapidamente progressiva, definida na presença de ICA-AKI 2 ou 3 sem melhora após abordagem terapêutica inicial (ver Figura 1 do Capítulo 11) e com níveis de creatinina > 1,5, em intervalo de 2 semanas com mediana de sobrevida sem tratamento de aproximadamente 2 semanas
SHR tipo 2	Insuficiência renal menos intensa e de curso mais estável, com estágios de ICA-AKI inferiores àqueles observados na SHR-1 (habitualmente entre 1,5 e 2 mg/dL) sem progressão significativa ao longo do tempo com sobrevida média estimada em 6 meses

Tabela 2 Tipos e principais características clínicas da síndrome hepatorrenal

	Tipo 1	Tipo 2
Contexto	SHR tipo 2	Cirrose sem insuficiência renal (IR)
Início	Fator precipitante	Espontâneo
Insuficiência renal	Grave e progressiva	Moderada e estável
Quadro clínico	Insuficiência hepatorrenal terminal	Ascite refratária
Sobrevida	Semanas/dias	Meses

A administração de terlipressina intravenosa (IV) na dose de 1 a 2 mg, a cada 4 horas, induz a resposta terapêutica completa em aproximadamente 50% dos pacientes tratados quando associada à infusão concomitante de albumina. Não havendo resposta precoce (queda de 25% do valor da creatinina após 72 horas), a dose da terlipressina deve ser aumentada a cada 2 dias até o máximo de 12 mg/dia. O tratamento pode ser interrompido se a creatinina não reduzir em 50% após 7 dias da dose mais alta ou se não houver redução em 3 dias. Seu uso é recomendado até reversão da SHR ou por no máximo 14 dias.

Embora com evidências científicas menos robustas, outros vasoconstritores podem ser considerados para o tratamento da SHR-1, incluindo:

1. Midrodrina (agonista alfa-adrenérgico oral na dose de 7,5 a 12,5 mg/dia associado a octreotide 100 a 200 mcg SC 3 vezes/dia). Apresen-

ta resposta ao tratamento inferior à aquela observada com terlipressina.

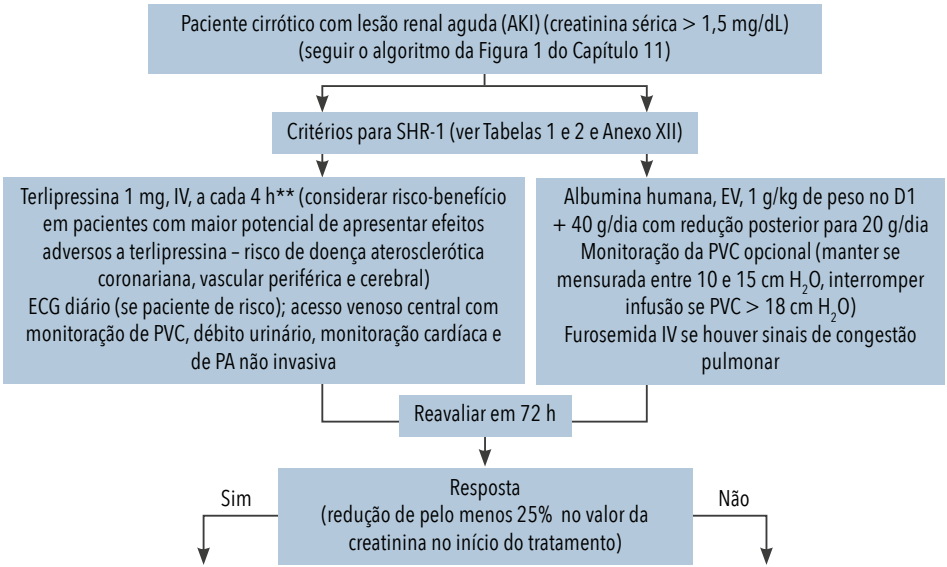
2. Noradrenalina (agonista alfa, beta1 e beta2--adrenérgico em infusão intravenosa contínua de 0,5 a 3 mg/h). Apresenta frequência de reversão de SHR-1 semelhante àquela observada com terlipressina. Requer administração por infusão contínua por cateter central em unidade de terapia intensiva.

O uso de albumina mais preconizado é na dosagem de 1 g/kg/dia (máximo de 100 g) no primeiro dia, seguido por 20 a 40 g/dia. A administração de albumina deve ser interrompida se houver sinais ou sintomas de congestão pulmonar.

O uso do TIPS na SHR-1 melhora significativamente a taxa de filtração glomerular (TFG) em 1 a 4 semanas após o procedimento. Sua grande limitação para o tratamento da SHR-1 diz respeito à baixa aplicabilidade em pacientes com insuficiência hepática avançada e/ou com encefalopatia hepática (Figura 2).

O tratamento da SHR com vasoconstritores, albumina e/ou TIPS pode aumentar a sobrevida em proporção significativa de pacientes e, consequentemente, o número dos pacientes que alcançam o transplante tende a ser maior. O tratamento e a reversão da SHR prévios ao transplante de fígado devem ser tentados, uma vez que a reversão da SHR diminui a morbimortalidade precoce após o transplante e prolonga a sobrevida.

A diálise com albumina (MARS) (ver Capítulo 56) pode melhorar a função renal e a sobrevida em séries pequenas de pacientes com SHR-1; no entanto, mais estudos são requeridos para que essa terapia possa ser amplamente recomendada.



(continua)

Figura 2. Tratamento da síndrome hepatorrenal tipo 1 (SHR-1).

** Considerar alternativamente o uso de noradrenalina com dose inicial de 0,5 mg/h com incrementos a cada 4 horas até 3,0 mg/h com o objetivo de elevação de pressão arterial média de 10 mmHg. Requer passagem de acesso venoso central, monitoração cardíaca, débito urinário e PA.

IV: intravenoso; ECG: eletrocardiograma; PVC: pressão venosa central; PA: pressão arterial; EV: endovenosa.

(continuação)

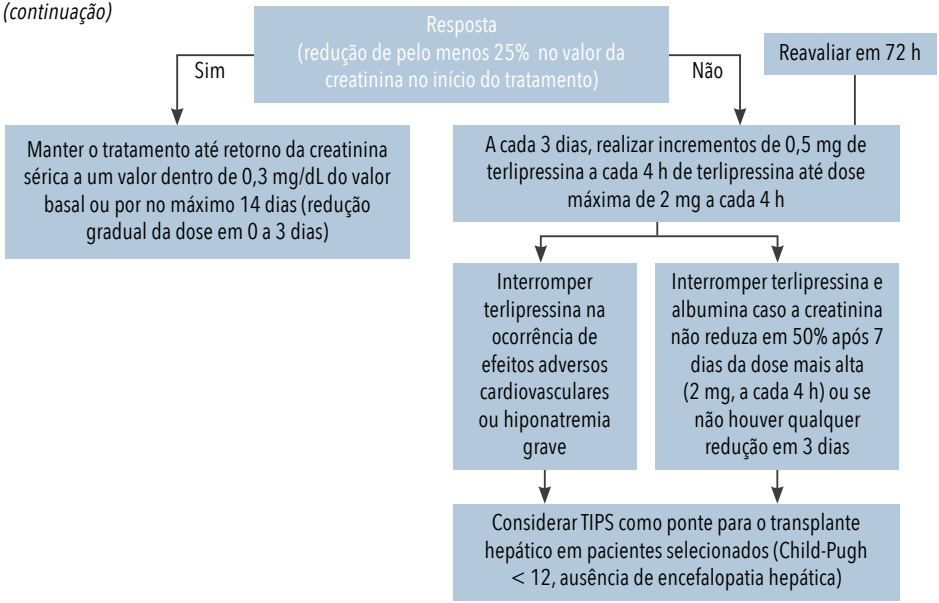


Figura 2. Tratamento da síndrome hepatorrenal tipo 1 (SHR-1).
TIPS: *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular.

Bibliografia

1. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. J Hepatol 2015; 62:968-74.

2. Bittencourt PL, Farias AQ, Terra C. Renal failure in cirrhosis: emerging concepts. World J Hepatol 2015; 7(21):2336-43.

CAPÍTULO 13

TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATORRENAL TIPO 2

Gustavo Henrique S. Pereira
Alfeu de Medeiros Fleck Junior

A síndrome hepatorrenal (SHR) é uma forma de insuficiência renal funcional e potencialmente reversível que acomete pacientes com cirrose hepática (CH) e ascite. Sua fisiopatologia está relacionada à vasodilatação esplâncnica e à ativação dos sistemas vasoativos endógenos com consequente redução da perfusão renal por vasoconstrição. Segundo a intensidade e a progressão da insuficiência renal (IR), são descritos dois tipos de SHR. Quando comparada à SHR tipo 1, a SHR tipo 2 (SHR-2) caracteriza-se pela IR menos intensa e de curso mais estável, com valores de creatinina sérica inferiores a 2,5 mg/dL (habitualmente entre 1,5 e 2 mg/dL) e sem alterações significativas ao longo do tempo (ver Tabelas 1 e 2 do Capítulo 12). Da mesma maneira, o grau de insuficiência hepática e as alterações circulatórias são menos acentua-

dos nos pacientes com SHR-2. Suas principais características clinicolaboratoriais são a ascite refratária e a hiponatremia dilucional. O prognóstico destes pacientes é reservado, com sobrevida média de seis meses (Figura 1). A nova definição para SHR incorporando os critérios da ICA-AKI deverá futuramente desconsiderar a classificação da síndrome em dois subtipos (ver Capítulos 11 e 12).

A utilização de biomarcadores urinários, como NGAL, IL-18 e L-FABP, quer isoladamente ou como parte de um painel, pode vir a contribuir na diferenciação entre estas condições.

O manejo da SHR-2 visa à prevenção e ao tratamento das complicações associadas: ascite refratária, hiponatremia dilucional, infecções, encefalopatia, além de maior risco de peritonite bacteriana e de sangramento varicoso (ver Capítulos 3, 8, 15 a 20) e reversão da SHR. Pacientes com SHR-2 frequentemente apresentam ascite refratária com necessidade de paracenteses terapêuticas com reposição de albumina. Neste grupo de indivíduos, deve-se evitar a utilização de betabloqueadores não seletivos pelo maior risco de disfunção circulatória pós-paracentese e piora de função renal.

O tratamento específico da síndrome almeja a reversão da SHR-2 visando ao aumento de sobrevida (Figura 2). O uso de terlipressina e albumina é capaz de reverter a IR em 60 a 70% dos casos da SHR-2, com recidiva elevada após interrupção do tratamento. O *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular (TIPS) (ver Capítulo 52) na SHR-2 se associa à redução da creatinina sérica e ao melhor controle da ascite. A grande limitação ao seu uso é a aplicabilidade, restrita a candidatos selecionados com CH menos avançada (bilirrubina inferior a 5 mg/dL, MELD menor ou igual a 15 e pontuação Child-Pugh inferior a 12 – ver Anexos I e II) sem

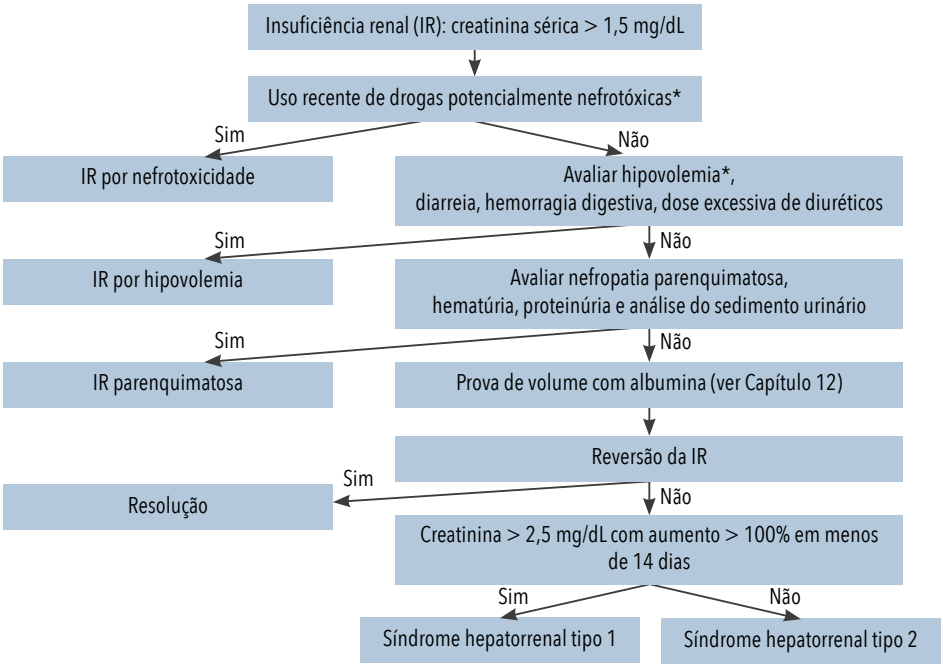


Figura 1. Abordagem inicial da insuficiência renal no cirrótico.
*Considerar possibilidade de necrose tubular aguda em casos selecionados.

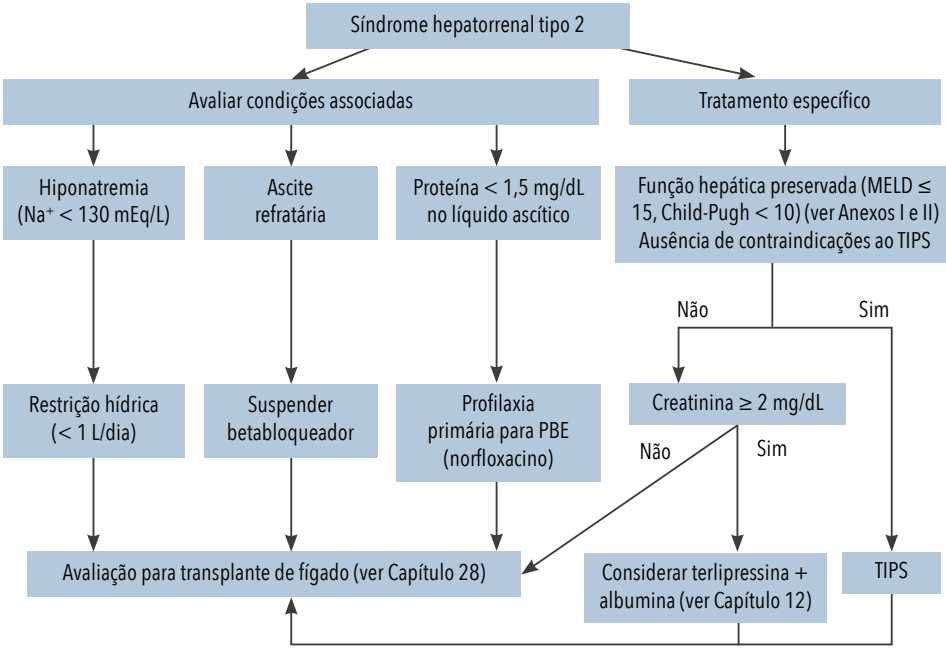


Figura 2. Tratamento da síndrome hepatorrenal tipo 2 (SHR-2).
TIPS: *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular; PBE: peritonite bacteriana espontânea.

episódios prévios ou atual de encefalopatia hepática. O transplante hepático é a modalidade de escolha para o tratamento da SHR-2 com sobrevida em 3 anos ligeiramente inferior à dos pacientes sem IR pré-transplante (60 *versus* 70 a 80%) e muito superior a dos pacientes com SHR-2 não transplantados. Contudo, observa-se uma prevalência maior de doença renal crônica nesta população quando comparada a pacientes cirróticos transplantados com função renal normal.

Bibliografia

1. Bittencourt PL, Farias AQ, Terra C. Renal failure in cirrhosis: emerging concepts. World J Hepatol 2015; 7(21):2336-43.
2. Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53(3):397-417.
3. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med 2009; 361:1279-90.
4. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology 2009; 49(6):2087-107.
5. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut 2007; 56:1310-8.

MÓDULO III
Complicações da Cirrose Hepática III

COEDITORES:

Edna Strauss

Raymundo Paraná

Alessandro Henrique Tavares de Farias

CAPÍTULO 14

CUIDADOS GERAIS E PREVENÇÃO DAS INFECÇÕES NO CIRRÓTICO

Simone Muniz Carvalho Fernandes da Cunha
Edna Strauss

Infecções bacterianas ocorrem em 30% dos pacientes hospitalizados por cirrose hepática (CH). Aproximadamente 60% das infecções são comunitárias (IC), adquiridas antes ou até 48 horas da internação, sendo as mais frequentes a peritonite bacteriana espontânea (PBE), as infecções dos tratos urinário (ITU) e respiratório (ITR), as infecções de pele e partes moles e a bacteremia espontânea do cirrótico. Bactérias Gram-negativas (BGN) da família das *Enterobacteriaceae* são as mais frequentemente encontradas nas IC, em virtude do maior risco de translocação bacteriana do lúmen intestinal para os linfonodos mesentéricos e destes para ascite, corrente sanguínea, tecidos ou órgãos na CH. A infecção primária da corrente sanguínea (IPCS) associada ou não ao uso de cateter venoso central (CVC), a pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) e a ITU relacionada ao uso de sonda vesical de Foley (SVF) são as principais causas de in-

fecção hospitalar (IH) no cirrótico. Os principais agentes envolvidos são as BGN, com alta frequência de flora produtora de betalactamase de espectro estendido (ESBL), por causa do uso crescente de cefalosporinas e quinolonas nos portadores de CH. A incidência de infecção por cocos Gram-positivos (CGP) tem aumentado, recentemente, pelo uso crescente de procedimentos invasivos neste grupo de pacientes.

A adoção de medidas profiláticas para prevenir IC e IH no cirrótico é de suma importância, uma vez que sua presença está associada à alta mortalidade, estimada em 38% (na ausência de sepse) e em até 70% na presença de choque séptico.

Pacientes cirróticos têm maior risco de sepse comunitária por *Vibrio vulnificus* e devem restringir o consumo de frutos do mar e peixe crus e o contato com água do mar na presença de pele escarificada ou com lesões. Pacientes com CH descompensada têm risco de desenvolver infecções bacterianas associadas à maior morbimortalidade, sendo recomendado o uso de profilaxia primária ou antibioticoterapia preemptiva na presença de hemorragia digestiva varicosa e casos selecionados de pacientes com CH avançada complicada com ascite e níveis de proteínas ≤ 1,5 g/dL no líquido ascítico (Figura 1).

Profilaxia secundária pode ser necessária após a ocorrência de infecções bacterianas no cirrótico (ver Capítulo 15).

Visando à prevenção de IH neste grupo de pacientes, os diferentes procedimentos devem obedecer de maneira muito rigorosa às técnicas de assepsia. Deve-se ainda reavaliar diariamente a manutenção dos dispositivos invasivos, como CVC, cateteres radiais e femorais, SVF, tubos traqueais e torácicos e drenos, a fim de evitar as complicações inerentes à sua permanência prolongada (Figura 2).

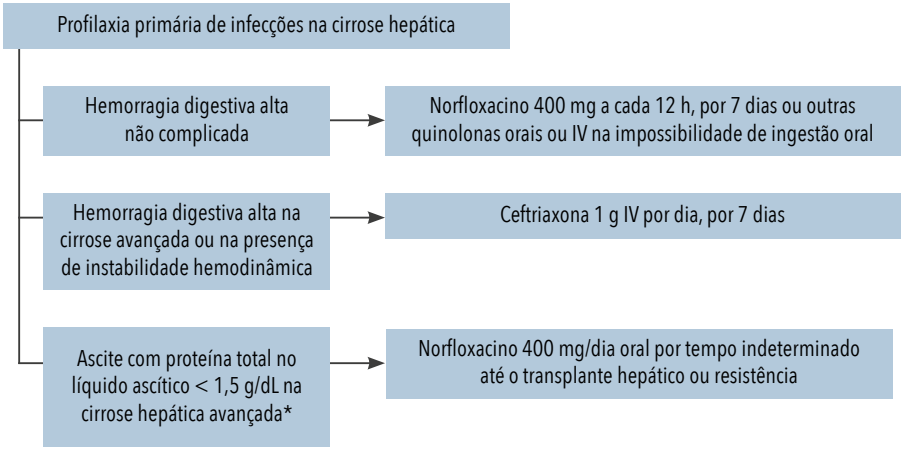
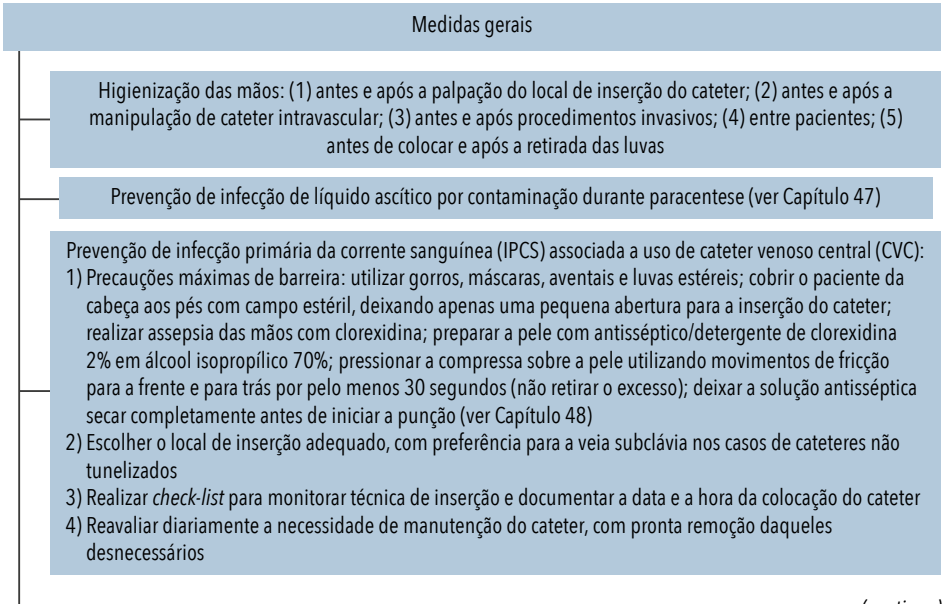


Figura 1. Antibioticoprofilaxia primária baseada em evidências no paciente cirrótico.

*Pontuação Child-Pugh ≥ 9 com bilirrubina total ≥ 3 mg/dL ou creatinina ≥ 1,2 mg/dL ou sódio sérico ≤ 130 mEq/L.
IV: intravenoso.



(continua)

Figura 2. Prevenção de infecções hospitalares no cirrótico.

(continuação)

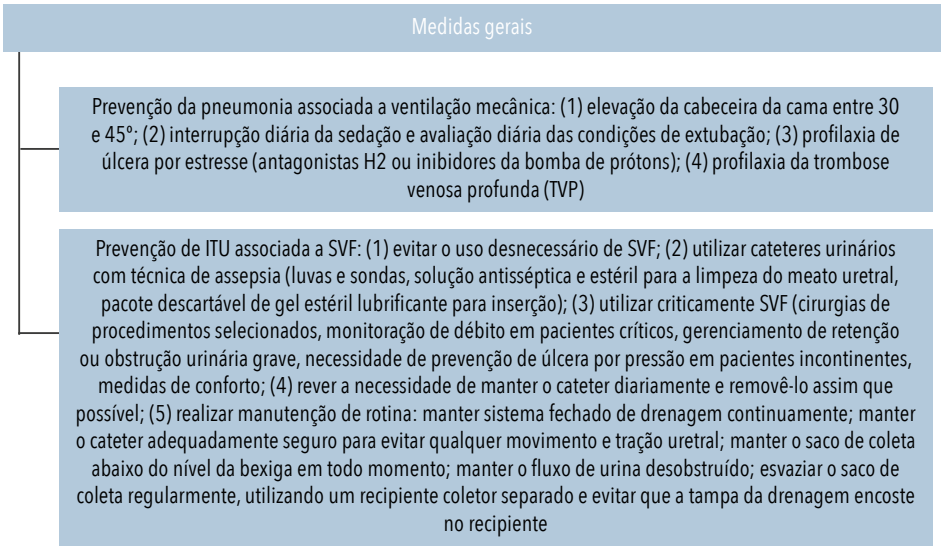


Figura 2. Prevenção de infecções hospitalares no cirrótico.
ITU: infecção do trato urinário; SVF: sonda vesical de Foley.

Na atualidade, a prevalência de infecções por bactérias multirresistentes vem aumentando, principalmente em razão do uso indiscriminado de antibióticos. Assim, o uso criterioso e adequado e o conhecimento dos eventuais tratamentos prévios e principalmente do perfil de resistência no local de tratamento devem ser mandatórios para a orientação de conduta. Por outro lado, diferentes pesquisas continuam buscando marcadores séricos precoces da presença de infecções que possam ajudar a estabelecer um controle mais rápido e eficiente dos processos infecciosos na cirrose.

Bibliografia

1. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nat Rev Microbiol. 2015 Jan;13(1):42-51. doi: 10.1038/nrmicro3380.
2. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. J Hepatol 2012; S1–S12.
3. Five Million Lives Campaign. Getting Started Kit: Prevent Central Line Infections How-to Guide. Cambridge: Institute for Healthcare Improvement, 2008.
4. How-to Guide: Prevent Ventilator-Associated Pneumonia. Cambridge: Institute for Healthcare Improvement, 2012.
5. How-to Guide: Prevent Catheter-Associated Urinary Tract Infections. Cambridge: Institute for Healthcare Improvement, 2011.
6. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. J Hepatol 2014 Jun;60(6):1310-24. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.024.

CAPÍTULO 15

PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA

Liana Codes

Cynthia Levy

A infecção do líquido ascítico sem evidência de foco intra-abdominal, chamada peritonite bacteriana espontânea (PBE), é uma das principais infecções observadas em pacientes com cirrose hepática (CH) e ascite. Sua prevalência é estimada em 3 e 10%, respectivamente, em pacientes ambulatoriais e hospitalizados com CH. Os fatores de risco para PBE estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 Fatores de risco para peritonite bacteriana espontânea (PBE)

Cirrose avançada – classificação Child-Pugh C
Proteína total < 1 g/dL no líquido ascítico
Bilirrubina total > 2,5 mg/dL
Sangramento de varizes esofágicas
História prévia de PBE
Uso de inibidores de bomba de prótons
Desnutrição

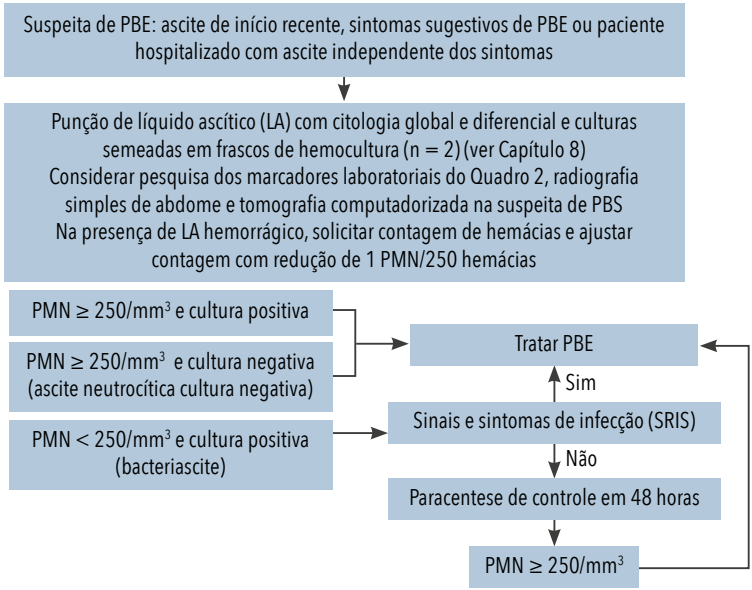
Os sinais e sintomas de PBE são:

- sinais de peritonite (dor abdominal, vômitos, diarreia ou íleo);
- sinais de resposta inflamatória sistêmica (SRIS): febre ou hipotermia, calafrios, taquicardia, taquipneia, leucocitose ou leucopenia;
- encefalopatia hepática sem fator precipitante aparente;
- piora de função hepática;
- lesão renal aguda (AKI);
- choque;
- sangramento gastrointestinal.

A PBE vem sendo recentemente classificada como: 1) adquirida na comunidade, quando o diagnóstico ocorre em menos de 48 horas após admissão hospitalar e na ausência de uso de antibióticos nos últimos 7 dias antes da apresentação; 2) relacionada aos cuidados de saúde, se houver exposição frequente aos cuidados de saúde ou uso de antibióticos nos últimos 7 dias antes da apresentação; e 3) nosocomial, na presença de sinais e sintomas de PBE em mais de 48 horas após a admissão hospitalar.

A PBE também pode ocorrer em pacientes assintomáticos. Por isso, a paracentese diagnóstica deve ser feita de rotina em todo cirrótico com ascite no momento da admissão hospitalar, bem como naqueles que evoluam com deterioração do quadro clínico ao longo do internamento.

A análise do líquido ascítico não só estabelece o diagnóstico de PBE, como também ajuda a diferenciar PBE de peritonite bacteriana secundária (PBS) (Figura 1 e Quadro 2).



(continua)

Figura 1. Diagnóstico e tratamento da peritonite espontânea (PBE).

*Hipersensibilidade a betalactâmico: ciprofloxacino IV, 200 mg, a cada 12 h ou ofloxacino 400 mg, VO, a cada 12 h por 7 dias, na ausência de profilaxia prévia com norfloxacino na PBE não complicada (sem íleo, choque, encefalopatia ou Cr > 3 mg/dL).
PMN: número de polimorfonucleares neutrófilos; SRIS: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

(continuação)

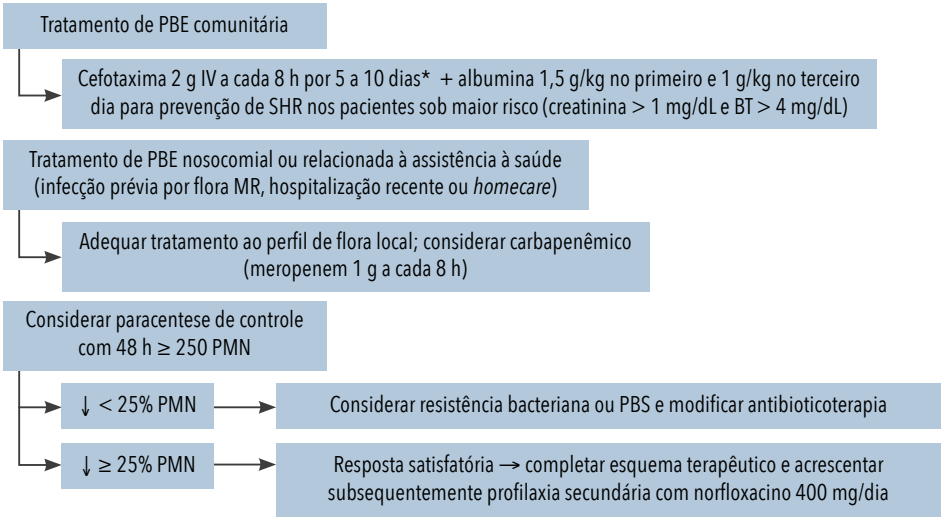


Figura 1. Diagnóstico e tratamento da peritonite espontânea (PBE).

*Hipersensibilidade a betalactâmico: ciprofloxacino IV, 200 mg, a cada 12 h ou ofloxacino 400 mg, VO, a cada 12 h por 7 dias, na ausência de profilaxia prévia com norfloxacino na PBE não complicada (sem íleo, choque, encefalopatia ou Cr > 3 mg/dL). SHR: síndrome hepatorrenal; BT: bilirrubinas totais; MR: multirresistente; PMN: polimorfonucleares neutrófilos; PBS: peritonite bacteriana secundária.

Quadro 2 Sinais clínicos e laboratoriais sugestivos de peritonite bacteriana secundária (PBS)

Sintomas e sinais abdominais localizados
Contagem elevada de neutrófilos em líquido ascítico
Presença de múltiplos micro-organismos na cultura do líquido ascítico
Proteínas totais do líquido ascítico > 1 g/dL*
DHL acima do limite superior do nível sérico*
Glicose no líquido ascítico < 50 mg/dL*
Antígeno carcinoembrionário (CEA) no líquido ascítico > 5 ng/mL
Fosfatase alcalina > 240 U/L

* Critérios de Runyon: presença de 2 dos 3 critérios – sensibilidade de 66% e especificidade de 90% para diagnóstico de PBS; presença de 2 dos 3 critérios + flora polimicrobiana – sensibilidade de 96% para diagnóstico de PBS. DHL: desidrogenase láctica.

Bactérias Gram-negativas (BGN), como a *E. coli* e *Klebsiella*, e cocos Gram-positivos (CGP) *Streptococcus* e *Enterococcus* são os micro-organismos mais implicados na etiologia da PBE comunitária. Observa-se aumento na frequência de CGP e BGN produtores de betalactamase de espectro estendido (ESBL) (33 a 78%) na PBE nosocomial em decorrência do emprego de procedimentos invasivos e do uso frequente de antibióticos betalactâmicos (particularmente cefalosporinas de terceira geração indutoras de cepas ESBL) em pacientes hospitalizados por CH.

A profilaxia com quinolônicos por longo período, embora seja efetiva em prevenir a recorrência de PBE, tem sido associada ao surgimento de infecções causadas por organismos resistentes. Estudos recentes têm mostrado que cerca de 30% dos BGN são resistentes aos quinolônicos e às sulfonamidas. Assim, os esquemas profiláticos devem ser utilizados de maneira criteriosa (ver Capítulo 14).

Uma vez diagnosticada a PBE, a antibioticoterapia deve ser iniciada, mesmo antes do resultado das culturas (ver Figura 1). Cefalosporinas de terceira geração continuam sendo os antibióticos de primeira linha para tratamento da PBE comunitária. Preferencialmente, albumina humana deve ser utilizada em conjunto com antibióticos para reduzir o risco de síndrome hepatorrenal (SHR), que ocorre em 33% dos pacientes com PBE. A infusão de albumina reduz a frequência de SHR para 10% com impacto em redução da mortalidade, sendo particularmente recomendada em pacientes sob maior risco identificados pela presença de creatinina > 1 mg/dL e bilirrubinas totais (BT) > 4 mg/dL.

Uma vez iniciada a antibioticoterapia, uma nova paracentese deve ser realizada em 48 horas para a avaliação da resposta terapêutica, considerada positiva diante de redução igual ou maior a 25% no número de polimorfonucleares neutrófilos (PMN).

A ausência de resposta terapêutica se correlaciona com resistência bacteriana e exige diagnóstico diferencial com peritonite bacteriana secundária. Os pacientes que se recuperam de um episódio de PBE têm prognóstico reservado, posto que a mortalidade alcança 70% em 1 ano, e 80% em 2 anos. Exatamente por isso, os pacientes que tiveram diagnóstico de PBE devem ser avaliados para transplante hepático (ver Capítulo 28).

Após o tratamento do primeiro episódio de PBE, profilaxia secundária deve ser iniciada imediatamente por causa do elevado risco de um novo episódio nos próximos 12 meses (Tabela 1). Antibioticoprofilaxia com quinolônico, embora seja efetiva em evitar recidiva da PBE, pode estar associada ao desenvolvimento de infecções com organismos multirresistentes (Figura 1).

Tabela 1 Profilaxia secundária para peritonite bacteriana espontânea (PBE)

Indicação	Pacientes que se recuperam de um episódio de PBE
1ª escolha	Norfloxacino 400 mg/dia
Alternativas	Ciprofloxacino 750 mg oral 1 vez por semana
	SMZ/TMP 800/160 mg 1 vez ao dia ou 5 vezes por semana

SMZ/TMP: sulfametoxazol + trimetoprima.

Bibliografia

1. Fernández J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. Hepatology 2016; 63:2019-31.

2. Ison MG. Empiric treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonits: one size does not fit all. Hepatology 2016 Apr; 63(4):1083-5.

3. Runyon BA. Introduction to the revised AASLD practice guidelines. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. Hepatology 2013; 57(4):1651-3.

4. Solà E, Solé C, Ginès P. Management of uninfected and infected ascites in cirrhosis. Liver Int 2016 Jan; 36 Suppl 1:109-15.

CAPÍTULO 16

INFECÇÃO URINÁRIA NA CIRROSE HEPÁTICA

Celina Maria Costa Lacet

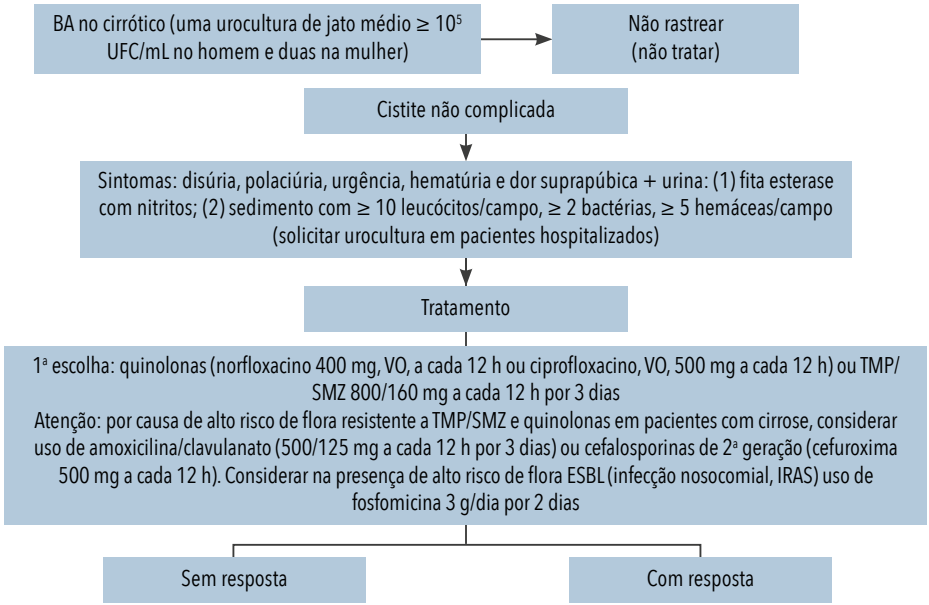
Infecções bacterianas são importantes fatores de descompensação da cirrose hepática (CH) com frequência estimada entre 20 e 60% na admissão hospitalar, associando-se à elevada morbimortalidade. A infecção do trato urinário (ITU) corresponde a 20% das infecções bacterianas, é frequentemente oligossintomática ou assintomática, sendo a bacteriúria assintomática (BA) achado frequente particularmente em mulheres e em portadores de sonda vesical de Foley (SVF). BA ocorre em 25% dos pacientes que usam SVF por mais de uma semana e em 100% dos casos após um mês. Aproximadamente 10% das BA evoluem para ITU. O risco de ITU e de bacteremia relacionadas à SVF é de, respectivamente, 8 e 3% na população em geral, sendo esse risco aumentado no cirrótico. Estima-se que um episódio de ITU relacionado

à SVF aumente em um dia a hospitalização, levando a um incremento de custo de 500 a 700 dólares por caso. Deve-se, portanto, retirar assim que possível SVF em cirróticos hospitalizados (ver Capítulo 14).

Aproximadamente 80% dos micro-organismos isolados são bactérias Gram-negativas (BGN), sendo a *Escherichia coli* e a *Klebsiella pneumoniae* os principais agentes responsáveis pelos episódios de ITU. Recentemente, tem-se notado incremento na frequência de flora multirresistente em ITU nosocomial ou relacionada à assistência à saúde (IRAS), com aumento no isolamento de BGN produtores de betalactamase de espectro estendido (ESBL) e de cocos Gram-positivos (CGP): *Enterococcus faecalis* e *faecium*. Mesmo na ITU comunitária, tem-se observado aumento na frequência de flora resistente às quinolonas.

Pacientes cirróticos apresentam maiores taxas de BA e ITU do que as relatadas na população em geral. BA é um preditor independente de ITU. As infecções baterianas aumentam em 4 vezes a mortalidade de pacientes com cirrose avançada. Algumas variáveis, como o gênero feminino, Child-Pugh C (ver Anexo I), ascites volumosas e resposta inflamatória sistêmica (SRIS), estão associadas à ITU. A lesão renal aguda (AKI) (ver Anexo XI) e comorbidades são consideradas preditoras de mortalidade.

Infecções por bactérias multirresistentes vêm apresentando aumento significativo em pacientes cirróticos internados e em uso de antibioticoterapia profilática para peritonite bacteriana espontânea (PBE). Medidas preventivas destinadas a reduzir a propagação de bactérias multirresistentes precisam ser melhor avaliadas (Figuras 1 e 2).



(continua)

Figura 1. Diagnóstico e abordagem terapêutica da bacteriúria assintomática (BA) da cistite não complicada no cirrótico.

VO: via oral; TMP/SMZ: trimetoprima + sulfametoxazol; IRAS: infecção relacionada à assistência à saúde; ESBL: betalactamase de espectro estendido.

(continuação)

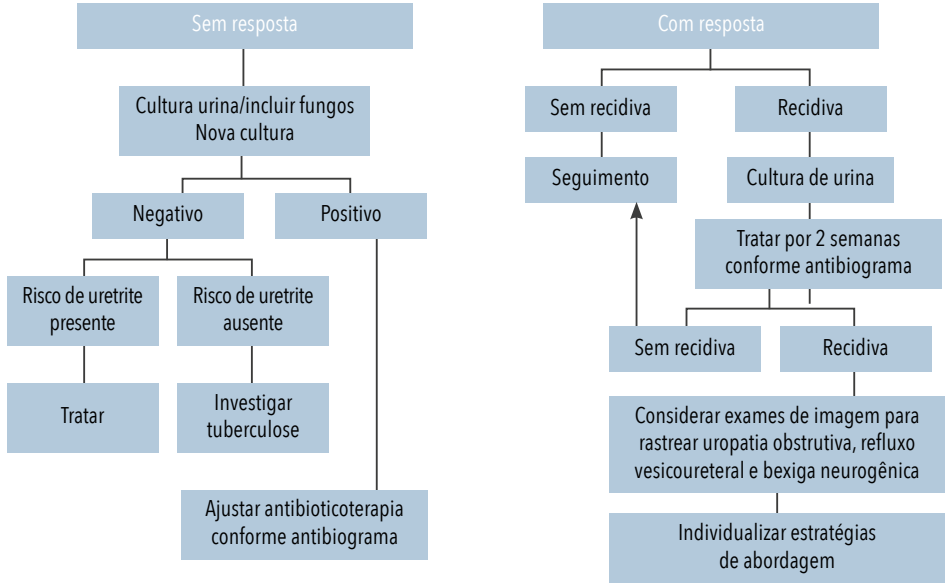
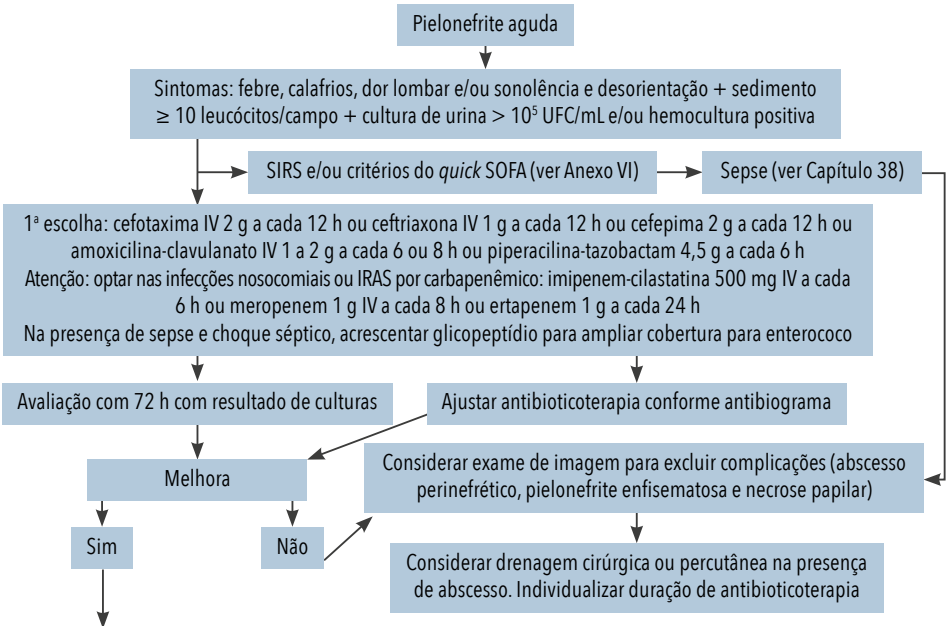


Figura 1. Diagnóstico e abordagem terapêutica da bacteriúria assintomática da cistite não complicada no cirrótico.



(continua)

Figura 2. Diagnóstico e abordagem terapêutica da pielonefrite no cirrótico.

SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; IV: intravenosa; IRAS: infecção relacionada à assistência à saúde.

(continuação)

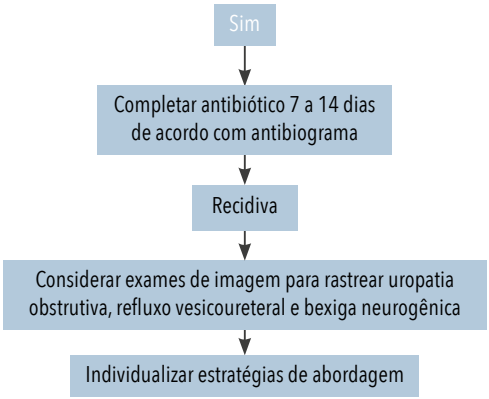


Figura 2. Diagnóstico e abordagem terapêutica da pielonefrite no cirrótico.

Bibliografia

1. Cruz RCR, Tanajura D, Almeida D, Cruz M, Paraná R. Urinary tract infection in non-hospitalized patients with cirrhosis and no symptoms of urinary tract infection: a case series study. Braz J Infect Dis 2006; 10:380-3.
2. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant in cirrhosis: a prospective study. Hepatology 2012; 55:1551-60.
3. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. J Hepatol 2012; 56:S1-S12.
4. Navasa M, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis. Liver International 2004; 24:277-80.
5. Norris DL, Young JD. Urinary tract infections: diagnosis and management in the emergency department. Emerg Med Clin N Am 2008; 26:413-30.
6. Reuken PA, Stallmach A, Bruns T. Mortality after urinary tract infections in patients with advanced cirrhosis - Relevance of acute kidney injury and comorbidities. Liver Int. 2013 Feb;33(2):220-30. doi: 10.1111/liv.12029.
7. Ye C, Kumar D, Carbonneau M, Keough A, Ma M, Tandon P. Asymptomatic bacteriuria is an independent predictor of urinary tract infections in an ambulatory cirrhotic population: a prospective evaluation. Liver Int. 2014 Jul; 34(6):e39-44. doi: 10.1111/liv.12435.

CAPÍTULO 17

INFECÇÃO DO TRATO RESPIRATÓRIO

Carmen Silvia Valente Barbas
Rita de Cassia dos Santos Ferreira

Pneumonia é a terceira maior causa de infecção em cirróticos, responsável por 15 a 21% das infecções nessa população. No paciente com cirrose hepática (CH), a infecção do trato respiratório (ITR) é a infecção comunitária associada à maior morbimortalidade, sendo a pneumonia a razão mais comum para admissão em UTI de pacientes com insuficiência hepática. A mortalidade em pacientes cirróticos chega a 50%.

As infecções comunitárias por bactérias denominadas típicas são mais comuns que as pneumonias atípicas. Quanto mais grave a doença hepática, maior a incidência de pneumonia. Os principais agentes etiológicos são os mesmos encontrados em adultos com ITR sem cirrose: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*.

A pneumonia por pneumococo é a ITR comunitária mais frequente e grave. Infecções virais, especialmente aquelas causadas pelo vírus Influenzae, podem também se associar à alta mortalidade. No entanto, em algumas séries, as bactérias mais comuns foram *Streptococcus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Já bactérias Gram-negativas (BGN) e *Staphylococcus* são mais prevalentes nas infecções nosocomiais. A frequência de BGN e cocos multirresistentes (MR) tem aumentado, provavelmente em razão do uso frequente de cefaloporinas e quinolonas nesta população.

No cirrótico, encefalopatia recente sem causa aparente, piora de função renal, leucocitose e piora dos testes de função hepática podem ser indicativos de nova infecção. Nessa população, a ITR se associa mais frequentemente ao envolvimento bilobar e ao desenvolvimento de bacteremia, disfunção orgânica, choque séptico e morte. O manejo da pneumonia comunitária no paciente com CH deve ser feito idealmente em ambiente hospitalar, de acordo com a gravidade da pneumonia. Os escores que fazem predição de mortalidade a curto prazo podem ser utilizados para decisão do local de tratamento, ou seja, se ambulatorial, internamento em enfermaria ou UTI. Os principais escores são o CURB-65 e o PSI (*pneumonia severity index*).

As pneumonias devem ser tratadas de acordo com as diretrizes específicas e com a epidemiologia bacteriana local (Figuras 1 e 2). O tratamento da pneumonia adquirida na comunidade deve incluir cobertura para bactérias típicas e atípicas. O tratamento empírico para pneumonia nosocomial deve obedecer as recomendações para flora local. Na ausência de fatores modificadores de conduta terapêutica, deve-se iniciar após coleta de culturas, o tratamento empírico

com betalactâmicos associados a macrolídeos ou fluoroquinolonas antipneumocócicas. Na presença de síndrome gripal, deve ser coletado *swab* nasal para pesquisa e reação em cadeia de polimerase (PCR) para detecção de vírus respiratório e iniciado oseltamavir.

Infecções oportunísticas podem ocorrer por causa do estado de imunodeficiência secundária da CH, e é possível encontrar tuberculose pulmonar e infecções por citomegalovírus e por *Pneumocistis jiroveci*, além de infecções fúngicas, como *Aspergillus* e *Criptococcus*. Todas devem ser investigadas nos pacientes mais graves ou sob maior risco e naqueles refratários às medidas terapêuticas iniciais. Nos pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo, também está indicada a realização de lavado bronquioloalveolar (BAL), quando possível, para pesquisa etiológica. Em pacientes mais imunossuprimidos, devem ser solicitados no BAL dosagem de galactomanana e antígeno para *Criptococcus*.

Nos cirróticos com ITR nosocomial, observa-se maior frequência de BGN com incremento de cepas produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL), cocos Gram–positivos (CGP), inclusive *Staphylococcus aureus* multirresistente (MRSA). A ocorrência de ITR hospitalar e pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) no cirrótico é aumentada pelo risco de broncoaspiração associado à hemorragia digestiva varicosa, uso de balão de Sengstaken-Blakemore e depressão do sensório associada à encefalopatia hepática. Nos pacientes hospitalizados que desenvolvem quadro respiratório agudo com infiltrado pulmonar e hipoxemia, devem ser coletadas culturas de vias aéreas inferiores, hemoculturas e iniciada antibioticoterapia de amplo espectro direcionada contra BGN e *Staphylococ-*

cus MRSA. Nos locais com alta prevalência de *Pseudomonas* ou *Acinetobacter* sp MR e BGN produtoras de carbapenemase, a entrada precoce de polimixina B está relacionada à melhora do prognóstico do paciente grave. Em pacientes mais graves , sob ventilação mecânica, devem ser coletados hemoculturas, cultura de secreção traqueal e/ou BAL.

Em relação à prevenção, os pacientes cirróticos parecem ter a mesma segurança e tolerabilidade para vacinação contra *Influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, devendo ser vacinados contra *Influenzae* e receber vacinação contra *Pneumococcus* (sequencialmente a 13 valente conjugada e a vacina 23 valente). No entanto, possivelmente a resposta imunológica é reduzida em pacientes com doença hepática mais avançada.

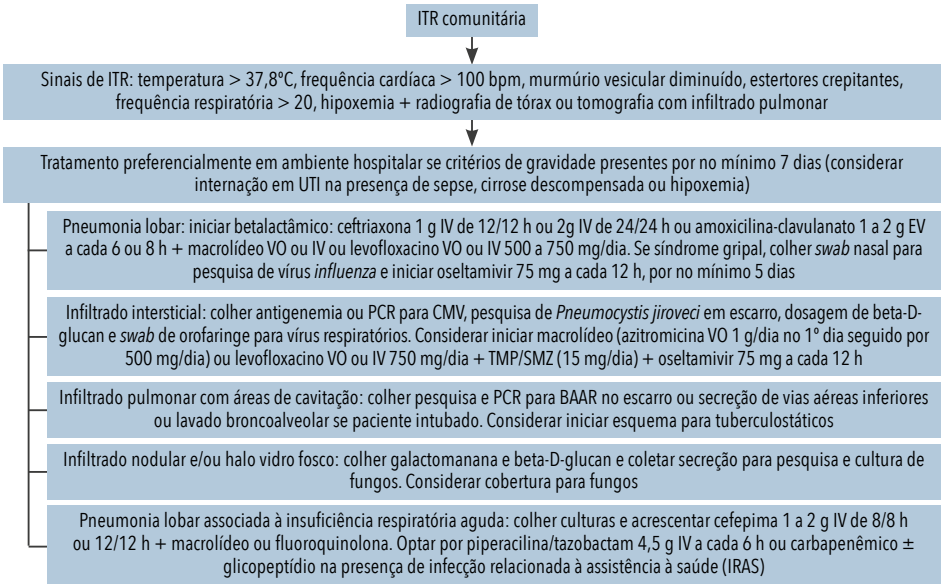


Figura 1. Conduta nas infecções do trato respiratório (ITR) comunitárias no cirrótico.

EV: endovenoso; VO: via oral; TMP/SMZ: trimetoprima+ sulfametoxazol; PCR: reação em cadeia de polimerase; BAAR: bacilos álcool-ácido resistentes; IRAS: infecção relacionada à assistência à saúde.

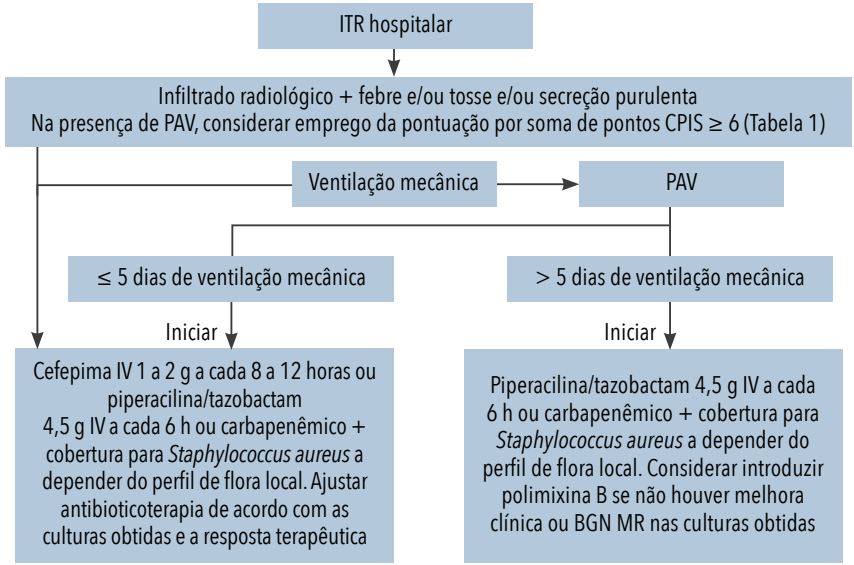


Figura 2. Conduta nas infecções de trato respiratório (ITR) hospitalares no cirrótico.
CPIS: pontuação clínica de infecção pulmonar; PAV: pneumonia associada à ventilação mecânica; IV: intravenoso; BGN: bactérias Gram-negativas; MR: multirresistentes.

Tabela 1 Escala clínica de infecção pulmonar (CPIS – *Clinical Pulmonary Infection Score*)

Parâmetros	0 ponto	1 ponto	2 pontos
Temperatura (°C)	≥ 36,5 e ≤ 38,4	≥ 38,5 e ≤ 38,9	≤ 36 ou ≥ 39
Leucócitos (células/mm³)	≥ 4.000 e ≤ 11.000	< 4.000 ou > 11.000	< 4.000 ou > 11.000 + ≥ 500 bastões
Secreção traqueal* (24 h)	< 14 + de aspirações	> 14 + de aspirações	≥ 14 + de aspirações com aspecto purulento
Oxigenação (PaO_2/FiO_2)	> 240 ou SDRA	–	≤ 240
Radiograma do tórax	Sem infiltrado	Infiltrado difuso	Infiltrado localizado
Cultura do aspirado traqueal semiquantitativo**	Ausência de crescimento ou cultivo (0 ou 1+) de bactéria patogênica	Cultivo (2+ ou 3+) de bactéria patogênica	Bactéria patogênica visualizada no Gram (>1+) e cultivo de bactéria patogênica (2+ ou 3+)

Total de pontos = CPIS (varia de 0 a 12 pontos).

*Em cada aspiração de secreções é atribuído, pela equipe de enfermagem, uma graduação de 0 a 4 + (cruzes). A soma das cruzes em 24 horas é utilizada para o cálculo do escore. ** A análise subjetiva é graduada em cruzes (+). Pode variar de zero até 3 cruzes.

SDRA: síndrome do desconforto respiratório do adulto; PaO_2/FiO_2 = razão entre pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio.

Fonte: adaptada de Pugin et al., 1991.

Bibliografia

1. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: a critical review and practical guidance. World J Hepatol 2016; 8:307-21.

2. Fagiuoli S, Colli A, Brunoc R, Burra P, Craxì A, Gaetaf GB et al. Management of infections in cirrhotic patients: report of a consensus conference. Dig Liver Dis 2014; 46:204-12.

3. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis, 1991; 143:1121-9.

4. Strauss E. The impact of bacterial infections on survival with decompensated cirrhosis. Ann Hepatol 2014; 13:7-19.

5. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 2014; 370:543-61.

CAPÍTULO 18

INFECÇÕES DE PELE E PARTES MOLES

Wanda Regina Caly
Norma Arteiro Filgueira

Vários fatores podem contribuir para o surgimento de infecções de pele e partes moles (IPPM) nos cirróticos, como edema periférico, má condição de higienização, desnutrição, procedimentos invasivos e hospitalizações frequentes, além da presença de comorbidades, como diabete melito, insuficiência venosa periférica e hipertensão arterial.

O diagnóstico clínico deve ser feito o mais precocemente possível, tomando o cuidado de coletar amostras de secreções e/ou tecidos desvitalizados para exame bacteriológico.

Os agentes etiológicos mais comumente envolvidos nas IPPM são os cocos Gram-positivos (CGP), incluindo o *S. pyogenes* e o *S. aureus*. Entretanto, bactérias Gram-negativas (BGN), como *E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa,*

Aeromonas spp e *Vibrio* spp, têm tido maior incidência nas IPPM em pacientes cirróticos. Ressalta-se que, em virtude do aumento constante de bactérias multirresistentes (MR), a antibioticoterapia empírica, principalmente em nível hospitalar, deve considerar os padrões locais de suscetibilidade. Importante chamar a atenção para o risco aumentado de infecções graves pelo *Vibrio vulnificus*, bacilo Gram-negativo, que é encontrado na água do mar e que pode infectar o homem pela ingestão de frutos do mar crus ou mal cozidos ou por via percutânea durante a preparação dos alimentos. Em cirróticos, essa infecção pode determinar infecções extensas de partes moles que evoluem rapidamente para sepse e choque séptico, com elevada mortalidade. O tratamento inclui antibioticoterapia de amplo espectro (p.ex., cefalosporina de terceira geração + doxiciclina) e desbridamento cirúrgico.

Entre as infecções mais frequentes nos cirróticos, encontram-se a erisipela, a celulite e a fasciíte necrosante (Tabela 1).

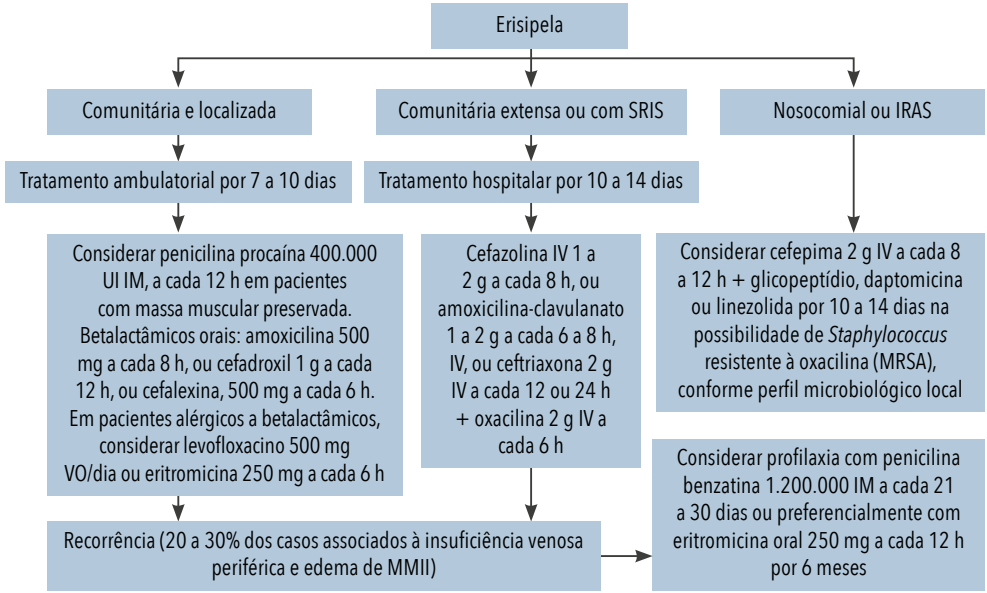
Uma característica peculiar da fasceíte necrotizante em cirróticos é que ela pode se desenvolver na ausência de uma porta de entrada, sugerindo translocação bacteriana e bacteremia como fontes da infecção. A presença de dor intensa e sinais de toxemia desproporcionais à aparência local devem levantar a possibilidade da condição e indicam investigação intensiva e precoce, pois a intervenção cirúrgica é essencial para reduzir a morbimortalidade.

Não existem, até o momento, diretrizes específicas para o tratamento antibiótico empírico dessas infecções em cirróticos. As propostas terapêuticas, de acordo com cada apresentação clínica, levam em conta o tipo e a gravidade da infecção e sua ocorrência comunitária ou hospitalar, e são apresentadas nas Figuras 1 a 4.

Na ocorrência de furúnculos, carbúnculos ou abscesso, optar por incisão e drenagem cirúrgicas. Na presença de sinais de gravidade ou de infecções nosocomiais, optar pelo uso da daptomicina, vancomicina ou linezolida pelo maior risco de flora multirresistente (MR).

Tabela 1 Principais diferenças clínicas e laboratoriais das infecções de pele e partes moles

Tipo	Agentes etiológicos	Sinais locais	Localização mais comum	Complicações
Erisipela	*S. pyogenes*, *S. aureus*	Eritema, edema, dor local, bordos discretamente elevados e boa demarcação com a pele sã	Membros inferiores, face	Bolhas, úlceras, necrose, celulite
Celulite	*S. pyogenes*; *S. aureus* e bactérias Gram-negativas (raro)	Dor, calor local, eritema, edema e demarcação ruim com a pele sã	Membros inferiores, face, membros superiores, tronco, pescoço e nádegas	Abscesso subcutâneo, tromboflebite, artrite séptica, bacteremia, fasciíte necrosante
Fasciíte necrosante	*S. pyogenes* e/ou *S. aureus* ou BGN ou anaeróbios	Dor desproporcional ao quadro clínico, gás tecidual, eritema, áreas de necrose, anestesia local, alterações sistêmicas	Membros inferiores, membros superiores, tronco, região perineal, face	Sepse, síndrome do choque tóxico estreptocócico, falência de múltiplos órgãos, alta mortalidade



(continua)

Figura 1. Tratamento da erisipela no cirrótico.

SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; IRAS: infecção relacionada à assistência à saúde; UI: unidades internacionais; IM: intramuscular; VO: via oral; IV: intravenoso; MMII: membros inferiores.

(continuação)

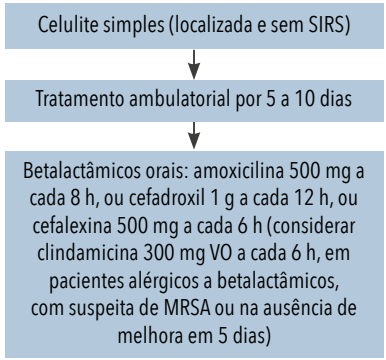


Figura 2. Tratamento da celulite simples no cirrótico.
SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; MRSA: *Staphylococcus* resistente à oxacilina.

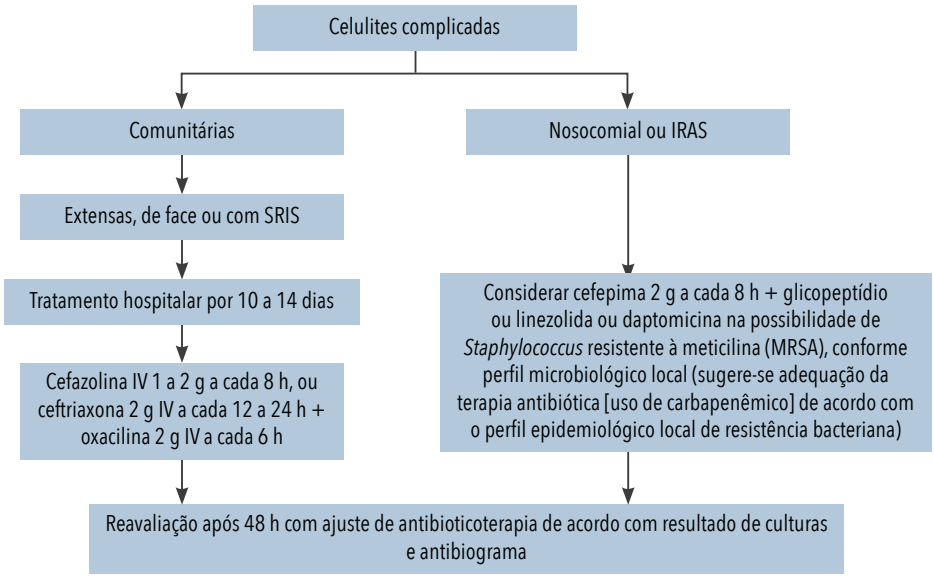


Figura 3. Tratamento da celulite complicada.
IRAS: infecção relacionada à assistência à saúde; SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; IV: intravenoso.

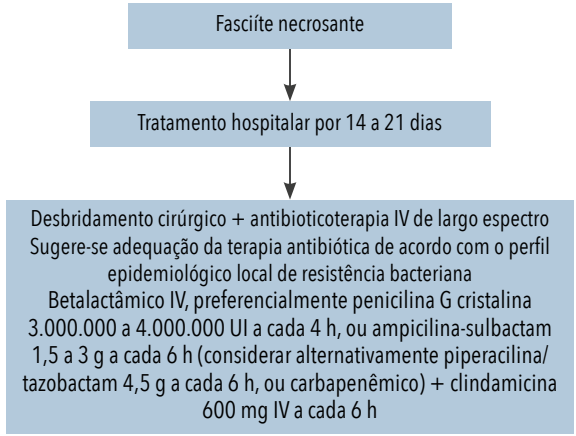


Figura 4. Tratamento da fasciíte necrosante.
IV: intravenoso.

Bibliografia

1. Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. World J Hepatol 2012; 4(5):158-68.

2. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on EASL Special Conference 2013. J Hepatol 2014; 60:1310-24.

3. Muldrew KL, Miller RR, Kressin M, Tang YW, Stratton C. Necrotizing fasciitis from vibrio vulnificus in a patient with undiagnosed hepatitis and cirrhosis. J Clin Microbiol 2007; 45(3):1058-62.

4. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL et al.; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2014; 59:e10-52.

CAPÍTULO 19

BACTEREMIA ESPONTÂNEA EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA

Marcelo Simão Ferreira

Estima-se que o risco de bacteremia espontânea (BE) em pacientes com cirrose hepática (CH), hipertensão portal (HP) e extensa circulação colateral seja dez vezes maior que na população geral, com alguns estudos mostrando percentuais de ocorrência de até 12%, a maioria de foco desconhecido. Do ponto de vista fisiopatológico há diversos fatores que explicam a maior suscetibilidade desses pacientes à BE (Quadro 1).

Cirróticos com HP apresentam numerosas anastomoses portossistêmicas que levam ao menor clareamento de bactérias do sangue portal pelo fígado e maior invasão desses micro-organismos na circulação sistêmica. A translocação bacteriana a partir dos intestinos é definida como a migração de bactérias e seus produtos para os linfonodos mesentéricos e outros sítios extraintestinais. A disfunção imune, o supercrescimento bacteriano intestinal e a permeabilidade

Quadro 1 Fatores associados à maior suscetibilidade a infecções bacterianas na cirrose hepática, incluindo bacteremia espontânea (BE)

Diminuição da ação bactericida do soro
Menor capacidade de opsonização de patógenos capsulados
Baixos níveis de complemento sérico
Alterações funcionais dos neutrófilos
Diminuição na atividade das células de Kupffer
Elevado consumo alcoólico; desnutrição
Elevada frequência de procedimentos invasivos e colocação de cateteres
Hemorragia gastrointestinal aguda

aumentada da mucosa contribuem para a ocorrência de translocação. Além disso, o estado hiperdinâmico circulatório pode ser amplificado pela presença de bactérias e seus produtos na circulação sistêmica, pela ativação de linfócitos e monócitos, com consequente liberação de citocinas pró-inflamatórias que exacerbam a vasodilatação esplâncnica e sistêmica.

Na maioria dos casos, a BE nos cirróticos é causada por bactérias Gram-negativas (BGN), em especial, enterobactérias, embora nos últimos anos tenha-se documentado a maior ocorrência de bacteremia por cocos Gram-positivos (CGP), particularmente em cirróticos submetidos a procedimentos invasivos (Tabela 1).

Tabela 1 Micro-organismos bacterianos isolados em hemoculturas de pacientes cirróticos com bacteremia

Bactérias Gram-negativas (78% dos isolados)	*Escherichia coli*
	Klebsiella pneumoniae
	Enterobacter spp
	Pseudomonas aeruginosa
	Vibrio spp (*V. vulnificus*)
	Aeromonas spp
	Anaeróbios Gram-negativos (3,2%) (*Bacteroides* spp)
Bactérias Gram-positivas (22% dos isolados)	*Staphylococcus aureus*
	S. epidermidis
	Enterococcus spp
	Streptococcus agalactiae
	Streptococcus pneumoniae

As bacteremias nos cirróticos podem ser divididas em: primária ou espontânea (BE) atribuída à translocação bacteriana; secundária à hemorragia digestiva; gastroenterite aguda; infecções intra-abdominais, de pele, trato respiratório ou urinário ou associada a procedimentos invasivos, como endoscopia digestiva diagnóstica ou terapêutica, quimioembolização intra-arterial, cateteres intravenosos e urinários.

Infecções hospitalares (IH) ou relacionadas à assistência à saúde (IRAS), antibioticoprofilaxia prévia com norfloxacino, infecção ou colonização recente por bactéria multirresistente (MR) e uso recente de betalactâmicos aumentam o risco de bacteremia por BGN produtores de betalactamase de espectro estendido (ESBL), BGN MR, como *Klebsiella* produtora de carbapamenase (KPC) ou por CGP MR.

Bacteremia em cirróticos, algumas vezes oligossintomática, pode evoluir para sepse, choque séptico e com risco de óbito em 26 a 44% dos casos (Figura 1). Recorrência de BE em 1 ano é frequente, com letalidade estimada em 30%. Várias disfunções orgânicas induzidas pela sepse podem ocorrer levando à insuficiência hepática crônica agudizada (ver Capítulo 37).

A conduta a ser tomada nas BE deve ser rápida, com coleta de dois frascos de hemocultura, exames laboratoriais de rotina e introdução imediata de antibióticos (Figura 2), particularmente na presença de sepse e choque séptico (ver Capítulo 38). É importante considerar a emergência crescente de bactérias resistentes, particularmente no ambiente hospitalar, o que obriga a utilizar, muitas vezes, drogas potencialmente deletérias para cirróticos, como aminoglicosídeos e polimixinas que são nefrotóxicas, sendo que ambas devem ser administradas com rigoroso controle de função renal.

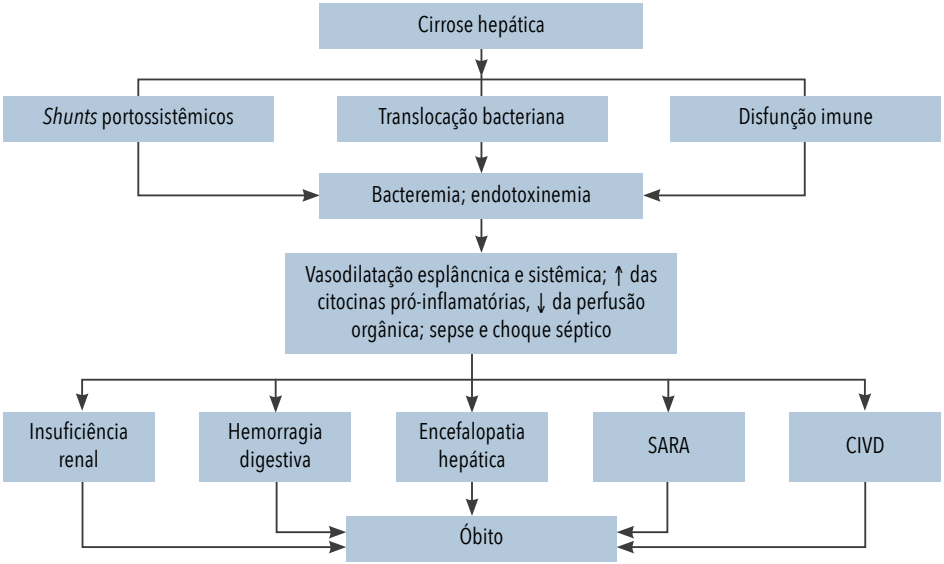


Figura 1. Impacto da bacteremia espontânea (BE) nas complicações da cirrose hepática.
SARA: síndrome da angústia respiratória do adulto; CIVD: coagulação intravascular disseminada.

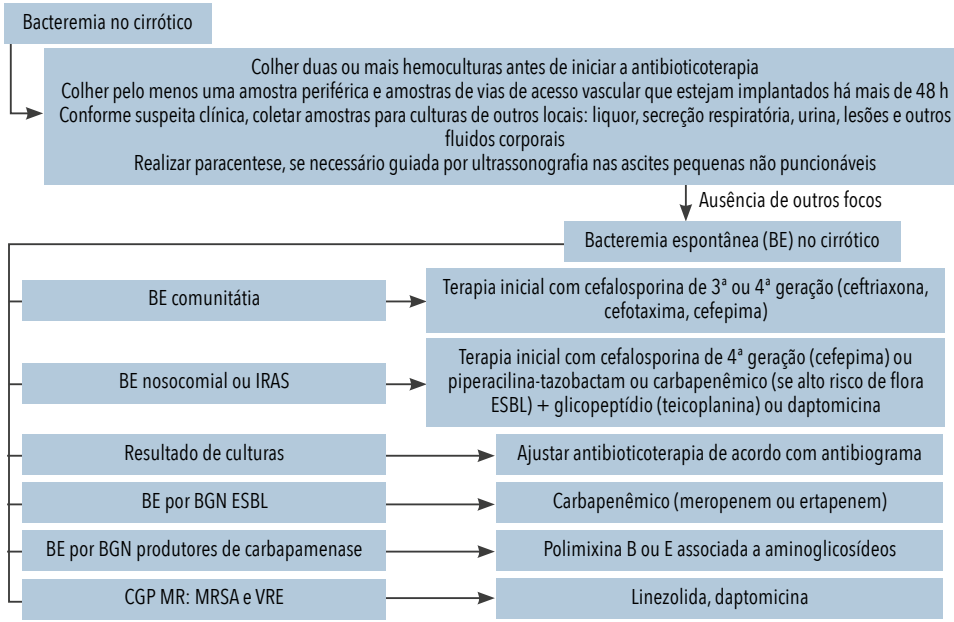


Figura 2. Abordagem e tratamento da bacteremia espontânea do cirrótico.

IRAS: infecção relacionada à assistência à saúde; BGN: bactérias Gram-negativas; ESBL: betalactamase de espectro estendido; CGP MR: cocos Gram-positivos multirresistentes; MRSA: *Staphylococcus* resistente à oxacilina; VRE: enterococos resistentes à vancomicina.

Bibliografia

1. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. Gastroenterology 2010; 139:1246-56.

2. Bomnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:727-38.

3. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. Journal Hepatol 2012; 56:S1-S12.

4. Munita SJM, Araos BR, Perez GJ, Alvarez VA, Canals CM, Conteras BJ et al. Bacteremia in patients with liver cirrhosis. Rev Chilena Infectol 2011; 28:35-9.

MÓDULO IV
Complicações da Cirrose Hepática IV

COEDITORES:

Carlos Eduardo Brandão Mello

Edison Roberto Parise

Maria Lucia Gomes Ferraz

CAPÍTULO 20

ABORDAGEM DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Esther Buzaglo Dantas-Corrêa
Andrea Ribeiro Cavalcanti
Mario Reis Alvares-da-Silva

Encefalopatia hepática (EH) compreende um espectro de anormalidades neurológicas e neuropsiquiátricas que ocorre em pacientes portadores de disfunção hepática grave, aguda ou crônica e, raramente, em pacientes portadores de *shunts* portossistêmicos na ausência de doença hepática (Figura 1). É um distúrbio metabólico multifatorial associado à falha na detoxificação de metabólitos, principalmente a amônia, provenientes do intestino, atribuídos à presença de insuficiência hepática e de *shunts* portossistêmicos. A intensidade da EH (Tabelas 1 e 2) varia da forma clinicamente inaparente ou "encoberta" (*covert*), que engloba as formas conhecidas como mínima e leve (West-Haven grau I), até a forma aparente, clinicamente evidente (West-Haven graus II, III e IV) ou *overt,* conforme o sistema *spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis* (SONIC).

Para o diagnóstico da EH, é indispensável a presença de insuficiência hepática aguda ou crônica. A avaliação do estado mental e o exame neurológico são utilizados para o diagnóstico e determinação da gravidade, conforme a classificação de West-Haven (Tabela 1). Recentemente foi proposta nomenclatura englobando o tipo da EH, sua intensidade, frequência de acometimento, presença e tipo de fator precipitante (Tabela 2).

A abordagem terapêutica depende do grau de comprometimento do nível de consciência, mas sempre inclui tratamento de suporte, exclusão de outras causas de comprometimento

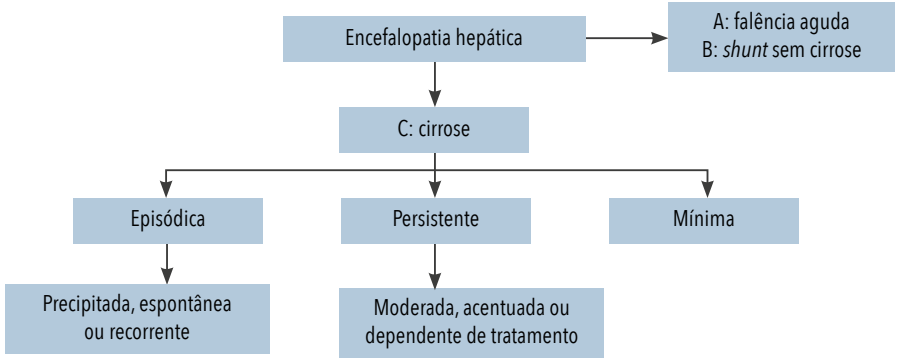


Figura 1. Nomenclatura da encefalopatia hepática.

Tabela 1 Classificação de encefalopatia hepática de West-Haven

Grau	Consciência	Comportamento; exame físico/neurológico
0	Normal	Normal; sem testes psicométricos alterados, encefalopatia mínima (EM)
I		Confusão leve; ansiedade; euforia; apraxia, asterixe leve
II	Letargia	Desorientação no tempo; comportamento inapropriado; disartria; asterixe evidente
III	Sonolência	Desorientação grosseira; agressividade; comportamento bizarro; rigidez muscular, clônus; hiper-reflexia; sinal de Babinski bilateral
IV	Coma	Coma; rigidez, postura de descerebração

do nível de consciência (Tabela 3), identificação e tratamento dos fatores precipitantes (Tabela 4), tratamento específico para EH e avaliação de elegibilidade para transplante de fígado (ver Capítulo 28) (Figuras 2 a 4).

Embora a recuperação do nível de consciência ocorra em até 60% dos pacientes apenas com o tratamento da causa desencadeante, medidas para o tratamento da EH devem ser iniciadas em paralelo, reavaliando o paciente a cada 6 a 24 horas. Dissacarídeos não absorvíveis: lactulose ou lactitol são os agentes de primeira escolha. Devem ser introduzidos na admissão, juntamente com antibióticos, como a rifaximina (não disponível no Brasil) e o metronidazol. A L-ornitina L-aspartato (LOLA) por via intravenosa pode ser usada como uma alternativa ou como agente adicional para tratar

Tabela 2 Classificação da atual da encefalopatia hepática remomendada pela AASLD/EASL

Tipo	Grau		Tempo de evolução	Fator precipitante
A	Encefalopatia mínima	"Encoberta" (*covert*)	Episódica	Espontânea
	I			
B	II	Evidente (*overt*)	Recorrente	
	III			Citar fator específico
C	IV		Persistente	

A = *acute*; B = *bypass* ou *shunt*; C = *cirrhosis* (ver Figura 2).

Obs.: paciente com encefalopatia deve ser caracterizado por um dos componentes de cada uma das quatro colunas. Por exemplo: EH tipo C (cirrose), grau III, recorrente, precipitada por infecção urinária. A descrição do quadro neurológico pode ser suplementada por classificações específicas (escala de coma de Glasgow ou testes psicométricos).

Tabela 3 Diagnóstico diferencial da encefalopatia hepática

Encefalopatias metabólicas	Hipoglicemia, uremia, hipóxia/ hipercapnia, hiponatremia, coma hiperosmolar/ cetoacidose, sepse
Encefalopatias tóxicas	Drogas psicotrópicas; metais pesados, salicilatos; intoxicação aguda pelo álcool; síndrome de abstinência pelo álcool; encefalopatia de Wernicke
Lesões intracranianas	Hematoma subdural/intracerebral; hemorragia subaracnoide, meningite, encefalite, tumores cerebrais, abscessos cerebrais
Estado de mal não convulsivo	

Tabela 4 Causas desencadeantes e investigação inicial recomendada

Causas desencadeantes	Investigação inicial
Infecções (PBE, ITU, pneumonia, celulite), sepse	Hemograma, plaquetas, TAP, bilirrubinas, ureia, creatinina, sódio, potássio, glicemia, avaliação do sedimento urinário, citologia total e diferencial do LA, radiografia de tórax, urocultura, cultura do LA, hemoculturas
Hemorragia digestiva	Hemograma, endoscopia digestiva alta
Insuficiência renal, alcalose, hiponatremia, hipocalemia	Ureia, creatinina, sódio, potássio parcial de urina, gasometria venosa
Hepatite alcoólica, carcinoma hepatocelular, *shunt* espontâneo, TIPS	Enzimas hepáticas, ecografia abdominal com Doppler

PBE: peritonite bacteriana espontânea; ITU: infecção do trato urinário; TAP: tempo de protrombina ativada; LA: líquido ascítico; TIPS: *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular.

pacientes não responsivos à terapia convencional. Deve-se realizar profilaxia secundária de EH após o primeiro episódio de encefalopatia evidente com lactulose ou lactitol e/ou rifaximina (não disponível no Brasil).

A ausência de resposta em até 72 horas deve fazer suspeitar de outra causa de encefalopatia (ver Tabela 3) ou tratamento insuficiente ou inadequado das causas desencadeantes. Reavaliação neurológica e realização de tomografia computadorizada ou ressonância de crânio, além de punção liquórica, devem ser consideradas para afastar outras causas de encefalopatia. Foco séptico persistente, colaterais portos-

sitêmicas espontâneas ou ingestão de drogas depressoras do sistema nervoso central (SNC) e evolução natural da doença, incluindo desenvolvimento de hepatocarcinoma, devem ser afastados como causas de não resposta ao tratamento.

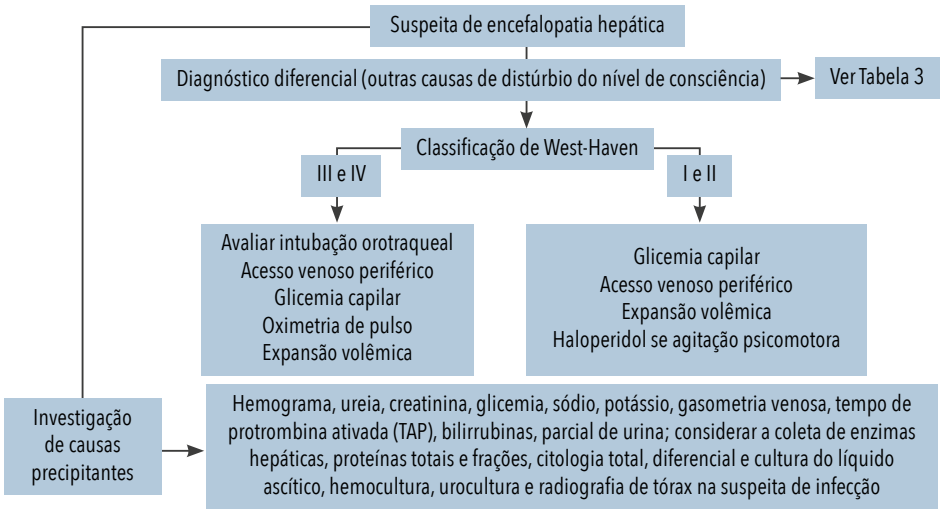


Figura 2. Abordagem inicial da encefalopatia hepática.

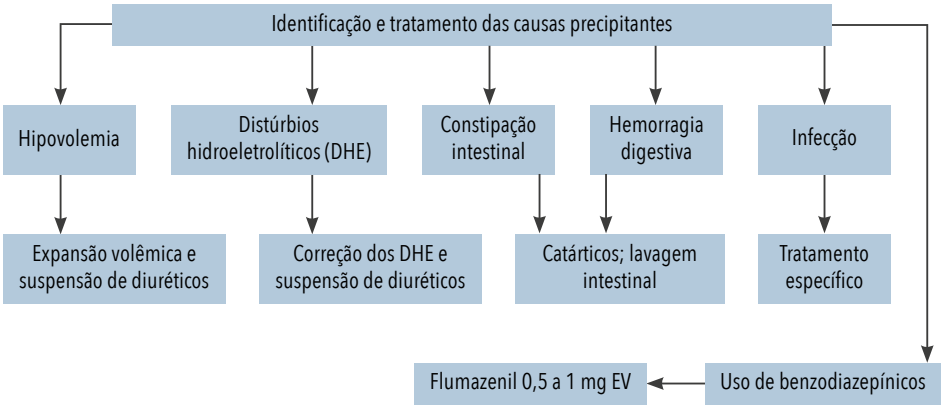


Figura 3. Identificação e tratamento das causas precipitantes da encefalopatia hepática.
EV: endovenoso.

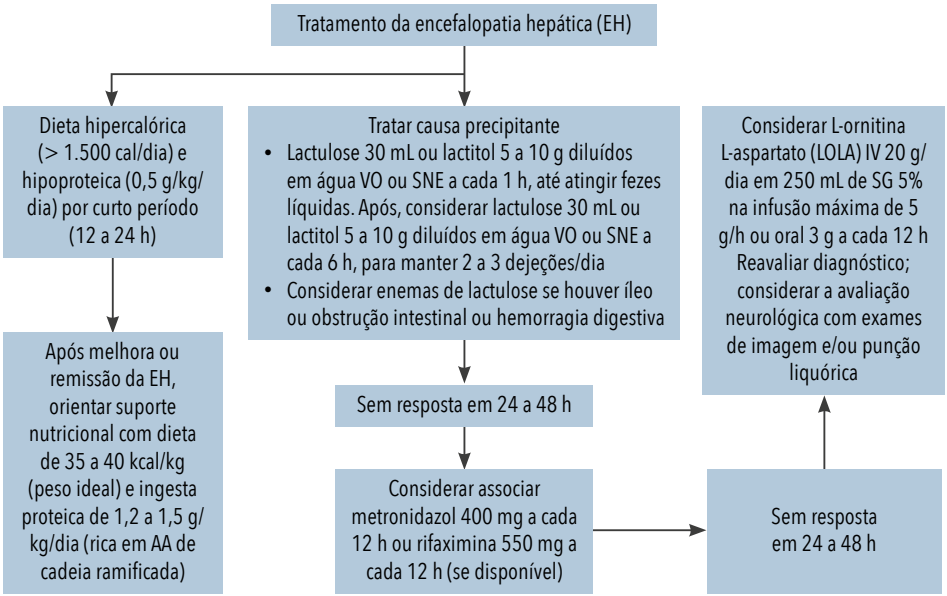


Figura 4. Tratamento da encefalopatia hepática.

VO: via oral; SNE: sonda nasoenteral; AA: aminoácidos; IV: intravenoso; SG: soro glicosado.

Bibliografia

1. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, Morgan MY; International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy – an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33(7):739-47.

2. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology 2014 Aug; 60(2):715-35.

CAPÍTULO 21

DIAGNÓSTICO DAS COMPLICAÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS DO CIRRÓTICO

Ana de Lourdes Candolo Martinelli
Fernanda Fernandes Souza
José Eymard de Medeiros Filho
Andreza Corrêa Teixeira

Doença hepática crônica e hipertensão portal (HP) são comumente relacionadas a manifestações cardiovasculares, notadamente em pacientes com doença hepática avançada. Alterações hemodinâmicas esplâncnicas e sistêmicas decorrentes da HP podem levar à remodelação da microcirculação pulmonar responsável pelo desenvolvimento de hipertensão portopulmonar (HPoP), síndrome hepatopulmonar (SHP) e insuficiência cardíaca decorrente da cardiomiopatia do cirrótico (CMC).

A HP é resultante do aumento da resistência ao fluxo sanguíneo portal associado ao aumento do fluxo portal por vasodilatação esplâncnica (ver Capítulo 1). A progressão da doença induz à disfunção circulatória do cirrótico, que é caracterizada por redução progressiva da resistência vascular sistêmica por vasodilatação esplâncnica e periférica associada a manifestações da circulação hiperdinâmica induzida por aumento compensatório do débito cardíaco e do volume plasmático e redução da pressão arterial sistêmica. Estas alterações levam à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona com retenção de sódio e água, à ativação do sistema nervoso simpático e à secreção não osmótica do hormônio antidiurético responsáveis pelo desenvolvimento de ascite, de edema de membros inferiores e de hiponatremia (ver Capítulo 1). Na presença de insuficiência cardíaca associada à CMC, o aumento do débito cardíaco é insuficiente para contrabalançar a disfunção circulatória, levando à disfunção orgânica renal, cerebral e adrenal, contribuindo para o desenvolvimento de síndrome hepatorrenal (Figura 1).

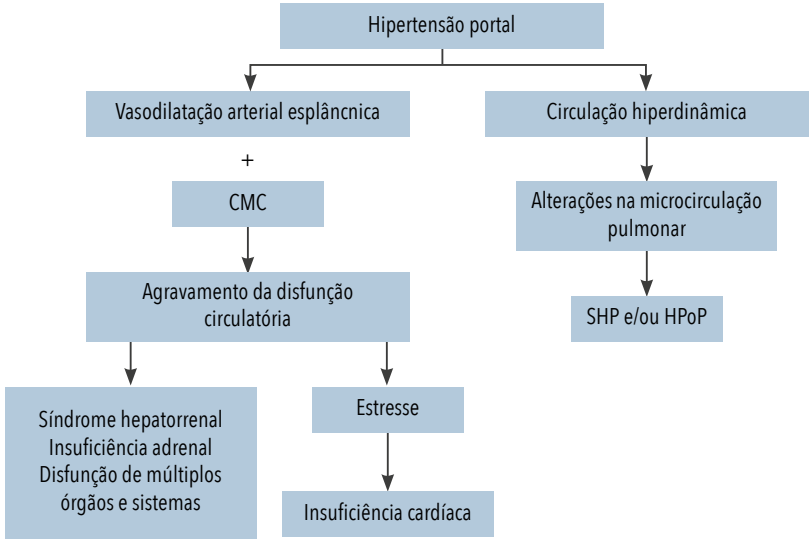


Figura 1. Alterações hemodinâmicas associadas ao desenvolvimento de cardiomiopatia do cirrótico (CMC), síndrome hepatopulmonar (SHP) e hipertensão portopulmonar (HPoP).

A vasodilatação esplâncnica e o aumento do tônus vascular intra-hepático na HP são consequentes ao desequilíbrio entre a síntese de mediadores vasodilatadores (principalmente óxido nítrico) e vasoconstritores (principalmente endotelina) nas circulações esplâncnica e intra-hepática, responsáveis também por alterações na microcirculação pulmonar.

A CMC é uma entidade complexa definida como a disfunção cardíaca crônica em pacientes com cirrose caracterizada por resposta contrátil ventricular reduzida ao estresse e/ou alteração no relaxamento diastólico miocárdico associado a alterações eletrofisiológicas, na ausência de outra doença cardíaca conhecida (Tabela 1). A CMC é habitualmente assintomática, sendo diagnosticada usualmente pela realização de ecocardiografia e eletrocardiograma (ECG) de rotina, se manifestando em situações de maior estresse, como sepse e choque séptico, cirurgias de *shunt* e transplante de fígado e inserção de *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular (TIPS).

Os potenciais mecanismos fisiopatológicos da CMC incluem: (1) alterações no teor de colesterol na membrana dos cardiomiócitos com alterações na fluidez; (2) diminuição da quantidade e disfunção de receptores beta-adrenérgicos, resultando em contratilidade miocárdica diminuída; (3) níveis elevados de catecolaminas circulantes por maior ativação do sistema nervoso simpático; (4) aumento da atividade de vias inibitórias, como canabinoides endógenos, óxido nítrico e monóxido de carbono.

A SHP é uma anormalidade na capacidade de difusão de gases na microcirculação pulmonar decorrente de vasodilatação excessiva dos capilares pulmonares e/ou da presença de *shunts* arteriovenosos. Três são os mecanismos responsáveis por esta dificuldade de troca gasosa: (1) limitação da difusão de oxigênio, pelo

Tabela 1 Critérios diagnósticos da cardiomiopatia do cirrótico (CMC)

Disfunção sistólica (no mínimo um dos requisitos)	Débil aumento do débito cardíaco com exercício, infusão de volume ou estímulo farmacológico Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (repouso) < 55%
Disfunção diastólica (no mínimo um dos requisitos)	E/A *ratio* (corrigida pela idade) < 1 Tempo de desaceleração prolongada (200 ms) Tempo de relaxamento isovolumétrico prolongado (> 80 ms)
Critérios adicionais	
Anormalidades eletrofisiológicas	Resposta cronotrópica ao estresse anormal Dissincronia/desacoplamento eletromecânico Intervalo QTc prolongado
Átrio esquerdo dilatado	Massa miocárdica aumentada Pró-BNP e BNP aumentados Troponina I aumentada

Fonte: adaptada de Møller e Henriksen, 2010.

E/A *ratio*: proporção de enchimento diastólico/atrial; BNP: peptídio natriurético cerebral.

aumento do diâmetro capilar e da distância entre moléculas de hemoglobina e a membrana alvéolo-capilar, associada à redução do tempo de trânsito das hemácias no capilar pulmonar (circulação hiperdinâmica), com consequente menor tempo de contato; (2) distúrbio ventilação-perfusão, pelo hiperfluxo do leito capilar, notadamente nas áreas hipoventiladas, exacerbada pela hipoxemia que acentua a vasoconstrição; (3) *shunt* decorrente de comunicações arteriovenosas, que desviam o fluxo sanguíneo pulmonar do alvéolo.

Define-se o diagnóstico de SHP na presença de: (1) doença hepática habitualmente crônica; (2) oxigenação arterial anormal; (3) evidências de dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) (Quadro 1).

A HPoP é caracterizada pelo achado de hipertensão pulmonar associada à HP, sem outra causa identificada de hipertensão de artéria pulmonar (Quadro 2). É caracterizada pelo achado de arterialização dos capilares pulmonares com espessamento intimal e hipertrofia da musculatura lisa, trombose e lesões plexiformes. O diagnóstico de HPoP deve ser suspeitado na presença de ecocardiografia transtorácica mostrando elevação da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). Entretanto, considerando que o ecocardiograma superestima a PSAP na presença de função do ventrículo direito normal, e que historicamente muitos pacientes com PSAP elevada no ecocardiograma não preenchem critérios para diagnóstico de HPoP, sugere-se a investigação invasiva, com cateterismo de coração direito, nos casos de PSAP maior que 50 mmHg (Quadro 2). As principais características da SHP e HPoP estão resumidas na Tabela 2.

Outras complicações cardiopulmonares do cirrótico incluem hidrotórax hepático (ver Capítulo 9), infecção do trato respiratório (ver Capítulo 17) e insuficiência respiratória por ascite tensa (ver Capítulo 8).

Quadro 1 Critérios diagnósticos da síndrome hepatopulmonar (SHP)

Doença hepática (habitualmente crônica)
Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ($GAaO_2$) ≥ 15 mmHg com ou sem hipoxemia (PaO_2 em ar ambiente ≤ 80 mmHg) sem outra causa definida (Obs.: para maiores de 64 anos, valores de 20 e 70 mmHg, respectivamente, para $GAaO_2$ e PaO_2) (SHP leve: PaO_2 ≥ 80 mmHg; SHP moderada: PaO_2 ≥ 60 mmHg e < 80 mmHg; SHP grave: PaO_2 ≥ 50 mmHg e < 60 mmHg; SHP muito grave: PaO_2 < 50 mmHg)
Evidências de dilatações vasculares intrapulmonares (cintilografia pulmonar com macroagregado de albumina marcada com tecnécio com distribuição extrapulmonar > 6 a 7% [cérebro e rins] ou mais comumente, por ecocardiografia transtorácica – *shunt* direita-esquerda extracardíaco, após 3 a 5 ciclos)

PaO_2: pressão parcial de oxigênio

Quadro 2 Critérios diagnósticos ao cateterismo direito da hipertensão portopulmonar (HPoP)

Pressão de artéria pulmonar média > 25 mmHg em repouso e > 30 mmHg durante atividade física aferidas por cateterização de câmara cardíaca direita (HPoP leve: 25 a 34 mmHg; HPoP moderada: 35 a 44 mmHg e HPoP grave ≥ 45 mmHg)
Resistência pulmonar aumentada > 240 dynas/segundo/cm^3
Pressão diastólica final de ventrículo esquerdo < 15 mmHg

Tabela 2 Comparação das características clínicas e laboratoriais da SHP e HPoP

Características clínicas e laboratoriais	Síndrome hepatopulmonar	Hipertensão portopulmonar
Prevalência em cirróticos	10 a 33%	5 a 10%
Hipertensão portal	Usualmente presente	Sempre presente
Alteração vascular pulmonar	Vasodilatação e angiogênese em região alveolar	Arterialização dos capilares pulmonares com espessamento intimal e hipertrofia da musculatura lisa
Hipoxemia	Sempre presente	Algumas vezes presente
Achados na ecocardiografia	*Shunt* direita-esquerda extracardíaco após 3 a 5 ciclos, após injeção de microbolhas	Pressão sistólica da artéria pulmonar elevada
Indicação de transplante de fígado	Indicado. Situação especial com exceção de MELD para aqueles com hipoxemia grave ($PaO_2 < 60$ mmHg)	Contraindicado se hipertensão grave
Melhora com transplante de fígado	Na maioria dos casos	Variável

PaO_2: pressão parcial de oxigênio.

Bibliografia

1. Fritz JS, Fallon MB, Kawut SM. Pulmonary vascular complications of liver disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187:133-43.

2. Goldberg DS, Fallon MB. The art and science of diagnosing and treating lung and heart disease secondary to liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13(12):2118-27.

3. Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 213-9.

4. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. Lancet 2004; 363:1461-8.

5. Houlihan DD, Holt A, Elliot C, Ferguson JW. Liver transplantation for the pulmonary disorders of portal hypertension. Alim Pharm Ther 2013; 37:183-94.

6. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. Semi Respir Crit Care Med 2012; 33:17-25.

7. Møller S, Bendtsen F. Complications of cirrhosis. A 50 years flashback. Scand J Gastroenterol. 2015; 50(6):763-80.

8. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatology 2010; 53:179-90.

9. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). Eur Respir J. 2004; 24(5):861-80.

10. Zardi EM, Zardi DM, Chin D, Sonnino C, Dobrina A, Abbate A. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. J Cardiol 2016; 67:125-30.

CAPÍTULO 22

ABORDAGEM E TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PORTOPULMONAR

Mario Kondo
Carolina Frade Magalhães Girardin Pimentel Mota
Dirk Schreen

A prevalência da hipertensão portopulmonar (HPoP) (ver Capítulo 21) no paciente com doença hepática crônica varia entre 2 e 5%, com casuísticas relatando até 8,5%. Está diretamente associada à presença de hipertensão portal (HP), mas a gravidade não se relaciona com o grau ou a etiologia da HP, que pode ser cirrótica ou não cirrótica, incluindo etiologia esquistossomótica. Não há fatores predisponentes para a síndrome, mas é descrito a maior prevalência em mulheres e pacientes com doenças hepáticas autoimunes. As manifestações clínicas são muito inespecíficas e é necessário alto índice de suspeição para seu diagnóstico (Tabela 1 e Figura 1).

Tabela 1 Manifestações clínicas da hipertensão portopulmonar (HPoP)

Sintomas	Sinais	Exames
Assintomáticos (frequente)	Turgência jugular	Gasometria – raramente aumento da $GAaO_2$
Dispneia (mais comum)	Ausculta de P2 hiperfonética	Testes de função pulmonar (difusão de CO_2): normal
Dor torácica	Sopro de regurgitação tricúspide	Radiografia de tórax – normal, proeminência do tronco da artéria pulmonar ou cardiomegalia
Síncope	Anasarca	

$GAaO_2$: gradiente alvéolo-arterial de oxigênio; CO_2: dióxido de carbono.

O método propedêutico de rastreamento indicado é o ecocardiograma transtorácico (ECOtt) que, quando apresenta medida de pressão sistólica estimada de artéria pulmonar (PSAP) maior que 50 mmHg, sugere a presença de HPoP e indica a realização de cateterismo direito para diagnóstico de HPoP (Tabela 3 do Capítulo 21). Apenas com as medidas diretas é que se torna possível diagnosticar as alterações de pressão e fluxo, podendo-se até diferenciar a HPoP de outras causas de hipertensão arterial pulmonar (Tabela 2).

Na maior série publicada (n = 174), a REVAL registry, observou-se sobrevida sem tratamento, com vasodilatadores e pós-transplante de, respectivamente, 15, 45 e 67%. O tratamento é baseado principalmente em diuréticos e vasodilatadores pulmonares orais e endovenosos (Tabelas 3 e 4), embora seu uso aparentemen-

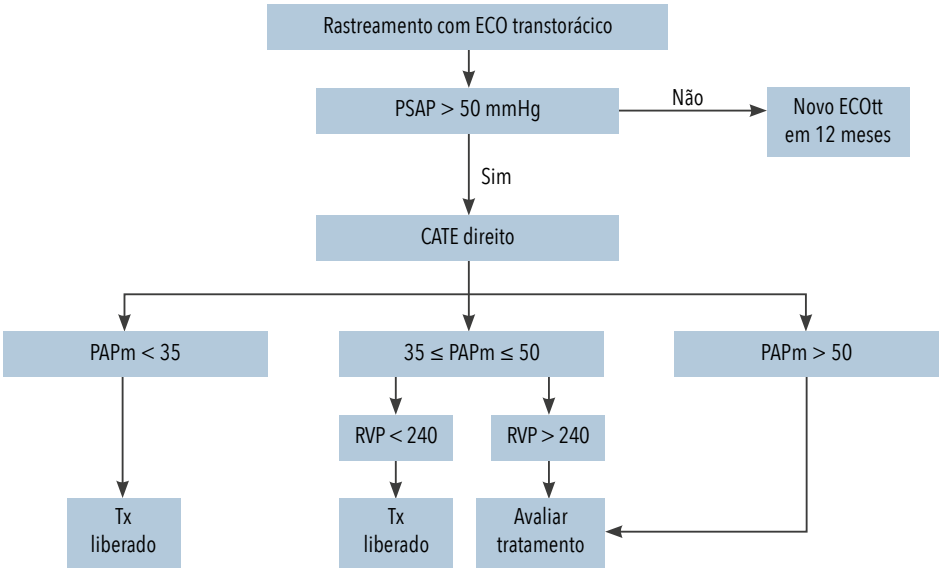


Figura 1. Abordagem da hipertensão portopulmonar.

ECOtt: ecocardiograma transtorácico; CATE: cateterismo cardíaco; PSAP: pressão sistólica em artéria pulmonar; PAPm: pressão arterial pulmonar média; RVP: resistência vascular pulmonar; Tx: transplante.

Tabela 2 Medidas de cateterismo direito e diferenciação entre perfis hemodinâmicos de hipertensão portopulmonar (HPoP)

	PAPm (9 a 18 mmHg)	RVP (> 250 dynas.s.cm^{-5})	PAoP (6 a 12 mmHg)	DC (4 a 8 L/min)
HPoP	Elevado	Elevado	Normal	Elevado*
Estado hiperdinâmico	Elevado	Normal	Normal/elevado	Elevado
Sobrecarga de volume	Elevado	Normal	Elevado	Elevado

PAPm: pressão arterial pulmonar média; RVP: resistência vascular pulmonar; PAoP: pressão encunhada de artéria pulmonar; DC: débito cardíaco.

Nota: 1 mmHg/min/L (*wood unit*) = 80 dynas.seg.cm^{-5}. *Com o tempo ocorre aumento da RVP e o DC tende a cair.

te não evite o remodelamento arterial na maioria dos casos. O objetivo final é a melhora da hemodinâmica pulmonar, além de promover a elegibilidade dos pacientes para o transplante hepático, podendo ser esta uma solução curativa para alguns desses doentes. A presença de HPoP moderada a grave (PAPm > 35 mmHg e RVP > 240 dyn) associa-se à alta mortalidade pós-transplante hepático, devendo-se tratar a hipertensão arterial pulmonar antes do transplante. Certo número de pacientes pode necessitar manter o uso de vasodilatadores no pós-transplante, e a HPoP *de novo* já foi observada em alguns casos, ainda sem mecanismo compreendido. Critérios de priorização em fila de transplante já existem em alguns lugares no mundo, mas ainda estão em discussão no Brasil.

Tabela 3 Drogas utilizadas no tratamento da hipertensão portopulmonar

	Inibidores da fosfodiesterase		Antagonistas do receptor da endotelina		Prostaciclinas				Estimulador da guanilato ciclase solúvel
Mecanismo	Aumentam a disponibilidade de óxido nítrico		Bloqueiam os receptores de endotelina (ET_A e ET_B), promovendo vasodilatação		Potentes vasodilatadores pulmonares				Promove vasodilatação pulmonar pela maior liberação de cGMP após estímulo do ON na sGC
Droga	Tadafanil	Sildenafil	Ambrisentam	Bosentam	Epoprostenol	Iloprost	Treprostinil	Treprostinil	Riociguate
Dose	40 mg	20 mg	5 a 10 mg	63,5 a 125 mg	0,5 a 100 mg/kg/min	2,5 a 5 mcg	9 a 12 inalações	0,5 a 100 mg/kg/min	0,5 a 1 mg até no máximo 2,5 mg
Posologia	Diária	3x/dia	Diária	2x/dia	Infusão contínua	A cada 2 horas	4x/dia	Infusão contínua	3x/dia
Meia-vida	17,5 h	3 a 5 h	15 h	5,4 h	3 a 5 min	20 a 30 min	3 a 4 h	3 a 4 h	7 a 12 h
Via	Oral	Oral	Oral	Oral	EV e IN	IN	IN	EV ou SC	Oral

cGMP: monofosfato de guanosina cíclico, ON: óxido nítrico, sGC: enzima guanilato ciclase solúvel, EV: endovenoso, IN: inalatório, SC: subcutâneo.

Tabela 4 Efeitos colaterais das drogas utilizadas

Droga	Tadafanil	Sildenafil	Ambrisentam	Bosentam	Epoprostenol
Efeitos adversos	Cefaleia, mialgia, dor lombar, *flush*, dispepsia, diarreia, náuseas, dor em extremidades	Cefaleia, mialgia, dor lombar, *flush*, dispepsia e diarreia	Edema periférico, cefaleia, vertigem e congestão nasal	Edema periférico, cefaleia, vertigem, tosse, síncope e alterações de função hepática	Cefaleia, *flush*, dor na mandíbula, ansiedade, diarreia, sintomas *flu-like*, náuseas e vômitos

Droga	Iloprost	Treprostinil IN	Treprostinil EV	Riociguate
Efeitos adversos	Cefaleia, *flush*, sintomas *flu--like*, náuseas, vômitos, espasmos mandibulares, tosse, dor na língua, síncope	Tosse, cefaleia, dor faringolaríngea, faringite/ amigdalite, náuseas, *flush* e síncope	Cefaleia, diarreia, náuseas, dor na mandíbula, sintomas *flu-like*. Se SC, dor no local da aplicação, sangramento e sinais inflamatórios locais	Cefaleia, vertigem, náuseas, diarreia, vômitos, hipotensão, palpitação, edema, anemia

Bibliografia

1. Bozbas SS, Bozbas H. Portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. World J Gastroenterol 2016; 22:2024-9.

2. Fussner KA, Krowka MJ. Current approach to the diagnosis and manegement of portopulmonary hypertension. Curr Gastroenterol Res 2016; 18:29.

3. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. Semin Respir Crit Care Med 2012; 33:17-25.

4. Safdar Z, Bartolome S, Sussman N. Portopulmonary hypertension: an update. Liver Transplantation 2012; 18:881-91.

CAPÍTULO 23

ABORDAGEM E TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATOPULMONAR

Alex Vianey Callado França
Rodrigo Sebba Aires

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é definida por uma tríade clínica envolvendo doença hepática e/ou hipertensão portal, defeito da oxigenação arterial e dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) (ver Tabela 2 do Capítulo 21). Outras disfunções cardiopulmonares, como hidrotórax hepático (ver Capítulo 9) e doença pulmonar obstrutiva crônica, apesar de não excluírem o diagnóstico da síndrome, devem ser afastadas, mas é importante ressaltar que elas podem estar presentes em 20 a 30% dos pacientes com SHP. A depender dos critérios diagnósticos, a prevalência da SHP em pacientes com doença hepática pode variar de 5 a 32%. A etiologia da doença hepática, o grau de disfunção hepática e de hipertensão portal (HP) parecem não estar correlacionados com a prevalência e a gravidade da SHP. No Brasil, a esquistossomose mansônica hepatoesplênica (EHE) pode estar associada à presença de SHP ou de DVIP sem

SHP. Apesar de poder ocorrer em crianças e em doença hepática aguda, a maioria dos portadores de SHP apresenta doença hepática crônica com HP.

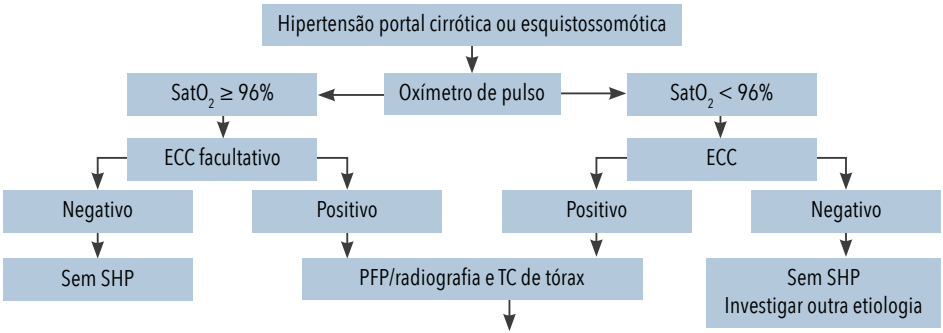
A SHP geralmente é assintomática. Quando presentes, os sintomas mais frequentes são dispneia, platipneia e ortodeoxia (acentuação da dispneia e da hipoxemia na posição ereta, melhorando ao deitar), cianose e hipocratismo digital. A oximetria de pulso deve ser utilizada no rastreamento de SHP em todo paciente com doença crônica do fígado e HP. Presença de saturação de $O_2 < 96\%$ se correlaciona com achado de SHP com hipoxemia ($PaO_2 < 70$ mmHg) com sensibilidade de 100% e especificidade de 88%. Na presença de sintomas, deve-se realizar gasometria arterial para mensuração do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ($GAaO_2$) e ecocardiografia com contraste (ECC) ou cintilografia pulmonar com macroagregado de albumina marcada com tecnécio (^{99m}TcMAA) para detecção de DVIP. A ECC é o método mais prático, de fácil realização e baixo custo. A cintilografia é um método quantitativo e sugere-se sua utilização em casos de dúvida diagnóstica e no diagnóstico diferencial de doença pulmonar associada. ECC transesofágica e arteriografia pulmonar também podem ser utilizadas em caso de suspeita de *shunt* intracardíaco ou comunicações arteriovenosas intrapulmonares, respectivamente.

Pacientes com $PaO_2 < 50$ mmHg devem ser submetidos à gasometria arterial após suplementação de O_2 a 100%. Caso $PaO_2 < 300$ mmHg após suplementação, considerar a realização de arteriografia para afastar SHP tipo II (comunicações arteriovenosas).

Estudos avaliando a história natural da doença revelam diminuição acentuada da sobrevida dos cirróticos com SHP. As causas de morte destes pacientes são multifatoriais e, frequentemente,

associadas às complicações da doença hepática e, raramente, à insuficiência respiratória hipoxêmica. O único tratamento que proporciona melhora da oxigenação arterial, das DVIP e da sobrevida dos pacientes é o transplante de fígado. A indicação do transplante de fígado para portadores de SHP com $PaO_2 < 60$ mmHg no Brasil se beneficia de situação especial com priorização para equivalência de 20 pontos na escala MELD. Os resultados de sobrevida pós-transplante (cerca de 75% em 5 anos) são semelhantes aos encontrados em pacientes sem SHP. A melhora da hipoxemia pode levar mais de 1 ano. O sucesso do transplante está na dependência do grau de hipoxemia e do grau de *shunt* existente. $PaO_2 <$ 50 mmHg e ^{99m}TcMAA ≥ 20% são preditores de aumento da mortalidade pós-transplante. Por isso deve-se indicar o procedimento antes de se atingir tais parâmetros.

Nenhuma outra terapia médica utilizada mostrou-se eficaz em aumentar a sobrevida destes pacientes. A suplementação de oxigênio comprovadamente melhora os parâmetros gasométricos de oxigenação arterial. Baseado na premissa de que a hipoxemia crônica pode contribuir para o aumento da mortalidade de pacientes com SHP, a suplementação de O_2 deve ser considerada quando $PaO_2 < 60$ mmHg. A suplementação com oxigênio deve ser realizada com fluxo inicial baixo de O_2 (2 a 4 L/min), por cateter nasal. Entre os medicamentos utilizados no tratamento da SHP, nenhum se mostrou consistentemente eficaz no controle da doença, incluindo os análogos da somatostatina, os inibidores da produção de óxido nítrico (L-NAME e azul de metileno), bismesilato de almitrina, indometacina, bloqueadores estrogênicos, inibidores das prostaglandinas e ácido acetilsalicílico (Figura 1). O alho (*Allium sativum*) em cápsulas demonstrou possível efeito benéfico no tratamento da SHP, ainda não confirmado.



(continua)

Figura 1. Abordagem e conduta na síndrome hepatopulmonar.

$SatO_2$: saturação arterial de oxigênio; ECC: ecocardiografia com contraste; PFP: prova de função pulmonar; TC: tomografia computadorizada; SHP: síndrome hepatopulmonar.

(continuação)

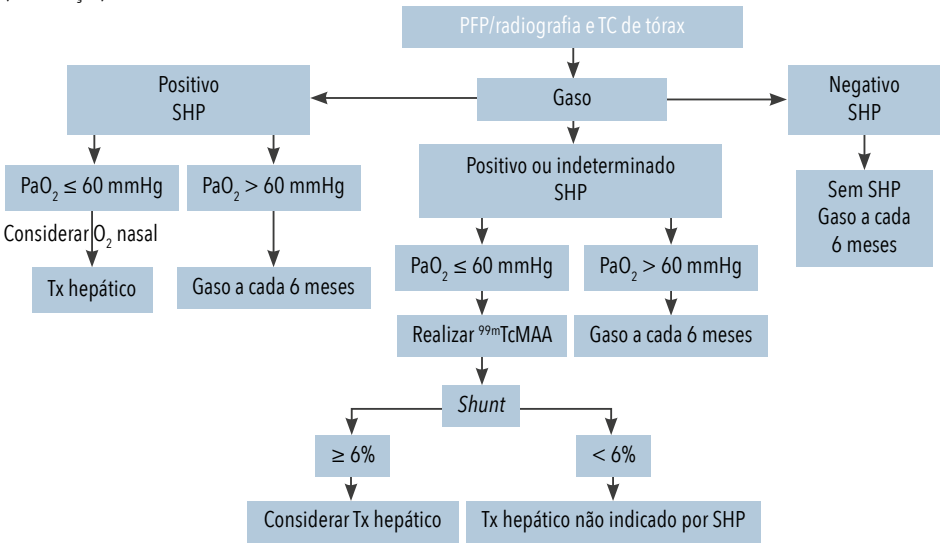


Figura 1. Abordagem e conduta na síndrome hepatopulmonar.

PFP: prova de função pulmonar; TC: tomografia computadorizada. SHP: síndrome hepatopulmonar; Gaso: gasometria arterial; PaO_2: pressão parcial de oxigênio; Tx: transplante; ^{99m}TcMAA: cintilografia pulmonar com macroagregado de albumina marcada com tecnécio.
Fonte: adaptada de Machicao e Fallon, 2012.

Bibliografia

1. Machicao VI, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. Semin Respir Crit Care Med 2012; 33:11-6.

2. Porres-Aguillar M, Altamirano JT, Torre-Delgadillo A, Charlton MR, Duarte-Rojo A. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. Eur Resp Rev 2012; 21:223-33.

3. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome – a liver-induced lung vascular disorder. N Engl J Med 2008; 358:2378-87.

4. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. Hepatology 2005; 41:1122-9.

5. Iv Y, Fan D. Hepatopulmonary syndrome. Dig Dis Sci 2015; 60(7):1914-23.

CAPÍTULO 24

ABORDAGEM E TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA NO CIRRÓTICO

Cláudio G. de Figueiredo-Mendes
Fernando Bacal

Apesar de as primeiras referências a alterações circulatórias no cirrótico serem da década de 1950, somente nas últimas décadas estudos têm mostrado a importância da disfunção cardíaca em pacientes cirróticos caracterizada por resposta contrátil anormal ao estresse e/ou disfunção diastólica com alterações eletrofisiológicas na ausência de doença primária do coração. O aumento da atividade do sistema nervoso simpático, própria do estado hiperdinâmico do paciente cirrótico, determina altos níveis de noradrenalina circulante, o que pode causar dano miocárdico direto e desempenhar papel fundamental na gênese da cardiomiopatia cirrótica (CMC) (ver Capítulo 21).

A anomalia elétrica típica desta doença é o aumento no intervalo QT, que indica retardo na repolarização ventricular e maior risco

de ocorrência das arritmias ventriculares, com consequente morte súbita. O ecocardiograma convencional identifica com boa acurácia diagnóstica as alterações morfológicas e funcionais que ocorrem nos pacientes com CMC. Há poucos dados disponíveis na literatura com relação à prevalência desta doença, assim como quanto à sua importância clínica e prognóstica na história natural da cirrose.

O diagnóstico da CMC se baseia na presença de alterações eletrocardiográficas e disfunção sistólica e/ou diastólica (Tabela 1 do Capítulo 21). A presença de fatores de risco para doença vascular aterosclerótica, particularmente naqueles pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, deve suscitar a possibilidade de doença coronariana (DC), que deve ser rastreada adequadamente em todo candidato a transplante de fígado (Figura 1).

Não existe terapia específica, devendo-se adotar o tratamento convencional para insuficiência cardíaca congestiva (ICC), incluindo repouso, oxigênio, restrição de água e sódio e diuréticos. O uso de vasodilatadores pode piorar a vasodilatação sistêmica. Apesar do benefício na ICC do emprego dos antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona, é importante ressaltar a baixa tolerância nos pacientes com cirrose avançada Child-Pugh B ou C, principalmente nos pacientes com ascite (ver Capítulo 8). A resposta aos glicosídeos cardíacos é usualmente ruim. Os betabloqueadores reduzem o intervalo QT e podem melhorar a circulação hiperdinâmica, mas também podem exibir efeitos adversos importantes nos pacientes com ascite refratária (ver Capítulo 8).

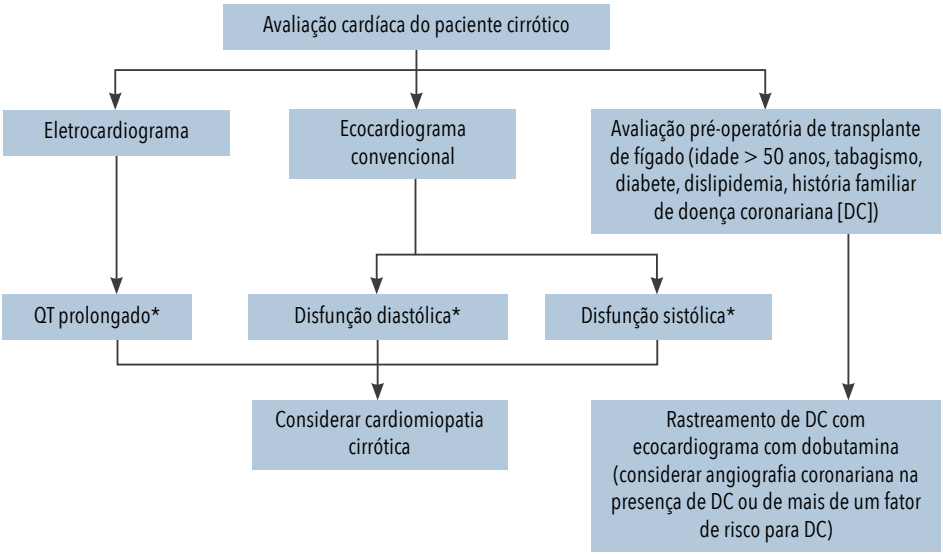


Figura 1. Avaliação cardíaca e investigação de cardiomiopatia no cirrótico.

*Ver Tabela 1 do Capítulo 21.

Bibliografia

1. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. J Hepatol 2013; 58(1):51-7.

2. Nazar A, Sitges M, Guevara M et al. Cardiomyopathy in patients with cirrhosis. Frequency, characteristics and relationship with circulatory dysfunction and prognosis. J Hepatol 2009; (Suppl 1):S85.

CAPÍTULO 25

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO NO PACIENTE COM CIRROSE E NO TRANSPLANTE DE FÍGADO

Alberto Queiroz Farias
Elbio Antonio D'Amico
Luciana Lofêgo Gonçalves
Ana Carla Franco

Os distúrbios da coagulação na cirrose (CH) são complexos e multifatoriais em decorrência da interação dinâmica entre fatores pró-coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticos. Essa interação pode resultar em qualquer das seguintes situações: (1) hipocoagulabilidade; (2) coagulação normal; (3) hipercoagulabilidade.

A produção dos fatores plasmáticos importantes para a geração de trombina (fatores II, V, VII, IX, X e XI) encontra-se reduzida na cirro-

se, com exceção do fator VIII, que é produzido por células endoteliais dos sinusoides hepáticos. Do mesmo modo, há redução dos níveis de fibrinogênio e das proteínas C e S (essas últimas são os anticoagulantes naturais). Grande parte dos pacientes com CH e ascite apresenta hiperfibrinólise. A diminuição do número de plaquetas na CH está relacionada ao hiperesplenismo e à redução da síntese hepática de trombopoetina. A trombocitopenia poderia também ser decorrente da ação de autoanticorpos e de coagulação intravascular disseminada de baixo grau.

As propriedades de adesividade e agregação das plaquetas podem se manter preservadas na cirrose à custa de mecanismo compensatório. Concentrações mais baixas da protease ADAMTS-13 são encontradas na cirrose. Consequentemente, as formas multiméricas do fator de von Willebrand não são clivadas, favorecendo a preservação da função plaquetária. As plaquetas são essenciais para a geração de trombina. Valores de plaquetas menores que 56.000/mm^3 influenciam negativamente a geração normal de trombina. À medida que a função hepática deteriora-se na cirrose, ocorre redução tanto dos fatores plasmáticos pró-coagulantes como dos anticoagulantes naturais, bem como a diminuição da depuração de fatores ativados, levando ao reequilíbrio da coagulação. Condições sobrepostas, como infecções, insuficiência renal e hiperfibrinólise, interferem no tênue equilíbrio entre os fatores procoagulantes e anticoagulantes, favorecendo o surgimento de sangramento.

MONITORAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO

Tempo de protrombina (TP) e *International Normalized Ratio* (INR)

O tradicional TP avalia apenas 5% da geração de trombina na cirrose. Significa que representa um bom marcador de perda de função hepática, porém não avalia adequadamente o risco de sangramento, pois não corresponde ao total de trombina gerada. A INR não é um teste de coagulação propriamente dito, mas uma escala de valores para padronizar o resultado do TP de diferentes laboratórios. A INR foi proposta para pacientes que recebem terapia com anticoagulante oral, porém, passou a ser amplamente utilizada em diferentes cenários clínicos, sem se levar em consideração sua falta de validação.

Tempo de sangramento

Em relação às doenças hepáticas, demonstrou-se que o tempo de sangramento prolongado correlaciona-se com o risco cinco vezes maior de sangramento após biópsia hepática, porém esses achados não foram reproduzidos por outro estudo no qual a correção do tempo de sangramento não reduziu o risco de hemorragia, de modo que a utilidade da sua determinação rotineira permanece controversa.

Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

A determinação do TTPa serve para avaliar a via intrínseca da coagulação, prestando-se para a monitoração de pacientes sob terapia anticoagulante com heparina. Existe grande variabilidade dos resultados entre diferentes laboratórios. Assim como o TP, o TTPa também tem valor limitado em predizer sangramento em pacientes cirróticos.

Dosagem de fibrinogênio

É dosado indiretamente em plasma citratado por um método cujo princípio é a conversão do fibrinogênio em fibrina no plasma diluído por meio de excesso de trombina, calculando-se o fibrinogênio indiretamente por curva de calibração. A hemodiluição com coloides pode interferir no resultado do ensaio, produzindo resultados falsamente elevados.

Dosagem do fator V da coagulação

Por causa da meia-vida curta, em torno de 36 horas, tem sido utilizado sobretudo para avaliar a indicação de transplante hepático em pacientes com insuficiência hepática aguda grave (IHAG), de acordo com os critérios de Clichy (ver Capítulo 36).

Contagem de plaquetas

A contagem do número de plaquetas não apresenta relação linear com o risco de sangramento em pacientes com CH, principalmente quando os valores forem limítrofes ao valor de corte tradicional de 50.000/mm^3. Além disso, a contagem de plaquetas tem limitações, por não avaliar a capacidade de adesão ou agregação plaquetária.

Tromboelastografia e tromboelastometria

São testes computadorizados para avaliar as propriedades viscoelásticas do sangue total em condições que simulam o baixo fluxo pelos vasos. Por se tratar de teste rápido e global de coagulação, permite suplantar os inconvenientes dos testes convencionais, tendo se firmado, como o método mais usado para diagnóstico podendo guiar o tratamento de distúrbios complexos da coagulação.

Duas tecnologias estão disponíveis no mercado: tromboelastografia (TEG – Hemoscope Corporation, Estados Unidos) e tromboelastometria (ROTEM *rotational trombelastometry* – Pentapharm GmbH, Alemanha). Os dois métodos registram graficamente todas as etapas envolvidas na iniciação, na formação, na estabilização e na lise do coágulo e suas diferentes interações. Diferem na nomenclatura e valores de referência dos parâmetros, em consequência de peculiaridades técnicas e diferenças na composição das fórmulas com ativadores da coagulação (Tabela 1 e Figura 1).

Potencial de geração de trombina

É um teste promissor, que pode dar informações úteis para predizer ou tratar o paciente com sangramento. Entretanto, é realizado em plasma pobre ou rico em plaquetas, demanda tempo para preparar as amostras, não permite diagnósticos rápidos, sendo pouco prático para situações de emergência. Além disso, o teste não está ainda suficientemente padronizado. Há ampla variação de resultados em decorrência das variáveis pré-analíticas e os valores de referência não estão definidos para condições específicas. Deste modo, o teste não está ainda aprovado para uso clínico rotineiro.

Tabela 1 Parâmetros da tromboelastografia e da tromboelastometria

Parâmetro	Tromboelastografia (TEG)	Tromboelastometria (ROTEM)
Tempo de coagulação	R (*reaction time*) 4 a 8 minutos	CT (*clotting time*) 137 a 246 segundos (in-TEM) 42 a 74 segundos (ex-TEM)
Cinética do coágulo (2 a 20 mm de amplitude)	K (*kinetics*) 1 a 4 minutos	CFT (*clotting formation time*) 40 a 100 segundos (in-TEM) 46 a 148 segundos (ex-TEM)
Força do coágulo (ângulo entre R e K)	Alfa 47 a 74º	Alfa 71º a 82º (in-TEM) 63º a 81º (ex-TEM)
Amplitude	A	A
Força máxima	MA (*maximum amplitude*) 55 a 73 mm	MCF (*maximum clot firmness*) 52 a 72 mm (in-TEM) 49 a 71 mm (ex-TEM)
Lise (tempo determinado)	CL30, CL60 (*clotting lysis*)	LI30, LI60 (*lysis index*)

in-TEM: via intrínseca; ex-TEM: via extrínseca.

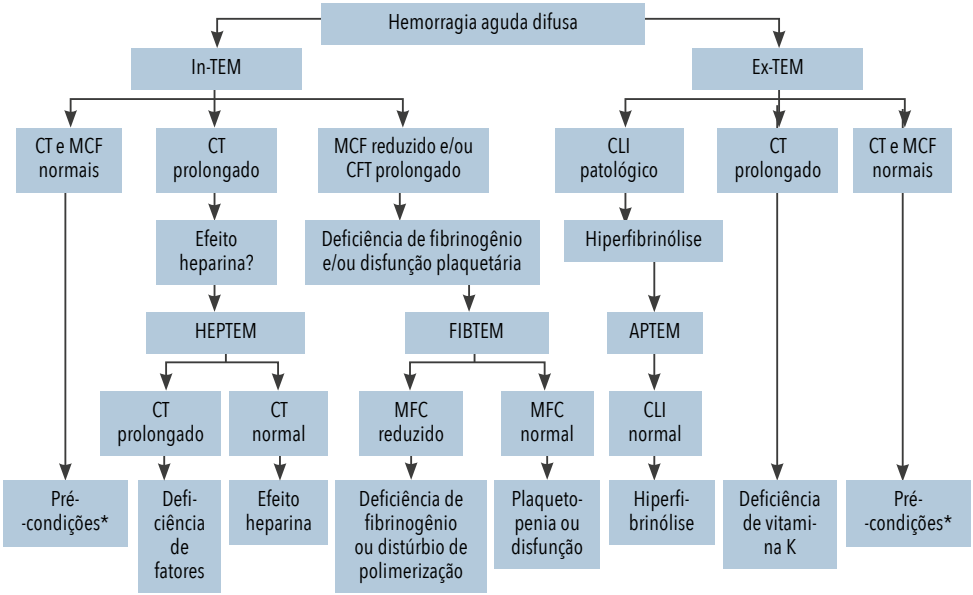


Figura 1. Algoritmo diagnóstico por tromboelastometria.

*Pré-condições: pH, hipotermia, cálcio ionizado, anemia.

in-TEM: via intrínseca; ex-TEM: via extrínseca; CT: *clotting time*; MCF: *maximum clot firmness*; CFT: *clotting formation time*; HEPTEM: ativador de contato + heparinase; FIBTEM: ativação do fator tecidual + antagonista da glicoproteína (GP) IIb/IIIa; APTEM: ativação do fator tecidual + fibrinólise (aprotinina).

Fonte: Lier et al., 2013; Gorlinger, 2006.

O tratamento profilático primário dos distúrbios de coagulação na CH geralmente não está indicado, exceto se houver risco iminente ou sangramento agudo. Nas situações de eventual sangramento de difícil controle ou com consequências graves, costuma-se indicar profilaxia. Uma dessas situações é o implante de cateter para controle de pressão intracraniana em pacientes com IHAG. A correção dos distúrbios da coagulação deve ser guiada preferencialmente por tromboelastografia ou tromboelastometria, no sentido de evitar o uso desnecessário de hemocomponentes e seus riscos associados.

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Restrição de volume

A hipovolemia controlada tem sido sugerida como método seguro para reduzir as perdas de sangue durante cirurgias hepáticas e transplantes. Consiste em restringir o uso de fluidos e hemocomponentes e não corrigir rotineiramente os distúrbios da coagulação com plasma fresco congelado. Embora esta estratégia possa reduzir as perdas sanguíneas, pode aumentar o risco de complicações, como insuficiência renal.

Correção da hipotermia e dos distúrbios eletrolíticos e acidobásicos

A estabilização dos fatores condicionantes da hemostasia é a primeira ação profilática e terapêutica. Isso inclui correção da temperatura corporal, do pH do sangue, dos níveis de cálcio ionizado e da anemia.

Plasma fresco congelado

Nos dias de hoje, ainda representa um recurso importante para a terapia dos distúrbios da coagulação. O plasma é fonte única dos fato-

res V, IX, fator de von Willebrand e da proteinase ADAMTS 13. A deficiência desses fatores ou transfusões maciças de hemocomponentes é a única indicação de transfundir plasma. Na visão dos especialistas em coagulação, seu uso é controverso. Os benefícios do uso são contraditórios na literatura. Em alguns estudos, a transfusão de plasma melhorou discretamente o tempo de protrombina, mas não a geração de trombina. Transfusões maciças de plasma podem resultar em anticoagulação por citrato e hipocalcemia.

Concentrado de plaquetas

A firmeza do coágulo é fortemente dependente da quantidade de plaquetas e dos níveis de fibrinogênio. Em casos de sangramento difuso, com diminuição da amplitude máxima à tromboelastografia ou à elastometria, indica-se transfusão de plaquetas. As plaquetas são armazenadas à temperatura ambiente nos bancos de sangue, fato que aumenta a probabilidade de contaminação bacteriana e infecções no paciente.

Fibrinogênio e crioprecipitado

A terapia de substituição com produtos contendo fibrinogênio (Haemocomplettan, CSL Behring ou crioprecipitado) tem sido recomendada para o tratamento ou a prevenção do sangramento em pacientes com afibrinogenemia ou hipofibrinogenemia adquirida (p. ex., cirrose) e em situações de risco (fibrinogênio menor que 100 mg/L).

Concentrado de complexo protrombínico (Beriplex, CSL Behring)

Representa fonte de fatores II, VII, IX, X, antitrombina e proteína C. Tem sido utilizado para evitar os inconvenientes de administrar gran-

des volumes de plasma para reposição dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. A maior preocupação com seu uso está relacionada ao aumento de fenômenos tromboembólicos.

Fator VII recombinante ativado (Novoseven, NovoNordisk)

Está atualmente aprovado para tratamento da hemofilia com anticorpos dirigidos contra o fator VIII ou IX, deficiência de fator VII ou trombastenia de Glanzmann. Entretanto, tem sido utilizado para controle de sangramentos em cirurgias de grande porte ou hemorragia cerebral. Por causa do alto custo e os benefícios limítrofes ou questionáveis no cenário do transplante hepático em termos ideais, o uso do fator VII tem sido limitado a pacientes que apresentem as seguintes combinações de fatores: sangramento difuso maciço não controlado por outras medidas, pH > 7,2, ausência de efeito heparina, ausência de hiperfibrinólise, concentração de fibrinogênio > 150 mg/dL e contagem de plaquetas acima de 80.000/mm^3.

Agentes antifibrinolíticos

As principais drogas são o ácido tranexâmico e o ácido épsilon-aminocaproico. O principal risco é o aumento das complicações vasculares no enxerto, fenômenos tromboembólicos e disfunção renal. Têm sido usados principalmente nas fases anepática e de reperfusão do transplante hepático.

Desmopressina (DDAVP)

Tem sido usada para correção dos distúrbios das plaquetas associados à uremia ou ao uso de ácido acetilsalicílico, porém não é eficaz para reverter os efeitos de clopidogrel ou ticlopidina.

Vitamina K

A administração pode ser útil em casos de distúrbio de coagulação associado à deficiência de vitamina K. Tipicamente, ocorre em pacientes com colestase intra-hepática ou obstrução biliar. Nas demais situações, o uso da vitamina K é questionável pelos benefícios limitados.

Referências bibliográficas

1. Gorlinger K. Coagulation management during liver transplantation. Hamostaseologie 2006; 26(Suppl 1): S64-S75.
2. Hiippala ST. Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assay. Blood Coagul Fibrinolysis 1995; 6:743-6.
3. Lier H, Vorweg M, Hanke A, Gorlinger K. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Essener Runde algorithm. Hamostaseologie 2013; 33:51-61.

Bibliografia

1. Boberg KM, Brosstad F, Egeland T, Egge T, Schrumpf E et al. Is a prolonged bleeding time associated with an increase risk of hemorrhage after liver biopsy? Thromb Haemost 1999; 81:378-81.
2. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology 2006; 44:1039-46.
3. Lisman T, Leebeek FWG, Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. J Hepatol 2002; 37:280-7.
4. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Clerici M, Dell'era A, Aghemo A, Mannucci PM. Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. Intern Emerg Med 2012; 7:139-44.

5. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. Hepatology 2006; 44:440-5.

6. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. Hepatology 2005; 41:553-8.

7. Violi F, Leo R, Vezza E, Basili S, Cordova C, Balsano F. Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting abnormalities. C.A.L.C. Group. Coagulation Abnormalities in Cirrhosis Study Group. J Hepatol 1994; 20:531-6.

8. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. Am J Gastroenterol 2003; 98:1391-4.

MÓDULO V
Cirurgia Hepática e Transplante de Fígado

COEDITORES:

Claudio Augusto Marroni

Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque

Ilka Boin

CAPÍTULO 26

ASPECTOS GERAIS DOS CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS

Alex Ferreira de Brito
Galeno Egydio José de Magalhães Neto
Claudio Celestino Zollinger

A boa evolução pós-operatória associada a qualquer procedimento cirúrgico é influenciada por variáveis pré-, intra- e pós-operatórias, como idade, doença de base, comorbidade, estado nutricional, cirurgia eletiva ou de urgência, tipo de cirurgia, presença de disfunção orgânica e instabilidade hemodinâmica pré- e intra-operatórias, técnica cirúrgica e assistência anestésica e os cuidados pós-operatórios visando ao suporte hemodinâmico e respiratório, assim como a prevenção, o rastreamento, o diagnóstico precoce e o tratamento de complicações.

A monitoração hemodinâmica é usualmente requerida no pós-operatório de cirurgia abdominal de grande porte caracterizada como procedimento cirúrgico com expectativa de duração superior a 2 horas e perda volêmica

requerendo reposição de mais de quatro concentrados de hemácias. Pode ser também necessária em pós-operatório de cirurgia abdominal independentemente do porte anestésico com evidências de disfunção orgânica e/ou instabilidade hemodinâmica no intra-operatório, tempo prolongado de anestesia ou na presença de risco aumentado de complicações cirúrgicas por causa de idade avançada e/ou comorbidade. As principais definições para paciente cirúrgico de alto risco (PCAR) que podem se beneficiar de monitoração hemodinâmica minimamente invasiva ou invasiva estão resumidas no Quadro 1.

As principais causas de instabilidade hemodinâmica neste período são: hipovolemia secundária a perdas para cavidade peritoneal, luz intestinal e terceiro espaço; vasoplegia secundária à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), perda hemática não corrigida e dro-

Quadro 1 Características do paciente cirúrgico de alto risco

Idade igual ou maior a 65 anos
Presença de fator de risco para doença cardíaca ou respiratória
Doença cardíaca isquêmica
Disfunção sistólica com fração de ejeção inferior a 30%
Doença valvular cardíaca moderada a grave
Insuficiência cardíaca
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Função pulmonar comprometida avaliada por testes de função pulmonar e/ou presença de pneumopatia crônica à radiografia de tórax
Creatinina ≥1,5 mg/dL
Diabetes melito
Cirurgia de urgência

Fonte: adaptado de Pearse et al., 2014.

gas anestésicas que levem à cardioplegia e/ou à vasoplegia. Tais alterações geram ou perpetuam resposta inflamatória e prejuízo ao transporte de oxigênio (DO_2), podendo, se não tratadas, evoluir para disfunções orgânicas progressivas, afetando a morbimortalidade pós-operatória.

A monitoração hemodinâmica (minimamente invasiva, invasiva ou não invasiva) visa a prevenir ou a orientar o tratamento desse déficit de oxigênio. Deve sempre ser empregada em conjunto com o tirocínio clínico. Não deve ser utilizada com o objetivo de ajustar parâmetros hemodinâmicos para valores supranormais, nem se guiar isoladamente por variáveis hemodinâmicas e/ou medidas pressóricas. Nenhuma técnica isolada prediz com exatidão a pré-carga ou a volemia.

Deve-se avaliar na admissão ou nas primeiras horas da evolução pós-operatória a necessidade de monitoração hemodinâmica invasiva. Os métodos de monitoração invasiva são relativamente seguros, oferecem informações não obtidas por exame clínico ou métodos de monitoração convencionais, podendo detectar alterações mais precocemente, orientando intervenções mais frequentes no intuito de reduzir o tempo de disfunção orgânica, hipoperfusão, choque e uso de vasopressores. Requer equipes médica e de enfermagem experientes para adequadamente mensurar e interpretar os dados hemodinâmicos, mantendo o paciente dentro de metas de otimização recomendadas. Essa abordagem, particularmente no que se refere a ressuscitação volêmica agressiva, vem sendo baseada em evidências, sendo a adoção de protocolos ou algoritmos associada à melhora de vários desfechos clínicos em pacientes críticos com redução de complicações, tempo de internação hospitalar e mortalidade.

É imprescindível que o emprego dessa tecnologia esteja aliado ao julgamento clínico, reunindo experiência e *feeling* com medicina baseada em evidências.

Metas para prevenção e/ou tratamento de déficit pós-operatório de oxigênio:

- saturação venosa central ($SvcO_2$) ≥ 70%;
- lactato ≤ 2 mmol/L;
- pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg;
- diurese > 0,5 mL/kg/h (empregando provas de volume caso necessário);
- pressão venosa central (PVC) de até 15 mmHg, com ausência de delta de pressão de pulso, em pacientes mecanicamente ventilados e sedados e manobra de elevação passiva de membros inferiores (MMII) negativa.

Os principais aspectos gerais da admissão de pacientes em pós-operatório estão resumidos nas Figuras 1 e 2 e no Quadro 2. A otimização hemodinâmica precoce dirigida por metas foi esquematizada na Figura 3 e no Quadro 3, e depende da estratégia de monitoração adotada.

A Responsividade
B Ventilação (se necessário ventilação mecânica ou não invasiva)
C Circulação
  - Considerar acesso vascular central guiado por ultrassonografia (US) para avaliação de PVC
  - Na presença de congestão pulmonar, cardiopatia/valvulopatia ou anúria, passar para acesso venoso central
  - Na avaliação de PVC (ver Capítulo 48), levar em conta os fatores que alteram a complacência vascular: idade, hipertensão arterial sistêmica, isquemia miocárdica
  - Na presença de droga vasoativa ou expectativa de > 4 gasometrias ao dia, passar PAM
  - Iniciar algoritmo de otimização hemodinâmica dirigido por metas
- Na presença de choque, sempre investigar: hipovolemia, sedação, pneumotórax, tamponamento cardíaco, isquemia miocárdica e tromboembolismo pulmonar (considerar ecocardiograma, ECG, radiografia e tomografia de tórax)
- Considerar avaliação dinâmica de fluidorresponsividade empregando elevação passiva das pernas e variação de pressão de pulso (PPV) após provas de volume (250 mL de cristaloides) em pacientes sedados em ventilação mecânica (Quadro 2)
- Monitoração: temperatura, ECG, $SatO_2$, PAM não invasiva; diurese, débito por sonda nasogástrica (SNG) e drenos. Em PCAR (Quadro 1), considerar emprego de monitoração invasiva com passagem de CVC e cateter arterial para mensuração de $SvcO_2$, PAM invasiva e gasometrias seriadas para avaliação de pH, BE, *gap* de $C0_2$ e lactato. Na disponibilidade de monitoração minimamente invasiva, considerar mensuração do débito cardíaco, variação de volume sistólico (SVV) e de pressão de pulso (PPV) no PCAR em ventilação mecânica ou particularmente naqueles com DO_2 e sinais de hipoperfusão no pós-operatório imediato

(continua)

Figura 1. Aspectos gerais da admissão de pós-operatório.

ECG: eletrocardiograma; $SatO_2$: saturação arterial de oxigênio; PAM: pressão arterial média; PVC: pressão venosa central; PCAR: paciente cirúrgico de alto risco; CVC: cateter venoso central; $SvcO_2$: saturação venosa central; BE: bacteremia espontânea; DO_2: transporte de oxigênio.

(continuação)

- Oxigenoterapia para manter $SatO_2$ > 92%
- Exame físico completo
- Checar dados de história e avaliação pré-operatória visando a identificar o PCAR, se houve adesão ao protocolo institucional de jejum ou se o paciente foi submetido à profilaxia de TEV, antibioticoprofilaxia e preparo de cólon
- Analisar relatório cirúrgico e ficha de anestesia buscado dados referentes ao uso de fluidos e balanço hídrico, tipo de anestesia/analgesia (presença de cateter epidural); uso de sangue ou hemoderivados; duração do procedimento e tipo de cirurgia: limpa, potencialmente contaminada, contaminada ou infectada e ocorrência de quaisquer intercorrências
- Coleta de hemograma, U, Cr, Na, K, Mg, P, cálcio ionizado, TP, TTPa, plaquetas, AST, ALT, FA, GGT, BT e F; hemogasometria arterial e venosa central; lactato arterial
- Coleta de enzimas cardíacas em paciente com antecedente de doença coronariana
- ECG, radiografia de tórax
- Classificação de disfunção orgânica de SOFA e escore APACHE II (ver Anexos V e VIII)

(continua)

Figura 1. Aspectos gerais da admissão de pós-operatório.

ECG: eletrocardiograma; $SatO_2$: saturação arterial de oxigênio; PAM: pressão arterial média; PVC: pressão venosa central; PCAR: paciente cirúrgico de alto risco; TEV: tromboembolismo venoso; U: ureia; Cr: creatinina; TP: tempo de protrombina; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamiltransferase; BT e F: bilirrubina total e frações.

(continuação)

- Sedação e analgesia: manter paciente calmo, colaborativo, confortável e sem dor
  - Pacientes admitidos em ventilação mecânica (VM) devem ser mantidos sob sedoanalgesia até avaliação clínico-laboratorial e correção de distúrbios hidroeletrolíticos e de hipoperfusão eventualmente presentes para posterior desmame e extubação
  - Pacientes com perspectiva de VM prolongada: manter sedoanalgesia (considerar protocolo de sedoanalgesia institucional)
  - Considerar em pacientes com dor fora da VM: novalgina e/ou tramadol. Na presença de cateter peridural, optar por analgesia peridural com morfina ou fentanil com ropivacaína para resgate, conforme orientação do anestesista ou do cirurgião-assistente

Desmame da ventilação mecânica e extubação na presença de estado hemodinâmico estável

Na presença de instabilidade hemodinâmica e/ou hipoperfusão, proceder como no algoritmo de otimização hemodinâmica

Figura 1. Aspectos gerais da admissão de pós-operatório.

- Considerar início de suporte nutricional, de acordo com o estado nutricional do paciente (ver Capítulo 43): avaliar possibilidade de introdução de dieta (oral/enteral/parenteral) após otimização hemodinâmica e de acordo com o tipo de pós-operatório e orientação do cirurgião-assistente
- Avaliar uso de heparina de baixo peso molecular 24 horas após o procedimento cirúrgico a depender do tipo de cirurgia. Considerar uso de compressão pneumática intermitente na contraindicação ao uso de heparina. Na presença de contraindicações para terapia farmacológica, iniciar profilaxia mecânica de acordo com protocolo institucional de profilaxia de tromboembolismo venoso
- Elevar cabeceira do leito na ausência de contraindicações 30 a 45°
- Considerar profilaxia de úlcera por estresse com inibidor de bomba de prótons (IBP) dose única em pacientes com coagulopatia, choque séptico ou ventilação mecânica por mais de 48 h
- Considerar controle glicêmico para manter glicemias abaixo de 180 mg/dL
- Indicar antibioticoterapia terapêutica na presença de sepse de local cirúrgico e avaliar retirada de drenos e sonda nasogástrica (SNG) de acordo com o tipo de cirurgia e a critério do cirurgião
- Considerar diariamente retirada precoce de dispositivos invasivos (sonda vesical, sonda nasogástrica, cateter venoso central, drenos cavitários e cateteres)

Figura 2. Avaliação e monitoração do paciente admitido em pós-operatório.

Quadro 2 Dicas gerais de suporte hemodinâmico pós-operatório

Na presença de choque, considerar causas reversíveis (ver Figura 1) e testar fluidorresponsividade funcional ao teste de volume (250 mL de cristaloides), empregando medidas não invasivas, como variação de pressão de pulso, elevação passiva das pernas e ecocardiografia. Na disponibilidade de monitoração minimamente invasiva por análise da onda de pulso da pressão arterial, avaliar fluidorresponsividade pelo débito cardíaco (DC), variação do volume sistólico (SVV) e da pressão de pulso (PPV)
Monitorar seriadamente níveis de hemoglobina (Hb)
Na presença de cateter venoso central, monitorar saturação venosa central ($SvcO_2$)
Caso frequência cardíaca > 110: avaliar dor, sedação, volume e, por último, transfusão
Pré-carga otimizada: variação de pressão de pulso < 13%; elevação passiva das pernas (–); variação de pressão venosa central < 1,3; $SvcO_2$ > 70%

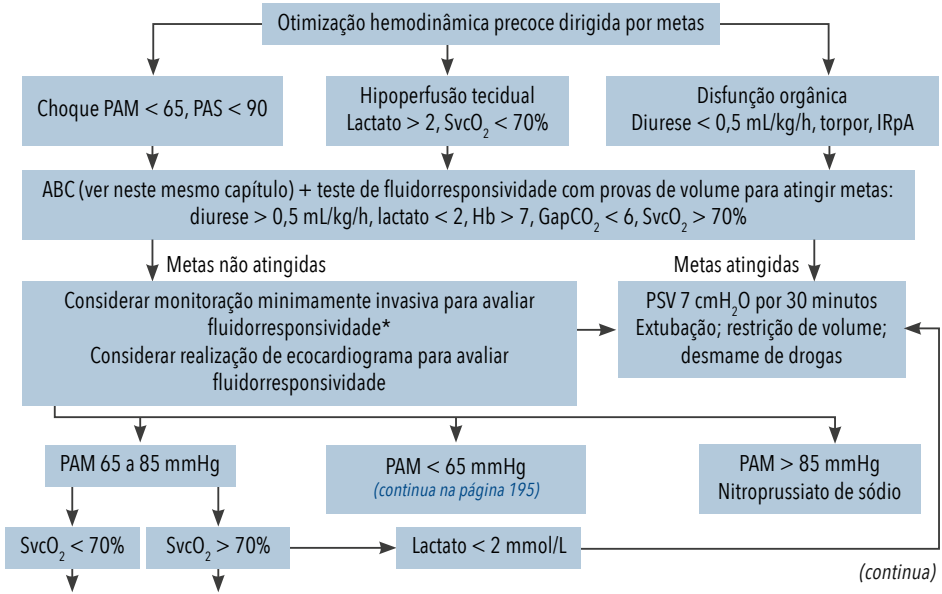


Figura 3. Otimização hemodinâmica precoce dirigida por metas.

* Obs.: é necessário que o paciente esteja adequadamente sedado e ventilado mecanicamente com volume corrente entre 6 e 8 mL/kg peso. A presença de arritmias, insuficiência cardíaca direita, complacência torácica reduzida e aumento da pressão intra-abdominal reduzem a acurácia e inviabilizam o uso do método.

PAM: pressão arterial média; $SvcO_2$: saturação venosa central de oxigênio; IRpA: insuficiência respiratória aguda; Hb: hemoglobina; $GapCO_2$: CO_2 venoso – CO_2 arterial; PSV: pressão de suporte ventilatória.

(continuação)

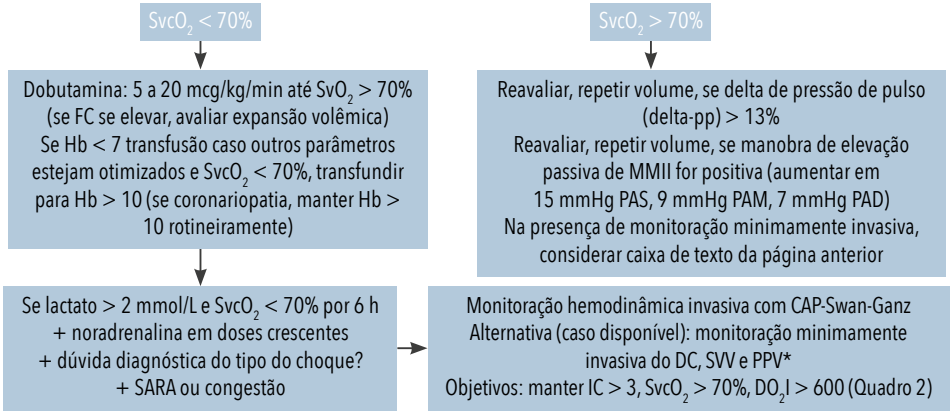


Figura 3. Otimização hemodinâmica precoce dirigida por metas.

$SvcO_2$: saturação venosa central de oxigênio; SvO_2: saturação venosa de oxigênio; FC: frequência cardíaca; Hb: hemoglobina; MMII: membros inferiores; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; SARA: síndrome da angústia respiratória do adulto; CAP: cateter da artéria pulmonar; DC: débito cardíaco; SVV: variação do volume sistólico; PPV: variação da pressão de pulso; IC: índice cardíaco; DO_2I: índice de transporte de oxigênio.

* Obs.: é necessário que o paciente esteja adequadamente sedado e ventilado mecanicamente com volume corrente entre 6 e 8 mL/kg peso. A presença de arritmias, insuficiência cardíaca direita, complacência torácica reduzida e aumento da pressão intra-abdominal reduzem a acurácia e inviabilizam o uso do método.

(*continuação da página 193*)

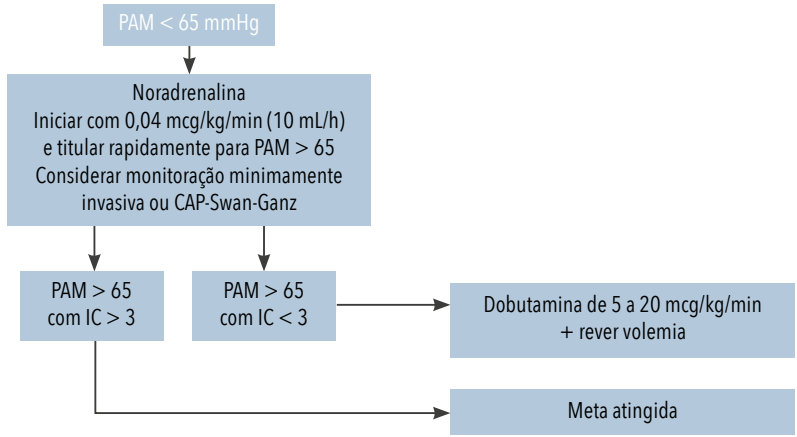


Figura 3. Otimização hemodinâmica precoce dirigida por metas.

PAM: pressão arterial média; CAP: cateter da artéria pulmonar; IC: índice cardíaco.

Quadro 3 Dicas para alcançar metas de transporte de O_2 na monitoração hemodinâmica invasiva com CAP-Swan-Ganz: $DO_2 > 600$, IC > 3

Caso IC < 3, POAP < 18, delta-pp > 13%, PLR (+), Hb < 7 • Transfundir
Caso IC < 3, POAP < 18, delta-pp > 13%, PLR (+), Hb > 7 • Fazer prova de volume, medindo IC antes e depois • Se IC aumentar > 15%, nova prova de volume
Caso IC > 3, POAP > 18 , delta-pp < 13%, PLR (-) • Nitroprussiato (manter PAM em torno de 70) e avaliar diurético
Caso IC < 3, POAP > 18, delta-pp < 13%, PLR (-) • Dobutamina para atingir IC > 3 + nitroprussiato (manter PAM + em 70) e avaliar balão intra-aórtico
Na presença de otimização de todas variáveis e $DO_2 < 600$ • Avaliar, deixar Hb > 10
Caso noradrenalina > 3 mcg/kg/min e PAM < 65 Considerar 2ª droga vasoativa (vasopressina contínua 2,4 a 6 UI/h, sob risco de isquemia tecidual)

CAP: cateter da artéria pulmonar; IC: índice cardíaco; POAP: pressão ocluída de artéria pulmonar; delta-pp: delta de pressão de pulso; PLR: *passive leg raising*; Hb: hemoglobina; PAM: pressão artérial média; DO_2: transporte de oxigênio.

Bibliografia

1. Marik PE. Fluid responsiveness and the six guiding principles of fluid resuscitation. Crit Care Med 2015 Nov 13. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001483.

2. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G et al. Effect of a perioperative, cardiac output–guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery. A randomized clinical trial and systematic review. JAMA 2014; 311(21):2181-90.

3. Pinsky M. Functional hemodynamic monitoring. Crit Care Clin 2015; 31:89-111.

4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368-77.

5. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. Meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA 2005; 294:1664-70.

6. Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Disponível em: http://www.survivingsepsis.org/guidelines/Pages/default.aspx. Acessado em: 30/06/2016.

7. Surviving Sepsis Campaign. Updated bundles in response to new evidence. Surviving Sepsis Campaign 2015. Disponível em: http://www.survivingsepsis.org/sitecollectiondocuments/ssc_bundle.pdf. Acessado em: 30/06/2016.

CAPÍTULO 27

PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA HEPÁTICA

Leonardo Canedo
Jorge Luiz Andrade Bastos
Paulo Herman

A hepatectomia é uma cirurgia de grande porte habitualmente indicada para tratamento curativo de tumores primários do fígado malignos e benignos, tumores da vesícula biliar, metástases hepáticas de câncer colorretal e tumores neuroendócrinos gastrointestinais e para controle de trauma hepático graus IV e V. As principais indicações para hepatectomia incluem a ressecção de metástases de câncer colorretal e de carcinoma hepatocelular (CHC).

A incidência CHC vem aumentando progressivamente nas últimas décadas com o aumento da incidência de infecção pelo vírus da hepatite C e da esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), fazendo deste tumor uma das principais causas de morte por câncer no mundo. A

neoplasia acomete pacientes com cirrose hepática (CH) em mais de 80% dos casos, possibilitando o rastreamento do CHC neste grupo de risco e, consequentemente, o diagnóstico de tumores em estágios iniciais. Por esse motivo, a ressecção de CHC em pacientes cirróticos é realizada cada vez mais e trata-se da principal alternativa ao transplante no tratamento desta doença. Contudo, esse procedimento impõe inúmeros desafios. O fígado, maior órgão imunológico do corpo humano, está intrinsecamente relacionado a diversos sistemas, fazendo do indivíduo portador de CH um paciente de risco para diversas complicações pós-operatórias. A CH pode determinar, além do prejuízo da capacidade de metabolização hepática de nutrientes e substâncias provenientes do sistema venoso esplâncnico, alterações da hemostasia e das funções renal, respiratória e cardíaca, entre outras.

O manejo perioperatório criterioso é fundamental para a boa recuperação. A seleção adequada dos pacientes, o preparo adequado no pré-operatório e a técnica cirúrgica precisa, que minimize o trauma cirúrgico, a perda sanguínea, a ocorrência de hipotensão arterial e o tempo do procedimento são alguns dos fatores determinantes.

No momento em que se indica a hepatectomia para tratamento destes tumores, devem-se observar três grupos de critérios: (1) aqueles que se relacionam à lesão em si (localização anatômica, tipo histológico baseado no grau de diferenciação, agressividade biológica, grau de invasibilidade de vasos e da cápsula hepática e potencial metastático baseado no padrão de diferenciação histológica); (2) aqueles relacionados ao paciente (idade; comorbidade, incluindo presença de cirrose ou doença hepática; *performance status* e desejo de se submeter ao tra-

tamento e à qualidade de vida oferecida); (3) aqueles relacionados à qualidade e ao volume do parênquima hepático residual necessários para evitar insuficiência hepática pós-hepatectomia (IHPH). Volume hepático residual superior a 20% da reserva hepática pré-operatória é necessário para evitar IHPH em pacientes sem doença hepática ou sem comorbidades significativas. Embolização pré-operatória de veia porta para favorecer regeneração hepática contralateral ou quimioembolização intra-arterial para redução de massa tumoral podem ser estratégias pré-operatórias necessárias. Em pacientes cirróticos, o risco de descompensação da doença no pós-operatório (PO) é elevado, sendo a hepatectomia considerada apenas em candidatos selecionados: cirróticos com doença compensada Child-Pugh A (ver Anexo I) sem hipertensão portal ou com MELD abaixo de 11 (ver Anexo II).

O diagnóstico por imagem permite que se faça o estudo anatômico da localização da lesão e a adequada estimativa do volume de fígado residual no PO. Com a imagem e o conceito de anatomia, é possível programar exatamente o tipo de ressecção a ser realizada. O conceito anatômico é vital para a escolha da terapia em termos de ressecção cirúrgica.

O PO é igualmente importante, principalmente no intuito de minimizar a incidência de complicações previsíveis e evitáveis. Das complicações, as mais importantes são: a disfunção hepática, em parte determinada pelo pequeno volume hepático residual, mas que pode ser desencadeada por estado de hipoperfusão tecidual (hipotensão ou choque); insuficiência renal (ver Capítulo 11); distúrbios da coagulação (ver Capítulo 25) ou infecção.

ROTINAS DE PO E MONITORAÇÃO HEMODINÂMICA

Particularidades (ver Capítulo 26).

1. Monitoração hemodinâmica PO invasiva (ver Capítulo 26).
2. Coleta diária de hemograma, INR, plaquetas, AST, ALT, gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais e frações, Na, K, U, Cr, lactato e gasometria arterial (até estabilidade hemodinâmica).
3. Verificar a presença de critérios prognósticos de insuficiência hepática (Tabela 1).
4. Avaliar testes da coagulação e, na presença de sangramento, corrigir o distúrbio (Quadro 1).
5. Evitar agentes hepatotóxicos e nefrotóxicos (ver Capítulo 44).
6. Checar dados da história clínica, do relatório cirúrgico e da ficha de anestesia visando a estabelecer:
   - etiologia da DCPF, pontuação Child-Pugh e MELD (ver Anexos I e II);
   - relatório cirúrgico: técnica cirúrgica e volume residual estimado.
7. Analgesia com dipirona e/ou tramadol 300 mg/dia passando para via oral quando possível nas cirurgias laparoscópicas. O uso de analgesia pelo cateter epidural é recomendado nas cirurgias convencionais.
8. Manter antibioticoprofilaxia com cefalosporina de primeira geração por 24 horas. Reavaliar antibioticoterapia na presença de ferida cirúrgica contaminada ou infectada.
9. Atentar para sinais de disfunção renal: monitorar débito urinário (> 0,5 mL/kg/h), ureia e creatinina.
10. Monitorar débito do dreno abdominal (caso se aplique), avaliando o volume e o aspecto. Na presença de aumento do débito associa-

do a sinais de instabilidade hemodinâmica e queda de Hb/Ht, chamar a equipe cirúrgica com urgência.

11. Iniciar profilaxia de trombose venosa profunda precocemente quando indicado, independentemente do INR, preferencialmente com compressão mecânica.
12. Profilaxia para úlcera de estresse com inibidor de bomba de prótons (IBP) dose única IV e posteriormente oral.
13. Considerar uso de procinéticos.
14. Início de terapia nutricional precoce.
15. Fisioterapia respiratória intensiva.
16. Retirada de curativos no segundo dia de PO.
17. Se houver dreno, dosar bilirrubina sérica e do dreno na suspeita de fístula biliar.
18. Retirar dreno abdominal no quinto dia de PO ou a critério do cirurgião-assistente.

Tabela 1 Critérios prognósticos de insuficiência hepática pós-hepatectomia

Critério 50/50 (no 5º dia de PO)	Bilirrubina total > 2,9 mg/dL
	INR > 1,7
Critério de Mullen (no 1º ao 7º dia de PO)	Pico das bilirrubinas > 7 mg/dL

PO: pós-operatório; INR: *International Normalized Ratio*.

Quadro 1 Abordagem na vigência de sangramento no pós-operatório

Sangramento dentário, superfícies mucosas, locais de inserção de cateteres (SD de hiperfibrinólise ou CIVD)
Sangramento superficial ou profundo de grande magnitude – uso de tromboelastograma (se disponível), atentar para possibilidade de sangramento mecânico (chamar o cirurgião)
Avaliação laboratorial adicional: D-dímero, produtos de degradação de fibrina
Na suspeita de hiperfibrinólise, avaliar ácido tranexâmico (500 a 1.000 mg, IV, a cada 8 h ou épsilon-aminocaproico 4 g em 1 h, seguido de 1 a 2 g, de 3 a 4 vezes/dia)
Na presença de plaquetopenia < 50.000, transfundir plaquetas
Na presença de fibrinogênio < 100, transfundir crioprecipitado
Na presença de suspeita de déficit de fatores de coagulação, avaliar uso de plasma e atentar para o risco de *transfusion related circulatory overload* (TRACO) e *transfusion related lung injury* (TRALI) e avaliar uso de rFVIIa (se disponível) ou conjugado protrombínico precedido por infusão de antitrombina III

SD: suspeita diagnóstica; CIVD: coagulação intravascular disseminada.

19. Retirar pontos cutâneos no sétimo dia de PO.

Bibliografia

1. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG et al. Coagulation in liver disease group. Coagulation disorders and hemostasis inliver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. Hepathology 2006; 44(4):1039-46.
2. Cucchetti A, Cescon M, Trevisani F, Pinna AD. Current concepts in hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. World J Gastroenterol 2012;18(44):6398-408.
3. Hartleb M, Gutkowski K. Kidneys in chronic liver diseases. World J Gastroenterol 2012; 18(24):3035-49.
4. Lopes MR, Auler Jr JO, Michard F. Volume management in critically ill patients: New insights. Clinics (São Paulo) 2006; 61(4):345-50.

CAPÍTULO 28

AVALIAÇÃO DA ELEGIBILIDADE PARA TRANSPLANTE DE FÍGADO

Ajácio Bandeira de Mello Brandão
Fábio Marinho do Rêgo Barros

O transplante hepático (TH) modificou a história natural dos pacientes com cirrose hepática (CH), constituindo-se atualmente no melhor tratamento da doença hepática em fase terminal. Ao se deparar com um potencial candidato ao TH deve-se sempre questionar os seguintes aspectos: 1) necessidade da realização do TH (avaliação do risco *versus* benefício do procedimento); 2) presença de outras alternativas terapêuticas; 3) desejo e capacidade física e psicossocial do candidato para o TH. A maioria dos TH é efetuada utilizando-se um fígado inteiro, proveniente de doador falecido (TH com doador-cadáver), colocado no mesmo local do fígado nativo (TH ortotópico). Existe a possibilidade do emprego de enxertos bipartidos, enxertos de doadores vivos (TH intervivos) e enxertos (explantes) de pacientes submetidos a TH por doenças metabólicas

(TH tipo dominó). No TH intervivos, é crucial a adequada avaliação do doador-vivo, assim como também do receptor, por causa do risco de morbimortalidade associadas à hepatectomia no doador e ao maior risco de complicações pós-operatórias no receptor (Figura 1).

Existem vários modelos empregados para estimar o prognóstico de pacientes com CH, sendo os mais utilizados a classificação de Child-Pugh (CCP) e de MELD (ver Anexos I e II). A CCP é um modelo empregado há décadas, sendo muito útil para estimar prognóstico do paciente com cirrose. Estima-se que aproximadamente 1/3 dos pacientes CCP ≥ 10 (classe C) em lista de espera para transplante morrerão em 1 ano, enquanto pacientes com CCP entre 7 e 9 (classe B) ou entre 5 e 6 (classe A) terão 80 e 90% de expectativa de vida em 5 anos ou mais, respectivamente, sem transplante.

Ao contrário da CCP, que apresenta três categorias de gravidade, o MELD varia em uma escala contínua entre 6 e 40, o que representa uma estimativa de sobrevida em 3 meses de 90 e 7%, respectivamente. O benefício do transplante pode ser estimado quando se compara a história natural da doença com a sobrevida esperada após o TH. Nos Estados Unidos, em adultos utilizando doador falecido, a sobrevida estimada pós-TH em 1 e 5 anos é de 86,3 e de 77,7%, respectivamente. Portanto, espera-se que pacientes com CCP ≥ 7 ou MELD > 15 obtenham benefício com o TH. No Brasil, a inscrição de pacientes para lista única regional de TH, regulamentada pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT) de acordo com a Portaria 541, de 2006, utiliza o sistema MELD. Pacientes adultos, de 18 a 70 anos de idade, com indicações para TH (Tabela 1) com MELD acima de 11 são elegíveis para o procedimento, sendo a alocação de órgãos realizada de

acordo com a pontuação MELD como critério de gravidade. As principais contraindicações para realização do TH estão descritas no Quadro 1. Avaliação e controle de comorbidades existentes, incluindo obesidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes devem ser realizados idealmente antes do TH.

Pontuação adicional é conferida para algumas indicações do TH com gravidade não adequadamente avaliada pelo sistema MELD (Tabela 2). Casos de pacientes com indicações não contempladas na portaria (Tabela 2) ou sem pontuação MELD mínima ou com complicações da CH com gravidade subestimada pelo MELD (ascite refratária, encefalopatia, prurido, colangite de repetição, fadiga incapacitante) podem ser avaliados por Câmara Técnica Regional ou Nacional para elegibilidade para o TH.

Pacientes com insuficiência hepática aguda grave (IHAG) com prognóstico reservado sem o TH (ver Capítulo 36) têm prioridade para o procedimento independentemente da pontuação MELD (Tabela 2).

O TH em crianças tem legislação específica de acordo com pontuação de outro sistema *Pediatric End-Stage Liver disease* (PELD). Brevemente, nova portaria em discussão no SNT entrará em vigor empregando como critério de inscrição e alocação de órgão o sistema MELD-Na (ver Anexo II).

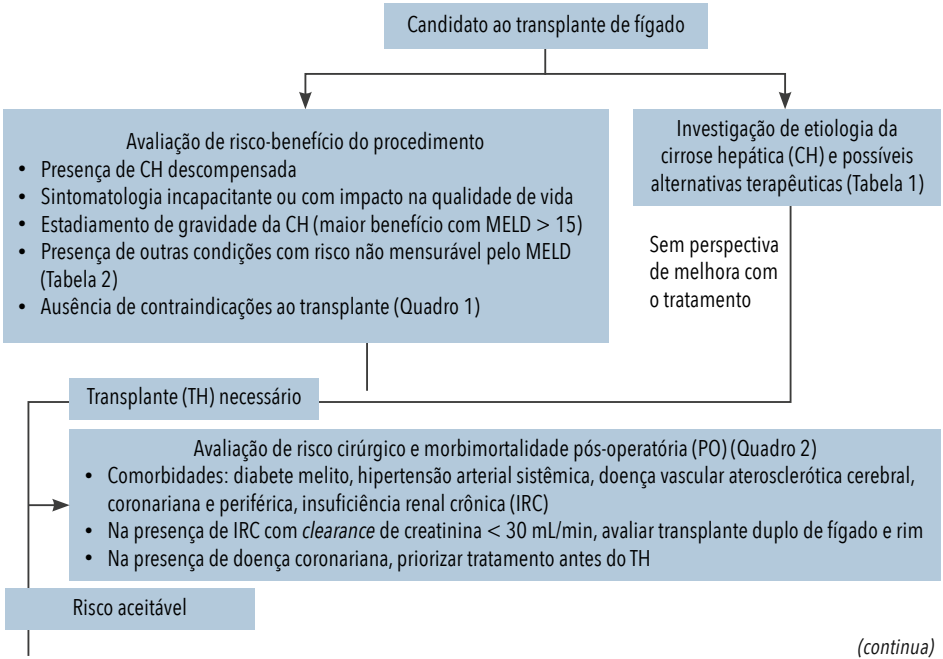


Figura 1. Avaliação de elegibilidade para o transplante hepático.

(continuação)

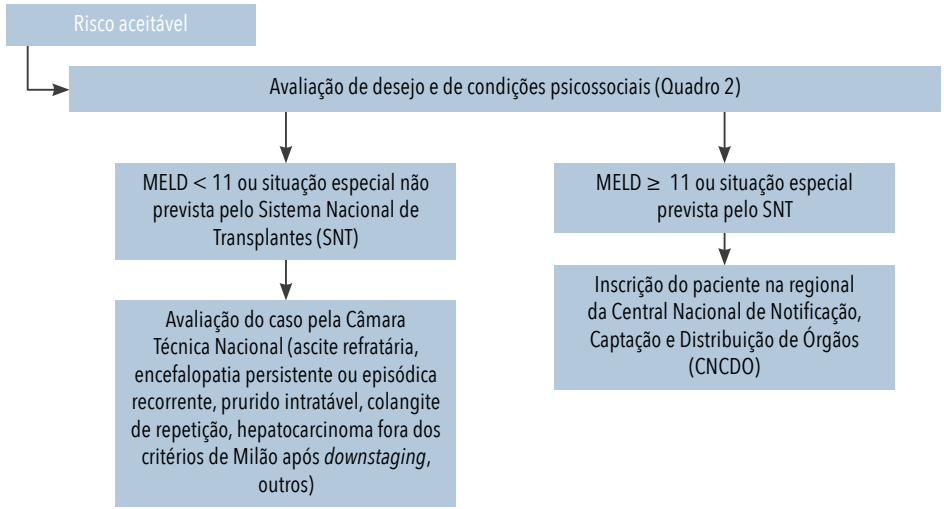


Figura 1. Avaliação de elegibilidade para o transplante hepático.

Tabela 1 Indicações para transplante hepático em adultos

Insuficiência hepática aguda grave	
Cirrose	
Etiologias não colestáticas	Hepatite B*
	Hepatite C*
	Álcool*
	Hepatite autoimune (HAI)*
Etiologias colestáticas	Cirrose biliar primária
	Colangite esclerosante primária
	Cirrose biliar secundária
Etiologias metabólicas	Deficiência de alfa-1-antitripsina
	Hemocromatose hereditária (HH)*
	Doença de Wilson (DW)*
	Doença hepática gordurosa não alcoólica e cirrose criptogênica
Doenças metabólicas causando grave morbidade extra-hepática	Glicogenoses I e IV
	Polineuropatia amiloidótica familiar
	Hiperoxalúria primária

(*continua*)

Tabela 1 Indicações para transplante hepático em adultos (*continuação*)

Tumores malignos	Carcinoma hepatocelular (CHC)* (critérios de Milão: um nódulo de 5 cm ou até três nódulos de 3 cm)
	Tumor carcinoide metastático para fígado
Miscelânea	Síndrome de Budd-Chiari (SBC)*

Obs.: não estão listadas todas as indicações de transplante hepático.

*Causas de CH em fase terminal com possibilidade de intervenção médica mesmo em fase avançada de doença em casos selecionados com: uso de análogos nucleos(t)ídicos (hepatite B), antivirais de ação direta (hepatite C), abstinência (álcool), imunossupressão (HAI), quelantes de cobre (DW), flebotomia (HH), ressecção, terapia locorregional ou sistêmica (CHC) e *shunt* cirúrgico ou por radiologia intervencionista (SBC). Sugere-se consulta com hepatologista.

Quadro 1 Situações que impedem a inscrição na lista de espera para transplante hepático, de acordo com o SNT (Portaria n. 541)

Colangiocarcinoma de grandes ductos
Doença alcoólica com menos de 6 meses de abstinência
Tumores metastáticos de qualquer origem, salvo os neuroendócrinos
Infecção extra-hepática não controlada
Polineuropatia amiloidótica familiar avançada grau IV
Doença cardíaca ou pulmonar ou neurológica avançada não relacionada à hepatopatia

Tabela 2 Situações especiais para inclusão e priorização em lista de transplante no Brasil

Situações especiais	Pontuação: inicial	Pontuação: 3 meses	Pontuação: 6 meses
Hepatocarcinoma (diagnóstico pelos critérios de Barcelona) irressecável pelos critérios de Milão (um nódulo ≤ 5 cm ou até três nódulos de até 3 cm)	20	24	29
Tumor neuroendócrino metastático, irressecável com tumor primário retirado e sem doença extra-hepática detectável	20	24	29
Polineuropatia amiloidótica familiar graus I e II	20	24	29
Síndrome hepatopulmonar (PaO_2 < 60 mmHg em ar ambiente)	20	24	29
Hemangioma gigante com síndrome compartimental, adenomatose múltipla, hemangiomatose ou doença policística	20	24	29
Carcinoma fibrolamelar irressecável sem doença extra-hepática	20	24	29
Adenomatose múltipla irressecável com complicações	20	24	29
Doenças metabólicas com indicação e transplante: glicogenose tipos I e IV, oxalose primária	20	24	29
Priorização			
Insuficiência hepática aguda grave (ver Capítulo 36)	Priorização máxima independente do MELD		
Pacientes anepáticos por trauma	Priorização máxima independente do MELD		
Não funcionamento primário do enxerto até 7 dias do TH	Priorização máxima independente do MELD		
Trombose de artéria hepática até 15 dias do TH	40		
Trombose de artéria hepática após 15 dias do TH	29		

PaO_2: pressão arterial de oxigênio.

Quadro 2 Avaliação clínica e laboratorial do candidato a transplante hepático

Hemograma com plaquetas
INR, sódio, potássio, U, Cr, ácido úrico, cálcio, fósforo, magnésio, AST, ALT, FA, GGT, BT e frações, proteínas totais e frações, glicemia, ferro, saturação de transferrina, ferritina, colesterol, HDL, triglicérides, T3, T4 livre, TSH
IgG antitoxoplasmose, anticitomegalovírus, anti-herpesvírus, anti-Epstein-Barr vírus, antivírus da hepatite A; anti-HIV e anti-HTLV I e II; anti-VHC, AgHBs, anti-HBc total e anti-HBs
Sorologia para doença de Chagas e sífilis
Grupo sanguíneo
Antígeno prostático específico (PSA) (sexo masculino > 50 anos)
Parasitológico de fezes, análise do sedimento urinário
Clearance de creatinina e proteinúria de 24 h
Intradermorreação de Mantoux
Saturação de oxigênio por oximetria de pulso ou gasometria arterial
Endoscopia digestiva alta
Colonoscopia (idade superior a 50 anos)
Ultrassonografia (US) de abdome superior com Doppler (rastreamento de nódulos, trombose de veia porta e *shunts*)
Exames de bioimagem trifásicos (tomografia ou ressonância magnética) de abdome; tomografia de tórax, cintilografia óssea e alfafetoproteína (na presença de hepatocarcinoma)

(*continua*)

Quadro 2 Avaliação clínica e laboratorial do candidato a transplante hepático (*continuação*)

Ressonância magnética de crânio (na presença de encefalopatia persistente)
Certificado de vacinação para vírus das hepatites A e B (pacientes sem contato prévio com vírus A e B)
Eletrocardiograma (ECG), ecocardiografia bidimensional, radiografia de tórax
Teste provocativo (preferencialmente com ecocardiografia com estresse com dobutamina) para pacientes com idade superior a 50 anos ou fatores de risco para doença vascular aterosclerótica (DVA)
US com Doppler de carótidas (pacientes com idade superior a 50 anos ou com fatores de risco para DVA)
Considerar angiorressonância de vasos cerebrais (fatores de risco para DVA)
Provas de função pulmonar
Densitometria óssea
Avaliação cardiológica, ginecológica ou urológica e psiquiátrica
Avaliação com psicólogo, nutricionista e fisioterapeuta
Consulta pré-anestésica

U: ureia; Cr: creatinina; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamiltransferase; BT: bilirrubina total; HDL: lipoproteína de alta densidade, TSH: hormônio estimulante da tireoide; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HTLV: vírus T-linfotrópico humano; VHC: vírus da hepatite C; HB: hepatite B.

Bibliografia

1. Algahtani SA. Update in liver transplantation. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28:230-8.

2. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. Hepatology 2005; 41:1407-32.

3. O'Grady J. Liver transplantation for acute liver failure. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012; 26:27-33.

4. EASL clinical practice guidelines: Liver transplantation. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2016; 64:433-85.

CAPÍTULO 29

ROTINAS DO PÓS-OPERATÓRIO DO TRANSPLANTE DE FÍGADO

Liana Codes

Débora Raquel Benedita Terrabuio

O transplante hepático (TH) é o tratamento de escolha para pacientes com cirrose hepática (CH) descompensada, insuficiência hepática aguda grave (IHAG) e carcinoma hepatocelular (CHC) pequeno com contraindicação para hepatectomia. Graças aos avanços nas técnicas operatórias e à maior eficácia dos esquemas de imunossupressão, tem-se observado melhora progressiva na sobrevida dos pacientes em pós-operatório (PO) de TH.

As causas de perda de enxerto ou óbito variam de acordo com o intervalo da cirurgia, com a ocorrência de complicações técnicas ou infecciosas contribuindo para cerca de 60% dos óbitos ou falência do enxerto no primeiro ano de PO do TH. Após este período, os riscos de complicações infecciosas declinam e as doenças malignas ou cardiovasculares passam a contribuir para a maior proporção de óbitos. A recidiva da doença inicial vem ganhando importân-

cia diante da maior sobrevida dos pacientes. A preocupação com a recidiva da doença se torna menor em relação à hepatite C, com a possibilidade de uso dos novos antivirais de ação direta, que apresentam menos efeitos colaterais e maiores taxas de resposta virológica sustentada. Por outro lado, a esteato-hepatite não alcoólica vem se tornando uma das principais indicações de transplante hepático, sendo atualmente a segunda etiologia mais frequente nos pacientes em fila de transplante nos Estados Unidos e sua recidiva no pós-transplante atinge 20 a 40% dos pacientes, com importante morbimortalidade tanto do ponto de vista hepático como cardiovascular.

A sobrevida e a qualidade de vida no PO podem ser melhoradas com a redução dos riscos de complicações infecciosas ou cardiovasculares, maior vigilância para neoplasias e prevenção ou tratamento precoce de doenças recidivantes com adoção de rotinas no PO imediato e tardio.

As condutas para manejo pós-operatório, prevenção e rastreamento de complicações, bem como as orientações gerais para o paciente transplantado estão resumidas nas Figuras 1 a 3.

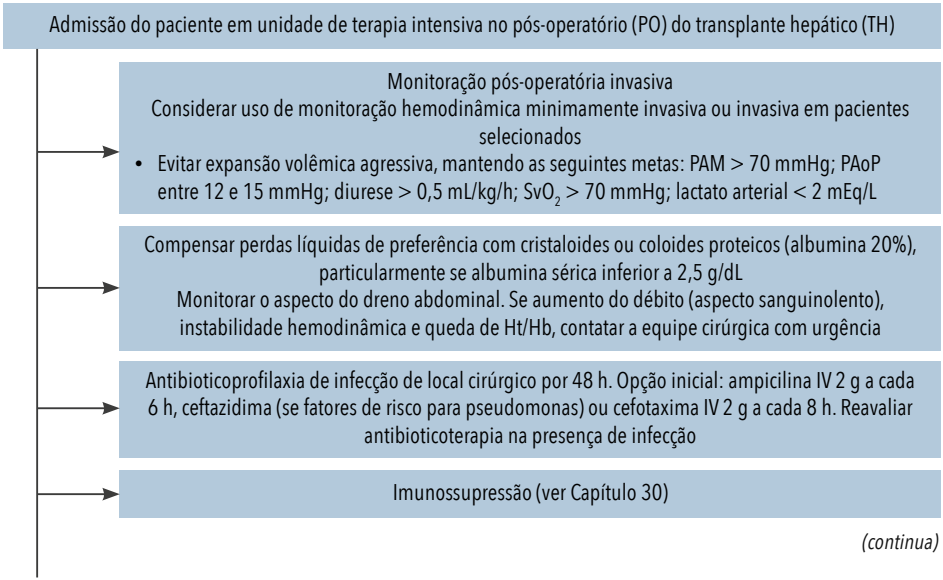


Figura 1. Rotinas de pós-operatório de transplante hepático.

PAM: pressão arterial média; PAoP: pressão encunhada de artéria pulmonar; SvO_2: saturação venosa de oxigênio; Ht/Hb: hematócrito/hemoglobina; IV: intravenoso.

(continuação)

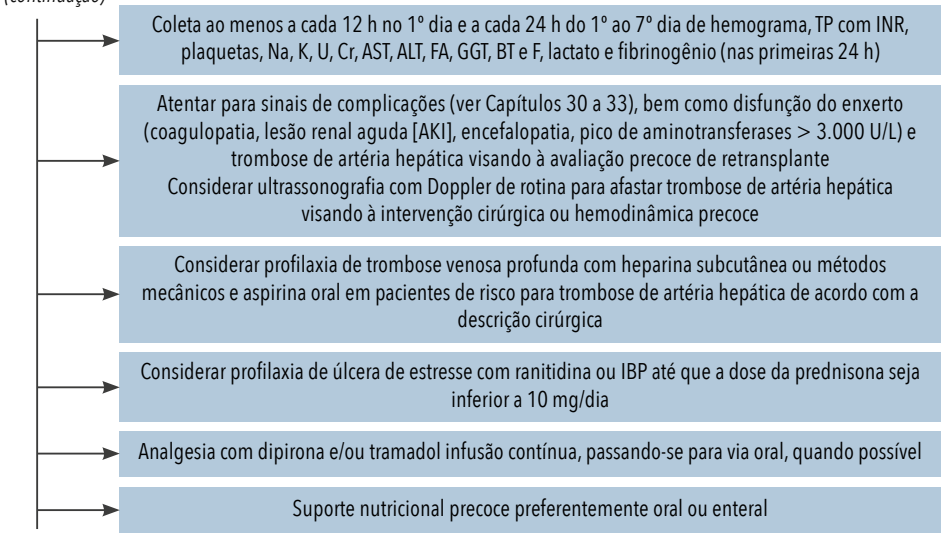


Figura 1. Rotinas de pós-operatório de transplante hepático.

TP: tempo de protrombina; INR: *International Normalized Ratio*; Na: sódio; K: potássio; U: ureia; Cr: creatinina; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamiltransferase; BT e F: bilirrubina total e frações; IBP: inibidor de bomba de prótons.

Se o receptor tem vírus B: deve-se transplantar com PCR negativa (sempre que possível) e fazer HBIG 800 UI/dia IM por 7 dias, em seguida, 800 UI 1 vez/semana até o 1º mês e depois 400 a 800 UI/mês, a depender do anti-HBs (se < ou > 100). A HBIG deve ser usada em associação a um análogo nucleos(t)ídeo. Mantém-se a droga que o paciente vinha usando antes do transplante. Se houver resistência viral, associam-se novos análogos

Se o receptor tem vírus C, deve-se reduzir o corticosteroide oral mais lentamente (após 6 meses), evitar alterações bruscas na imunossupressão e evitar metilprednisolona em *bolus* para tratamento de rejeição

Considerar profilaxia para citomegalovírus (CMV), herpes-vírus, tuberculose, infecções fúngicas e *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) (ver Capítulo 34)

Rastrear e tratar infecções e complicações específicas do transplante, como complicações biliares, vasculares e rejeição por monitoração clínica e laboratorial individualizada. Na presença de alterações enzimáticas, considera-se realização de ultrassonografia com Doppler, exames de imagem e estudo histológico com avaliação individual de cada caso de acordo com a suspeita clínica

Pacientes devem ser orientados a procurar equipe de transplante ou emergência na presença de febre, icterícia ou prurido, na ocorrência de sinais e sintomas de infecções e de complicações específicas do transplante (ver Capítulos 30, 34 e 35)

Figura 2. Prevenção e rastreamento de complicações após o transplante hépatico.

PCR: reação em cadeia da polimerase; HBIG: imunoglobulina hiperimune da hepatite B; UI: unidades internacionais; IM: intramuscular; anti-HBs: anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B.

Pacientes devem ser orientados à adesão imunossupressora e aos esquemas de profilaxia de infecções e de tratamento das comorbidades associadas. Uso de quaisquer novas medicações deve ser avaliado previamente pela equipe transplantadora
Ênfase maior deve ser dada à necessidade de reavaliação clínica e laboratorial periódicas de acordo com a cronologia do período de pós-operatório (PO) do transplante hepático (TH)

Pacientes devem ser educados quanto ao uso de protetores solares e avaliação dermatológica anual por pelo menos 5 anos após o transplante
Recomendam-se abstinência do tabagismo e restrição completa do uso de bebidas alcoólicas (receptores com cirrose alcoólica ou consumo abusivo de álcool prévio) ou etilismo social

Pacientes transplantados por colangite esclerosante primária, portadores de doença inflamatória intestinal devem realizar colonoscopia a cada 1 ou 2 anos para vigilância de neoplasia de cólon

Prevenção de osteoporose: receptores de transplante devem fazer atividade física regular, reposição de cálcio e vitamina D a partir do 1º mês pós-transplante, durante o período de administração de corticosteroides (em geral, até o 4º ou 6º mês, exceto nos portadores de hepatite autoimune). Densitometria óssea deve ser feita anualmente em pacientes osteopênicos e a cada 2 a 3 anos em pacientes com massa óssea normal. A suplementação de cálcio deve ser feita naqueles pacientes com osteopenia ou com fatores de risco para sua ocorrência, na dose de 1.000 a 1.200 mg de cálcio elementar ao dia. Os níveis de vitamina D devem ser dosados ao menos anualmente e mantidos em 30 ng/mL. A maioria dos pacientes vai necessitar de suplementação diária de 400 a 1.000 UI. Sugere-se o uso de bifosfonatos (alendronato 70 mg, semanalmente) quando o T escore for menor que 2,5, houver fraturas patológicas ou T escore entre 1,5 e 2,5 com fatores de risco associados

(*continua*)

Figura 3. Orientações gerais para o paciente transplantado.

(*continuação*)

Pacientes do gênero feminino devem ser orientadas a planejar a gravidez a partir do primeiro ano após o transplante, quando a função do enxerto encontra-se estável, a imunossupressão já está equilibrada e comorbidades, como diabete e hipertensão, estiverem controladas. Durante a gravidez, a imunossupressão ideal é com tacrolimo em monoterapia. Também recebem orientação para manter acompanhamento ginecológico anual para rastreamento de neoplasias ginecológicas

Sinais de síndrome metabólica (obesidade, dislipidemia hipertensão e diabete) devem ser vigiados e tratamentos específicos devem instituídos, bem como ajustes dos imunossupressores conforme apropriado (ver Capítulo 35)

Pacientes que foram transplantados por hepatite C, com carga viral positiva no pré-transplante imediato devem ser tratados o mais precocemente possível no pós-transplante, preferencialmente com esquemas de tratamento livres de interferon, após estabilização da imunossupressão e das condições clínicas no pós-transplante, o que normalmente ocorre por volta de três meses após o procedimento. Atualmente, a realização de biópsias hepáticas protocolares é dispensável, já que o paciente poderá se beneficiar com tratamentos que lhe asseguram altas taxas de resposta virológica sustentada com poucos efeitos colaterais. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a hepatite C do Ministério da Saúde, publicado em 2015, os pacientes transplantados por hepatite C podem ser tratados independentemente do grau de fibrose hepática

(*continua*)

Figura 3. Orientações gerais para o paciente transplantado.

(*continuação*)

Pacientes transplantados por hepatite autoimune devem permanecer com imunossupressão mais alta pós-transplante (duas drogas, não necessariamente corticosteroides) e o corticosteroide deve ser retirado bem lentamente, preferencialmente após 1 ano do transplante. Ainda não está bem definido se no seguimento pós-transplante seria necessária a realização de biópsia protocolar. Nos casos de recidiva, deve-se aumentar a imunossupressão

Pacientes transplantados por cirrose biliar primária devem usar ciclosporina no pós-transplante para diminuição das taxas de recidiva da doença e devem ser rastreados para doença óssea regularmente

Para pacientes submetidos a transplante hepático por carcinoma hepatocelular (CHC), recomenda-se o rastreamento da recidiva do CHC com exames de imagem e alfafetoproteína, sendo que sua periodicidade ainda não está bem definida em literatura. Vários centros optam por realizar TC de tórax e abdome e cintilografia óssea anuais por 5 anos. Embora estudos recentemente publicados falharam em provar a superioridade do uso dos inibidores do mTOR (sirolimo e everolimo) na sobrevida livre de recidiva e sobrevida geral em 5 anos, há de se considerar seu uso em casos selecionados, já que houve benefício nos primeiros 3 a 5 anos, especialmente nos pacientes com baixo risco de recidiva

Figura 3. Orientações gerais para o paciente transplantado.

Bibliografia

1. Czaja AJ. Diagnosis, pathogenesis and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation. Dig Dis Sci 2012; 57(9):2248-66.

2. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. Transplantation 2016; 100:116-25.

3. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transpl 2013; 19:3-26.

4. Mells G, Mann C, Hubscher S, Neuberger J. Late protocol liver biopsies in the liver allograft: a neglected investigation? Liver Transpl 2009; 15(8):931-8.

5. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatites virais B, C e coinfecções. Brasília, 2011.

6. Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, Wiesner RH. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Minireview. Am J Transpl 2010; 10:720-6.

7. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. Gastroenterol 2015; 148(3):547-55.

8. Zarrinpar A, Busuttil RW. Immunomodulating options for liver transplant patients. Expert Rev Clin Immunol 2012; 8(6):565-78.

CAPÍTULO 30

IMUNOSSUPRESSÃO E TRATAMENTO DA REJEIÇÃO APÓS O TRANSPLANTE DE FÍGADO

Rita de Cássia Martins Alves da Silva
Luciana Bertocco de Paiva Haddad

A imunossupressão no transplante hepático (TH) é baseada atualmente no princípio do equilíbrio entre o risco de rejeição e os riscos de infecções e toxicidade dos medicamentos. O objetivo tem sido evitar as complicações a longo prazo e evitar rejeição e recorrência da doença hepática.

As drogas imunossupressoras devem ser mantidas por tempo indefinido, sendo raros os casos de suspensão por tolerância total ao enxerto. As drogas atualmente disponíveis na prática clínica são glicocorticoides, antimetabólicos e inibidores de calcineurina (IC): tacrolimo (TAC) ou ciclosporina (CIA), inibidores de mTOR e os anticorpos antilinfocitários (Tabela 1). Essas drogas têm diferentes perfis de segurança (Tabela 1), características farmacológicas e mecanismos de ação específicos (Tabelas 1 a 3), possibilitando variados esquemas terapêuticos

para as fases de indução e manutenção da imunossupressão no TH (Tabela 3).

Todas as drogas citadas, exceto o sirolimo, estão disponíveis no Brasil e são fornecidas gratuitamente para o transplante de fígado pelo Ministério da Saúde conforme consta na Relação de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), para imunossupressão no transplante de fígado em adultos, está em elaboração e será disponibilizado após consulta pública.

Tabela 1 Imunossupressores disponíveis na prática clínica

Classe	Agente	Efeitos adversos
Imunossupressor geral	Corticosteroides	Hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), alterações do fundo de olho, obesidade, osteoporose, alterações psiquiátricas, úlcera péptica, infecções oportunistas
Antimetabólicos	Acido micofenólico (AMF)	Citopenias, diarreia, dispepsia, infecções
	Azatioprina (AZA)	Mielossupressão, pancreatite, teratogenia
Inibidores de calcineurina (IC)	Tacrolimo (TAC)	Diabete melito, HAS, hiperlipidemia, nefrotoxicidade, osteoporose, neurotoxicidade
	Ciclosporina (CIA)	Diabete melito, HAS, hiperlipidemia, nefrotoxicidade, osteoporose, neurotoxicidade, hiperplasia gengival, hipertricose

(continua)

Tabela 1 Imunossupressores disponíveis na prática clínica (*continuação*)

Classe	Agente	Efeitos adversos
Inibidores de TOR	Sirolimo (SIR)	Citopenias, cefaleia, *rash*, HAS, hiperlipidemia, edema periférico, aftas, trombose de artéria hepática (controverso), pneumonite intersticial, cicatrização alterada, hipopotassemia
	Everolimo (EVR)	Similar ao sirolimo, incluindo também púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, derrame pericárdico e pleural, diabete melito, dor abdominal, diarreia, náuseas, pancreatite, vômitos, estomatite, hepatite, acne, mialgia, proteinúria, disfunção erétil
Anticorpos antilinfocitários	Anticorpo policlonal (ATG) antitimoglobulina (derivada do coelho)	Doença do soro, febre, calafrios, rubor, anemia, leucopenia, nefrite, plaquetopenia, dispneia, liberação de citocinas, anafilaxia, infecções
	Anticorpo monoclonal basiliximabe (BXM)	Bem tolerado

Tabela 2 Equivalência de doses entre os corticosteroides

Droga	Dose equivalente (mg)	Apresentação farmacológica
Hidrocortisona	20	Frasco/ampola 100 e 500 mg
Prednisona	5	Comprimido de 5 e 20 mg
Prednisolona	5	Comprimido de 5 e 20 mg
Metilprednisolona	4	Frasco/ampola de 40, 125, 500 e 1.000 mg
Deflazacorte	7,5	Comprimido de 6 e 30 mg
Dexametasona	0,75	Frasco/ampola de 2 e 4 mg

Tabela 3 Drogas imunossupressoras utilizadas no transplante de fígado: características farmacológicas, doses mais usadas e monitoração dos níveis no sangue

Droga/classe	Apresentação	Dose inicial	Dose de manutenção	Monitoração
Corticosteroides				
Prednisona Meticorten®	Comprimidos de 5 e 20 mg	VO em dose variável	5 a 20 mg/dia	HAS, glicemia e lipídios

(continua)

Tabela 3 Drogas imunossupressoras utilizadas no transplante de fígado: características farmacológicas, doses mais usadas e monitoração dos níveis no sangue (*continuação*)

Droga/classe	Apresentação	Dose inicial	Dose de manutenção	Monitoração
Antimetabólicos				
Azatioprina Imuran®	Comprimidos de 50 mg Solução oral	1 a 2 mg/kg/dia dose única (máximo 200 mg/dia)	1 a 2 mg/kg/dia	Leucócitos, AST, ALT, FA, GGT, BT e F, pancreatite aguda
Micofenolato mofetil (MMF) Cellcept®	Cápsulas de 500 mg	500 mg a 1,5 g a cada 12 h	500 mg a 2 g/dia (em 2 tomadas)	Leucograma (suspender se PMN < 1.300/mm^3)
Micofenolato sódico Myfortic®	Cápsulas de 180 e 360 mg	360 a 720 mg a cada 12 h	360 a 1.440 mg (em 2 tomadas)	Leucograma (suspender se PMN < 1.300/mm^3)
Inibidores de mTOR				
Sirolimo Rapamune®	Comprimidos de 1 e 2 mg Solução oral: 1 mg/mL	1 a 5 mg/dia (dose única)	2 mg/dia (dose única)	Nível (sangue total por HPLC) C0 1 a 2 meses: 5 a 15 ng/mL ≥ 3 meses: 5 a 8 ng/mL Leucograma e lipídios

(continua)

Tabela 3 Drogas imunossupressoras utilizadas no transplante de fígado: características farmacológicas, doses mais usadas e monitoração dos níveis no sangue (*continuação*)

Droga/classe	Apresentação	Dose inicial	Dose de manutenção	Monitoração
Everolimo Certican®	Comprimidos de 0,5, 0,75 e 1 mg	Após 1 mês do transplante, 1 mg VO 12/12h	De acordo com níveis séricos	Nível sérico C0: entre 3 e 8 ng/mL, associado à TAC com níveis séricos entre 4 e 6 ng/mL Hemograma, plaquetas, lipídios, glicemia, sumário de urina
Inibidores de calcineurina				
Tacrolimo Prograf® Tarfic®	Comprimidos de 1 e 5 mg	0,1 a 0,3 mg/kg/dia (em 2 tomadas)	0,1 a 0,3 mg/kg/dia (em 2 tomadas)	Nível sérico C0: 1 a 2 meses: 7 a 10 ng/mL (considerar C0 10 a 15 ng/nL no 1º mês de PO) ≥ 3 meses: 5 a 10 ng/mL U, Cr, Na, K, Mg, glicemia, lipídios, efeitos no SNC

(continua)

Tabela 3 Drogas imunossupressoras utilizadas no transplante de fígado: características farmacológicas, doses mais usadas e monitoração dos níveis no sangue (*continuação*)

Droga/classe	Apresentação	Dose inicial	Dose de manutenção	Monitoração
Tacrolimo XL Prograf XL®	Comp. 1 e 5 mg	0,1 a 0,3 mg/kg/dia (dose única)	0,1 a 0,3 mg/kg/dia (dose única)	Idem tacrolimo
Ciclosporina Sandimun® Neoral®	Comp. 25, 50 e 100 mg Solução oral 100 mg/mL	4 a 12 mg/kg/dia (÷ 2 tomadas)	100 a 200 mg 2 vezes/dia (÷ 2 tomadas) de acordo com os níveis	1 a 3 meses: 200 a 250 ng/mL 3 a 6 meses: 150 a 200 ng/mL 6 meses a 1 ano: 120 a 150 ng/mL > 1 ano: 80 a 120 ng/mL U, Cr, Na, K, Mg, glicemia, lipídios, efeitos no SNC

(continua)

Tabela 3 Drogas imunossupressoras utilizadas no transplante de fígado: características farmacológicas, doses mais usadas e monitoração dos níveis no sangue (*continuação*)

Droga/classe	Apresentação	Dose inicial	Dose de manutenção	Monitoração
Anticorpos antilinfocitários				
Anticorpo policlonal – ATG antitimoglobulina Atgam® Tymoglobulin®	Amp 25 mg, (pó) Uso IV lento em cateter central, (1ª infusão em 6 e 4 h a seguir)	1,5 mg/kg/dia por 5 a 14 dias. Usar antes: corticosteroides anti-histamínicos e acetaminofeno	Ajustar dose acordo com leucócitos e plaquetas (/mm^3)	Leuc. 2.000 a 3.000 ou plt. 50.000 a 70.000 = reduzir 50% Se < 2.000 ou 50.000 = considerar suspender
Anticorpo antirreceptor de interleucina Basiliximab®	Pó para injeção 10 e 20 mg	20 mg IV dentro de 6 h da reperfusão e no D4 após o transplante	Não há ajuste de dose, manter pred. e IC	Bem tolerado, HAS, insônia, cefaleia hipersensibilidade, edema, febre, tremor

HAS: hipertensão arterial sistêmica; glic.: glicemia; lip.: lipídios; leuc: leucócitos; plt.: plaquetas; neutr: neutrófilos; AST e ALT aspartato e alanina aminotransferases; FA: fosfatase alcalina; GGT: gamaglutamil-transferase; bil.: bilirrubinas; Cr.: creatinina; K: potássio; Mg: magnésio; SNC: sistema nervoso central; PMN: neutrófilo polimorfonuclear; HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência; C0: concentração mínima dentro de 1 hora antes da próxima dose.

O conhecimento detalhado das drogas disponíveis na prática clínica orienta a escolha e o manejo da imunossupressão. Os esquemas de imunossupressão após o transplante de fígado variam de acordo com a experiência de cada centro, entretanto, a maioria se baseia no uso do IC como classe de droga de primeira linha, associado ou não a outras medicações (Figuras 1 e 2). A maioria dos esquemas tem princípios em comum, como associação de drogas com mecanismos de ação diferentes, minimização de doses e individualização de acordo com as características do receptor, de acordo com a etiologia da doença hepática e do potencial para desenvolver efeitos colaterais (Figura 3). As principais interações descritas entre drogas imunossupressoras e medicações frequentemente utilizadas no pós-operatório de transplante hepático estão resumidas na Tabela 4. O esquema mais comumente empregado é tríplice e associa corticosteroides (hidrocortisona IV, seguido de prednisona oral) com TAC ou CIA e ácido micofenólico (AMF) ou azatioprina (AZA). Os IC requerem monitoração do nível sérico em C0, sendo o TAC o mais empregado no Brasil. O sirolimo e o everolimo são imunossupressores potentes que também podem ser usados como agentes primários no transplante de fígado, combinados com baixa dose de IC ou como seu substituto, especialmente em casos de insuficiência renal, por sua baixa nefrotoxicidade. Sobre o efeito antitumoral dos inibidores de mTOR em pacientes transplantados por CHC, há evidência de que o sirolimo não traz benefícios acima de 5 anos após o transplante, mas pode beneficiar entre 3 e 5 anos a pacientes selecionados dentro dos critérios de Milão. Entretanto, existem outros efeitos tóxicos significativos e sua eficácia como monoterapia não está bem estabelecida. O everolimo segue as mesmas diretrizes.

Anticorpos monoclonais específicos contra os linfócitos T e B têm sido usados menos frequentemente nos casos de rejeição corticorresistente, para esquemas sem corticosteroides ou para minimizar IC em casos de insuficiência renal. O anticorpo policlonal OKT3, contra antígeno CD3, inicialmente utilizado para rejeição corticorresistente, tem grandes limitações por conta dos efeitos colaterais intensos.

A individualização da imunossupressão visando a reduzir a recidiva da doença ou o agravamento de condições específicas do receptor deve influenciar a escolha e/ou modificação das drogas (ver Figura 2).

O diagnóstico de rejeição celular aguda (RCA) é baseado nos critérios histopatológicos de Banff e está associado à disfunção do enxerto traduzida por elevação de aminotransferases, fosfatase alcalina, gamaglutamil-transferase e/ou bilirrubina sem padrão bioquímico peculiar associada ou não à leucocitose e à eosinofilia. Ocorre em 20 a 60% dos pacientes, dependendo do esquema de imunossupressão empregado, frequentemente no 7º dia de pós-operatório ou tardiamente associada à redução da imunossupressão (baixa adesão). Pode ser assintomática ou manifestar-se com dor em hipocôndrio direito, febre, icterícia e prurido. O tratamento requer uso de *bolus* de corticosteroides e/ou elevação de dose de IC (particularmente TAC nas RCA leves a moderadas), sendo eficaz em mais de 90% dos casos. A rejeição crônica ductopênica ocorre mais tardiamente e se associa a maior risco de perda do enxerto. Não responde a corticosteroides em *bolus* e requer incremento na imunossupressão basal com elevação da dose dos IC e/ou troca de CIA para TAC com ou sem adição de AMF ou sirolimo.

Corticosteroides Hidrocortisona 100 mg IV ou 500 a 1.000 mg de prednisolona, ou outro em dose equivalente (Tabela 2) na fase anepática ou no pós-operatório (PO) imediato (monitorar nível de consciência, glicemia, PAS)
Inibidores de calcineurina TAC 0,01 a 0,03 mg/kg/dia em duas tomadas para manter C0 entre 7 e 15 ng/mL caso o paciente esteja hemodinamicamente estável e com diurese satisfatória ou CIA 6 mg/kg a cada 12 h para manter C0 entre 200 e 250 ng/mL. Iniciar nas primeiras 24 a 48 h (monitorar insuficiência renal, PAS, Na, K, Mg, glicemia e nefrotoxicidade)
Antimetabólicos AZA 1 a 2 mg/kg/dia (iniciar 50 mg/dia nas primeiras 48 h) ou AMF (1 a 2 g/dia de micofenolato de mofetila ou 720 a 1.440 mg/dia de ácido micofenólico em 2 tomadas). Iniciar dose mais baixa com monitoração do hemograma, ritmo intestinal, náuseas e vômitos e dor abdominal (pancreatite associada a AZA)
Corticosteroides Redução da prednisona gradativa de 20 mg no 1º mês para 5 mg no 3º mês com retirada entre 3 e 6 meses de PO (monitorar DM, HAS, hiperlipidemia, catarata, glaucoma, osteopenia, ganho ponderal, efeitos colaterais cosméticos)

(continua)

Figura 1. Imunossupressão no transplante de fígado.

IV: intravenoso; PAS: pressão arterial sistólica; TAC: tacrolimo; C0: concentração mínima dentro de 1 hora antes da próxima dose; CIA: ciclosporina; AZA: azatioprina; AMF: ácido micofenólico; DM: diabete melito; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

(continuação)

Inibidores de calcineurina TAC 0,01 a 0,02 mg/kg/dia em 2 tomadas para manter C0 entre 7 e 10 ng/mL até 2 meses e posteriormente entre 5 e 10 ng/mL ou CIA 4 a 12 mg/kg a cada 12 h para manter C0 entre 200 e 250 ng/mL nos primeiros 3 meses, 150 a 200 ng/mL entre 3 e 6 meses e 120 a 150 ng/mL entre 6 e 12 meses e 80 a 120 ng/mL após 12 meses. Monitorar insuficiência renal, PAS, Na, K, Mg, glicemia, nefrotoxicidade e efeitos cosméticos da CIA
Antimetabólicos com avaliação de retirada no primeiro ano do transplante hepático (TH) AZA 1 a 2 mg/kg/dia ou micofenolato de mofetila 1 a 2 g/dia ou ácido micofenólico 720 a 1.440 mg/dia em 2 tomadas. Iniciar dose mais baixa com monitoração do hemograma, ritmo intestinal, náuseas e vômitos e dor abdominal (pancreatite associada a AZA) atentando para risco de hepatotoxicidade relacionada a AZA
Hepatite C: considerar dose baixa e retirada lenta de corticosteroides, em vez de doses altas e/ou retirada brusca ou *bolus* repetidos. Evitar anticorpos antilinfocitários para tratar rejeição. Não há evidências suficientes sobre o benefício de um imunossupressor específico como IC, AZA, AMF ou de esquemas livres de corticosteroides
Carcinoma hepatocelular: considerar após cicatrização do enxerto, inibidores de mTOR em substituição ou para minimização dos IC por sua ação antitumoral

(continua)

Figura 1. Imunossupressão no transplante de fígado.

AZA: azatioprina; IC: inibidores de calcineurina; AMF: ácido micofenólico.

Obs.: Atentar para as interações dos imunossupressores, entre si ou com outras drogas concomitantes (Tabela 4), via CYP450, em especial com a enzima CYP3A4. Adicionalmente, vigilância para drogas que tenham o efeito alterado quando administradas com IC pode evitar eventos adversos graves, como alguns anticoagulantes orais, dabigatran e rivaroxaban, antineoplásicos, benzodiazepínicos, IECA, amlodipina, nifedipina, felodopina, nimodipina, nisoldipina, estatinas, ezetimibe, colchicina e alguns hipnóticos (eszopiclone e zolpiden).

(continuação)

Doenças autoimunes: na hepatite autoimune, ampliar a imunossupressão basal para imunossupressão tripla e considerar manter ou prolongar o corticosteroide em dose baixa (5 a 10 mg/dia); na colangite esclerosante primária: não há evidência do benefício de corticosteroide em longo prazo; na cirrose biliar primária: considerar ciclosporina como IC, levando em consideração que as evidências sejam insuficientes para recomendar substituição do tacrolimo por ciclosporina

Insuficiência renal: minimizar dose ou substituir IC, considerando o uso de sirolimo, everolimo (após 30 dias do transplante) e/ou AMF, ou prednisona com AMF ou com AZA. Aumentar vigilância pelo risco de rejeição aguda com AMF e/ou sirolimo em monoterapia

Não há evidência para o uso de AMF ou EVR em monoterapia. Na insuficiência renal (creatinina maior ou igual a 1,3 mg/dL), considerar as opções de indução com timoglobulina (1 a 1,5 mg/kg/dia IV em 6 a 8 h por 2 a 14 dias) ou basiliximabe (20 mg IV no D0 e no D4) e retardar o início dos IC

Figura 1. Imunossupressão no transplante de fígado.

IC: inibidores de calcineurina; AMF: ácido micofenólico; AZA: azatioprina; EVR: everolimo; IV: intravenoso; D: dia.
Obs.: Atentar para as interações dos imunossupressores, entre si ou com outras drogas concomitantes (Tabela 4), via CYP450, em especial com a enzima CYP3A4. Adicionalmente, vigilância para drogas que tenham o efeito alterado quando administradas com IC pode evitar eventos adversos graves, como alguns anticoagulantes orais, dabigatran e rivaroxaban, antineoplásicos, benzodiazepínicos, IECA, amlodipina, nifedipina, felodopina, nimodipina, nisoldipina, estatinas, ezetimibe, colchicina e alguns hipnóticos (eszopiclone e zolpiden).

Diabete: considerar retirada precoce do corticosteroide, evitar o tacrolimo ou substituí-lo por ciclosporina pela menor incidência e melhor controle do diabete

Dislipidemia: considerar retirada precoce do corticosteroide, minimizar IC associando AMF, preferindo tacrolimo em vez de ciclosporina, e descontinuar sirolimo

Obesidade: considerar minimizar corticosteroides

Gestação: os imunossupressores devem ser reavaliados pelo menos 6 semanas antes da gestação. Prednisona (classe B), IC (classe C) e AZA (classe D) podem ser utilizadas durante a gestação enquanto o ácido micofenólico (classe D) e o sirolimo (classe C) devem ser interrompidos e substituídos. Os níveis dos imunossupressores, assim como a função hepática, devem ser monitorados mais frequentemente no 3º trimestre da gestação e semanalmente no primeiro mês após o parto

Figura 2. Imunossupressão no transplante de fígado (individualização).

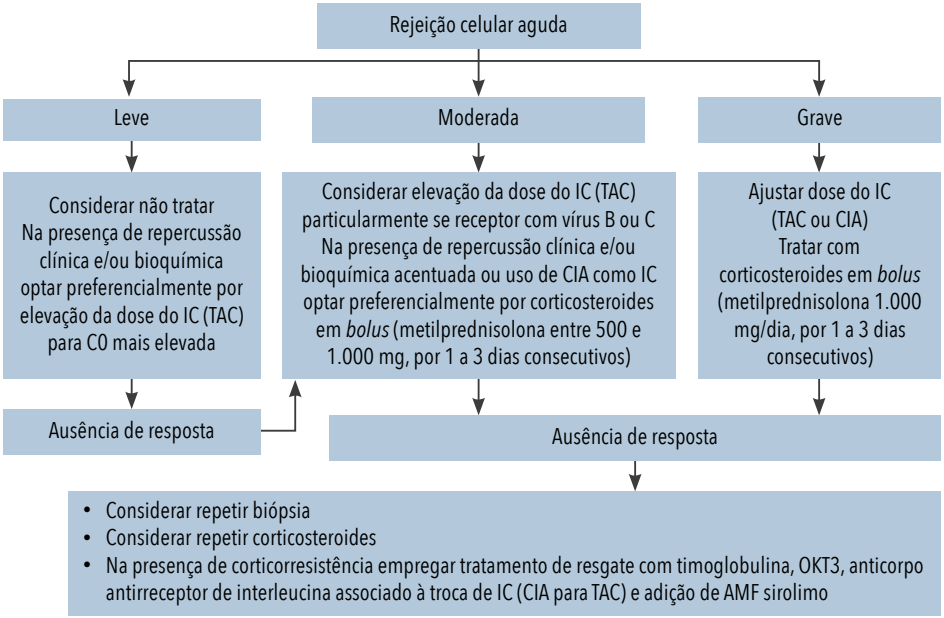


Figura 3. Tratamento da rejeição celular aguda.

C0: concentração mínima dentro de 1 hora antes da próxima dose.

Tabela 4 Interações medicamentosas com as drogas tacrolimo, ciclosporina, sirolimo e everolimo

Aumento dos níveis	Redução dos níveis	Aumento da toxicidade
Antimicrobianos: azitromicina, ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, telitromicina, cloranfenicol, metronidazol, norfloxacino, quinupristina, dalfopristina, tetraciclina, tigeciclina	Antimicrobianos: rifampicina, rifampina, rifabutina, isoniazida, rifapentina, nafcilina	Renal: aminoglicosídeos, neomicina, sulfa, anfotericina B, aciclovir, ganciclovir, vancomicina, anti-inflamatórios não esteroides, inibidores de ciclo-oxigenase
Antirretrovirais: amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdina, fosanprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, 3D (ombitasvir, dasabuvir e paritaprevir com *booster* de ritonavir [aumenta os níveis de everolimo com alta chance de eventos adversos graves. O uso concomitante não é recomendado])	Antirretrovirais: efavirenz, etravirina, nevirapina, voriconazol, fluconazol	Neurotoxicidade: imipenem/ cilastina
Antifúngicos: cetoconazol, itraconazol, clotrimazol, miconazol, posaconazol, voriconazol	Anticonvulsivos: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, fosfenitoína, oxcarbazepina, pentobarbital, primidona	Hiperpotassemia: IECA, diuréticos poupadores de potássio

(continua)

Tabela 4 Interações medicamentosas com as drogas tacrolimo, ciclosporina e sirolimo (*continuação*)

Aumento dos níveis	Redução dos níveis	Aumento da toxicidade
Antineoplásicos, inibidores de canais de cálcio, antiarrítmicos	Anti-hipertensivos	Miotoxicidade; estatinas (com ciclosporina)
Psiquiatria: desipramina, haloperidol, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, nefazodona, tazodona	–	Cardiotoxicidade antiarrítmicos, crizotinib, ranolazina
Outros: (miscelânea) antigota, atorvastatina, aciclovir, antimaláricos, alopurinol, alendronato, carvedilol, dipiridamol, propranolol, danazol, estrógenos, testosterona, ganciclovir, metoclopramida, omeprazol, lansoprazol, cimetidina, sulfonilureias, glicasida	Outros: bosentana, erva-de-são-joão, octreotida, orlistat, ticlopidina	Efeito sobre drogas concomitantes – hipoglicemiantes têm seus efeitos reduzidos quando utilizados com IC. Simeprevir tem sua concentração plasmática aumentada quando usado com ciclosporina e o uso concomitante não é recomendado

Obs.: para drogas que não constam neste quadro, consultar listas atualizadas ou *sites* específicos para interação de drogas: HEPiChart (www.hep-druginteractions.org), Medscape WebMD, Drug Interaction Checker (www.medscape.com)
IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; IC: inibidores de calcineurina.

Tabela 5 Interações medicamentosas com as drogas azatioprina e micofenolato mofetila

Azatioprina	Micofenolato mofetila
Alopurinol, sulfassalazina, inibidores de enzima de conversão da angiotensina, 5-ASA, sirolimo: aumento da toxicidade medular	Probenecid, tacrolimo: aumento dos níveis
	Antiácidos e colestiramina: reduzem a absorção
	Aciclovir: tem seus níveis aumentados

5-ASA: 5-ácido aminossalicílico.

Bibliografia

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol 2016; 64(2):433-85. http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006.

2. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transpl 2013; 19(1):3-26.

3. Muir AJ, Killenberg PG. Medications. In: Killenberg PG, Clavien PA (eds.). Medical care for the liver transplant patient. 3.ed. Malden: Blackwell, 2006.

4. Zarrinpar A, Busutill RW. Imunomodulating options for liver transplant patients. Expert Rev Clin Immunol 2012; 8(6):565-78.

CAPÍTULO 31

DIAGNÓSTICO DAS COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS DO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Paulo Celso Bosco Massarollo
Maria Lúcia Zanotelli

O transplante hepático (TH) é a alternativa terapêutica definitiva para pacientes com cirrose hepática (CH) descompensada em fase terminal. O procedimento se associa a incremento significativo de sobrevida (particularmente naqueles pacientes com CH e MELD ≥ 15) (ver Anexo II) estimada em 80 a 95% em 1 mês e 70 a 90% em 1 e 5 anos. Grande parte da morbimortalidade do procedimento nos primeiros 30 dias é decorrente de complicações pós-operatórias precoces, como não função e disfunção primária do enxerto, infecções (Capítulo 34), rejeição celular aguda (Capítulos 29 e 30), complicações vasculares (Capítulo 33) e biliares (Capítulo 32) e recorrência de hepatites B e C (Tabela 1).

Tabela 1 Complicações pós-operatórias do transplante de fígado (primeiros 30 dias)

Tipo	Frequência
Não função primária do enxerto (PNF)	6,9 a 8,5%
Disfunção primária do enxerto	Variável
Rejeição celular aguda	15 a 35%
Sangramento intracavitário	< 5 a 10%
Complicações vasculares	-
• Estenose ou trombose de artéria hepática	2 a 8%
• Trombose de veia porta	1 a 3%
• Trombose ou obstrução de veias hepáticas ou de cava inferior	1%
Complicações biliares	-
• Estenose	4 a 16%
• Fístula biliar	2 a 25% (uso de tubo T)
• Biloma	Rara
• Litíase (debris)	Rara
• Hemobilia	Rara
• Disfunção de esfíncter de Oddi	Rara
Infecções	30 a 50%
Recorrência de hepatites B, C e D	Rara
Hepatite medicamentosa	Rara

O acompanhamento clínico e laboratorial do paciente transplantado no pós-operatório (PO) imediato e tardio (Capítulo 29) é crucial para a prevenção, o rastreamento e o tratamento destas complicações com impacto adverso na sobrevida pós-transplante (Figura 1). Não função primária do enxerto (*primary non-function* – PNF) e trombose de artéria hepática (TAH) são as complicações de PO que frequentemente requerem retransplante. Em virtude da alta mortalidade, a presença de PNF nos primeiros 7 dias de PO é prioridade de urgência para realização de TH no Brasil. Ocorrência de TAH até 15 dias após o TH permite inclusão em lista de espera para retransplante com 40 pontos no sistema MELD. Caso o diagnóstico de TAH ocorra após 15 dias de PO, o paciente pode ser listado para retransplante no sistema MELD como situação especial com pontuação equivalente a 29 (ver Capítulo 28).

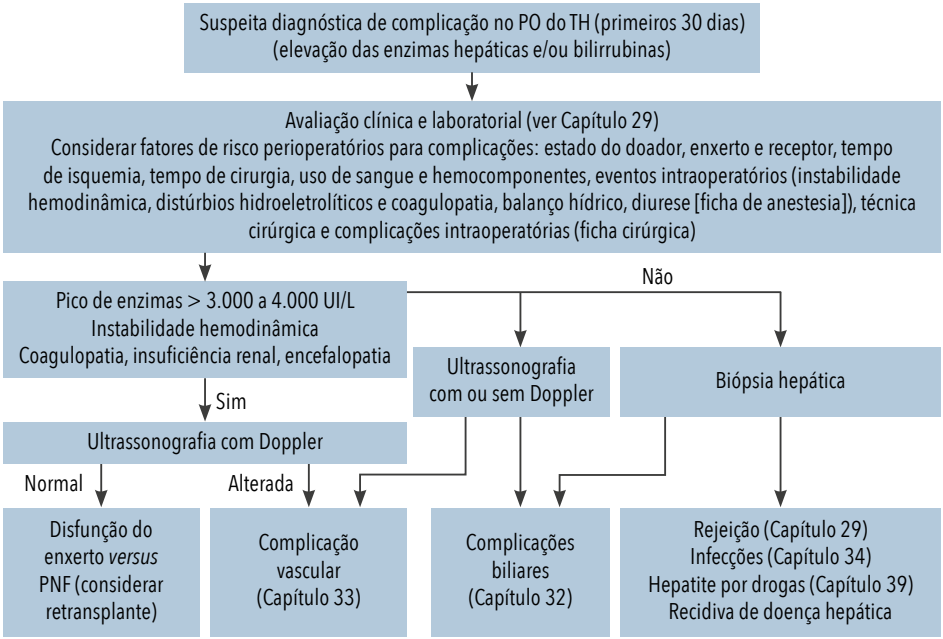


Figura 1. Diagnóstico das complicações pós-operatórias do transplante hepático.
PO: pós-operatório; TH: transplante hepático; PNF: primária do enxerto.

Bibliografia

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2016; 64:433-85.

2. Everson GT, Kam I. Immediate postoperative care. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF (eds.). Transplantation of the liver. Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.131-62.

3. Lucey MR, Terrault N, Ojo L et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transplantation 2013; 19:3-26.

CAPÍTULO 32

TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES BILIARES

José Huygens Parente Garcia
Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

Complicações biliares são a principal causa de morbidade e falência do enxerto após transplante de fígado. A incidência varia de 10 a 30% e é associada a taxas de mortalidade entre 8 e 15%. As principais complicações biliares são estenoses, fístulas biliares, bilomas, cálculos, disfunção de esfíncter de Oddi, mucocele e hemobilia.

As estenoses da via biliar ocorrem em 4 a 16% dos casos e correspondem a cerca de 40% das complicações biliares. Exercem grande impacto na qualidade de vida do receptor, com readmissões frequentes, realização de múltiplos exames de imagem e procedimentos invasivos, além da possibilidade de reintervenção cirúrgica. Os principais fatores de risco são: estenose

e trombose da artéria hepática (TAH), dissecção excessiva dos ductos biliares do doador ou receptor comprometendo a irrigação, uso excessivo de eletrocautério, tensão ou redundância da anastomose, presença de incompatibilidade do calibre dos ductos biliares entre doador e receptor, infecção pós-operatória, incompatibilidade de grupo ABO, diagnóstico prévio de citomegalovirose, doação pós-parada cardíaca, doador idoso e colangite esclerosante primária (CEP) como etiologia da cirrose do receptor.

As estenoses podem ser classificadas em precoces, quando ocorrem em até 4 semanas após o transplante, ou tardias; e podem ser relacionadas ou não à anastomose. Podem ser anastomóticas, não anastomóticas e difusas. As estenoses não anastomóticas e difusas se associam mais frequentemente à TAH, recorrência de CEP e a enxertos provenientes de doação com coração parado. A maioria das estenoses anastomóticas é identificada nos primeiros 12 meses do pós-operatório, é inicialmente assintomática e cursa com elevação de transaminases e enzimas canaliculares. Os sintomas são inespecíficos e incluem febre, hiporexia, dor em quadrante superior direito do abdome, icterícia e prurido.

A avaliação dos pacientes com suspeita de estenose dos ductos biliares pós-transplante deve ser multidisciplinar, incluindo equipes de radiologia intervencionista, endoscopia terapêutica e cirurgia digestiva. Estão indicados exames de ultrassonografia de abdome superior com Doppler da artéria hepática para avaliação de trombose e colangiorressonância magnética (acurácia de 95%). Sua ocorrência em até 6 meses pós-transplante denota melhor possibilidade de resposta ao tratamento endoscópico, enquanto o tempo de diagnóstico superior a 1 ano diminui as taxas de sucesso e aumenta as chances de recorrência.

O tratamento é idealmente realizado por colangiografia endoscópica retrógrada (CRE) com esfincterotomia e inserção de prótese plástica como procedimento terapêutico de primeira escolha. A característica colangiográfica marcante das estenoses pós-cirúrgicas é a presença de área de estreitamento fino e curto na região da anastomose biliar. O manejo da estenose pode ser por dilatação com balão ou, preferencialmente, dilatação com balão associada à passagem de prótese plástica ou uso de múltiplas próteses plásticas por período de 12 a 14 meses com taxa de sucesso entre 70 e 100% e necessidade de cerca de 3 a 5 sessões endoscópicas (por causa da troca trimestral das próteses). O uso de próteses metálicas totalmente recoberta é proposta recente na abordagem de estenoses biliares benignas com poucos relatos na literatura para recomendação atual do seu emprego. Em pacientes com derivação biliodigestiva, pode-se indicar colangiografia transparietal percutânea (CTP). Na falência destes métodos, a hepaticojejunostomia em Y de Roux é a opção mais adequada.

As fístulas biliares ocorrem em 2 a 25% dos casos (mais frequente no emprego cada vez mais raro de tubo T). Podem ser oriundas do coto do ducto cístico, da anastomose biliar, do trajeto do tubo T e da superfície cruenta do fígado, nos casos de transplante intervivos ou doador com fígado bipartido. O tratamento é feito por CRE com papilotomia e colocação de prótese plástica por período de 4 a 6 semanas. Os pacientes que apresentam coleperitônio necessitam de laparotomia e drenagem externa. Biloma está associado à necrose de vias biliares e TAH. A abordagem de litíase biliar e disfunção de esfíncter de Oddi não exibem particularidades no pós-operatório do TH. A conduta preconizada na abordagem das complicações biliares no pós-operatório do transplante hepático está esquematizada na Figura 1.

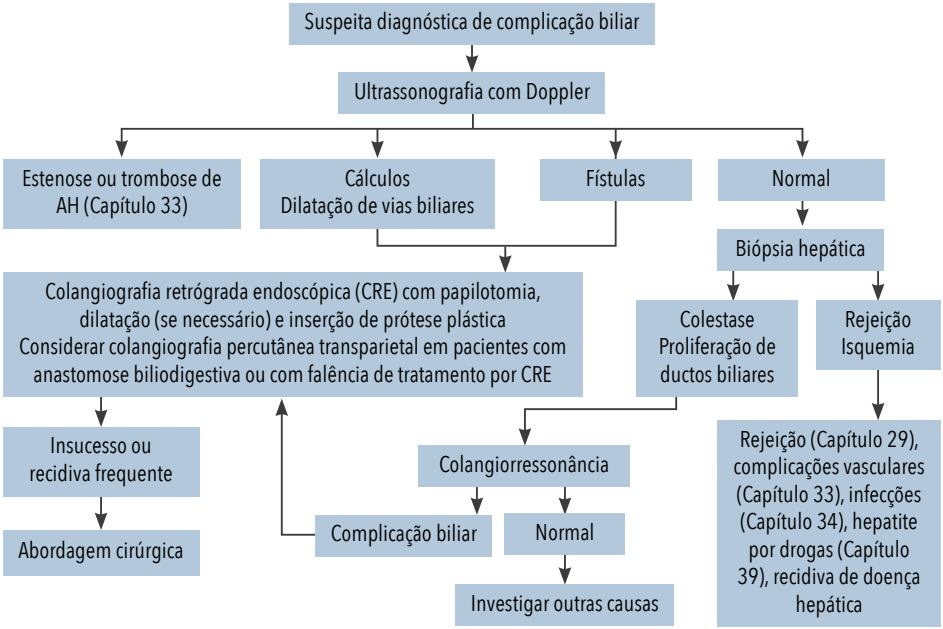


Figura 1. Diagnóstico e tratamento das complicações biliares.
AH: abscesso hepático.

Bibliografia

1. Berkelhammer C, Kortan P, Haber GB. Endoscopic biliary prostheses as treatment for benign postoperative bile duct strictures. Gastrointest Endosc 1989; 35:95-101.

2. Cardenas A, Krok KL, Thuluvath PJ. The role of endoscopy in biliary complications after liver transplantation. Disponível em: http://www.uptodate.com. Acessado em: 23/09/2011.

3. Dries S, Verdonk RC, Porte RJ. Biliary complications following liver transplantation. In: Clavien PA, Trotter JF (eds.). Medical care of the liver transplant patient. Wiley-Blackwell: 2012. p.319-31.

4. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2016; 64:433-85.

5. Kao D, Zepeda-Gomez S, Tandom P, Bain VG. Managing the post-liver transplantation anastomotic biliary strictures: multiple plastic versus metal stents: a systematic review. Gastrointest Endosc 2013; 77:679-91.

6. Ryu CH, Lee SK. Biliary strictures after liver transplantation. Gut Liver 2011; 5:133-42.

7. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. Liver Transpl 2008; 14:759-69.

CAPÍTULO 33

TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES VASCULARES

Agnaldo Soares Lima
Francisco Cesar Carnevale
Leandro Ricardo de Navarro Amado

As principais complicações vasculares que ocorrem após o transplante hepático (TH) são a trombose e a estenose, podendo envolver artéria hepática, veia porta, veia cava retro-hepática e veias hepáticas.

A trombose da artéria hepática (TAH) é a complicação vascular mais comum, com incidência de 2,7 a 8,3%, respectivamente, em adultos e crianças. Seu diagnóstico precoce é fundamental por conta da alta morbimortalidade e do grande risco de perda do enxerto. O rastreamento inicial é feito por ultrassonografia com Doppler, devendo ser complementado por angiotomografia, angiorressonância ou arteriografia em casos de forte suspeita.

O tratamento consiste na revascularização imediata do enxerto, seja cirúrgica ou endovascular. Em casos de falha da revascularização, ne-

crose parenquimatosa hepática com bilomas ou insuficiência hepática aguda grave, o retransplante é o tratamento de escolha. A estenose da artéria hepática ocorre em aproximadamente 10% dos TH, sendo mais comum na região da anastomose. Pode levar à isquemia da via biliar e à TAH, por causa do baixo fluxo sanguíneo. A elevação da velocidade e o turbilhonamento do fluxo, associados ao aumento do índice de resistência (IR) arterial, são fortes indicadores do diagnóstico. Atualmente, a angioplastia com balão, com ou sem a introdução de prótese (*stent*), vem sendo o tratamento de escolha, com sucesso técnico em mais de 90% dos casos, entretanto, com permeabilidade primária em torno de 70 a 80% em até dois anos de seguimento.

A trombose da veia porta é uma complicação rara (1 a 2%) após o TH, podendo ser parcial ou completa. Ocorre principalmente em pacientes com trombose prévia da veia porta, hipercoagulabilidade (trombofilias) ou diante de complicações técnicas, como estenose da anastomose ou redundância da veia porta.

A ultrassonografia com Doppler identifica o trombo no lúmen vascular e o fluxo sanguíneo reduzido ou ausente. A anticoagulação sistêmica é indicada em casos de trombose parcial ou completa de diagnóstico recente. Nesta última, é mandatória a revisão cirúrgica da anastomose, trombectomia e ligaduras de colaterais, com o objetivo de preservação do fluxo sanguíneo do enxerto. A estenose da veia porta é identificada à ultrassonografia pela redução do calibre da anastomose e sinais de hipertensão porta. Ao Doppler, é comum o achado de aumento da velocidade do fluxo na anastomose (> 150 cm/segundo). A angioplastia com balão e/ou *stent* é seu tratamento de escolha.

Complicações envolvendo a veia cava retro-hepática e as veias hepáticas ocorrem em cerca

de 1% dos TH, sendo mais frequentes em crianças e na técnica clássica do que no emprego da técnica de *piggyback*. São decorrentes de trombose ou estenose e se manifestam por ascite refratária, edema de membros inferiores (MMII) e insuficiência renal. A trombose parcial ou completa é de fácil identificação à ultrassonografia com Doppler e requer anticoagulação sistêmica. Em casos suspeitos, o achado de fluxo monofásico nas veias hepáticas com velocidade reduzida é indicativo de estenose. Sua investigação pode ser complementada pela angiotomografia e/ou angiorressonância e confirmada pela flebografia com medida do gradiente de pressão, que auxilia a localização do ponto de menor calibre.

Na técnica clássica, a estenose da anastomose da veia cava infra-hepática pode se manifestar apenas por insuficiência renal e ascite, sem repercussão no fluxo das veias hepáticas. A angioplastia com balão, com ou sem a introdução de *stent,* é o tratamento de escolha. Em casos de estenose por causa da torção da anastomose das veias hepáticas, uma nova operação para reposicionamento do enxerto deve ser preferida à angioplastia. Quando o tratamento endovascular for indicado, o uso de *stent* apresenta melhores resultados que a simples dilatação com balão. A abordagem das complicações vasculares no pós-operatório do transplante hepático está resumida nas Figuras 1 a 3.

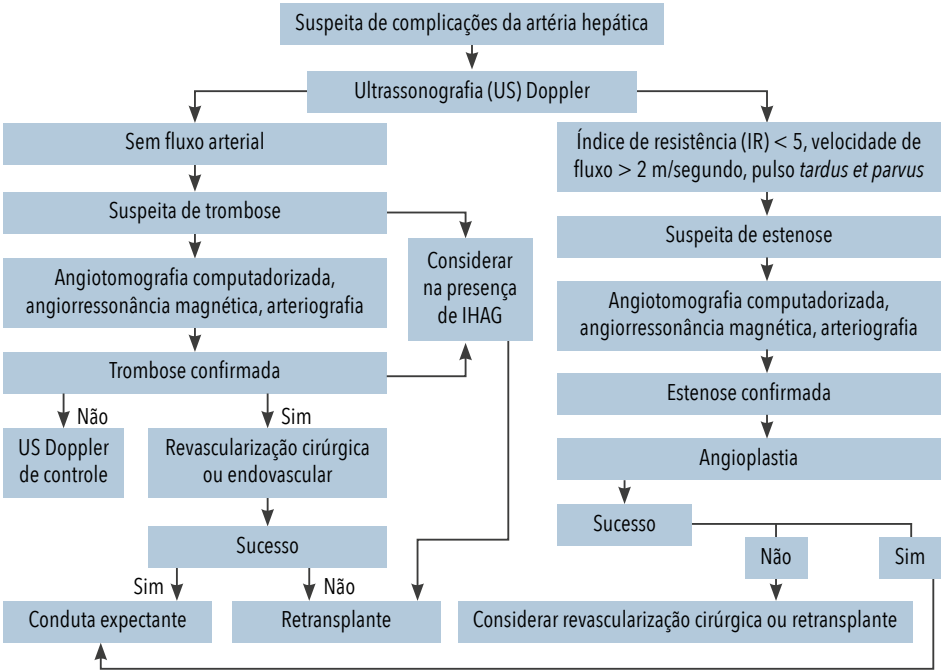


Figura 1. Suspeita de complicações da artéria hepática.
IHAG: Insuficiência hepática aguda grave.

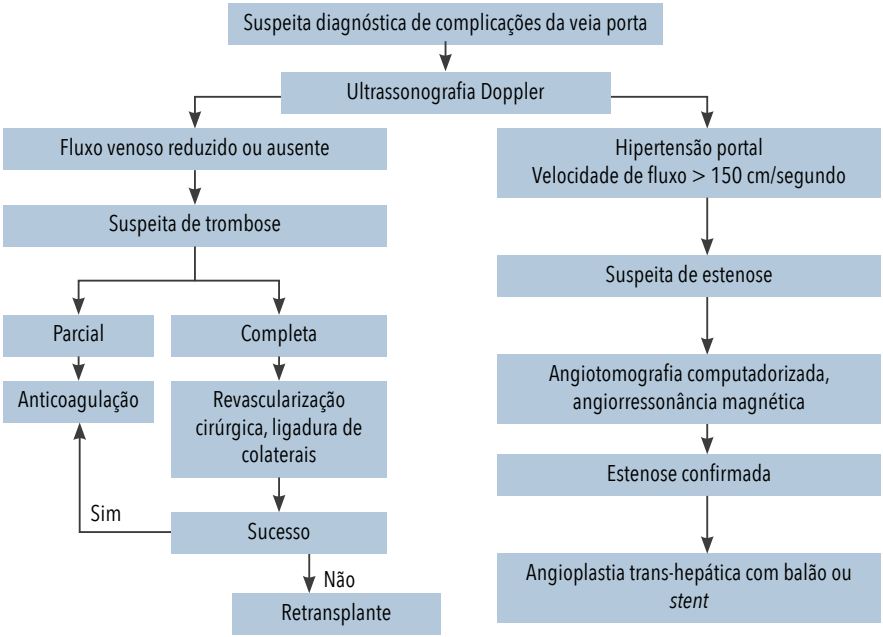


Figura 2. Abordagem e tratamento das complicações da veia porta no transplante hepático.

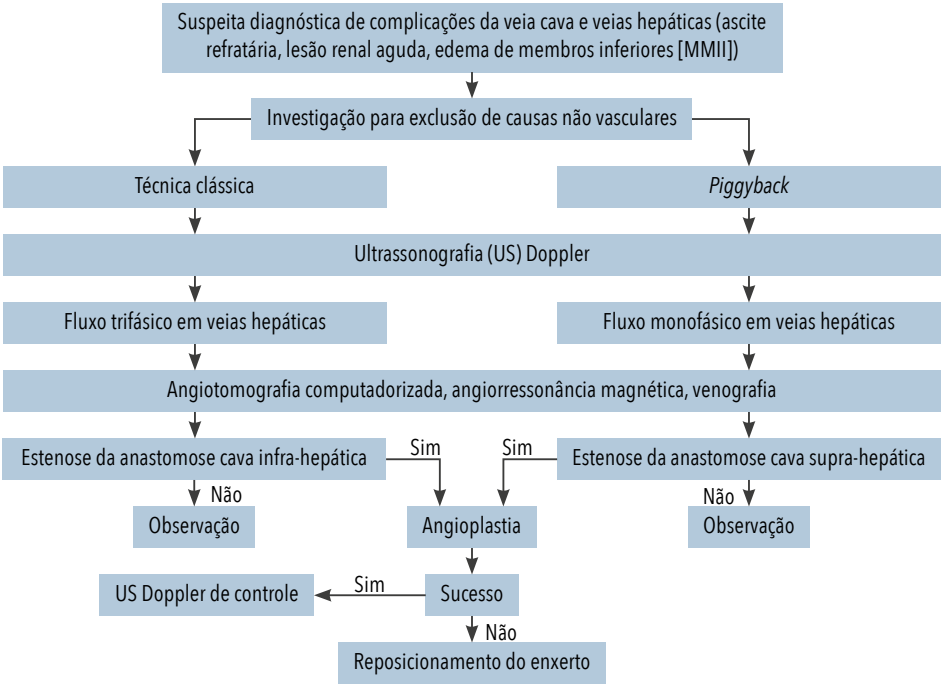


Figura 3. Abordagem e tratamento das complicações da veia cava e das veias hepáticas.

Bibliografia

1. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. Am J Transplant 2009; 9:746-57.

2. Ng S, Tan KA, Anil G. The role of interventional radiology in complications associated with liver transplantation. Clin Radiol 2015; 70(12):1323-35.

3. Vaidya S, Dighe M, Kolokythas O, Dubinsky T. Liver transplantation: vascular complications. Ultrasound Q 2007; 23(4):239-53.

CAPÍTULO 34

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS INFECÇÕES

Alessandro Henrique Tavares de Farias
Edson Abdala

As infecções após o transplante hepático (TH) permanecem um grande desafio, pois continuam sendo a maior causa de morbimortalidade após o TH. Ocorrem em 31 a 83% dos pacientes nos primeiros 3 meses de TH, com letalidade de 4 a 53%. Se por um lado a evolução na terapia imunossupressora reduziu a incidência de rejeição, a vulnerabilidade para infecções oportunistas e seus efeitos diretos e indiretos, para infecções por patógenos multirresistentes (MR) são complicações de relevância e significativo impacto na sobrevida do enxerto e do hospedeiro.

Para reduzir a mortalidade associada a infecções relacionadas ao procedimento cirúrgico, estratégias de prevenção e diagnóstico visando à identificação microbiológica adequada são imprescindíveis para otimizar o uso de antimicrobianos. Além de complicações próprias do procedimento cirúrgico, patógenos que podem

reativar após período de latência, em decorrência da imunossupressão, e infecções potencialmente transmissíveis por doadores são pontos-chave para discussão.

As principais estratégias para prevenção e tratamento das infecções no pós-operatório de transplante hepático estão resumidas nas Figuras 1 a 8.

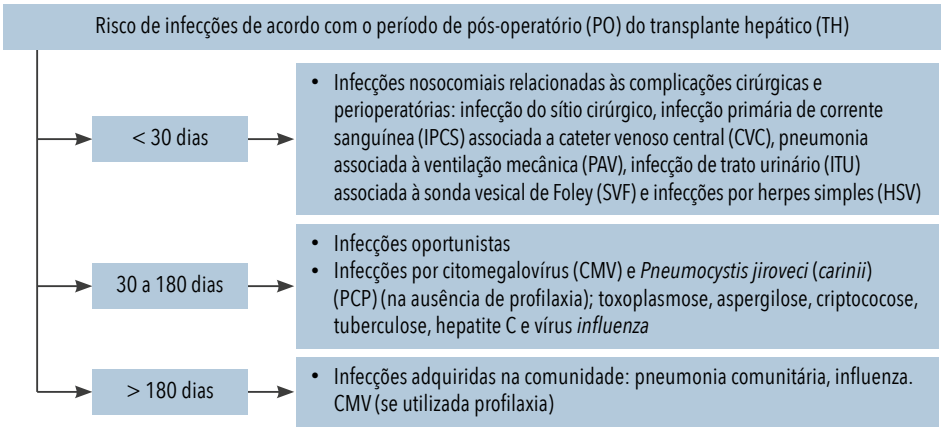


Figura 1. Cronologia das infecções no pós-operatório de transplante hepático.

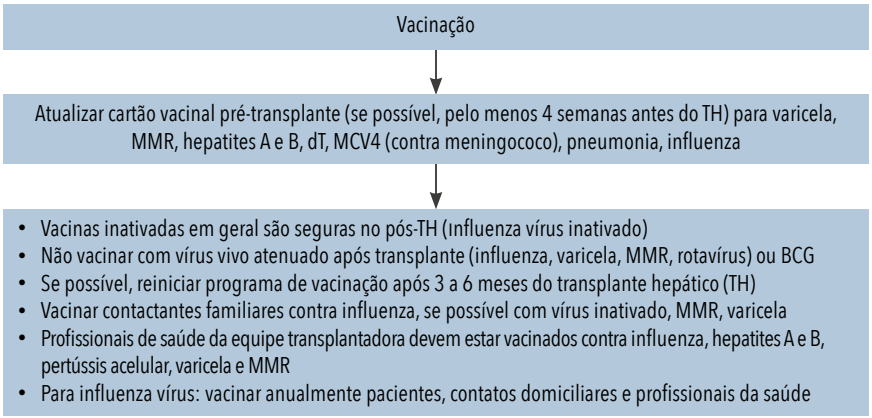


Figura 2. Estratégias de vacinação para prevenção de infecções pós-transplante.

MMR: sarampo, caxumba e rubéola; dT: difteria e tétano; MCV4: vacina conjugada meningocócica tetravalente; BCG: bacilo de Calmette-Guérin.

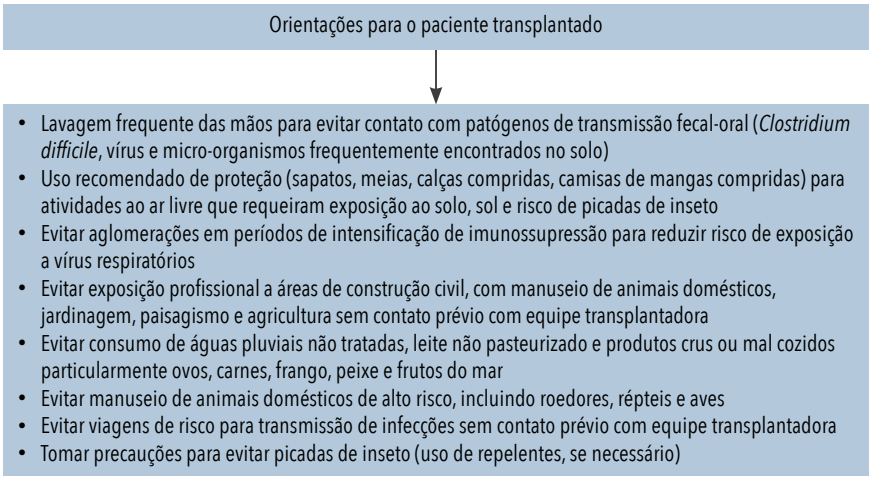


Figura 3. Estratégias para prevenção ou minimização de risco de infecções.

- Procedimento de transplante hepático é considerado limpo contaminado (bactérias predominantes são bacilos Gram-negativos e enterococos)
- Infecções do sítio cirúrgico superficial em geral são detectadas entre 2 e 3 semanas após a cirurgia
- Infecções do sítio cirúrgico profundo e órgão espaço são vistas entre a terceira e quarta semana
- Início do antibiótico 60 min antes da incisão cirúrgica
- Dose de reforço intraoperatório é necessária se a duração do procedimento for superior a 2 vezes a meia-vida da droga escolhida ou se houver excessiva perda de sangue no procedimento
- Obesos devem usar dose mais elevada do antibiótico
- Antibioticoprofilaxia: cefotaxima 2 g a cada 8 h ou ceftazidima 2 g a cada 8 h (se fatores de risco para pseudomonas) + ampicilina 2 g a cada 6 h por no máximo 48 h (pacientes alérgicos a betalactâmicos: clindamicina 600 mg a cada 6 h ou vancomicina 1 a 2 g a cada 12 h + aztreonam 1 g a cada 8 h)
- Levar em consideração na escolha: receptor com riscos adicionais para infecções do sítio cirúrgico: história de uso de antibióticos nos últimos 4 meses; hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, ascite, obesidade, diabete melito, hemocromatose
- Infecção ativa do doador: manter no receptor o antibiótico em uso no doador por 7 dias; se micro-organismo isolado no doador, tratar o receptor com antibiótico com espectro correspondente

(continua)

Figura 4. Antibioticoprofilaxia para infecção do sítio cirúrgico.

(continuação)

- Transplante hepático com receptor com infecção vigente ou no período de internação pré-operatória: ajustar o antibiótico conforme as drogas em uso (ou utilizadas) e o perfil epidemiológico do hospital
- Em virtude da disseminação global de infecções por *Klebsiella,* pneumonias resistente a carbapenêmicos (CR-KP) e outros patógenos multirresistentes (MR), como o *Acinetobacter baumannii*, sobretudo em imunodeprimidos, como transplantados de fígado, novas estratégias de controle podem ser consideradas. Nos hospitais onde esses patógenos são prevalentes, programas de reforço nas medidas para evitar transmissão devem ser instituídos, como a otimização da higiene das mãos, o cumprimento das precauções de contato, a instituição e gerenciamento dos *bundles*. Realização de culturas de vigilância, por *swab*, imediatamente antes do transplante e periodicamente após a cirurgia, até a alta, em busca de reconhecer a colonização por estes agentes, auxilia nas medidas de controle. Em uma situação de infecção após transplante, a terapia empírica pode contemplar um esquema com cobertura destes patógenos até resultados das culturas para possíveis descalonamentos. Ainda, pode-se considerar a utilização de drogas com espectro para estes micro-organismos MR, como os aminoglicosídeos, na profilaxia cirúrgica para pacientes previamente colonizados ou com fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento de infecções por estes agentes

Figura 4. Antibioticoprofilaxia para infecção do sítio cirúrgico.

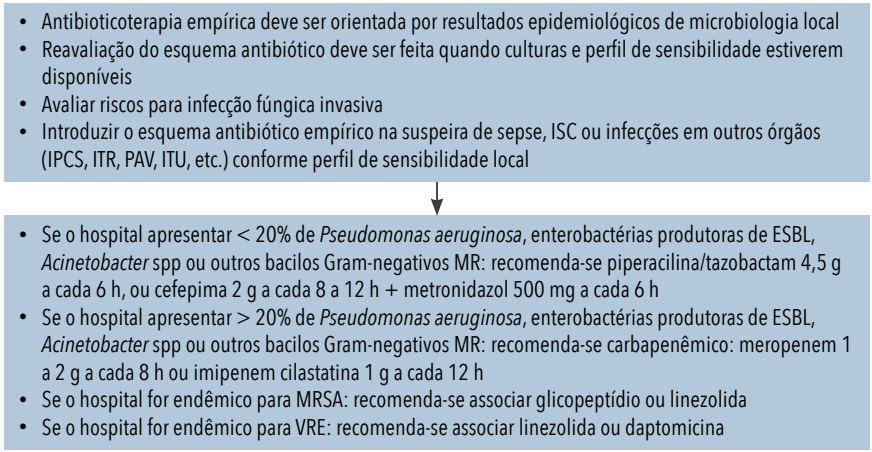


Figura 5. Tratamento de infecções bacterianas no pós-operatório do transplante de fígado.

ISC: infecção de sítio cirúrgico; IPCS: infecção primária de corrente sanguínea; ITR: infecção do trato respiratório; PAV: pneumonia associada à ventilação mecânica; ITU: infecção do trato urinário; ESBL: betalactamase de espectro estendido; MRSA: *Staphylococcus aureus* multirresistente; VRE: enterococos resistentes à vancomicina.

Aspergilose

- Fatores de riscos: retransplante, disfunção renal com indicação de diálise, transplante por insuficiência hepática aguda grave (considerar individualmente risco-benefício de profilaxia apenas para pacientes com fatores de risco com anfotericina B lipídica, ou equinocandina por até 4 semanas)
- Tratamento: voriconazol ou anfotericina B lipídica 3 a 5 mg/kg por pelo menos 12 semanas

Criptococose

- Tratamento: anfotericina B lipídica 3 a 5 mg/kg por 2 semanas + fluconazol 400 a 800 mg/dia por 8 semanas. Depois, manter fluconazol 200 a 400 mg/dia por 6 a 12 semanas

Candidemia

- Fatores de riscos: coledocojejunostomia, uso de antibiótico nos últimos 30 dias antes do transplante, necessidade de transfusões, tempo cirúrgico prolongado, retransplante ou reabordagem cirúrgica precoce, insuficiência renal com indicação de diálise, transplante por hepatite fulminante, infecção por CMV (considerar profilaxia se mais de dois fatores de risco com fluconazol 400 mg/dia até 4 semanas)
- Tratamento: equinocandinas. Se for isolado *C. parapsilosis* ou *C. guilliermondii,* usar fluconazol (sensibilidade reduzida a equinocandinas). Se significativa insuficiência hepática em uso de caspofungina, reduzir dose de 50 para 35 mg/dia
- Candidúria assintomática não necessita de tratamento

Pneumocystis jiroveci

- Profilaxia: SMZ/TMP 800/160 mg/dia 6 a 12 meses (prevenção também contra nocardia, toxoplasmose, listeria, alguns patógenos respiratórios, urinários ou gastrointestinais)
- Se alergia à sulfa: dapsona
- Tratamento: SMZ/TMP 15 a 20 mg/kg TMP por dia em 4 tomadas por, no mínimo, 14 dias. Associar prednisona se PaO_2 < 70 mmHg (doses: 80 mg/dia até D5; 40 mg/dia D6 a D10; 20 mg/dia D11 a D21)

Figura 6. Prevenção e tratamento de infecções fúngicas.

CMV: citomegalovírus; SMZ/TMP: sulfametoxazol + trimetoprima; PaO_2: pressão parcial de oxigênio, D: dia.

Citomegalovírus (CMV)

- Fatores de riscos: CMV D+/R–, uso de anticorpos antilinfocíticos, *bolus* de corticosteroides
- CMV D+/R–: profilaxia universal
- CMV D+ ou –/R+: considerar profilaxia universal ou terapia preemptiva
- Profilaxia universal: valganciclovir 900 mg/dia ou ganciclovir IV 5 mg/kg/dia, por 3 a 6 meses. Considerar na indisponibilidade ganciclovir oral 1 g de a cada 8 h por 3 a 6 meses
- Terapia preemptiva: monitorar semanalmente antigenemia ou PCR por 12 semanas pós-transplante. Se positivo, ganciclovir IV 5 mg/kg 2 vezes/dia até não detectar mais viremia, mínimo 14 dias
- Tratamento: ganciclovir IV 5 mg/kg 2 vezes/dia até resolução clínica e não detecção de viremia, mínimo de 14 dias. Considerar profilaxia secundária com valganciclovir 900 mg/dia por 3 meses. Se ganciclovir resistente, genotipagem se possível, tentar reduzir imunossupressor, aumentar dose do ganciclovir para 10 mg/kg 2 vezes/dia ou utilizar foscarnet. Terapia combinada é possível, com metade da dose de ganciclovir

Influenza vírus

- Profilaxia: vacinação por vírus inativado (ver esquemas de vacinação)
- Tratamento: oseltamivir 75 mg a cada 12 h por pelo menos 5 dias ou até que replicação viral tenha sido documentada como resolvida. Benefício da terapia pode ser obtido mesmo se início do tratamento for após 48 h da doença

Herpes simples vírus (HSV)

- Profilaxia para pacientes com sorologia HSV I/II positiva: idem à profilaxia para CMV, ou aciclovir 400 a 800 mg 2 vezes/dia, ou valaciclovir 500 mg 2 vezes/dia, ou fanciclovir 500 mg 2 vezes/dia
- Tratamento: até completa cicatrização das lesões. Doença mucocutânea: aciclovir VO 600/800 mg 3 a 4 vezes/dia ou valaciclovir 1 g 2 a 3 vezes/dia. Doença disseminada ou visceral: aciclovir venoso 10 mg/kg 3 vezes/dia

Figura 7. Prevenção e tratamento de infecções virais.

D+: doador positivo; R+: receptor positivo; D–: doador negativo; R–: receptor negativo; PCR: reação em cadeia de polimerase; IV: intravenoso; VO: via oral.

Tuberculose

- Profilaxia: isoniazida (INH) 300 mg dia por 9 meses + piridoxina (vitamina B6) 25 a 50 mg/dia se exame PPD resultar ≥ 5 mm, ou se PPD for negativo, mas com radiografia evidenciando tuberculose prévia sem história de tratamento, ou doador PPD reator, ou contato domiciliar com caso de tuberculose
- Observação: é recomendável retardar o início da profilaxia até que a função hepática esteja estável. Monitorar ALT com intervalos de 14 dias por 6 semanas, e depois mensalmente.
- Tratamento: COXCIP-4 (INH+ RMP + EMB + PZA) nos dois primeiros meses, então INH + RMP 4 a 7 meses. Verificar interação de RMP com ciclosporina e tacrolimo (aumento de dose é recomendada); proceder seguimento rigoroso de níveis de enzimas hepáticas

Nocardia

- Profilaxia: idem à empregada para *Pneumocystis jiroveci (carinii)* (PCP)
- Tratamento: SMZ/TMP 15 mg/kg/dia de TMP 14 a 21 dias. Se doença disseminada ou cerebral, imipenem + amicacina

Figura 8. Prevenção e tratamento das infecções por bacilos álcool ácido resistentes (BAAR).
PPD: derivado proteico purificado; ALT: alanina aminotransferase; RMP: rifampicina; EMB: etambutol; PZA: pirazinamida; SMZ/TMP: sulfametoxazol + trimetoprima.

Referências bibliográficas

1. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health-Syst Pharm 2013; 70:195-283.
2. Fishman JA. Prophylaxis, preemption and drug resistance in CMV infection: Too little, too much or just right? Am J Transplant 2012; 12:13-4.
3. Freire MP, Pierrotti LC, Oshiro IC, Bonazzi PR, Oliveira LM, Abdala E et al. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii acquired before liver transplantation: impact on recipient outcomes. Liver Transplatation 2016; 22:615-26.
4. Parasuraman R, Julian K. AST infectious diseases community of practice. Am J Transplant 2013; 13:1-354.
5. Pietro J, Medina JC, López M, Rando K, Iglesias C, Gerona S et al. Impact of a multimodal approach in prevention of surgical site infection in hepatic transplant recipients. Transplantation Proceedings 2016; 48:658-64.
6. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Diseases Society of America. Clin Inf Dis 2010; 50:133-64.

CAPÍTULO 35

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES METABÓLICAS APÓS O TRANSPLANTE DE FÍGADO

Claudia Alves Couto
Claudio Augusto Marroni

O transplante hepático (TH) tem sido realizado com sucesso nas últimas duas décadas com consequente aumento da sobrevida a longo prazo após 5 a 10 anos. Neste contexto, torna-se importante avaliar as causas de mortalidade não hepática mais frequentes, particularmente doença cardiovascular e insuficiência renal. As complicações metabólicas relacionadas ao emprego de imunossupressores são importantes fatores contributivos para o aumento da morbimortalidade nesse grupo (Tabela 1). Seu emprego continuado se correlaciona com risco aumentado de complicações infecciosas bacterianas, virais e fúngicas; hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabete melito (DM), dislipidemia, obesidade e gota; além de neoplasias hepatobiliares e extra-hepáticas, particularmente câncer de pele e doenças linfoproliferativas. Individualização da imunossupressão para prevenção e controle dessas complicações deve ser considerada em todos os pacientes (ver Capítulo 30).

Tabela 1 Prevalência de fatores de risco cardiovascular e insuficiência renal no pós-operatório tardio do transplante de fígado (após 1 ano)

Síndrome metabólica*	50 a 60%
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	40 a 85%
Diabete melito (DM)	10 a 64%
Obesidade	24 a 64%
Dislipidemia	40 a 66%
Tabagismo	10 a 40%
Insuficiência renal estágio 3 ou 4 (taxa de filtração glomerular 15 a 60 mL/min/1,73 m^2)	30 a 80%
Insuficiência renal terminal	5 a 8%

*Síndrome metabólica segundo o National Cholesterol Education Program (NCEP)–ATP III = presença de três ou mais dos seguintes parâmetros: (1) obesidade central, definida por circunferência abdominal superior a 102 cm para homens e 88 cm para mulheres; (2) pressão arterial superior ou igual a 130 por 85 mmHg ou necessidade do uso de anti-hipertensivos; (3) níveis de triglicérides superiores a 150 mg/dL ou necessidade do uso de fibratos; (4) níveis de HDL-colesterol inferiores a 40 mg/dL para homens e 50 mg/dL para mulheres; (5) glicemia de jejum igual ou maior a 110 mg/dL, sendo que a presença de diabete não exclui o diagnóstico.

Fonte: adaptada de Lucey et al., 2013.

Obesidade central, dislipidemia, HAS e DM insulino-requerente são fatores que contribuem para a síndrome metabólica associada à maior mortalidade cardiovascular a longo prazo e ao aparecimento de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) de novo. O DM pode existir como condição preexistente (que quase sempre persiste no pós-TH) ou surgir após o TH (sendo transitório ou não no período perioperatório). A prevalência de DM após 1 ano de TH é de 10 a 64% relacionada ao uso de corticosteroides, inibidores da calcineurina (IC), vírus C e síndrome metabólica. O DM pode regredir à medida que a imunossupressão for reduzida. A dislipidemia ocorre em até 70% dos pacientes transplantados, sendo considerado o maior risco de mortalidade cardiovascular. Embora idade, peso e fatores genéticos tenham influência, os imunossupressores (especialmente os IC, inibidores mTOR e corticosteroides) são os fatores mais implicados na dislipidemia pós-transplante. Ganho de peso é comum após o TH, ocorrendo em cerca de 20% dos pacientes previamente magros, como resultado da recuperação da saúde e do aumento de apetite provocado pelos corticosteroides. Todos os pacientes devem ser orientados e acompanhados em relação à dieta para evitar a obesidade. Os pacientes que se tornam obesos mórbidos ou obesos com comorbidade significativa devem ser considerados para cirurgia bariátrica. Em razão do maior risco cardiovascular no pós-transplante, o tratamento das condições relacionadas à síndrome metabolica torna-se fundamental. Mudanças de estilo de vida, tratamento farmacológico e manejo do tratamento imunossupressor são mandatórios para prevenção de complicações cardiovasculares (Figuras 1 a 3).

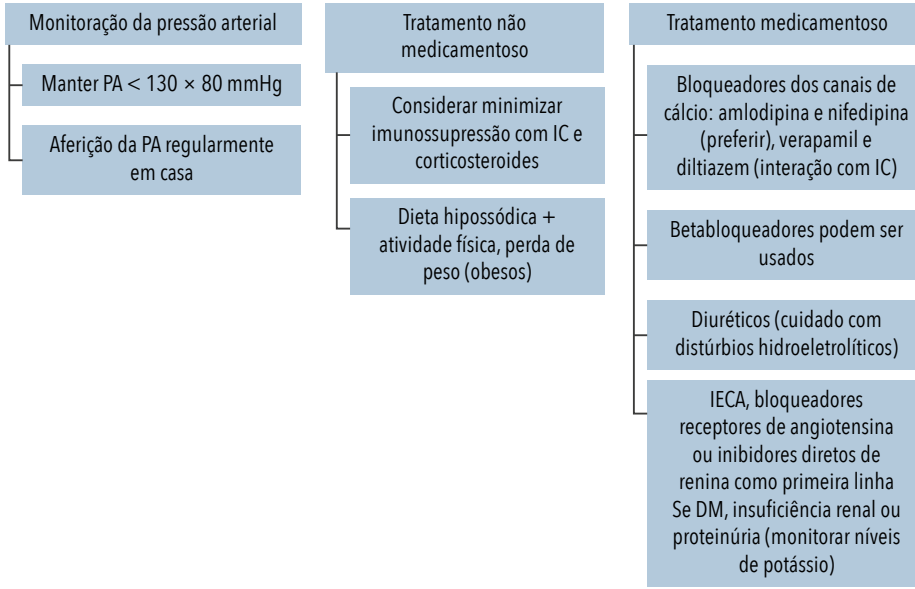


Figura 1. Estratégias para prevenção e tratamento da hipertensão arterial sistêmica.
PA: pressão arterial; IC: inibidores de calcineurina; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; DM: diabete melito.

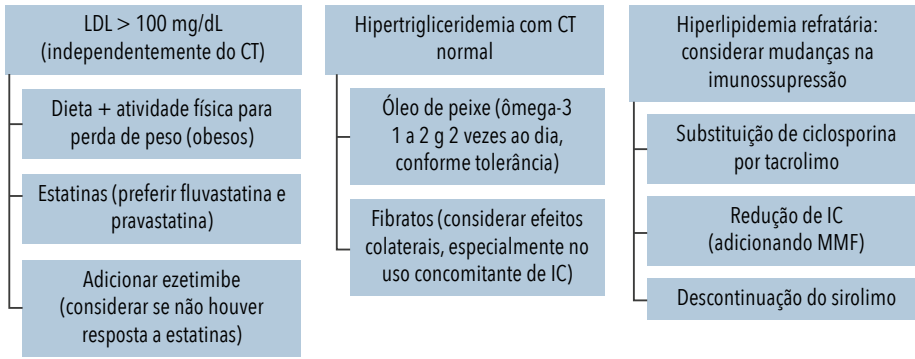


Figura 2. Estratégias para prevenção e tratamento da dislipidemia.

LDL: lipoproteína de baixa densidade; CT: colesterol total; IC: inibidores de calcineurina; MMF: micofenolato mofetil.

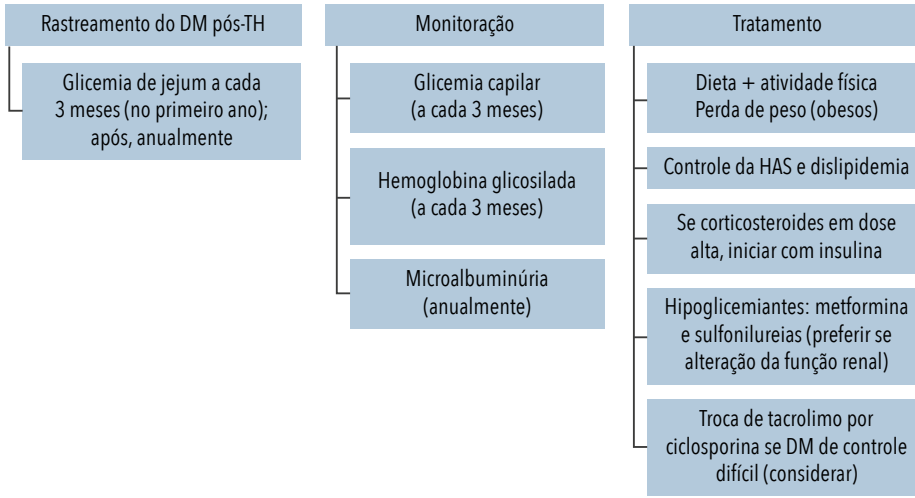


Figura 3. Estratégias para prevenção e tratamento do diabete melito (DM).
TH: transplante hepático; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Bibliografia

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2016; 64:433-85.

2. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transplant 2013; 19:3-26.

3. Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, Lopez R, Post A, Costa MA. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. Liver Transpl 2012; 18:1140–6.

MÓDULO VI
Terapia Intensiva

COEDITORES:

Alberto Queiroz Farias

José Mário Telles

Luiz Marcelo Malbouisson

CAPÍTULO 36

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

Paulo Lisboa Bittencourt
Fernanda Maria Queiroz da Silva
Guilherme Marques Andrade

Insuficiência hepática aguda grave (IHAG) é clinicamente caracterizada por icterícia seguida por encefalopatia hepática (EH) em intervalo clínico variável (Tabela 1), na ausência de comprometimento prévio conhecido de função hepática, com exceção daqueles portadores de reativação aguda grave de hepatite B, hepatite autoimune e doença de Wilson, que podem evoluir com IHAG no curso da evolução de doença hepática crônica.

A mortalidade da IHAG (decorrente principalmente de hipertensão intracraniana secundária a edema cerebral) varia de 60 a 90% nos indivíduos com graus III e IV de EH. As indicações para realização de transplante no Brasil, nos pacientes com IHAG, seguem os critérios

relacionados a mau prognóstico adotados pelo grupo do King's College e/ou do Hospital Beaujon (ver Anexos XIV e XV). Para definição de IHAG elegível para priorização de transplante de fígado (ver Capítulo 28), a legislação brasileira emprega a definição de Trey & Davidson, a qual caracteriza a IHAG de acordo com o aparecimento de encefalopatia em intervalo de 8 semanas do quadro ictérico. A abordagem do paciente com IHAG deve ser norteada para investigação da causa e do tratamento etiológico específico (Tabelas 1 e 2), análise do prognóstico para avaliação de indicação do transplante de fígado e medidas de suporte (Figuras 1 e 2).

Os principais fatores associados a prognóstico adverso na IHAG, além daqueles descritos nos Anexos II, V e VIII, são: presença de hipertensão intracraniana e edema cerebral; insuficiência hepática subaguda; APACHE II > 15; APACHE III > 50 ou SOFA > 9; MELD > 33 (ver Anexos II a IV); achado de necrose hepática extensa (> 70% de necrose na biópsia hepática); lactato > 3 a 3,5 mmol/L; amônia > 150 a 200 mcmol/L, especialmente sem clareamento nas primeiras 6 h de UTI; volumetria hepática < 1.000 mL no quinto dia; lesão renal aguda (AKI) (Cr > 3,5 mg/dL); e ocorrência de sepse e choque séptico.

Tabela 1 Classificação da IHAG de acordo com o intervalo entre icterícia e encefalopatia

	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Intervalo entre icterícia e encefalopatia	0 a 1 semanas	1 a 4 semanas	4 a 12 semanas
Coagulopatia	+++	++	+
Icterícia	+	++	+++
Edema cerebral	69%	50%	14%
Sobrevida livre de transplante	80%	50%	15%
Causas típicas	Paracetamol, vírus A e E	Vírus B/droga não paracetamol	Droga não paracetamol/ hepatite autoimune

Fonte: adaptada de Bernal et al., 2010.

Tabela 2 Avaliação etiológica e tratamento específico da hepatite fulminante

Causa	Avaliação etiológica	Tratamento específico
Viral		
Hepatite A	IgM anti-VHA	–
Hepatite B	AgHBs, IgM anti-HBc , HBV-DNA	–
Hepatite delta (raro)	Anti-VHD	–
Hepatite E (raro)	Anti-VHE, RNA-VHE	–
Hepatite C (excepcional)	Anti-VHC, PCR-VHC	–
Herpes simples (raro)	IgM e IgG anti-HSV	Aciclovir IV
Epstein-Barr (raro)	IgM e IgG anti-EBV	Aciclovir IV
Citomegalovírus (raro)	IgM anti-CMV	–
Drogas*	História clínica sugestiva ou compatível	Considerar N-acetilcisteína (NAC)
Acetaminofen uso intencional (> 10 g) ou inadvertido (> 4 g)	Níveis séricos (200 mg/dL em 4 h ou 50 mg/dL em 15 h após uso)	NAC IV 150 mg/kg em 250 mL de SG 5% por 1 h, seguida por NAC 50 mg/kg em 500 mL de SG 5% por 4 h, seguida por NAC 125 mg/kg em 1.000 mL de SG 5% por 10 h, seguido por NAC 150 mg/kg em 1.000 mL de SG 5% por 24 h, NAC 150 mg/kg em 1.000 mL de SG 5% por mais 24 h (período total de infusão de 72 h)

(continua)

Tabela 2 Avaliação etiológica e tratamento específico da hepatite fulminante *(continuação)*

Causa	Avaliação etiológica	Tratamento específico
Ervas e fitoterápicos Cogumelos contendo espécies de amanita	–	Penicilina IV na IHAG associada ao uso de *Amanita phalloides*
Vascular	Quadro clínico	–
Síndrome de Budd-Chiari	US Doppler/arteriografia	Radiologia intevencionista/trombólise
Hepatite isquêmica Congestão hepática (ICC)	US Doppler	–
Esteatose aguda da gravidez	Quadro clínico	Indução do parto
Síndrome HELLP eclâmpsia	Indução do parto	–
Hepatite autoimune	Autoanticorpos AML, AAN, AAMFR1	Considerar imunossupressão (prednisona 40 a 60 mg/dia)
Doença de Wilson	Cobre, ceruloplasmina Pesquisa de anel de Kayser-Fleischer	–

*Drogas mais frequentemente associadas à insuficiência hepática aguda grave (IHAG): paracetamol, halotano, isoniazida, rifampicina, metildopa, anti-inflamatório não hormonal (AINH), sulfonamidas, flutamida, valproato sódico, carbamazepina, *ecstasy* (ver Capítulo 39).

IV: intravenoso; DNA: ácido desoxirribonucleico; RNA: ácido ribonucleico; PCR: reação em cadeia de polimerase; SG: soro glicosado; US: ultrassonografia; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HELLP: *hemolysis-elevated liver enzymes-low platelets*; AML: antimúsculo liso; AAN: anticorpos antinucleares; AAMFR1: anticorpo antimicrossomal fígado-rim 1.

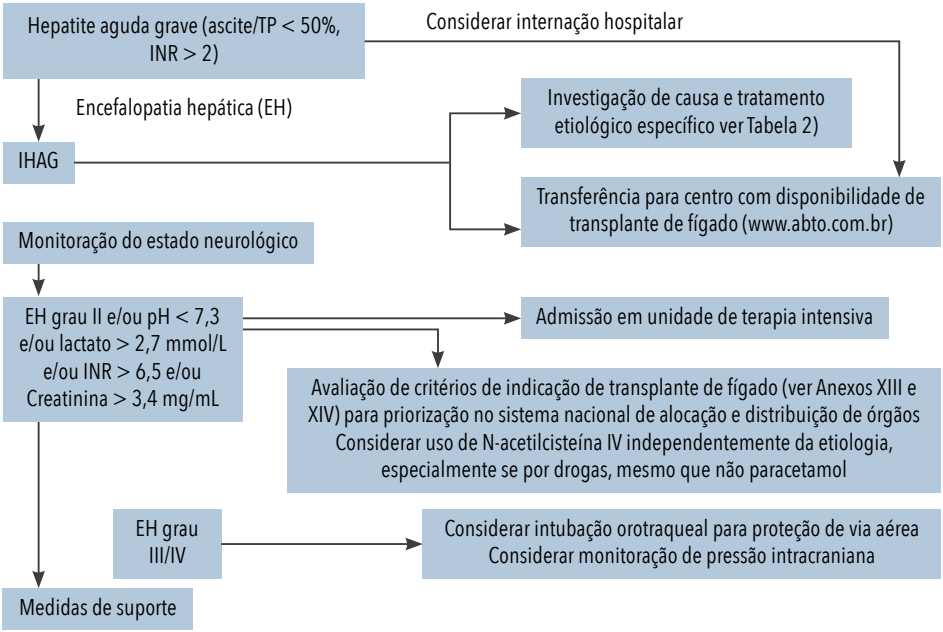


Figura 1. Avaliação inicial dos pacientes com insuficiência hepática grave (IHAG).
TP: tempo de protrombina; INR: *International Normalized Ratio*.

1. Profilaxia da lesão aguda de mucosa gástrica com uso de inibidor de bomba de próton endovenoso

2. Suporte nutricional com introdução de dieta precoce, preferencialmente oral ou enteral, a depender do nível de consciência

3. Suporte aos distúrbios de coagulação (ver Capítulo 25), preferencialmente guiado por tromboelastograma (se disponível), decorrente da complexidade das alterações da coagulação, que não são bem avaliadas pelos exames convencionais
- Evitar correção com hemoderivados antes da indicação de transplante pelo valor prognóstico do INR. Transfundir hemoderivados apenas em caso de sangramento ativo ou antes de procedimentos invasivos. Os pacientes não estão naturalmente anticoagulados, a despeito do valor do *International Normalized Ratio* (INR)
- Na vigência de sangramento e antes de procedimentos invasivos:
  - Caso INR > 2: plasma fresco congelado ou complexo protrombínico
  - Caso fibrinogênio < 100 mg/dL: crioprecipitado ou concentrado de fibrinogênio
  - Caso plaquetas < 20.000/mm^3: plaquetaférese ou concentrado de plaquetas
  - Considerar em casos selecionados o uso de fator VII ativado recombinante
  - Sempre que possível, considerar uso de tromboelastografia para avaliar distúrbio e terapêutica

4. Suporte aos distúrbios hidroeletrolíticos e glicemia, particularmente, hipoglicemia, hipocalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia e hiponatremia
- Monitoração periódica e frequente de eletrólitos e glicemia

(*continua*)

Figura 2. Medidas de suporte para insuficiência hepática aguda grave (IHAG).

(*continuação*)

5. Suporte renal
- Evitar uso de agentes nefrotóxicos
- Expansão volêmica parcimoniosa e guiada por monitoração hemodinâmica, evitando hipervolemia e soluções hipotônicas
- Na indicação de terapia de substituição renal, utilizar preferencialmente métodos contínuos, como hemofiltração e hemodiafiltração (ver Capítulo 55)

6. Suporte infeccioso
- Colher culturas de vigilância rotineira e periodicamente, mantendo alto índice de suspeição para infecção
- Principais agentes etiológicos: bacilos Gram-negativos entéricos, *Staphylococcus* sp e cândida
- Principais focos infecciosos: pulmonar, infecção de corrente sanguínea seguida de infecção urinária
- Considerar fortemente antibioticoterapia na presença de culturas de vigilância positivas, encefalopatia grau III ou IV, presença de sinais da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e/ou hipotensão refratária, priorização para transplante de fígado, internação em unidade de terapia intensiva (UTI) por mais de 5 dias
- Ajustar escolha de acordo com perfil de flora local considerando antibióticos empíricos de largo espectro: glicopeptídio (vancomicina ou teicoplamina) + cefalosporina de terceira geração + antifúngico (fluconazol)

7. Suporte respiratório
- Evitar hipervolemia evitando a congestão pulmonar
- Indicações de intubação orotraqueal: encefalopatia hepática (EH) grau III ou IV, agitação psicomotora perigosa, instabilidade hemodinâmica, insuficiência respiratória e/ou hipoxemia

(*continua*)

Figura 2. Medidas de suporte para insuficiência hepática aguda grave (IHAG).

(*continuação*)

- Utilizar sempre estratégia de ventilação mecânica protetora com baixas pressões de vias aéreas e baixos volumes correntes de acordo com peso ideal
- Utilizar a menor pressão positiva expiratória final (PEEP) possível para não comprometer o retorno venoso cerebral

8. Suporte hemodinâmico
- Expansão volêmica parcimoniosa, evitando hipo e hipervolemia e uso de soluções hipotônicas
- Considerar emprego de cateter venoso central e pressão arterial invasiva e preferencialmente monitoração hemodinâmica não invasiva ou minimamente invasiva (como análise de onda de pulso e ECO à beira leito) *versus* uso de catéter de artéria pulmonar (quando possível) e sempre que houver EH grau III ou IV
- Manter PAM > 65 a 70 mmHg a depender da pressão de perfusão cerebral (PPC)
- Utilizar a norepinefrina como vasopressor de escolha. Evitar uso de vasopressina e seus análogos (terlipressina), pois podem causar vasodilatação cerebral e piorar o edema cerebral
- Considerar insuficiência adrenal relativa e iniciar hidrocortisona em casos de choque refratário

9. Suporte neurológico
- Evitar lactulose ou lactitol nos pacientes com EH III/IV ou naqueles priorizados para transplante, pois provoca distensão de alças, dificultando tecnicamente o procedimento cirúrgico, sem benefício claro de eficácia
- Manter cabeceira elevada 30 graus, evitar manipulação ou estímulos dolorosos e evitar psicotrópicos. Na presença de agitação: empregar benzodiazepínicos de meia-vida curta ou haloperidol ou dexmedetomidina. Realizar reavaliação neurológica de 6/6 h se EH I/II ou de 1/1 h se EH III/IV (na ausência de monitoração de PIC) atentando para pupilas, postura, reflexos periféricos, hipertensão arterial, bradicardia e padrão ventilatório

(*continua*)

Figura 2. Medidas de suporte para insuficiência hepática aguda grave (IHAG).
ECO: ecocardiografia; PAM: pressão arterial média; PIC: pressão intracraniana.

(*continuação*)

- Identificar precocemente sinais de hipertensão intracraniana (HIC) (mais comum nos pacientes com EH III ou IV e nos casos hiperagudos e agudos)
  - Diagnóstico de hipertensão intracraniana (HIC)
    - Tomografia computadorizada (TC) de crânio
    - Ultrassonografia (US) com bainha do nervo óptico
  - Monitoramento da pressão e guiar metas de intervenção: um dos abaixo (o que tiver disponibilidade)
    - Doppler transcraniano (se HIC, realizar a cada 6 h)
    - Cateter de pressão intracraniana (contínuo)
- Na opção por uso de PIC, empregar posicionamento epidural ou sudural do cateter
- Considerar monitoração concomitante da saturação venosa do bulbo jugular (SjO_2). Manter PPC (PAM-PIC) > 60 mmHg
- Na presença de HIC, manter cabeceira a 30° e cabeça em posição neutra, evitar procedimentos invasivos e manter sódio sérico próximo de 155 mEq/L
- Sedação (preferencialmente com propofol)
- Opções terapêuticas para elevação progressiva e sustentada da PIC (> 25 mmHg sustentada por mais de 5 minutos ou alterações pupilares): 1) manitol 0,25 a 1 g/kg em 10 minutos; 2) hiperventilação por curtos períodos para pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2) +/– 30, idealmente com saturação de bulbo jugular: 3) salina hipertônica: NaCl 20%, *bolus* de 20 a 30mL; 4) hipotermia moderada (32 a 33°); 5) coma barbitúrico (dose de ataque 3 a 10 mg/kg e manutenção 0,3 a 3 mg/kg/h, em casos refratários)
- Não há indicação de uso profilático de anticonvulsivantes ou corticosteroides

Figura 2. Medidas de suporte para insuficiência hepática aguda grave (IHAG).

Bibliografia

1. Bernal W, Auzinger G, Wendon J. Acute liver failure. Lancet 2010; 376:190-201.

2. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on Acute Liver Failure 2011. Hepatol 2012; 55(3):965-7.

3. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. AASLD Position Paper: The management of acute liver failure: update 2011. Hepatol 2011; 1-22.

CAPÍTULO 37

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA AGUDIZADA

Maria Alice Pires Soares
Leonardo de Lucca Schiavon

A insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA) (em inglês, *acute-on-chronic liver failure*) atualmente é caracterizada como uma complicação aguda de cirrose hepática que leva ao desenvolvimento de falência orgânica e se associa a elevada mortalidade em 28 e 90 dias.

Os principais fatores desencadeantes da IHCA são: infecções bacterianas, hepatite alcoólica, superinfecção viral, drogas (ou hepatotoxinas), hemorragia digestiva varicosa e cirurgia. É provável que infecção e resposta inflamatória sistêmica associada sejam os elementos essenciais, e ainda pouco reconhecidos, para o desencadeamento da síndrome. Por razões multifatoriais, pacientes cirróticos são mais predispostos a desenvolver infecção e sepse. É importante considerar infecção como fator contributivo para outras agressões, que aparentemente não parecem

estar relacionadas de maneira direta ao processo infeccioso.

O consórcio europeu chamado European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure Consortium (EASL-CLIF) propôs uma definição prognóstica para IHCA (Tabelas 1 e 2), baseada na adaptação do escore (*sequential organ failure assessment* (SOFA) (ver Anexo V), levando em consideração aspectos específicos de pacientes com cirrose, e o denominaram CLIF-SOFA (ver Anexo XVI). O grupo estratificou risco de mortalidade de acordo com o número e o tipo de disfunção orgânica, utilizando as classificações CLIF-SOFA e CLIF-*organ failure* (CLIF-OF) (ver Anexo XVII). A frequência de IHCA em pacientes cirróticos hospitalizados foi estimada em 23%, com mortalidade em 28 e 90 dias de, respectivamente, 34 e 51%, variando de acordo com a gravidade da doença (Tabela 1).

Recentemente, um escore prognóstico para utilização em pacientes com IHCA, denominado CLIF-C *acute-on-cronic liver failure* (CLIF-C ACLFs), foi desenvolvido e validado pelo mesmo consórcio europeu. Esse escore é baseado em uma simplificação do CLIF-SOFA e do CLIF-OF, incorporando em seu cálculo idade e contagem total de leucócitos. O CLIF-C ACLFs (ver Anexo XVIII) apresentou acurácia superior à do MELD (ver Anexo II) e à da classificação de Child-Pugh (ver Anexo I) para estimar mortalidade em vários momentos após o diagnóstico de IHCA (28, 90, 180 e 365 dias). O mesmo grupo desenvolveu um escore para cirrose descompensada (CLIF-C AD) (*acute decompensation*) (ver Anexo XIX) com melhor acurácia prognóstica do que a classificação de Child-Pugh e o MELD.

Tabela 1 Definição de insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA) conforme proposto pelo consórcio EASL-CLIF e seu impacto prognóstico

	Critério	Mortalidade 28 dias	Mortalidade 90 dias
IHCA ausente	Qualquer das seguintes situações:	4,7%	14%
	(1) Ausência de falência de órgãos		
	(2) Falência de um órgão (não rim) com Cr < 1,5 mg/dL e sem encefalopatia		
	(3) Falência cerebral isolada (com Cr < 1,5 mg/dL)		
IHCA grau 1	Qualquer das seguintes situações:	22,1%	40,4%
	(1) Falência renal isolada		
	(2) Falência hepática, coagulação, circulação ou respiratória com Cr 1,5 mg/dL e 1,9 mg/dL e/ou encefalopatia leve/moderada;		
	(3) Falência cerebral com Cr 1,5 mg/dL e 1,9 mg/dL		
IHCA grau 2	Falência de 2 órgãos	32,0%	52,3%
IHCA grau 3	Falência de 3 ou mais órgãos	76,7%	79%

EASL-CLIF: European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure Consortium; Cr: creatinina.
Fonte: adaptada de Moreau et al., 2013.

O manejo dos pacientes com IHCA é um grande desafio. O diagnóstico precoce, a pronta identificação do fator precipitante, a vigilância de infecção e o manejo agressivo, em ambiente de terapia intensiva, são essenciais para determinar a reversibilidade do quadro, melhorar a qualidade de vida e a sobrevida. Não está bem determinado qual é o papel dos dispositivos artificiais para suporte hepático nesse contexto. O transplante hepático é a única opção terapêutica definitiva para aqueles pacientes que não apresentam melhora com as medidas gerais de suporte. Existem questões não bem estabelecidas relacionadas ao melhor momento para indicação do transplante em pacientes elegíveis. Talvez a antecipação da indicação, em certas circunstâncias, possa ser benéfica. O diagnóstico de IHCA não é critério de prioridade para realização de transplante hepático. A Figura 1 mostra uma proposta de abordagem para os pacientes com IHCA. Os portadores de IHCA graus 2 ou 3, com 4 ou mais falências orgânicas ou CLIF-C ACLFs > 64 (ver Anexo XVIII) têm estimativa de sobrevida extremamente baixa. Caso não sejam elegíveis para transplante hepático, deve-se considerar nestes pacientes, de maneira individualizada, a adoção de medidas de suporte e cuidados paliativos.

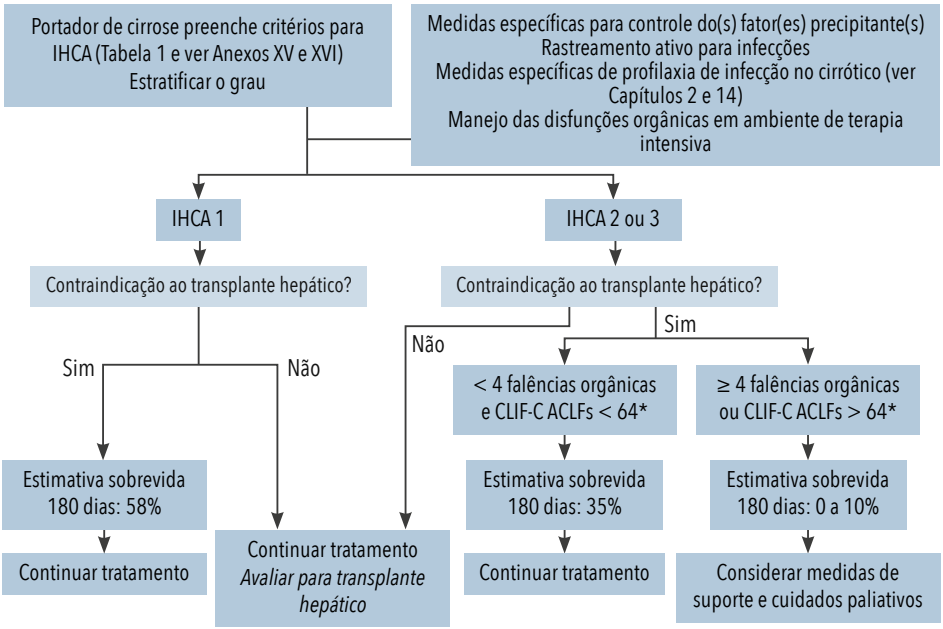


Figura 1. Abordagem esquemática da insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA).

* Ver Anexo XVIII.

Fonte: adaptada de Gustot et al., 2015.

Bibliografia

1. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, Laleman W et al. Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. Hepatology 2015; 62:243-52.
2. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Gines P, Levesque E et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. J Hepatol 2014; 61:1038-47.
3. Jalan R, Stadlbauer V, Sen S et al. Natural history of acute decompensation of cirrhosis: the basis of the definition, prognosis, and pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. Hepatology 2006; 44(Suppl 1):371A-2A.
4. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J et al; CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology 2013; 144:1426-37.
5. Olson JA, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. Curr Opin Crit Care 2011; 17:165-9.
6. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). Hepatol Int 2009; 3:269-82.

CAPÍTULO 38

SEPSE E CHOQUE SÉPTICO NO HEPATOPATA

Claudio Celestino Zollinger
Leonardo Jose Rolim Ferraz
Luiz Marcelo Malbouisson

De acordo com o 3º Consenso Internacional sobre Definições de Sepse e Choque Séptico (Sepsis-3), sepse é atualmente definida como disfunção orgânica associada a risco de morte desencadeada por uma resposta desequilibrada do hospedeiro a uma infecção. Deve ser considerada em qualquer paciente com infecção diagnosticada ou suspeita de que apresente disfunção orgânica com pontuação superior ou igual a 2 pontos na escala SOFA (ver Anexo V), associada à mortalidade intra-hospitalar superior a 10%. Uma escala SOFA simplificada e rápida, *quick* SOFA (QSOFA) (ver Anexo VI) foi validada para rastreamento de sepse a beira do leito (para uso particularmente em ambulatório, emergência ou enfermaria). Caso o paciente apresente qualquer um dos três parâmetros (ver Anexo VI), deve-se empregar a escala SOFA

para confirmação diagnóstica de sepse. O termo sepse (associado à disfunção orgânica) foi abandonado por não se ajustar mais dentro da nova definição da síndrome. O uso dos critérios de SRIS (ver Anexo III) também não foi endossado, uma vez que inflamação se correlaciona, mas não define presença de disfunção orgânica. Choque séptico foi considerado como necessidade do uso de vasopressores para manter PAM > 65 mmHg e lactato acima de 2 mmol/L na ausência de hipovolemia (ver Anexo IV).

Sua ocorrência está associada à alta mortalidade. A *surviving sepsis campaign* (SSC) revisitou os pacotes de atendimento da sepse que foram divididos em ações nacessárias nas primeiras 6 horas e nas subsequentes 24 horas, e priorizou as diretrizes no pacote de 6 horas, que compreendem o reconhecimento e o tratamento precoces. As variáveis relacionadas ao pacote de 24 horas foram consideradas como terapia adjuvante à sepse e ao choque séptico. As ações propostas no pacote de 6 horas incluíram: 1) reconhecimento precoce da sepse ou choque séptico; 2) coleta de lactato; 3) coleta de hemoculturas e culturas apropriadas; 4) início da antibioticoterapia na primeira hora após o diagnóstico; 5) infusão de fluidos; 6) início de vasopressor; 7) ressuscitação precoce dirigida por metas.

Infecções, particularmente por bacilos Gram-negativos, ocorrem em cerca de 30 a 50% dos pacientes hospitalizados por cirrose hepática descompensada. Sepse é a principal causa de morte neste grupo de pacientes.

Os critérios atualmente empregados para definição de sepse e choque séptico estão descritos no Anexo IV. A acurácia desses critérios para diagnóstico de sepse no hepatopata não foi estabelecida. No entanto, vale ressaltar que muitos dos parâmetros utilizados para defi-

nição de sepse no hepatopata são superponíveis àqueles empregados para caracterização de IHCA, síndrome caracterizada por disfunção orgânica mensurada pelo SOFA (ver Anexo V) na cirrose que frequentemente é desencadeada por sepse (quando esta era definida como infecção associada à SRIS) (ver Capítulo 37). O impacto do novo conceito de sepse na definição da IHCA deverá levar a uma revisão nos critérios diagnósticos da síndrome.

Existem algumas particularidades referentes ao manejo da sepse e choque séptico no hepatopata que merecem ser destacadas:

- Alterações basais na contagem de leucócitos por hiperesplenismo.
- Alterações cronotrópicas do ritmo cardíaco inerentes, seja à circulação hiperdinâmica do cirrótico (taquicardia) ou ao uso de betabloqueadores (bradicardia) a despeito da presença de resposta inflamatória.
- Alterações de temperatura infrequentes mesmo na presença de infecção.
- Ocorrência de aumento na frequência respiratória e alteração do estado mental associados à encefalopatia hepática e não à SIRS.
- Alteração frequente do controle glicêmico por causa do aumento da resistência à insulina do cirrótico (hiperglicemia) ou da redução das reservas de glicogênio e gliconeogênese hepáticas (hipoglicemia).
- Presença de disfunção circulatória na cirrose avançada Child-Pugh B e C (ver Anexo I) levando à circulação hiperdinâmica (semelhante àquela observada na sepse), caracterizada por vasodilatação esplâncnica e aumento do volume plasmático com redução no volume circulatório efetivo, redução na resistência vascular periférica, aumento compensatório do índice cardíaco e redução na pressão arterial média.

- Ocorrência de hipoxemia secundária à síndrome hepatopulmonar e de oligúria ou elevação de creatinina por síndrome hepatorrenal na ausência de sepse.
- Coagulopatia com elevação do INR por déficit de síntese hepática de fatores de coagulação e plaquetopenia secundária ao hiperesplenismo.
- Hiperbilirrubinemia associada à insuficiência hepática basal.
- Elevação de lactato por déficit de depuração hepática.

Uma abordagem para manejo da sepse e do choque séptico no hepatopata está resumida na Figura 1.

RESSUSCITAÇÃO INICIAL (SEPSE)

- Imediata em pacientes com hipotensão ou lactato sérico elevado
- Metas: PAM: ≥ 65 mmHg; diurese: ≥ 0,5 mL/kg/h; saturação venosa central de oxigênio ($SvcO_2$): ≥ 70% e PVC entre 8 e 12 mmHg na presença de cateter venoso central
- Se $SvcO_2$ < 70%, considerar transfusão de hemácias e/ou dobutamina (dose máxima 20 mcg/kg/min)
- **Observações no cirrótico**
  - Tolerar PAM 60 a 65 mmHg (disfunção circulatória do cirrótico) na ausência de outros sinais de hipoperfusão periférica
  - Como o lactato sérico basal pode estar elevado, não valorizar isoladamente o valor absoluto, mas a queda durante a ressuscitação inicial
  - Por causa da circulação hiperdinâmica, $SvcO_2$ > 70% pode não ser indicativa de ressuscitação volêmica adequada

(*continua*)

Figura 1. Abordagem e tratamento da sepse e do choque séptico no cirrótico.
PAM: pressão arterial média; PVC: pressão venosa central.

(*continuação*)

DIAGNÓSTICO

- Colher duas ou mais hemoculturas antes de iniciar antibioticoterapia
- Colher pelo menos uma amostra periférica e amostras de vias de acesso vascular que estejam implantadas há mais de 48 h
- Conforme suspeita clínica, coletar amostras para culturas de outros locais: liquor, secreção respiratória, urina, lesões e outros fluidos corporais em no máximo 45 min para evitar atraso no início da antibioticoterapia
- **Observações no cirrótico**
  - Realizar paracentese, se necessário guiada por ultrassonografia nas ascites pequenas não puncionáveis

ANTIBIOTICOTERAPIA

- Iniciar a antibioticoterapia até 1 h após o diagnóstico de sepse. Iniciar uma ou mais drogas que sejam efetivas no controle dos prováveis agentes responsáveis pela infecção
- Reavaliar a antibioticoterapia 48 a 72 horas após o início do tratamento com o objetivo de diminuir o espectro antibiótico
- Considerar associação de drogas em pacientes neutropênicos e com infecção por *Pseudomonas*
- Interromper antibioticoterapia caso seja diagnosticada causa não infecciosa responsável pela resposta inflamatória

(*continua*)

Figura 1. Abordagem e tratamento da sepse e do choque séptico no cirrótico.

(*continuação*)

CONTROLE DO FOCO INFECCIOSO

- Detectar o provável foco infeccioso e, se possível, realizar drenagem de abscesso ou desbridamento tecidual
- Instituir as medidas para controle do foco infeccioso tão logo seja diagnosticado
- Remover acessos intravasculares que sejam potenciais fontes de infecção após disponibilizar um novo acesso

TERAPIA COM VOLUME

- Usar cristaloides ou albumina (não utilizar coloides não proteicos)
- Administrar de 500 a 1.000 mL de cristaloides em 30 min em pacientes com perfusão tecidual inadequada
- Repetir, caso pressar arterial média (PAM) e débito urinário não se elevem na ausência de sinais de sobrecarga de volume intravascular
- **Observações no cirrótico**
  - Expansão volêmica vigorosa pode precipitar recorrência de sangramento varicoso
  - Expansão com albumina se associa à melhora significativa em parâmetros hemodinâmicos em pacientes com peritonite bacteriana espontânea (PBE)
  - Expansão com albumina 1 g/kg até 100 g/dia foi recomendada para manejo da disfunção renal no cirrótico pelo Clube Internacional de Ascite

(*continua*)

Figura 1. Abordagem e tratamento da sepse e do choque séptico no cirrótico.

(*continuação*)

VASOPRESSORES

- Iniciar os vasopressores por via central (preferencialmente noradrenalina) caso a expansão com cristaloides ou albumina não otimize a perfusão tecidual e os níveis pressóricos
- Não empregar dose baixa de dopamina visando à proteção renal
- Instalar pressão arterial média (PAM) invasiva em todo paciente usando vasopressores
- Iniciar tratamento adjuvante com vasopressina, caso o paciente permaneça com choque refratário a despeito da restauração da volemia e de altas doses de vasopressores

TERAPIA INOTRÓPICA

- Avaliar o uso de dobutamina em pacientes com débito baixo apesar da ressuscitação volêmica
- **Observações no cirrótico**
  - Taquicardia pode limitar o uso de dobutamina no cirrótico

CORTICOTERAPIA

- Em pacientes que necessitem de vasopressor em dose alta, a despeito da reposição volêmica adequada, deve-se iniciar hidrocortisona (200 a 300 mg/dia)
- Diminuir a dose de corticosteroide caso o choque séptico seja revertido
- Diminuir de forma escalonada a dose de corticoterapia no final da terapia
- **Observações no cirrótico**
  - Insuficiência adrenal relativa é observada em 51 a 69% dos cirróticos com sepse

(*continua*)

Figura 1. Abordagem e tratamento da sepse e do choque séptico no cirrótico.

(*continuação*)

ADMINISTRAÇÃO DE HEMODERIVADOS

- Transfundir concentrado de hemácias após a resolução de hipoperfusão tecidual quando a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL e tenha como alvo 7 a 9 g/dL na ausência de doença arterial coronariana significativa ou sangramento
- Não usar eritropoetina para anemia relacionada à sepse
- Não usar plasma fresco para corrigir distúrbio de coagulação, a menos que exista sangramento ou previsão de procedimento invasivo
- Considerar transfusão de plaquetas como profilaxia de sangramento quando o nível de plaquetas estiver abaixo de 5.000/mm^3
- Considerar transfusão de plaquetas quando o nível estiver entre 5.000 e 30.000 e existir risco de sangramento. Caso seja necessária cirurgia ou procedimento invasivo, considerar manter as plaquetas acima de 50.000
- **Observações no cirrótico (ver Capítulo 25)**

(*continua*)

Figura 1. Abordagem e tratamento da sepse e do choque séptico no cirrótico.

(*continuação*)

VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM LESÃO PULMONAR AGUDA OU SARA INDUZIDA POR SEPSE

- Evitar associação de volumes correntes altos com pressão de platô elevada. Ter como objetivo reduzir o volume corrente até 6 mL/kg em 1 a 2 h e manter a pressão de platô menor que 30 cm H_2O
- Se necessário, estabelecer hipercapnia permissiva
- Escolher um nível de pressão positiva expiratória final (PEEP) que evite colapso pulmonar
- Escolher PEEP baseada na PaO_2/FiO_2 e guiada pela FiO_2 necessária para manter oxigenação adequada ou escalonar as PEEP de acordo
- Prevenir pneumonia associada à ventilação mecânica, mantendo a cabeceira elevada a 45°
- Usar protocolos de desmame e fazer teste de ventilação espontânea diariamente para avaliar a retirada da ventilação mecânica
- As opções de teste para ventilação espontânea incluem baixo nível de pressão de suporte com PEEP de 5 cm H_2O ou tubo T
- Fazer teste para ventilação espontânea quando o paciente estiver colaborativo; com a hemodinâmica estável, sem vasopressores, sem nenhum novo evento grave e com parâmetros baixos de ventilação
- Considerar extubação se o teste for bem-sucedido

(*continua*)

Figura 1. Abordagem e tratamento da sepse e do choque séptico no cirrótico.

(*continuação*)

SEDAÇÃO, ANALGESIA E BLOQUEIO NEUROMUSCULAR EM SEPSE

- Usar protocolos de sedação para pacientes em ventilação mecânica empregando preferencialmente drogas com meia-vida sérica baixa
- Escala de sedação objetiva deve ser usada como guia para sedação com alvo de sedação estabelecido
- Usar infusão intermitente ou contínua com interrupção diária que permita o despertar. Evitar bloqueadores neuromusculares, se possível

CONTROLE GLICÊMICO

- Manter a glicemia abaixo de 180 mg/dL após a estabilização inicial
- Utilizar protocolo institucional de controle glicêmico tendo como meta a glicemia entre 140 e 180 mg/dL

USO DE BICARBONATO

- Em condições de hipoperfusão tecidual refletida por lactacidemia, não está indicado o uso de bicarbonato com o intuito de melhora de hemodinâmica ou redução de vasopressores, exceto em pacientes selecionados, com o pH < 7,15

(*continua*)

Figura 1. Abordagem e tratamento da sepse e do choque séptico no cirrótico.

(*continuação*)

TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL

- Hemodiálise intermitente e hemofiltração venovenosa contínua (CVVH) são consideradas equivalentes
- Em pacientes com hemodinâmica instável, a CVVH permite manejo mais fácil do paciente
- **Observação no cirrótico**
  - Dar preferência a banho com solução de bicarbonato *versus* lactato durante CVVH

PROFILAXIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP)

- Usar heparina de alto ou baixo peso molecular
- Usar meias de compressão ou método de compressão intermitente, quando heparina for contraindicada
- Em pacientes com alto risco de TVP, utilizar a combinação de terapia com heparina e métodos mecânicos
- **Observações no cirrótico**
- Risco de TVP apesar de *International Normalized Ratio* (INR) alargado (ver Capítulo 25)
- Preferir métodos mecânicos em pacientes com INR muito alargado

(*continua*)

Figura 1. Abordagem e tratamento da sepse e do choque séptico no cirrótico.

(*continuação*)

CONSIDERAÇÕES SOBRE LIMITAÇÃO DE SUPORTE
- Informação aos familiares
- Esclarecer os prováveis prognósticos e os objetivos do tratamento
- **Observações no cirrótico**
  - Avaliação de limitação de suporte em pacientes com inelegibilidade para transplante de fígado ou insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA) grau III com CLIF-C ACLF > 64 (ver Anexo XVIII) ou mais que 4 disfunções orgânicas (ver Capítulo 37)

PROFILAXIA DE LESÃO AGUDA DE MUCOSA GÁSTRICA:
- Considerar inibidor de bomba de prótons (IBP) ou bloqueador de receptor H_2

SUPORTE NUTRICIONAL (VER CAPÍTULO 43)

Figura 1. Abordagem e tratamento da sepse e do choque séptico no cirrótico.

Bibliografia

1. Bittencourt PL, Terra C, Parise ER, Farias AQ, Arroyo V, Fernandez J et al. Intensive care management of patients with liver disease: proceedings of a single-topic conference sponsored by the Brazilian Society of Hepatology. Arq Gastroenterol 2015; Suppl 1:55-72.

2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Intensive Care Med 2013; 39(2):165-228.

3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:801-10.

CAPÍTULO 39

HEPATITE POR DROGAS

Fernanda Sales Pereira Melo
Marcelo Maia
Aécio Meirelles

A hepatite por drogas é a segunda principal causa de insuficiência hepática aguda grave (IHAG) no Brasil, tendo sua incidência predominante nos países desenvolvidos, como Estados Unidos e países do Norte Europeu. Apesar de os casos mais graves serem os mais reconhecidos, o dano hepático induzido por drogas (DILI) pode variar desde alterações assintomáticas das enzimas hepáticas até uma evolução fulminante com necessidade de transplante hepático (TH). Em razão dos quadros assintomáticos, a sua incidência é pouco conhecida, estimando-se que possa ser tão alta quanto 14 a 24/100.000 indivíduos e que cerca de 44.000 pacientes desenvolverão DILI ao ano.

A maioria dos DILI é imprevisível e basicamente resulta da interação entre um medicamento capaz de gerar radicais hepatotóxicos, em um indi-

víduo suscetível, exposto a determinados fatores ambientais. Existem dois principais mecanismos propostos na sua patogênese: (1) dano hepático intrínseco (causado diretamente pela droga ou seus metabólitos, com efeito dose-dependente, p. ex., acetominofeno) e (2) reação idiossincrásica (decorrente de mecanismos metabólicos ou imunológicos induzidos pela droga, p. ex., antimicrobianos, chás), sendo o último o mais comum.

A falta de marcadores específicos ou testes para o diagnóstico de DILI conduziu ao desenvolvimento de escalas para avaliar a imputabilidade do medicamento na ocorrência do dano hepático. O Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) identificou três tipos básicos de lesão: hepatocelular, colestática e mista (Tabela 1), sendo criado subsequentemente um método padronizado para avaliação dos DILI denominado RUCAM (Rousel Uclaf Causality Assessment Method), baseado na pontuação de sete parâmetros, incluindo: tempo para aparecimento do evento, duração da reação, fatores de risco, terapia concomitante, exclusão de causas não relacionadas ao fármaco, presença de dados da literatura sobre hepatotoxicidade e readministração. A soma gera um determinado escore que reflete a probabilidade de casualidade do evento (Tabela 2).

Na clínica diária, podem-se empregar métodos mais práticos para o diagnóstico da DILI, associando-se critérios cronológicos às manifestações clínicas. O início do uso da droga e o aparecimento das alterações hepáticas dá-se em geral entre uma semana e três meses após a exposição. Períodos curtos, com menos de 72 horas, podem ocorrer nos casos de pacientes já sensibilizados a uma determinada medicação (p. ex., fenitoína), enquanto outras drogas podem induzir lesão mesmo após 3 a 12 meses da suspensão (p. ex., amoxicilina-clavulanato).

Tabela 1 Classificação das lesões hepáticas por drogas

Hepatocelular	ALT > 5× VN ou R ≥ 5
Colestática	FA > 2 × VN ou R ≤ 2
Mista	ALT e FA > 2× VN ou R > 2 e < 5

ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; VN: limite superior à normalidade; R: ALT x VN / FA x VN.

Tabela 2 Classificação de causalidade (CIOMS/RUCAM)

	Hepatocelular		Colestático/misto		Pontuação
1. Tempo de surgimento do evento					
	Tratamento inicial	Tratamento subsequente	Tratamento inicial	Tratamento subsequente	Escore
Desde o início da droga					
Sugestivo	5 a 90 dias	1 a 15 dias	5 a 90 dias	1 a 90 dias	+2
Compatível	< 5 ou > 90 dias	> 15 dias	< 5 ou > 90 dias	< 5 ou > 90 dias	+1
Da interrupção da droga	≤ 15 dias	≤ 15 dias	≤ 30 dias	≤ 30 dias	+1
Nota: Se a reação começar antes do início da medicação ou > 15 dias (hepatocelular) /> 30 dias (colestática) após a suspensão, a lesão hepática não está relacionada à droga, não sendo possível calcular o RUCAM					

(*continua*)

Tabela 2 Classificação de causalidade (CIOMS/RUCAM) (*continuação*)

	Hepatocelular	Colestático/misto	Pontuação
2. Duração da reação	**Alteração de ALT entre o pico e o LSN**	**Alteração de FA (ou BT) entre o pico e o LSN**	**Escore**
Após a suspensão da droga			
Altamente sugestivo	Queda ≥ 50% em 8 dias	Não se aplica	+3
Sugestivo	Queda ≥ 50% em 30 dias	Queda ≥ 50% em 180 dias	+2
Compatível	Não se aplica	Queda < 50% em 180 dias	+1
Inconclusivo	Nenhuma informação ou queda ≥ 50% após o 30º dia	Persistente ou aumento ou sem informações	0
Contra o perfil do medicamento	Queda < 50% após 30 dias ou aumento recorrente	Não se aplica	-2
Se medicamento não é interrompido			
Inconclusivo	Todas as situações	Todas as situações	0
3. Fatores de risco	**Álcool**	**Álcool ou gravidez**	**Escore**
Álcool ou gravidez	Presente Ausente	Presente Ausente	+1 0
Idade	≥ 55 anos < 55 anos	≥ 55 anos < 55 anos	+1 0

(*continua*)

Tabela 2 Classificação de causalidade (CIOMS/RUCAM) (*continuação*)

Hepatocelular	Colestático/misto	Pontuação
4. Terapia concomitante		**Escore**
Nenhuma droga, ou sem informação, ou uso de drogas concomitantes com intervalo de surgimento da alteração incompatível		0
Droga concomitante com intervalo de surgimento da alteração compatível ou sugestivo		-1
Droga concomitante conhecida como hepatotóxica e com intervalo de surgimento da alteração sugestiva ou compatível		-2
Droga concomitante com evidência de seu papel neste caso (reestimulação positiva ou teste validado)		-3
5. Exclusão de outras causas		**Escore**
Grupo I (6 causas)		
• Infecção viral recente por VHA (IgM anti-VHA) ou	Todas as causas – grupos I e II – razoavelmente excluídas	+2
• VHB (AgHBs e/ou IgM anti-HBc) ou	As 6 causas do grupo I excluídas	+1
• VHC (anti-VHC e/ou RNA-VHC)	5 ou 4 causas do grupo I excluídas	0
• Obstrução biliar (ultrassonografia)	Menos que 4 causas do grupo I excluídas	-2
• Alcoolismo (AST/ALT ≥ 2)		
• Histórico recente de hipotensão aguda, choque ou isquemia (últimas 2 semanas)		

(*continua*)

Tabela 2 Classificação de causalidade (CIOMS/RUCAM) (*continuação*)

	Hepatocelular	Colestático/misto	Pontuação
Grupo II (2 causas)			
• Complicações de doenças subjacentes • Contexto clínico e sorológico sugerindo infecção por citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr vírus (EBV) ou herpes vírus	Nenhuma causa provável por medicamentos		-3
6. Dados prévios de hepatotoxicidade			**Escore**
Reação descrita na bula do medicamento			+2
Reação publicada na literatura médica, mas não descrita na bula			+1
Reação desconhecida			0
7. Readministração			**Escore**
Positiva	Duplicação do ALT com medicamento único	Duplicação da FA ou BT com medicamento único	+3
Compatível	Duplicação do ALT com medicamentos anteriormente administrados no momento da 1ª reação	Duplicação da FA ou BT com medicamentos anteriormente administrados no momento da 1ª reação	+1

(*continua*)

Tabela 2 Classificação de causalidade (CIOMS/RUCAM) (*continuação*)

	Hepatocelular	Colestático/misto	Pontuação
Negativa	Aumento do ALT, porém menos que limite superior da faixa normal nas mesmas condições da 1ª administração	Aumento da FA ou BT, porém menos que N nas mesmas condições da 1ª administração	-1
Não realizada ou não interpretável	Outras situações	Outras situações	0

Pontuação: 8 pontos: diagnóstico altamente provável; 6 a 8 pontos: diagnóstico provável; 3 a 5 pontos: diagnóstico possível; 1 a 2 pontos: diagnóstico improvável; ≤ 0 pontos: diagnóstico excluído.

CIOMS/RUCAM: Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method; ALT: alanina aminotransferase; LSN: limite superior de normalidade; FA: fosfatase alcalina; BT: bilirrubina total; VHA: vírus da hepatite A; VHB: vírus da hepatite B; HB: hepatite B; VHC: vírus da hepatite C; RNA: ácido ribonucleico; AST: aspartato aminotransferase.

As manifestações clínicas da hepatite por drogas são inespecíficas e semelhantes àquelas da hepatite aguda de qualquer etiologia, como astenia, anorexia, náuseas, dor abdominal, febre, icterícia, colúria e prurido. Sintomas de hipersensibilidade, como *rash* cutâneo e edema facial, associados à eosinofilia, estão presentes em 25 a 30% dos casos.

O DILI provocado por hepatotoxidade intrínseca merece atenção especial nos atendimentos de urgência, pois acarreta necrose hepática aguda semelhante à hepatite isquêmica ou lesão tóxica, com início abrupto de agressão celular e grande elevação das alaninas aminotransferases (ALT), porém com rápida recuperação com a retirada da droga. Em geral, há alterações em outros

órgãos, principalmente rins, pulmões, cérebro e medula óssea. É importante estar atento, pois a disfunção hepática se manifesta rapidamente, mesmo antes do surgimento da icterícia. Poucos dias após o início da droga, há aparecimento de dor abdominal, náuseas, confusão mental e coma. Os dados bioquímicos que traduzem agressão hepatocelular, lactato desidrogenase (LDH) e creatina fosfocinase (CPK) podem estar muito aumentados. Os agentes típicos são: aspirina, niacina, amiodarona em uso intravenoso e, principalmente, o acetaminofeno.

A hepatite aguda pelo paracetamol é a causa mais frequente de IHAG no Reino Unido e na América do Norte, associado ao consumo intencional ou inadvertido da droga respectivamente acima de 10 e 4 g/dia. O uso inadvertido (não intencional) ocorre em pacientes com depleção das reservas de glutationa ou com indução enzimática do CYP2E1 secundários à desnutrição, ao alcoolismo e ao uso concomitante de outras drogas (isoniazida) que aumentam os níveis e/ou a toxidade do metabólito intermediário N-acetil-p-benzoquinoneimina. Sua evolução é geralmente rápida para IHAG e falência progressiva de múltiplos órgãos, podendo ser prevenida pelo uso de N-acetilcisteína (ver Capítulo 36). Além do paracetamol, muitas outras drogas têm sido relacionadas à hepatite aguda (Tabela 3), sendo os principais agentes antibióticos, psicotrópicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), hipolipemiantes e anticonvulsivantes. Coleta de história detalhada de todas as medicações em curso, tempo de uso e a quantidade/dose ingerida torna-se de fundamental importância clínica. Algumas preparações com ervas, agentes indutores de perda ponderal e suplementos nutricionais também têm sido cada vez mais associados à agressão hepatocelular (Tabelas 4 e 5).

Tabela 3 Principais medicamentos associados à hepatite por drogas

Antibióticos	Isoniazida
	Ciprofloxacino
	Nitrofurantoína
	Didanosina
	Efavirenz
	Pirazinamida
	Itraconazol
	Cetoconazol
	Abacavir
Anti-inflamatórios	Diclofenaco
	Ibuprofeno
	Naproxeno
	Indometacina
Anticonvulsivantes	Fenitoína
	Ácido valproico
	Carbamazepina
Outros	Imipramina
	Estatinas
	Ácido nicotínico
	Amiodarona
	Dapsona
	Propiltiouracil
	Metildopa
	Labetalol
	Alopurinol
	Cocaína
Combinação de agentes com aumento da toxicidade	Sulfametoxazol-trimetropima
	Rifampicina-isoniazida
	Amoxacilina-clavulanato
Preparações com ervas, agentes indutores de perda ponderal e suplementos nutricionais	Kava-kava
	Herbalife
	Confrei
	Senécio
	He Shou Wu
	LipoKinetix
	Ma Huang

Tabela 4 Medicamentos e xenobióticos associados à lesão do tipo colestática

Agentes
Colestase sem hepatite (icterícia canalicular ou branda ou pura)
Estrogênios, contraceptivos e esteroides anabolizantes (Budd-Chiari, adenoma, carcinoma, peliose, hepatite)*
Colestase com hepatite (icterícia hepatocanalicular)
Amoxicilina-clavulanato (colestase crônica, ductopenia)*
Atorvastatina (colestase crônica)*
Azatioprina (colestase crônica)*
Benoxaprofeno
Bupropiona (colestase crônica)*
Captopril, enalapril, fosinopril
Carbamazepina (colestase crônica, ductopenia)*
Carbimazol
Cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina
Clindamicina (colestase crônica)*
Ciprofloxacino, norfloxacino
Cipro-heptadina (colestase crônica, ductopenia)*
Diazepam
Eritromicina (colestase crônica, ductopenia)*
Sais de ouro, penicilamina
Fitoterápicos (colestase crônica)*
Larrea tridentata [folha de Chaparral]; glicirrizina; *Chelidonium majus* [erva-andorinha]
Irbesartana (colestase crônica)*
Hipolipemiantes (estatinas)
Antibióticos macrolídeos
Mianserina
Mirtazapina (colestase crônica)*
Fenotiazinas (clorpromazina) (colestase crônica)*
Rolecoxibe, celecoxibe (colestase crônica)*
Rosiglitazona, pioglitazona
Roxitromicina (colestase crônica)*

(*continua*)

Tabela 4 Medicamentos e xenobióticos associados à lesão do tipo colestática *(continuação)*

Agentes
Sulfametoxazol-trimetoprima (colestase crônica, ductopenia)*
Sulfonamidas (colestase crônica)*
Sulfonilureias (glibenclamida, clorpropamida) (colestase crônica)*
Sulindaco, piroxicam, diclofenaco, ibuprofeno
Terbinafina (colestase crônica)*
Tamoxifeno (padrão hepatocelular, colestase crônica, peliose)*
Tetraciclina (colestase crônica)*
Ticlopidina e clopidogrel (colestase crônica)*
Tiabendazol (ductopenia)*
Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina) (colestase crônica, ductopenia)*

Agentes
Colangite esclerosante
Floxuridina (intra-arterial)
Colangiodestrutiva (cirrose biliar primária)
Clorpromazina, ajmalina

*Entre parênteses, estão outros tipos de lesão hepática associados à hepatotoxidade.

Obs.: características de hipersensibilidade incluem febre, *rash* e eosinofilia.

Tabela 5 Medicamentos, produtos fitoterápicos e drogas ilícitas relacionados à lesão do tipo hepatocelular

Agentes
Acarbose (IHAG)*
Alopurinol (hipersensibilidade, granulomas)*
Amiodarona (fosfolipidose, cirrose)*
Amoxicilina, ampicilina
Anti-HIV: didanosina, zidovudina, inibidores de protease
AINE: AAS, ibuprofeno, diclofenaco, piroxicam, indometacina, nimesulida
Asparaginase (esteatose)*
Cocaína, *ecstasy* e derivados de anfetamina (IHAG)*
Fenitoína (hipersensibilidade)*
Dissulfiram (IHAG)*
Fluoxetina, paroxetina (hepatite crônica)*
Flutamida (IHAG)*
Halotano
Hipolipemiantes: lovastatina, pravastatina, sinvastatina, atorvastatina
Isoniazida (IHAG, granulomas, hepatite crônica, esteatose)*

Agentes
Cetoconazol, mebendazol, albendazol, pentamidina
Mesalazina (hepatite crônica, autoanticorpos)*
Metotrexato
Minociclina (hepatite crônica, esteatose, autoanticorpos)*
Nitrofurantoína (hepatite crônica)*
Nefazodona (IHAG)*
Omeprazol
Penicilina G (colestase)*
Pirazinamida
Fitoterápicos (IHAG)*
Teucrium chamaedrys, sene
Óleo de *Pennyroyal* [erva poejo], kava-kava
Camellia sinnensis [chá verde]; medicamentos fitoterápicos chineses
Risperidona
Ritodrina
Sulfassalazina (hipersensibilidade)*
Telitromicina

(*continua*)

Tabela 5 Medicamentos, produtos fitoterápicos e drogas ilícitas relacionados à lesão do tipo hepatocelular *(continuação)*

Agentes
Terbinafina (IHAG, colestase)*
Tetraciclina (esteatose microvesicular, IHAG)
Tolcapona (IHAG)*
Topiramato
Trazodona (hepatite crônica)*
Ácido valproico (IHAG, esteatose microvesicular)*
Venlafaxina
Verapamil (granulomas)*
Vitamina A (fibrose, cirrose)*

IHAG: insuficiência hepática aguda grave.
*Entre parênteses outros tipos de lesão hepática associados à hepatotoxidade.
Obs.: características de hipersensibilidade incluem: febre, *rash* e eosinofilia.

O papel da biópsia hepática no diagnóstico é incerto. A presença de eosinofilia, granulomas, necrose em zona 3, colestase e esteatose microvesicular são indicadores de alta probabilidade de DILI, porém não existem marcadores que confirmem o diagnóstico. A biópsia hepática, portanto, não está indicada de rotina, podendo ser realizada naqueles pacientes que já apresentam uma doença hepática subjacente, quando não há uma melhora do perfil hepático com a retirada da droga ou para caracterizar o padrão de lesão de algumas drogas que não são sabidamente hepatotóxicas.

A determinação de uma droga específica como causa da hepatite é sempre um diagnóstico de exclusão. Desse modo, outras etiologias devem ser investigadas, mesmo quando há o envolvimento de uma droga suspeita. Os possíveis medicamentos envolvidos devem ser imediatamente suspensos, enquanto se prossegue

uma investigação para outras causas de doença hepática. Infelizmente, em muitos casos, o diagnóstico é complexo, principalmente pelo uso de múltiplas drogas ou pela ausência de relatos prévios na literatura.

A recuperação da função hepática é variável, sendo a melhora clínica mais lenta naqueles pacientes com lesão colestática do que na hepatocelular. A maioria dos casos é autolimitada, cursando com redução dos valores de ALT em cerca de 50% em um período de 15 dias após a suspensão da droga nas lesões hepatocelulares, e de 2 a 3 meses nas formas colestáticas. Cerca de 6 a 14% podem cursar com evidências de DILI crônico, quando há persistência da alteração laboratorial após 6 a 12 meses. A relação entre o tempo de recuperação e a suspensão da droga fornece subsídios importantes ao diagnóstico.

O uso da N-acetilcisteína deve ser considerado nos casos de insuficiência hepática aguda grave induzida por drogas, mesmo quando não há o envolvimento do paracetamol. Corticosteroides não se mostraram efetivos nos quadros mais graves, podendo ser utilizados naqueles pacientes com manifestações de hipersensibilidade.

Os pacientes com DILI necessitam ser avaliados cuidadosamente em relação ao seu prognóstico. A evolução clínica, particularmente nos casos em que há combinação de injúria hepatocelular e icterícia, pode se associar à mortalidade de 10 a 50% (Tabela 6).

A abordagem diagnóstica e terapêutica de hepatite por drogas está resumida na Figura 1.

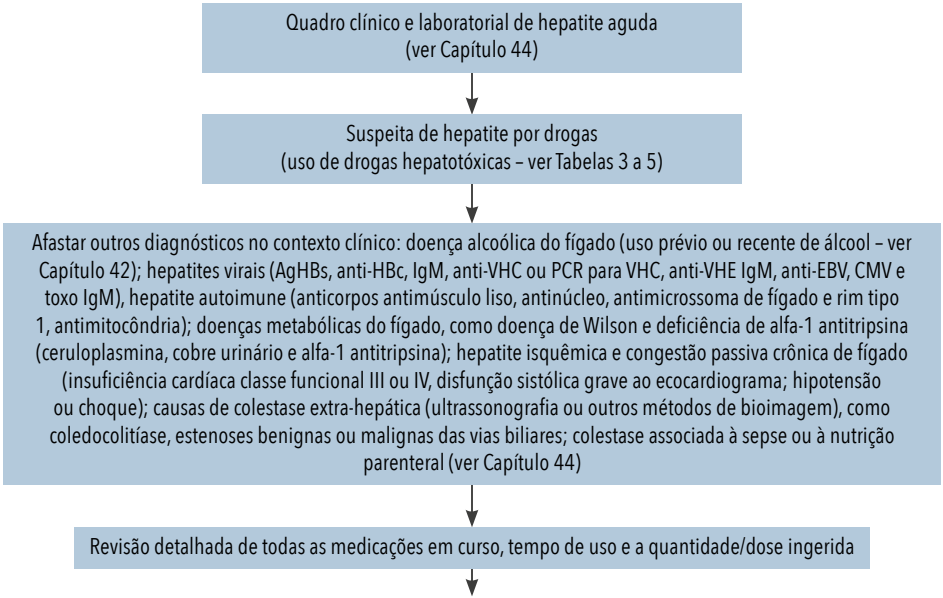
Para melhor avaliação do DILI, sugere-se acessar o site Livertox, que fornece informações acuradas e atualizadas sobre a maioria dos fármacos, ervas e outras drogas que produzem lesões hepáticas.

Tabela 6 Índices prognósticos (DILI)

Acomentimento	ALT e/ou FA	BT/INR	Hospitalização	Observações
Leve	Elevadas	< 2,5 mg/dL e INR < 1,5	Ausente	–
Moderado	Elevadas	> 2,5 mg/dL e INR < 1,5	Ausente	–
Moderado a grave	Elevadas	> 2,5 mg/dL	Presente	Hospitalização anterior prolongada decorrente da DILI
Grave	Elevadas	> 2 mg/dL	Presente	Pelo menos um dos itens a seguir: • Icterícia prolongada e sintomatologia por mais de 3 meses • Sinais de descompensação hepática (INR > 1,5, ascite, encefalopatia) • Insuficiência de outros órgãos relacionada provavelmente com DILI
Fatal	Elevadas	> 2 mg/dL	Presente	Morte ou necessidade de transplante hepático

ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; BT: bilirrubinas totais; INR: *International Normalized Ratio*; DILI: dano hepático induzido por drogas.

Fonte: adaptada de Lozano-Lanagrán et al., 2011.



(continua)

Figura 1. Abordagem diagnóstica e terapêutica da hepatite por drogas.

HB: hepatite B; VHC: vírus da hepatite C; VHE: vírus da hepatite E; PCR: reação em cadeia de polimerase; EBV: Epstein-Barr vírus; CMV: citomegalovírus; toxo IgM: anticorpos para toxoplasma.

(continuação)

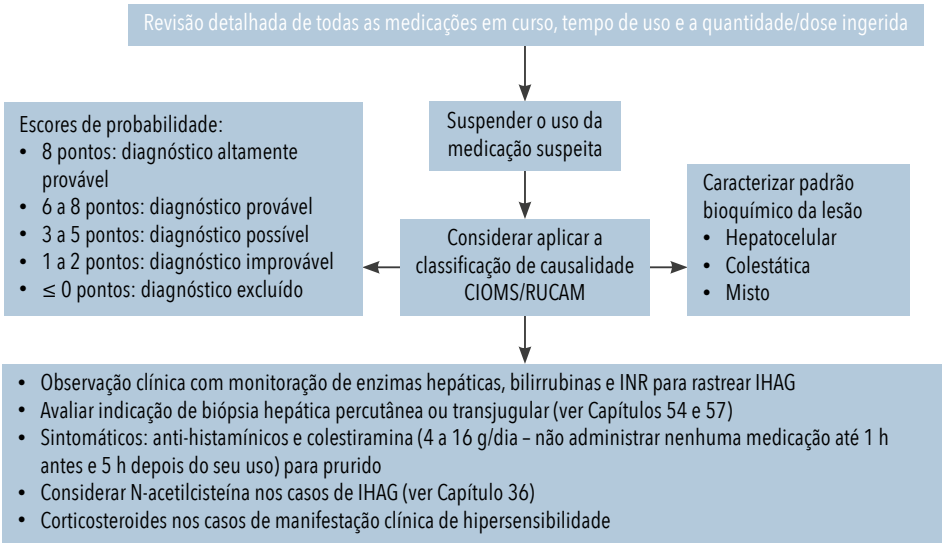


Figura 1. Abordagem diagnóstica e terapêutica da hepatite por drogas.
INR: *International Normalized Ratio*; IHAG: insuficiência hepática aguda grave; CIOMS/RUCAM: Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method.

Bibliografia

1. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. Lancet 2010; 376:190-201.

2. Bittencourt PL. Epidemiologia da hepatotoxicidade por drogas. GED 2011; 30:14-6.

3. García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández--Castañer A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: Strengths and weaknesses. J Hepatology 2011; 55:683-91.

4. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Position Paper: The management of acute liver failure: Update 2011. Hepatology 2011; 1-18.

5. Lozano-Lanagrán M, Robles M, Lucena MI, Andrade RJ. Hepatotoxicity in 2011 – advancing resolutely. Rev Esp Enferm Digest 2011; 103(9):472-9.

CAPÍTULO 40

ABSCESSO HEPÁTICO

Delvone Freire Gil Almeida
Ana Lúcia Coutinho Domingues

O abscesso hepático (AH) é uma infecção intra-abdominal que vem apresentando taxas de incidência e mortalidade decrescentes ao longo das últimas décadas, provavelmente por causa do emprego sistemático de antibióticos de largo espectro, bem como pelos avanços da medicina diagnóstica e terapêutica, que permitiram a abordagem eficaz das condições predisponentes, assim como a drenagem precoce não invasiva dessa condição. A infecção é usualmente bacteriana, às vezes parasitária, ou, muito raramente, fúngica.

No mundo ocidental, o AH piogênico é o mais prevalente, a mortalidade é alta, em torno de 15 a 20% em razão principalmente do estado de debilidade dos pacientes e da persistência da doença de base. Ocorre mais frequentemente entre a quinta e a sexta década de vida. A contaminação do parênquima hepático causando o AH pode ocorrer via ductos biliares ou

vasos (portal, arterial) ou diretamente por contiguidade.

As etiologias dos AH são múltiplas, incluindo as doenças biliares litiásicas (colecistite, colangite), coleções intra-abdominais (diverticulite, doença de Crohn, apendicite, sepse de origem intra-abdominal), isquemia do ducto biliar secundário à duodenopancreatectomia, transplante hepático, técnicas intervencionistas em vias biliares ou em tratamento de tumores intra-hepáticos e traumas hepáticos.

Na Ásia, África a infecção amebiana é a causa mais frequente de AH. Ocorre entre 30 e 50 anos de idade, predominando 80% no sexo masculino e em 60% destes relacionado ao alcoolismo crônico. A maioria dos casos se apresenta como abscesso único localizado no lobo direito do fígado. Os abscessos fúngicos em geral estão associados a imunodepressão.

A frequência aumentou nos últimos anos, principalmente pelo aumento do número de pacientes com neoplasia maligna recebendo quimioterapia e pelo aumento do número de casos de pacientes com aids. O tratamento desses casos consiste na administração de anfotericina B associado a antibióticos quando houver infecção bacteriana concomitante. Estes abscessos devem também ser drenados, percutaneamente ou cirurgicamente.

Os sintomas principais são febre, dor no hipocôndrio direito, com dor à palpação local e hepatomegalia. A icterícia não é tão frequente (cerca de 20%). Os demais sintomas, como vômitos, anorexia, dor ventilatório-dependente, esplenomegalia e diarreia são mais inespecíficos, sendo relacionados a: tamanho do abscesso, gravidade do quadro, idade do paciente, extensão do abscesso a órgãos vizinhos (invasão pleuropulmonar) e comorbidades subjacentes do paciente (Tabela 1).

Tabela 1 Quadro clínico do abscesso hepático

Dor abdominal	80%
Febre	70 a 80%
Calafrios	40 a 50%
Náuseas e vômitos	30 a 40%
Hepatomegalia dolorosa	50 a 70%
Icterícia	20 a 30%
Esplenomegalia	20%
Derrame pleural	20 a 30%
Atelectasia pulmonar	20 a 30%
Diarreia	20%

O diagnóstico é definido pela ultrassonografia ou por tomografia computadorizada do abdome, importante para a identificação de pequenos abscessos e abscessos múltiplos (Tabela 2). Outros exames podem contribuir com o diagnóstico, como os exames laboratoriais que evidenciam leucocitose com neutrofilia; alterações inespecíficas de aminotransferases, gama-glutamiltransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas e alteração das provas de reação inflamatória (proteína C reativa, VHS). Essas últimas servirão de controle durante a evolução do quadro. Para a definição etiológica devem-se coletar ao menos dois pares de hemoculturas e cultura do material obtido por punção. A radiografia de tórax pode evidenciar elevação da hemicúpula diafragmática direita, além de derrame pleural, atelectasia e/ou empiema.

A etiologia pode ser definida após a punção do abscesso pela observação direta do aspirado, de aspecto purulento ou esverdeado e de odor fétido (no caso do abscesso piogênico), ou de cor amarronzada ou achocolatada (no caso do abscesso amebiano). Abscessos múltiplos e muito pequenos não devem ser drenados. A aspiração apenas do conteúdo do abscesso não exclui a necessidade de novas interven-

Tabela 2 Características de abscesso hepático (AH) de acordo com a etiologia

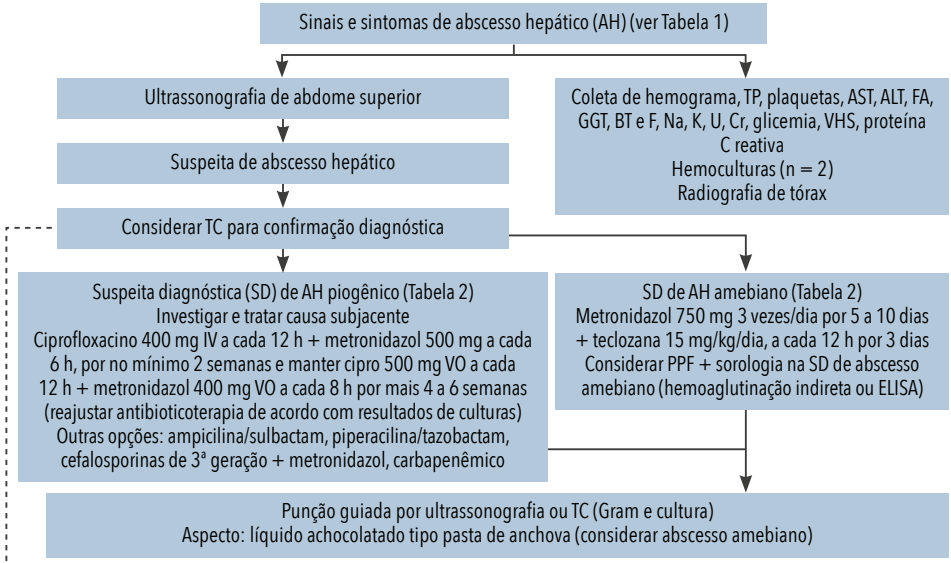
Características	AH piogênico	AH amebiano
Número de lesões	Frequentemente múltiplas	Geralmente únicas
Localização	Lobo direito e/ou esquerdo	Lobo direito próximo ao diafragma
Apresentação	Subaguda	Aguda
Icterícia	–/+	+/++
Diagnóstico	Ultrassonografia/tomografia computadorizada	Ultrassonografia/tomografia computadorizada/sorologia

ções. Desse modo, a colocação do dreno é quase sempre recomendada, sobretudo em abscessos multiloculados, maiores que 5 cm e em abscessos de parede resistente e com material de conteúdo espesso. O tratamento cirúrgico ocorrerá nas situações de ruptura do abscesso ou em casos de falência da drenagem, sobretudo na presença de grandes e múltiplos abscessos.

O tratamento inclui a antibioticoterapia por 4 a 6 semanas para cobertura de Gram-negativos aeróbios, anaeróbios e Gram-positivos (Quadro 1). Inicialmente, a terapêutica é venosa por cerca de 10 a 15 dias, seguida por antibioticoterapia oral. A melhora clínica e laboratorial e os achados ultrassonográficos de controle definirão o período adequado de tratamento.

Quadro 1 Patógenos mais frequentes no abscesso hepático

Gram-negativos aeróbios
E. coli
Klebsiella sp
Pseudomonas aeruginosa
Proteus sp
Gram-positivos aeróbios
Streptococcus sp
Staphylococcus aureus
Enterococcus sp
Gram-negativos anaeróbios
Bacteroides sp
Fusobacterium sp
Gram-positivos anaeróbios
Clostridium sp
Peptoestreptococcus sp



(continua)

Figura 1. Abordagem do abscesso hepático.

TC: tomografia computadorizada; AH: abscesso hepático; IV: intravenoso; VO: via oral; TP: tempo de protrombina; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamiltransferase; BT e F: bilirrubina total e frações; U: ureia; Cr: creatinina; VHS: velocidade de hemossedimentação; PPF: protoparasitológico de fezes; ELISA: ensaio de imunoabsorção enzimática.

(continuação)

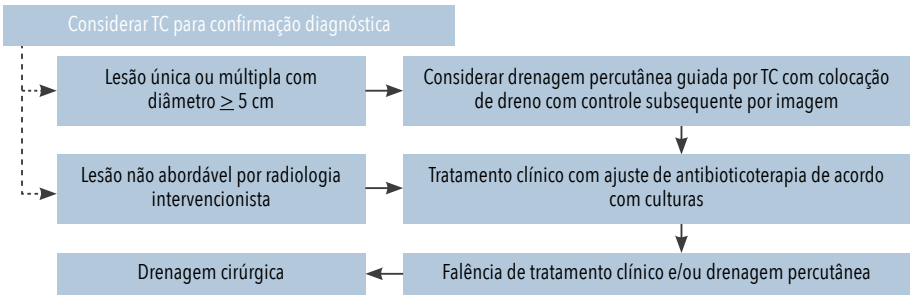


Figura 1. Abordagem do abscesso hepático.
TC: tomografia computadorizada.

Bibliografia

1. AbdelMalek SK, Rizk-Allah MA, Boulos FI, El-Rooby A. Abscesso Hepático. In: Coelho JCU . Aparelho digestivo: clínica e cirurgia. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2012.

2. Chaudhary S, Noor MT, Jain S, Kumar R, Thakur BS. Amoebic liver abscess: a report from central India. Trop Doct 2015; 46(1):12-5.

3. Farias AQ, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Alves V, Gayotto L. O fígado e as infecções. In: Mattos AA, Dantas W (orgs). Compêndio de hepatologia. 2.ed. São Paulo: Fundação ByK, 2001.

4. Lardiere-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, Piareli T, Dokmak S, Bruno O et al. Hepatic abscess: diagnosis and manegement. J Visc Surg 2015; 152(4):231-43.

CAPÍTULO 41

COLANGITE AGUDA GRAVE

Simone Muniz Carvalho Fernandes da Cunha
Luiz Viana
Murillo Santucci Cesar de Assunção

Colangite é uma inflamação das vias biliares secundária à infecção bacteriana, geralmente associada à obstrução biliar por cálculos, a tumores e à manipulação endoscópica ou radiológica das vias biliares (Tabela 1). O diagnóstico de colangite aguda pode ser realizado de acordo com os critérios das diretrizes de Tóquio 2013 (Tabela 2). Coledocolitíase é a principal causa de colangite aguda. A prevalência mundial de cálculos biliares é estimada em cerca de 10 a 35%, sendo que 10 a 20% dos cálculos visualizados pela ultrassonografia (US) podem ser encontrados no ducto biliar comum nos pacientes com colecistopatia biliar sintomática. O risco destes pacientes apresentarem colangite aguda sintomática é de 0,2%. Por outro lado, estima-se que 0,3 a 1,6% dos pacientes assintomáticos ou com sintomas le-

ves por cálculos biliares possam desenvolver colangite aguda.

A mortalidade associada à colangite aguda vem diminuindo no decorrer das últimas décadas para a taxa atual de 2,7 a 10%. Os sintomas clássicos de febre, dor no hipocôndrio direito e icterícia (tríade de Charcot) podem ser observados em 15 a 70% dos casos, e, na ausência de tratamento, evoluem frequentemente para sepse e choque séptico.

A gravidade do paciente é um indicativo da necessidade da urgência na abordagem das vias biliares para a realização da drenagem. De acordo com os critérios de gravidade, a colangite aguda pode ser dividida em graus I, II e III, ou seja, leve, moderada e grave, respectivamente (Tabela 3).

Os principais agentes isolados são Gram-negativos, devendo-se atentar para enterococos e anaeróbios, particularmente em pacientes idosos com infecções graves (Tabela 4). A abordagem da colangite deve incluir avaliação diagnóstica da obstrução subjacente das vias biliares (Tabela 5), antibioticoterapia com cobertura baseada na flora bacteriana mais provavelmente associada à infecção em contexto clínico específico e tratamento endoscópico, radiológico ou cirúrgico visando à descompressão das vias biliares. Deve-se excluir causas de colestases agudas intra-hepáticas (Quadro 1 e Tabela 6). A abordagem do paciente portador de colangite aguda está resumida na Figura 1.

Tabela 1 Causas de colangite

Cálculos	Coledocolitíase
	Litíase intra-hepática
Neoplasias	Tumores de papila
	Neoplasia de pâncreas
	Colangiocarcinoma
	Compressão extrínseca por tumores no hilo hepático
Manipulação das vias biliares	Endoscópica (colangiopancreatografia retrógrada endoscópica – CPRE)
	Percutânea
	Cirúrgica
Estenoses biliares	Fibróticas/associadas a cálculos
	Pós-cirúrgicas
	Pós-trauma
	Isquêmicas (pós-quimioembolização intra-arterial)
Doenças pancreáticas	Pancreatite crônica
	Câncer de pâncreas
Parasitária	*Ascaris lumbricoides*
	Clonorchis sinensis
	Opisthorchis felineus
	Opisthorchis viverrini
	Fasciola hepatica

Tabela 2 Critérios diagnósticos de colangite aguda – Diretrizes de Tóquio 2013

A. Inflamação sistêmica	A-1	Febre e/ou calafrios
	A-2	Dados laboratoriais: evidência de resposta inflamatória
B. Colestase	B-1	Icterícia
	B-2	Dados laboratoriais: testes alterados de perfil hepático
C. Imagem	C-1	Dilatação de vias biliares
	C-2	Evidências radiológicas da etiologia (estenose, cálculo, etc.)
Suspeita diagnóstica: um item A + um item B ou C		
Diagnóstico definitivo: um item A, um item B e um item C		
	A-2	Contagem anormal de leucócitos, aumento dos níveis de proteína C reativa e outras alterações que indiquem inflamação
	B-2	FA, GGT, AST e ALT séricas elevadas
Limites	A-1	Febre temperatura > 38°C
	A-2	Evidência de resposta inflamatória: leucócitos (x 1.000/L) < 4 ou > 10
		PCR (mg/dL) ≥ 1
	B-1	Icterícia BT ≥ 2 (mg/dL)

(*continua*)

Tabela 2 Critérios diagnósticos de colangite aguda – Diretrizes de Tokio 2013 (*continuação*)

	B-2	Marcadores canaliculares e hepatocelular alterados: • FA (IU) > 1,5 x STD*
		• GGT (IU) > 1,5 x STD*
		• AST (IU) > 1,5 x STD*
		• ALT (IU) > 1,5 x STD*
Outros fatores que podem ajudar no diagnóstico de colangite aguda incluem dor abdominal (quadrante superior direito ou abdome superior) e uma história de doença biliar como cálculos, procedimentos biliares prévios, e inserção de prótese em via biliar		
Na hepatite aguda, resposta inflamatória sistêmica é frequentemente observada Sorologias virais são necessárias quando o diagnóstico diferencial for difícil		

PCR: proteína C reativa; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamiltransferase; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; STD: limite inferior do valor da inferioridade.

Tabela 3 Critérios de gravidade de avaliação para colangite aguda

Grau III – Colangite aguda grave	
Colangite aguda grau III é definida como uma colangite aguda com a presença de disfunção orgânica de pelo menos um dos seguintes órgãos/sistemas	
1. Disfunção cardiovascular	Hipotensão refratária à infusão inicial de fluidos com necessidade de vasopressor (noradrenalina)
2. Disfunção neurológica	Alteração do estado de consciência
3. Disfunção respiratória	Relação $PaO_2/FiO_2 < 300$
4. Disfunção renal	Oligúria (diurese < 0,5 mL/kg/h em 2 h a despeito da reposição inicial de fluidos) ou creatinina sérica > 2 mg/dL
5. Disfunção hepática	TP-INR > 1,5
6. Disfunção hematológica	Contagem de plaquetas < 100.000/mm^3
Grau II – Colangite aguda moderada	
Colangite aguda grau II é definida pela presença de pelo menos duas das seguintes condições	
1. Contagem de leucócitos: leucocitose > 12.000/mm^3 ou leucopenia < 4.000/mm^3, ou contagem de células jovens > 10%	
2. Febre ≥ 39°C	
3. Idade ≥ 75 anos	
4. Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 5 mg/dL)	
5. Hipoalbuminemia (< STD x 0,7)	

(*continua*)

Tabela 3 Critérios de gravidade de avaliação para colangite aguda (*continuação*)

Grau I – Colangite aguda leve Colangite aguda grau I são situações que não apresentam critérios para colangite aguda grau III (grave) ou grau II (moderada) no início do diagnóstico
Diagnóstico precoce, drenagem das vias biliares precoce e/ou tratamento da causa e administração de antibioticoterapia precoce são fundamentais não somente para a abordagem da colangite aguda classificada como grau III (grave) e grau II (moderada), mas também para grau I (leve) Além disso, é recomendado que os pacientes com colangite aguda que não responderam ao tratamento clínico inicial (medidas de suporte geral e antibioticoterapia) sejam submetidos à drenagem das vias biliares e tratamento direcionado para a etiologia

PaO_2: pressão parcial de oxigênio; FiO_2: fração inspirada de oxigênio; TP: tempo de protrombina; INR: *International Normalized Ratio*; STD: limite inferior do valor da inferioridade.

Tabela 4 Principais agentes isolados de pacientes com colangite aguda

E. coli	*Pseudomonas* spp*
Klebsiella spp	*Enterococcus* spp*
Enterobacter spp	*Clostridium* spp**
Proteus spp	*Bacteroides* spp**

*Em pacientes com colangite pós-CPRE e colangiografia trans-hepática percutânea.

**Em indivíduos submetidos a derivação biliodigestiva; idosos e em portadores de infecções graves.

Tabela 5 Sensibilidade e especificidade dos métodos radiológicos para diagnóstico de obstrução biliar por cálculos

	US[1]	TC[2]	CPRM[3]	US (endo)[4]	CPRE[5]
Sensibilidade (%)	25 a 63	71 a 75	85	93 a 98	90 a 97
Especificidade (%)	95 a 100	97	93	97 a 100	95 a 100

[1] US: ultrassonografia: exame facilmente disponível, não invasivo, operador-dependente, com baixa sensibilidade particularmente para lesões ou cálculos no terço distal do colédoco; [2] TC: tomografia computadorizada: Vantagem sobre a US na detecção de cálculos do terço distal do colédoco e intra-hepáticos, além de lesões no parênquima hepático e pancreático. Maior desvantagem: possibilidade de alergia e nefrotoxicidade por contraste IV; [3] CPRM: colangiopancreatografia por ressonância magnética: maior acurácia para avaliação de coledocolitíase em comparação com TC, com custo maior e menor capacidade de discriminação em cálculos < 6 mm, cálculos impactados na ampola de Vater e em cálculos associados à dilatação de colédoco > 10 mm; [4] Exame de maior acurácia para detecção de coledocolitíase, mas de alto custo, operador-dependente e com baixa sensibilidade para detecção de lesões/cálculos proximais ou intra-hepáticos; [5] CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica: exame invasivo de alta acurácia com potencial terapêutico.

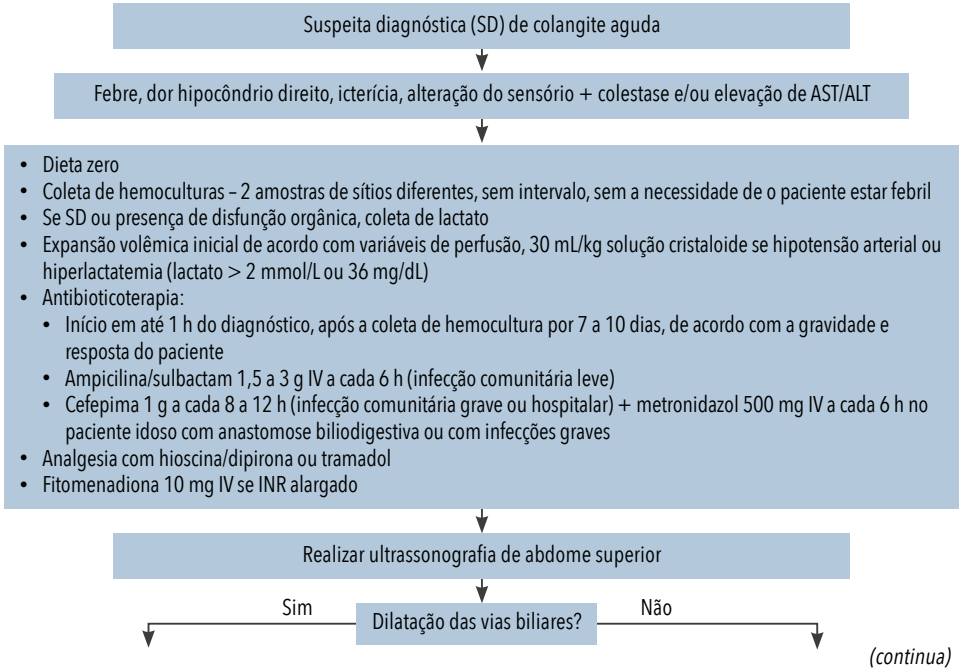
Quadro 1 Causas de colestase aguda intra-hepáticas

Intra-hepática benigna recorrente
Colestase da gravidez
Medicamentosas
Hepatites colestáticas
Colestases puras
Colangites
Induzidas por vírus ou álcool
Miscelânea: congestão passiva crônica, sepse, pós-operatório, nutrição parental total

Tabela 6 Principais drogas responsáveis por lesão aguda colestática

Amineptina	Diazepam	Naproxeno
Amitriptilina**	Diltiazem	Nifedipina
Amoxicilina-ácido clavulânico*	Disopiramida	Nitrofurantoína
Anfotericina B	Enalapril	Noretandrolona*
Ampicilina*	Eritromicina*	Penicilamina
Azatioprina	Etionamida	Propafenona
Carbamazepina*	Floxuridina*	Quinidina
Clorotiazida	Fluconazol	Ranitidina
Clorpromazina***	Imipramina*	Rifampicina
Clorpropamida	Indometacina	Sais de ouro
Ciclosporina	Interleucina-2	Sulindaco
Contraceptivos orais	Lovastatina	Tetraciclina
Cotrimoxazol*	Mercaptopurina	Tiabendazol*
Danazol	Metimazol	Tioridazina
Dapsona	Metiltestosterona*	Ticlopidina
	Mianserina	Tolbutamida**

Obs.: associação sugestiva caso o evento (colestase/colangite) ocorra 5 a 90 dias após o início do primeiro tratamento ou 1 a 90 dias após tratamentos subsequentes e haja redução ≥ 50%, em menos de 180 dias após a suspensão do medicamento.
*Excepcional (menos de 5 referências na literatura). **Rara (entre 5 e 20). ***Frequente (mais de 20).



(continua)

Figura 1. Abordagem diagnóstica e terapêutica de colangite aguda grave.

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; IV: intravenoso; INR: *International Normalized Ratio*.

(continuação)

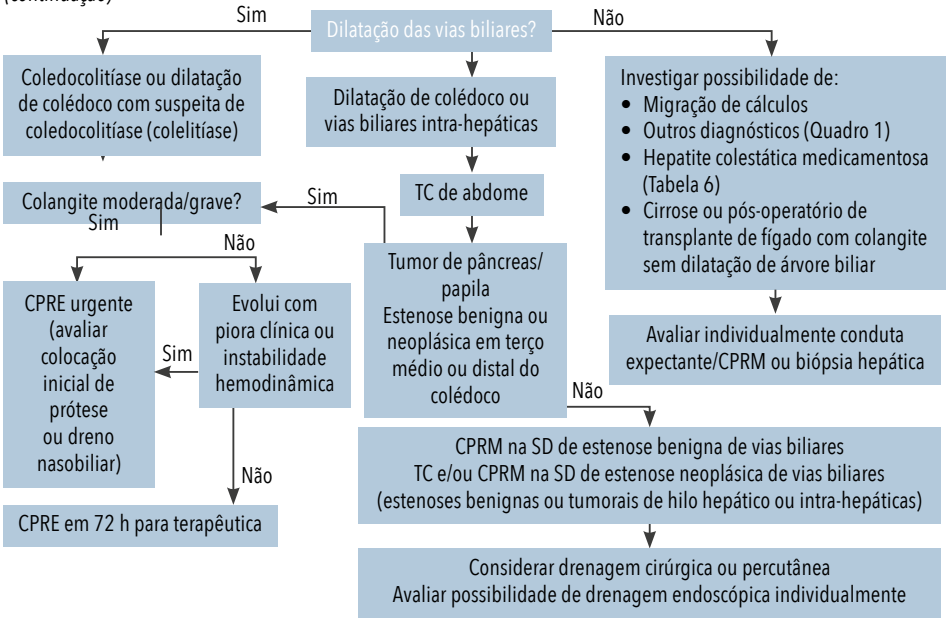


Figura 1. Abordagem diagnóstica e terapêutica de colangite aguda grave.

TC: tomografia computadorizada; CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; CPRM: colangiopancreatografia por ressonância magnética.

Bibliografia

1. Biour M, Poupon R, Grangé JD, Chazouillères O, Levy VG, Bodin F et al. Hépatotoxicité des médicaments. 12e mise à jour du fichier bibliografique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23:1310-52.
2. Bittencourt PL, Farias AQ, Carrilho FJ. Fígado e drogas. In: Cordeiro FTM, Mattos AA (eds.). Condutas em gastroenterologia. Federação Brasileira de Gastroenterologia. São Paulo: Revinter, 2004.
3. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013; 20:8-23.
4. Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA et al.; Tokyo Guidelines Revision Committee. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19(5):548-56.
5. Lee JG. Diagnosis and management of acute cholangitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 6(9):533-41.
6. Qureshi WA. Approach to the patient who has suspected acute bacterial cholangitis. Gastroenterol Clin North Am 2006; 35:409-23.
7. Yusoff IF, Barkun JS, Barkun AN. Diagnosis and management of cholecystitis and cholangitis. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32:1145-68.
8. Sun Z, Zhu Y, Zhu B, Xu G, Zhang N. Controversy and progress for treatment of acute cholangitis after Tokyo Guidelines (TG13). Biosci Trends 2016; 10(1):22-6. doi10.5582/bst.201.

CAPÍTULO 42

HEPATITE ALCOÓLICA

Liana Codes

Rogério Fernandes

Hepatite alcoólica (HA) é uma síndrome clínica caracterizada, na sua forma mais grave, pela rápida deterioração da função hepática, com o aparecimento de icterícia e/ou ascite, em um paciente com uso abusivo de álcool. Embora sua apresentação seja abrupta, o termo "hepatite alcoólica aguda" não é apropriado, já que se trata da exacerbação de uma hepatopatia crônica.

Maior risco para doença alcoólica do fígado é observado em homens e mulheres com ingestão etílica habitual, respectivamente, de 40 e 20 g/dia, sendo observada hepatite alcoólica em 20 a 40% dos casos. Fatores genéticos e ambientais, como hemocromatose, hepatites virais, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), obesidade, resistência à insulina e tabagismo, vão interferir no risco de progressão da fibrose. O espectro da doença alcoólica do fígado inclui esteatose simples, esteato-hepatite, fibrose progressiva, cirrose e carcinoma hepatocelular.

O quadro clínico da HA é variável, podendo o paciente estar assintomático e exibir apenas alterações laboratoriais (leucocitose, aumento do volume corpuscular médio, elevação de gama-glutamil-transferase (GGT), elevação de aspartato aminotransferase (AST) em 2 a 6 vezes o valor normal, relação AST/ALT acima de 2), ou apresentar manifestações graves de doença hepática: icterícia progressiva, ascite, encefalopatia, disfunção renal e coagulopatia, além de febre, com ou sem sinais de infecção e sinais de desnutrição. A mortalidade dos pacientes hospitalizados é estimada em torno de 50%. A HA é um fator desencadeante da insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA). As principais causas de óbito são insuficiência hepática, sepse, sangramento digestivo e síndrome hepatorrenal.

O diagnóstico de HA é dado pela história de consumo de álcool, por alterações clínico-laboratoriais e pela histologia. A biópsia hepática, padrão-ouro para o diagnóstico, deve ser considerada em pacientes mais graves que requeiram intervenção terapêutica ou naqueles com cofatores que contribuam para o agravamento do quadro hepático. O exame histológico mostra necrose hepatocelular, balonização centrolobular, infiltração neutrofílica e corpúsculos de Mallory, sobretudo em zona 3. Outros achados podem ser vistos: esteatose, fibrose perissinusoidal e mitocôndrias gigantes.

Existem várias classificações prognósticas disponíveis: função discriminante de Maddrey (FD) (Quadro 1), MELD (ver Anexo II), modelo prognóstico de Lille (Quadro 2), escore de Glasgow (Quadro 3) e escore idade/bilirrubina/INR/creatinina (ABIC) (Quadro 4). Esses escores tentam identificar pacientes com risco de mortalidade precoce após a hospitalização e devem ser reavaliados durante internação. Sem tratamento, apenas 50% dos pacientes com FD acima de 32 terão sobrevida de 30 dias. Elevação de 2 pontos no escore MELD na primeira semana é preditora de

Quadro 1 Função discriminante de Maddrey (FD) modificada

FD = 4,6 (tempo de protrombina [segundos] – TP controle [segundos]) + bilirrubina total (mg/dL)

Obs.: valor acima de 32 é associado a alto risco de mortalidade em curto prazo e determina a necessidade de tratamento específico.
TP: tempo de protrombina.

Quadro 2 Modelo de Lille (www.lillemodel.com)

R = 3,19 – 0,101 × idade (anos) – 0,147 × (albumina no dia 0 em g/L) – 0,0165 × (evolução da BT em mmol/L) – 0,206 × (insuficiência renal) – 0,0065 (BT no dia 0 em mmol/L) – 0,0096 × TP (segundos)
Insuficiência renal: 0 se ausente, 1 se presente (> 1,3 mg/dL)

Obs: Valor final de R entre 0 e 1. Valor ≥ 0,45 em 7 dias sinaliza ausência de resposta ao corticosteroide e maior risco de infecções e óbitos. Nos não respondedores, a interrupção do corticosteroide é recomendada, particularmente nos respondedores nulos (escore Lille > 0,56).
TP: tempo de protrombina; BT: bilirrubina total.

Quadro 3 Escore de Glasgow (*Glasgow Alcoholic Hepatitis Score* – GAHS)

	1	2	3
Idade	< 50	≥ 50	-
Leucócitos	< 15	≥ 15	-
Ureia (mmol/L)	< 5	≥ 5	-
International Normalized Ratio (INR)	< 1,5	1,5 a 2	> 2
Bilirrubina total (BT) (mg/dL)	< 7,4	7,4 a 14,8	> 14,8

Obs.: GAHS > 9 se associa a pior prognóstico.

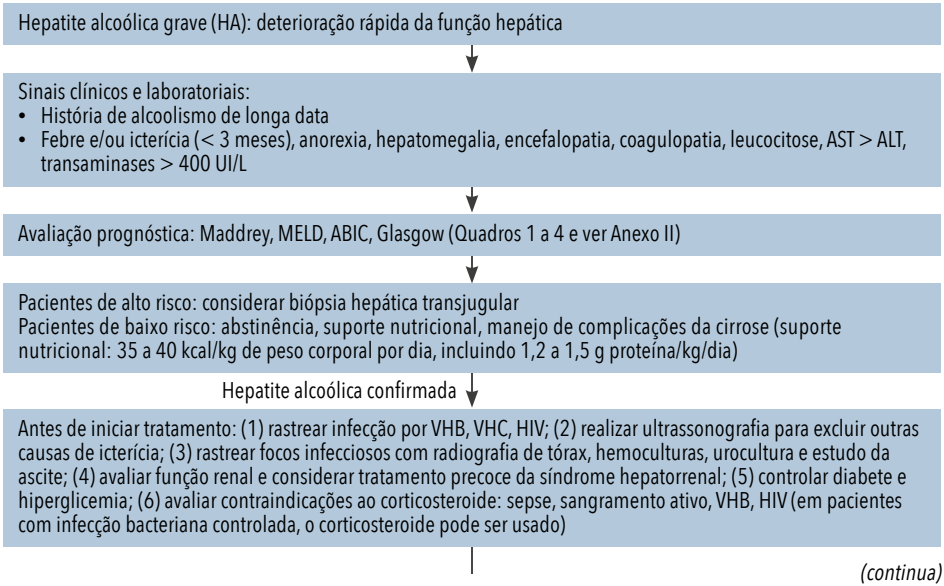
Quadro 4 Escore ABIC (idade/bilirrubina/INR/creatinina)

ABIC escore: (idade × 0,1) + (bilirrubina × 0,08) + (creatinina × 0,3) + (INR × 0,8)

INR: *International Normalized Ratio*.

mortalidade hospitalar. Pacientes com MELD acima de 21 têm risco de mortalidade estimado em 20% em 90 dias. Esses dados sinalizam a necessidade de terapia específica no subgrupo de doentes graves. Por outro lado, a melhora precoce da função hepática tem impacto na mortalidade em curto prazo. Por exemplo, a redução do nível de bilirrubinas em 7 dias de tratamento mostra resultados favoráveis de acordo com o modelo de Lille (ver Quadro 2).

Metanálises mostram que o corticosteroide reduz mortalidade em curto prazo. A associação de corticosteroide e N-acetilcisteína (NAC) parece ser vantajosa para sobrevida em curto período. A pentoxifilina não é escolha de 1ª linha, ficando reservada para pacientes com contraindicação ao corticosteroide. Drogas inibidoras do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, como infliximabe e etanercepte, não devem ser utilizadas fora de ensaios clínicos terapêuticos. Infecções são frequentes nestes pacientes mas antibioticoterapia empírica não é respaldada. Se, durante o internamento, o paciente fizer deterioração do quadro clínico, rastreio infeccioso deve ser realizado. Garantia de aporte nutricional balanceado deve ser objetivo no tratamento, assim como abstinência ao álcool, que reduz os riscos de complicações. Transplante hepático (TH) se associa a ganho de sobrevida se MELD > 15, entretanto período de abstinência superior a 6 meses é necessário antes da inclusão do paciente em lista de espera no Brasil (Figura 1).



(continua)

Figura 1. Abordagem e tratamento da hepatite alcoólica.

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

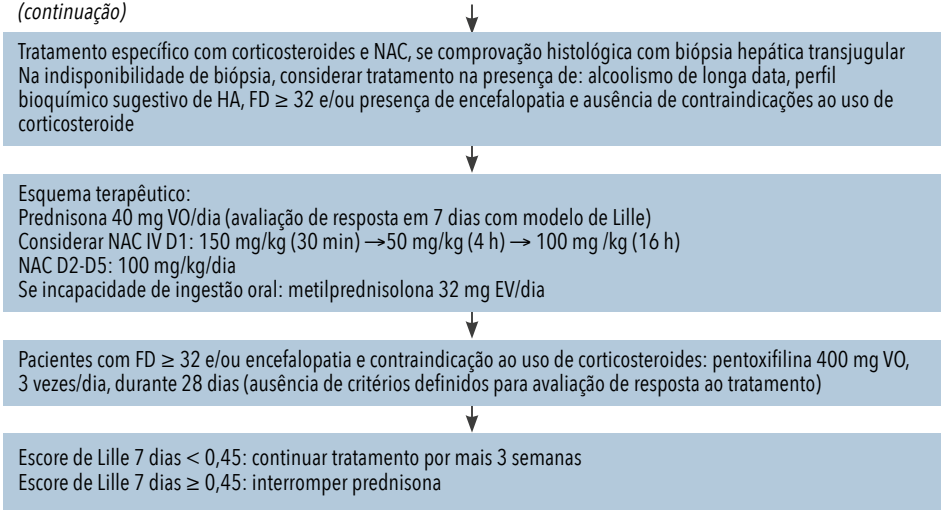


Figura 1. Abordagem e tratamento da hepatite alcoólica.

* Escore de Lille ≥ 0,45 é indicativo de ausência de resposta terapêutica, associando-se a riscos de infecção e óbito. Em não respondedores, a interrupção do corticosteroide é recomendada, particularmente naqueles classificados como respondedores nulos (escore de Lille > 0,56).

NAC: N-acetilcisteína; HA: hepatite alcoólica; FD: função discriminante de Maddrey; VO: via oral; D: dia.

Bibliografia

1. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatology 2012; 57:399-420.
2. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatits. N Engl J Med 2009; 360(26):2758-69.
3. Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. J Hepatol 2012; 56(Suppl 1):S39-45.
4. Moreno C, Deltenre P, Senterre C et al. Intensive enteral nutrition is ineffetive for patients with severe alcoholic hepatitis treated with corticoids. Gastroenterol 2016; 150:903-10.
5. Nguyen KE, Thevenot T, Piquet MA et al. Glucocorticoids plus N acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2011; 365 (19):1781-9.
6. Singh S, Murad MH, Chandar AK et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network meta-analysis. Gastroenterol 2015; 149:958-70.
7. Thurz MR, Richardson P, Allison M et al. Prednisolone or pentoxifiline for alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2015; 327(17):1619-28.

CAPÍTULO 43

TERAPIA NUTRICIONAL

Claudio Celestino Zollinger
André Ricardo Estrela
Sara Moreira Anunciação
Fernanda Carneiro Mussi

A desnutrição ocorre em 20% dos portadores de cirrose hepática (CH) compensada e em até 65 a 100% dos pacientes na fase terminal da doença na lista de transplante hepático (TH). Sua presença é considerada fator de risco independente para morbimortalidade. As causas de desnutrição na CH são multifatoriais (Tabela 1) e relacionadas a:

- redução de ingestão calórica;
- alterações metabólicas;
- hospitalizações frequentes com jejum prolongado associado à descompensação da doença e à necessidade de procedimentos invasivos.

Tabela 1 Fatores associados à desnutrição do cirrótico

Baixa ingestão calórica	Anorexia
	Disgeusia
	Baixa palatabilidade da dieta
	Saciedade precoce e empachamento pós-prandial (ascite/disautonomia)
Alterações metabólicas	Aumento do gasto energético de repouso
	Resistência à insulina (hiperglicemia)
	Aumento da gliconeogênese e depleção dos estoques de glicogênio (hipoglicemia)
	Aumento da necessidade proteica
	Aumento do catabolismo proteico
	Oxidação preferencial de lipídios como fonte de energia
Hospitalizações	Jejum prolongado associado a descompensações da doença (ascite tensa, hemorragia varicosa, infecções, encefalopatia)
	Jejum prolongado associado a procedimentos invasivos (ligadura elástica/esclerote-rapia de varizes esofágicas, quimioembolização intra-arterial de tumores hepáticos, exames de bioimagem)
	Emprego inadvertido de dietas hipocalóricas e/ou hipoproteicas (encefalopatia he-pática)

(*continua*)

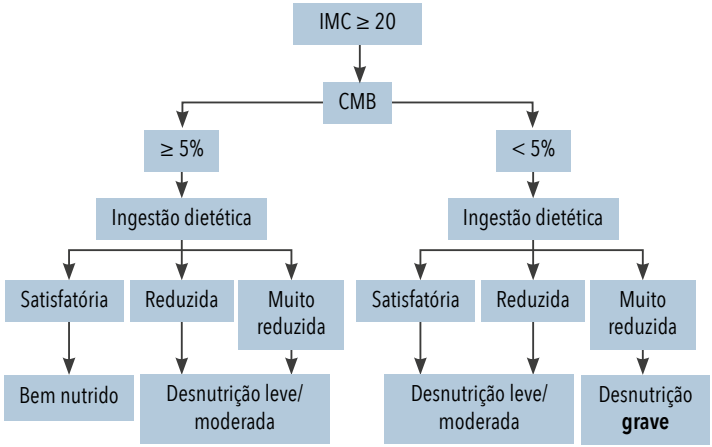
Tabela 1 Fatores associados à desnutrição do cirrótico (*continuação*)

Hospitalizações	Uso de colestiramina ou neomicina
	Íleo/diarreia ou má-absorção associada à infecção por *Clostridium difficile* ou supercrescimento bacteriano
	Deficiências de micronutrientes
	Vitamina D
	Zinco
	Magnésio
	Tiamina (alcoolistas)
	Vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis (alcoolistas e portadores de doenças colestáticas)
	Ferro (gastropatia e/ou colopatia da hipertensão portal)

A avaliação nutricional nos pacientes com CH é de difícil interpretação pelo aumento do volume plasmático do cirrótico (ver Capítulo 1) e consequente formação de ascite e edema de membros inferiores, assim como pela ocorrência de redução dos níveis de albumina e transferrina, refletindo a diminuição da síntese proteica pelo parênquima hepático.

Os métodos empregados de triagem nutricional, incluindo a Avaliação Subjetiva Global (ASG), o Nutritional Risk Screening (NRS-2002) e o Nutrition Risk in the Critically Ill Score (NUTRIC) têm o propósito da identificar precocemente risco nutricional e desnutrição. Com o intuito de incorporar na avaliação de triagem as alterações metabólicas e decomposição corporal dos hepatopatas, foi desenvolvida a Avaliação Nutricional Global Royal Free Hospital (RFHA-GA), a qual considera aspectos relevantes da avaliação nutricional no cirrótico, como ingestão dietética, composição corporal via antropometria (índice de massa corporal, circunferência muscular do braço) e sintomas gastrointestinais (Figura 1).

Ainda não há definição de qual método para avaliação nutricional seria padrão-ouro neste grupo de pacientes, entretanto a bioimpedância multicompartimental foi a que mais se aproximou na acurácia quanto à identificação da desnutrição na CH. Na investigação de desnutrição no cirrótico, é importante reconhecer vantagens e limitações de diferentes métodos, reconhecendo que sua interpretação conjunta no diagnóstico nutricional se associa a maior sensibilidade e especificidade para risco nutricional ou desnutrição (Figura 2). A partir desta etapa, encorajar a terapia nutricional o quanto antes culmina em impacto positivo na evolução da CH, bem como prepara melhor o paciente candidato ao transplante hepático (Tabela 2 e Figuras 3 e 4).



(*continua*)

Figura 1. Avaliação nutricional global Royal Free Hospital (RFHA-GA).
IMC: índice de massa corporal; CMB: circunferência muscular do braço.

(*continuação*)

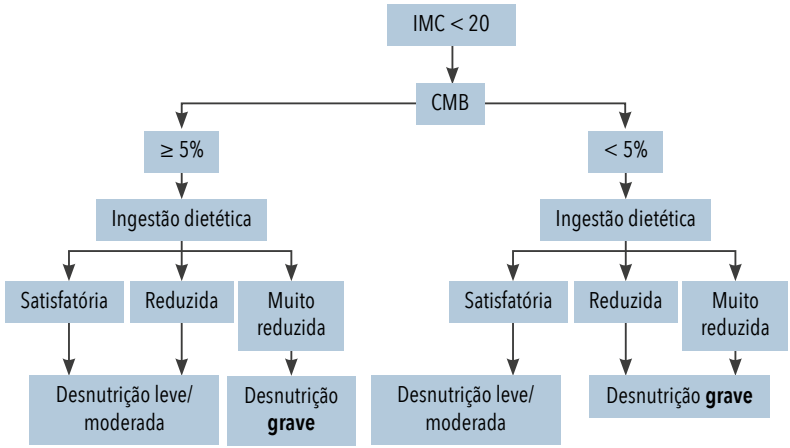


Figura 1. Avaliação nutricional global Royal Free Hospital (RFHA-GA).
IMC: índice de massa corporal; CMB: circunferência muscular do braço.

Vantagens e desvantagens dos métodos empregados para avaliação nutricional no cirrótico
Antropometria: é crucial a identificação do edema e de ascite, que podem superestimar o peso atual do indivíduo. Na presença de ascite e edema periférico inferior, deve-se mensurar gordura subcutânea e massa muscular por meio das dobras cutâneas (PCT+PCSE), já que são os indicadores que menos sofrem influências da retenção hídrica. A avaliação da medida da força muscular (dinamometria ou *hand grip*) pode ser utilizada nesses pacientes, porém sofre interferência em pacientes com neuropatia periférica
Exames bioquímicos: as proteínas viscerais, como albumina, transferrina e pré-albumina e a linfocitometria funcionam como marcadores pouco sensíveis, pela presença de síntese hepática alterada
Ingestão dietética: a história alimentar visa a avaliar a ingestão de macro e micronutrientes, porém pode ser frequentemente dificultada pela presença de alterações e queixas do trato gastrointestinal desses pacientes, como anorexia, náuseas, vômitos, jejum prolongado, palatabilidade das dietas hipossódicas, sensação de plenitude gástrica, disgeusia, entre outros. O recordatório alimentar de 24 h é um método aplicável à prática clínica

(*continua*)

Figura 2. Vantagens e desvantagens dos métodos empregados para avaliação nutricional no cirrótico.

(*continuação*)

Exame físico: deve ser sistemático e ter o objetivo de investigar sinais clínicos, como pelagra, glossites, queilites, dermatites e indicativos de deficiência de micronutrientes, em especial vitaminas do complexo B e minerais (zinco)

Ferramentas de triagem nutricional: existem vários métodos com o propósito de identificar precocemente risco nutricional. A ASG é um método que pode ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que analisa conjuntamente fatores como perda de peso durante os seis meses anteriores, mudanças na ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, capacidade funcional, demandas metabólicas, sinais de perda de massa muscular, bem como a presença de edema nutricional. Apesar da baixa sensibilidade (22%), tem boa especificidade (80%) em pacientes com cirrose. O MLUST (*Malnutrition Liver Universal*) é uma ferramenta adaptada ao MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool*) específica para hepatopatas, a qual sofreu adição de critérios como sobrecarga de líquidos (ascite ou edema significativos), encefalopatia crônica clinicamente evidente, icterícia clínica e diarreia/esteatorreia

Figura 2. Vantagens e desvantagens dos métodos empregados para avaliação nutricional no cirrótico.

Tabela 2 Recomendações nutricionais no hepatopata

Situação clínica		Valor energético total (kcal/kg/peso ao dia)	Proteína (g/kg/peso ao dia)
Cirrose hepática	Compensada	25 a 40	1 a 1,5
	Descompensada/complicada/desnutrição	25 a 50	1,5 a 1,8
Encefalopatia hepática (EH) episódica	I e II	25 a 40	0,5 a 1,5*
	III e IV	25 a 40	0,5 a 1,2*
Transplante hepático	Pré-transplante	30 a 50	-
	Pós-operatório imediato	30 a 45	1 a 2**
	Pós-operatório tardio	30 a 35	1

*A restrição proteica não está indicada em pacientes com EH persistente ou intermitente, exceto naqueles casos em que a ingestão proteica elevada estiver diretamente relacionada com a EH.

**Peso seco ou ideal.

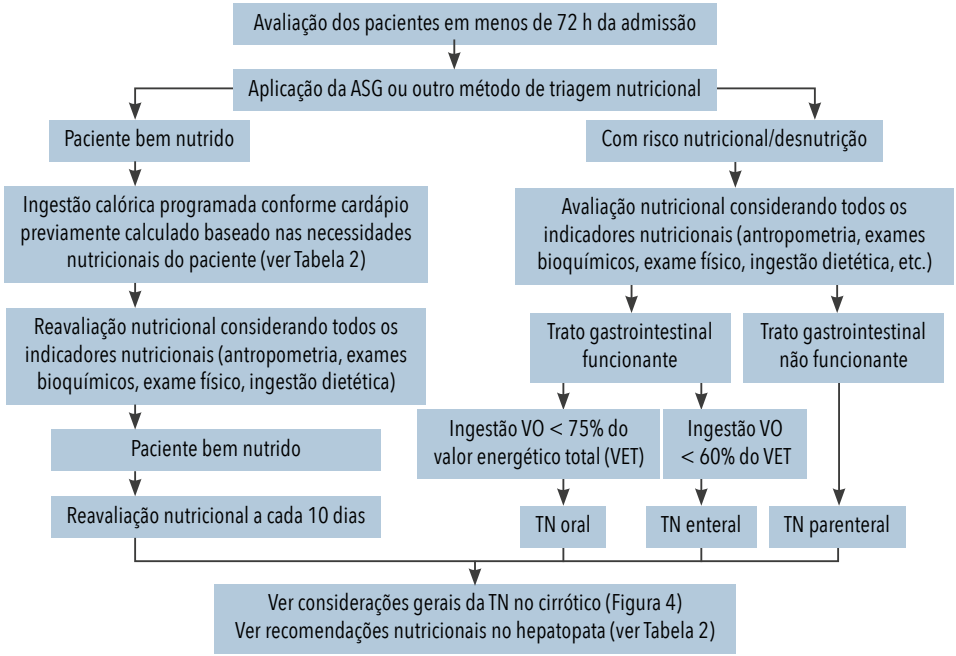


Figura 3. Avaliação dos pacientes cirróticos com até 72 horas da admissão para terapia nutricional.
ASG: avaliação subjetiva global; TN: terapia nutricional; VO: via oral.

A terapia nutricional (TN) oral deve ser iniciada sempre que possível, sendo comumente empregada naqueles com aceitação via oral prejudicada pelos fatores já citados na interferência da ingestão dietética

A TN enteral surge como alternativa quando não for possível atingir as necessidades nutricionais pela via oral com o trato gastrointestinal (TGI) íntegro. Indivíduos com ingestão inferior a 60% e, principalmente, aqueles com quadro de desnutrição instalada, devem ser submetidos a esta terapêutica

No caso de pacientes com TGI não funcionante, recorre-se à terapia nutricional parenteral, seja em pacientes com insuficiência hepática aguda, crônica e transplantados

Deve ser levado em conta o uso de soluções ricas em AACR e pobres em metionina e triptofano por via parenteral para casos graves de EH, ou seja, para EH graus III e IV

Pacientes com EH podem ter oferta protéica de 1 a 1,5 g/kg/P/d, sendo recomendada oferta principal de proteína vegetal, oriunda de produtos lácteos e AACR, caso o paciente seja intolerante à oferta proteica estabelecida. A dose recomendada de suplementação de AACR é 30 a 40 g/dia

A restrição de proteína não é recomendada como fator coadjuvante para tratamento da EH, com exceção dos portadores de *shunt* portossistêmico cirúrgico

(*continua*)

Figura 4. Considerações gerais sobre a terapia nutricional no cirrótico.
AACR: aminoácidos de cadeia ramificada; EH: encefalopatia hepática.

(*continuação*)

O uso de fórmulas imunomoduladoras no período perioperatório reduz complicações infecciosas no pós-operatório

A reposição de complexos multivitamínicos é recomendada, em virtude do aumento das suas necessidades nestes pacientes. Pacientes etilistas devem receber suplementação de tiamina, a fim de prevenir a encefalopatia de Wernicke, oftalmoplegia, ataxia e confusão mental. Suplementação de cálcio e vitamina D deve ser considerada em decorrência do risco aumentado de osteoporose

Ressalta-se a importância da ingestão de fibras no período pós-operatório de transplante hepático, a fim de melhor controle glicêmico, visto corticoterapia. A ingestão diária deve ser de 20 g/dia

Nos pacientes transplantados, sugere-se inclusão de gorduras monoinsaturadas (devem corresponder a 60 a 70% do VET junto aos carboidratos)

Em casos de retenção hídrica (ascite e edema), a restrição de sódio pode chegar a 2 g diários, com limitação de líquidos entre 1.000 e 1.500 mL na presença de hiponatremia

Figura 4. Considerações gerais sobre a terapia nutricional no cirrótico.
AACR: aminoácidos de cadeia ramificada; EH: encefalopatia hepática; VET: valor energético total.

Bibliografia

1. Chadalavada R et al. Nutrition in hepatic encephalopathy. Nutr Clin Pract 2010; 257-64.

2. Kerwin AJ, Anastacio LR, Correia MI. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010.

3. Pinho SC, Zollinger CC, Bittencourt PL. Terapia nutricional nas hepatopatias crônicas. In: Campos AC (ed.). Tratado de nutrição e metabolismo em cirurgia. São Paulo: Rubi, 2012. p.515-9.

4. Plauth MM et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: hepatology. Clin Nutr 2009; 436-44.

5. Tsiaousi ET et al. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23(4):527-33.

CAPÍTULO 44

ALTERAÇÕES DE ENZIMAS HEPÁTICAS E ICTERÍCIA NA UTI

Adhemar de Oliveira e Silva Neto
Marcos Rodrigo Pinheiro de Araujo Carvalho
Paulo Lisboa Bittencourt

Alterações de enzimas hepáticas hepatocelulares e/ou colestáticas, hepatite aguda, colestase e icterícia ocorrem, na maioria das vezes, em pacientes internados em ambiente de terapia intensiva. Podem ocorrer à admissão hospitalar ou se manifestarem durante o curso da internação na UTI. As principais causas de "disfunção hepática" observadas à admissão hospitalar são as hepatites agudas graves (ver Capítulo 36); descompensação aguda de cirrose hepática (ver Capítulos 2 a 24); colangite ou colestase por icterícia obstrutiva (ver Capítulo 41), hepatites por drogas (ver Capítulo 39), complicações obstétricas da gravidez (ver Capítulo 46) e abscesso hepático (ver Capítulo 40). Por outro lado, as principais causas de

elevações de enzimas hepáticas e icterícia na UTI são: sepse, hepatite isquêmica, congestão passiva crônica do fígado, trauma, cirurgia de grande porte, hepatite medicamentosa, hemólise e nutrição parenteral total (NPT). A hepatite isquêmica, a sepse e a colestase induzida por NPT estão entre as principais causas de alteração das enzimas hepáticas (Tabelas 1 e 2). A hepatite isquêmica resulta da hipotensão sistêmica causada por disfunção cardíaca, sepse e drogas, por exemplo. Apresenta um padrão de rápida elevação das aminotransferases e da lactato desidrogenase (LDH), com pico entre um e três dias após o insulto hemodinâmico e queda dos marcadores entre 7 e 10 dias após resolução do insulto. A colestase associada a NPT usualmente surge após 2 semanas da introdução do suporte nutricional parenteral, principalmente quando não são adotadas medidas preventivas (Quadro 1). Aproximadamente 22 a 100% dos pacientes em NPT têm alterações de enzimas hepáticas, sendo a causa mais frequente a esteatose/esteato-hepatite (Tabela 2). Cerca de 20% das causas de mortalidade associada à NPT são de origem hepática. Os critérios para definição de lesão hepatocelular aguda e colestática aguda por drogas estão descritos no Capítulo 39. O manejo do paciente com alterações de enzimas hepáticas e icterícia na UTI está resumido na Figura 1.

Tabela 1 Causas de alterações de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia e icterícia na UTI

Causas	Mecanismos
Infecção: pneumonia; infecção de trato urinário, infecções ginecológicas	Colestase associada à infecção (hepatite transinfecciosa)
Sepse	Colestase intra-hepática
Obstrução biliar (ver Capítulo 41) Atentar para microlitíase, lama biliar	Colestase extra-hepática
Abscesso hepático (ver Capítulo 40)	Lesão intraparenquimatosa ocupando espaço
Hepatite por drogas (ver Capítulo 39)	Lesão hepatocelular usualmente idiossincrásica
Hemólise: infecção por *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*; drogas (penicilina, antimaláricos, sulfonamidas, acetaminofeno); anemia hemolítica, deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase; transfusão maciça de concentrados de hemácias, circulação extracorpórea Reabsorção de hematomas	Hemólise intravascular Hiperbilirrubinemia não conjugada
Nutrição parenteral total (NPT)	Colestase intra-hepática, esteatose (Tabela 2)
Hepatite isquêmica Hipóxia Congestão passiva crônica do fígado	Necrose centrolobular

(continua)

Tabela 1 Causas de alterações de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia e icterícia na UTI *(continuação)*

Causas	Mecanismos
Trauma	Multifatorial
Biloma	Lesão biliar intra e/ou extra-hepática
Ventilação mecânica Pressão positiva expiratória final (PEEP) elevada	Redução do fluxo sanguíneo portal e aumento da resistência vascular intra-hepática
Icterícia benigna pós-operatória	Multifatorial

Tabela 2 Lesões hepáticas induzidas por nutrição parenteral total (NPT)

Lesões hepáticas	Considerações
Esteatose	Causa mais frequente em adultos
Esteato-hepatite	–
Colestase	Causa mais frequente em crianças
Fibrose ou cirrose micronodular	20 a 30% após um ano de NPT
Fosfolipidose	–
Lama biliar/colelitíase	• 6% dos casos com 3 semanas de NPT • 40% dos casos com 4 a 6 semanas de NPT • 100% dos casos com > 6 semanas de NPT
Colecistite acalculosa	–

Quadro 1 Medidas para prevenção e tratamento da disfunção hepática induzida por nutrição parenteral total (NPT)

Investigar sinais de hepatopatia antes e durante o uso de NPT
Manter estímulo oral ou enteral para trofismo intestinal Estimular nutrição enteral (NE) precoce de acordo com tolerância, mesmo com uso de baixas infusões
Cuidados para prevenção de sepse associada a cateter
Prevenir, rastrear e tratar agressivamente infecções (ver Capítulo 4)
Evitar translocação bacteriana com NE
Considerar tratamento de supercrescimento bacteriano com cursos terapêuticos intermitentes de metronidazol 500 mg a cada 12 h em NPT prolongada
Minimizar agressões cirúrgicas e anestésicas
Manter aporte calórico por NPT inferior a 25 kcal/kg/dia. Evitar aporte calórico excessivo. Limitar uso de dextrose para abaixo de 65% (4 g/kg/dia para adultos e/ou infusões de dextrose abaixo de 4 mg/kg/min)
Otimizar uso de emulsões lipídicas (< 30% do aporte calórico [< 1 g/kg/dia]) mistas com TCM e TCL ou com ômega-9
Limitar suplementação lipídica para até 1 g/kg/dia e na presença de lesão hepática usar preferencialmente não mais de 5 vezes/semana
Considerar esquema cíclico de NPT em períodos de 8 a 16 h e interrupção de NPT 1 dia/semana
Otimizar infusões de aminoácidos evitando deficiência ou excesso (0,8 a 1,5 g/kg/dia em adultos)

(*continua*)

Quadro 1 Medidas para prevenção e tratamento da disfunção hepática induzida por nutrição parenteral total (NPT) (*continuação*)

Prevenir deficiência de colina com uso de suplementação IV ou oral com lecitina
Considerar suplementação de carnitina, taurina e glutamina
Administrar antioxidantes (vitamina E, selênio) e oligoelementos
Manter suplementação de vitamina B12 e folato
Considerar uso de ácido ursodesoxicólico 10 a 15 mg/kg/dia (prevenção de lama e litíase biliar) na NPT prolongada

TCM: triglicérides de cadeia média; TCL: triglicérides de cadeia longa.

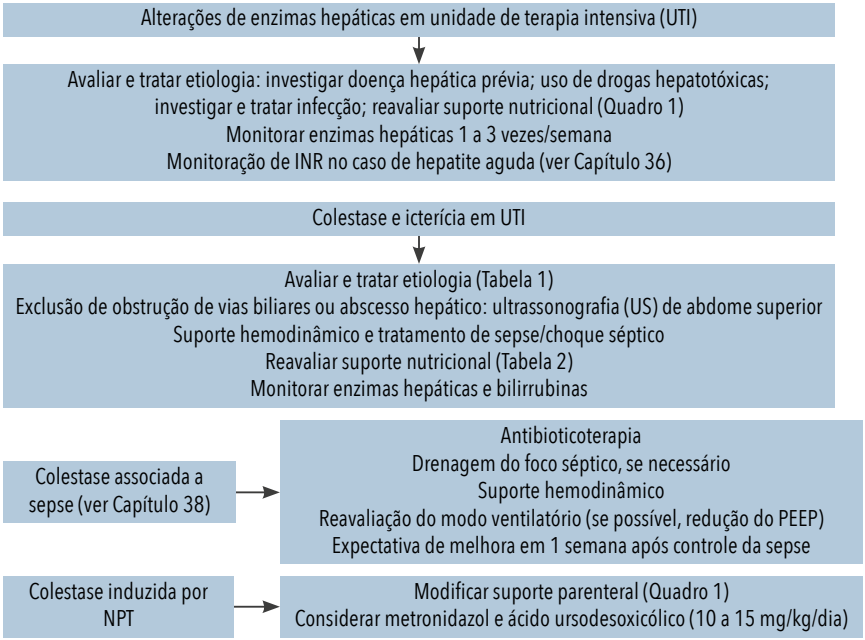


Figura 1. Alterações de enzimas hepáticas e icterícia na UTI.
INR: *International Normalized Ratio*; NPT: nutrição parenteral total; PEEP: pressão positiva expiratória final.

Bibliografia

1. Andrade Raúl J, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. W J Gastroenterol 2007; 13(3):329-40.
2. Bansal V, Schuchert VD. Jaundice in the Intensive Care Unit. Surg Clin N Am 2006; 86:1495-502.
3. Bittencourt PL, Couto CA, Farias AQ. Cirrose hepática. In: Cerri GG, de Castilho EA, Carrilho FJ, Martins MA, Alves VAF (eds.). Clínica Médica-HCFMUSP. Barueri: Manole, 2007.
4. Bittencourt PL, Farias AQ, Carrilho FJ. Fígado e drogas. In: Federação Brasileira de Gastroenterologia, organizer. Condutas em gastroenterologia. São Paulo: Revinter, 2004.
5. Bourjeily G. Obstetric disorders in the ICU. Clin Chest Med 2009; 30:89-102.
6. Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis. Clin Liver Dis 2008; 12:151-72.
7. Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, Fregnan S, Leogrande G, Guglielmi A et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. Clin Liver Dis 2008; 12:97-110.
8. Lee V. Liver dysfunction associated with parenteral nutrition: what are the options?. Practical Gastroenterol. 2006.

CAPÍTULO 45

AJUSTE DE DROGAS NO PACIENTE PORTADOR DE DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA NA UTI

Cacilda Pedrosa de Oliveira
Fábio Ferreira Amorim
Valnélia Fraga da Silva

Após ser administrado, todo medicamento necessita ser metabolizado e excretado. Nesse processo, o fígado desempenha papel central na absorção, distribuição, eliminação e cinética da maioria das drogas, incluindo seus metabólitos. Os pacientes com doença hepática crônica (DHC) apresentam comprometimento da farmacocinética e farmacodinâmica das drogas por meio de diferentes mecanismos, incluindo a presença de *shunts* portossistêmicos, comprometimento da função hepatocelular e da excreção biliar, além da diminuição da síntese da albumina.

A gravidade da DHC pode ser avaliada pela classificação de Child-Pugh (CCP) (ver Anexo I) e com maior acurácia pela pontuação MELD (ver Anexo II). No entanto, a CCP ainda norteia a maioria dos estudos que visam a estabelecer o ajuste de drogas em pacientes com função hepática alterada. A DHC causa redução variável da metabolização de drogas pelo fígado, uma vez que compromete a atividade do complexo enzimático CYP450 de forma diferenciada. Por outro lado, a glucuronidação está menos afetada na cirrose leve a moderada, ao passo que se encontra substancialmente piorada nos pacientes com cirrose avançada (CCP C).

Para o completo entendimento do impacto da disfunção hepática nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas das medicações é importante a compreensão dos fatores determinantes do *clearance* hepático. O *clearance* hepático (Cl_H) de determinada droga é produto do fluxo sanguíneo hepático (Q) e da taxa de extração hepática (E_H), o que pode ser representado pela fórmula: $Cl_H = Q \times E_H$.

A taxa de extração hepática é dependente do fluxo sanguíneo hepático, da fração da droga não ligada a proteínas (f_u) e do *clearance* intrínseco hepático da fração da droga não ligada a proteínas (Cl_{int}), o que é representado pela fórmula: $E_H = [(f_u \times Cl_{int}) / (Q + f_u \times Cl_{int})]$.

Desse modo, o *clearance* hepático é determinado principalmente pelo fluxo sanguíneo hepático, pela capacidade de ligação proteica da droga e pelo *clearance* intrínseco hepático da fração da droga não ligada à proteína. Este último pode ser definido como a soma de toda a atividade enzimática e das proteínas transportadoras envolvidas no metabolismo hepático.

As medicações podem ser classificadas de acordo com a taxa de extração hepática em:

- drogas com taxa de extração hepática alta (E_H > 60%): dependentes do fluxo sanguíneo e usualmente pouco influenciadas pela ligação proteica e pela atividade enzimática;
- drogas com taxa de extração hepática intermediária (E_H entre 30 e 60%);
- drogas com taxa de extração hepática baixa (E_H < 30%): afetadas por alterações na ligação proteica e atividade enzimática (Tabela 1).

De modo geral, drogas com taxa de extração hepática alta apresentam menor velocidade de eliminação, maior biodisponibilidade e maior pico de concentração sérica. Drogas com taxa de extração hepática baixa também apresentam menor velocidade de eliminação, porém a biodisponibilidade e o pico de concentração sérica permanecem inalterados. Desse modo, na administração de drogas com taxa de extração hepática baixa, só é necessário o ajuste da dose de manutenção, enquanto, na administração de drogas com taxa de extração hepática alta, são necessários ajustes da dose inicial e da dose de manutenção.

A complexidade do metabolismo hepático tem limitado o desenvolvimento de uma ferramenta única para o cálculo da biodisponibilidade das drogas na insuficiência hepática. Isso difere dos casos de insuficiência renal, nos quais se utiliza basicamente o *clearance* de creatinina. Sendo assim, faz-se necessária a associação de vários métodos de ajuste da dosagem das drogas, como o método de Huet e Krähenbühl, categorizado por Delcò et al. (2005) (Tabela 2), e dados provenientes dos estudos clínicos realizados em pacientes cirróticos para aprovação de novas drogas.

Na última década, as agências reguladoras responsáveis pela aprovação de novos fármacos nos Estados Unidos (Food and Drug Admi-

nistration [FDA]) e na Europa (European Medicines Agency [EMEA]) publicaram guias para a indústria farmacêutica exigindo que os novos produtos de uso medicinal fossem avaliados no grupo de pacientes com piora da função hepática. A despeito de o ajuste da dose de drogas no hepatopata ser baseado na CCP, não há algoritmos disponíveis ou recomendações que o referendem. A maioria dos dados disponíveis é proveniente das recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), do sumário das características dos produtos farmacêuticos (SPC) fornecidos pela indústria farmacêutica, da base de dados do DrugDex-Micromedex e de um modelo teórico proposto por Delcò et al. (2005) (Tabela 2). Este modelo foi publicado em uma revisão recente por Periáñez-Párraga et al. e compilado na Tabela 3 com a inclusão das medicações mais frequentemente utilizadas em unidades de terapia intensiva.

A biodisponibilidade oral de inúmeras drogas com alta taxa de extração hepática, por outro lado, tem se mostrado significativamente aumentada nos pacientes com cirrose hepática (Tabela 4), o que, associado à diminuição do *clearance* hepático, determina a necessidade de importante redução da dose administrada.

Vários estudos têm demonstrado que diferentes classes de medicações são potencialmente hepatotóxicas (ver Capítulo 39), especialmente nos pacientes que já apresentam DHC, particularmente as estatinas, alguns antimicrobianos, anti-inflamatórios não hormonais (AINE), acetaminofeno, antineoplásicos e antirretrovirais (ver Capítulo 39).

Nos pacientes com cirrose avançada, frequentemente se associa a disfunção renal. Nesse caso, pode ser necessário um ajuste mais adequado das doses das drogas de excreção renal, conforme o *clearance* da creatinina.

Ademais, os pacientes com DHC são mais sensíveis aos efeitos centrais (neurológicos) advindos do uso de opioides e analgésicos e aos efeitos adversos dos AINE.

Existem lacunas significativas nos dados necessários para a segurança na administração de medicamentos em pacientes com insuficiência hepática. Na prática clínica, os pacientes devem ser cuidadosamente analisados para determinar os riscos e benefícios, tendo muitos fatores em consideração, como a gravidade da doença, as consequências em não usar a droga e a existência de equivalências ou alternativas de diferentes tratamentos disponíveis.

Portanto, a escolha da droga menos hepatotóxica com base no que foi demonstrado, se faz importante na terapêutica, assim como seu acompanhamento para determinar o aparecimento e intensidade dos efeitos adversos.

Tabela 1 Classificação das medicações segundo as propriedades farmacocinéticas

Perfil da droga	Efeito do *shunt* portossistêmico	Drogas
Taxa de extração hepática alta (> 60%)	Significativo	Fentanil, dinitrato de isossorbida, morfina, nitroglicerina e sufentanil
Taxa de extração hepática intermediária (30 a 60%)	Usualmente sem relevância clínica	Amiodarona, azatioprina, atorvastatina, carvedilol, codeína, diltiazem, eritromicina, itraconazol, lidocaína, meperidina, nifedipina, omeprazol e ranitidina
Taxa de extração hepática baixa (< 30%) e ligação proteica alta (> 90%)	Insignificante	Ácido valproico, ceftriaxona, clordiazepóxido, claritromicina, clindamicina, diazepam, lorazepam, metadona, fenitoína, prednisona e rifampicina
Taxa de extração hepática baixa (< 30%) e ligação proteica baixa (< 90%)	Insignificante	Alprazolam, amoxicilina, fenobarbital, fluconazol, isoniazida, lamivudina, metilprednisolona, metronidazol, predinisona, primidona e teofilina

Tabela 2 Categorização e doses recomendadas na insuficiência hepática, incluindo a dose inicial e a dose de manutenção

Categoria	Taxa de extração hepática (E_H)	Biodisponibilidade (F)	Fração ligada à proteína (PB)	Recomendação
1	Alta (≥ 60%)	≤ 40%	Alguma	1 da dI e dM: redução da dose = (dose normal × F)/100
2	Intermediária (30 a 60%)	40 a 70%	Alguma	dI: iniciar com a menor dose normal dM: ajuste para baixo E_H e PB
3	Baixa (< 30%)	≥ 70%	≥ 90% < 90%	dI: não necessita ajuste Monitorar dM: CCP A: 50% da dose normal CCP B: 25% da dose normal CCP C: monitorar a droga
4	Desconhecida	–	–	–

dI: dose inicial, dM: dose de manutenção, CCP: classificação de -Pugh.

Tabela 3 Recomendação para correção de dosagem de drogas em pacientes portadores de doença hepática crônica

Droga	Categoria Huet e Krähenbühl	Recomendação de ajuste de dose
Acetaminofeno/paracetamol	3	Não exceder 2 g/24 h
Aciclovir	3	Não requer ajuste
Ácido acetilsalicílico	4	Evitar no Child-Pugh C
Ácido valproico	3	Reduzir a dose em 50%. Determinar o nível da droga
Alopurinol	1	Reduzir a dose em 50%
Amicacina	4	Dose calculada baseada no peso total (incluindo ascite). Monitorar o nível de droga e a nefrotoxicidade
Amitriptilina	2	Iniciar com 50% da dose normal e ajustar de acordo com o efeito clínico e as reações adversas
Amlodipina	3	Precaução
Amoxicilina	3	Monitorar a função hepática
Amoxicilina/ácido clavulânico	4	Monitorar a função hepática (icterícia colestática)
Ampicilina	3	Precaução
Ampicilina/sulbactam	4	Precaução

(continua)

Tabela 3 Recomendação para correção de dosagem de drogas em pacientes portadores de doença hepática crônica *(continuação)*

Droga	Categoria Huet e Krähenbühl	Recomendação de ajuste de dose
Anfotericina B complexo lipídico	2	Reduzir a dose em 50% quando hiperbilirrubinemia (4 a 6 vezes acima do valor normal) ou com elevação de transaminases (7 a 9 vezes acima do valor normal)
Anfotericina B lipossomal	3	Não requer ajuste
Anidulafungina	3	Não requer ajuste
Azatioprina	2	Precaução
Azitromicina	1	Não requer ajuste
Aztreonam	4	Não requer ajuste
Bupivacaína	2	Evitar no Child-Pugh C
Carbamazepina	3	Evitar no Child-Pugh C ou na doença hepática ativa
Caspofungina	3	Child-Pugh 7 a 9: 70 mg dose inicial e então 35 mg/24 h Child-Pugh 10: 35 mg/24 h dose inicial e de manutenção
Cefazolina	3	Não requer ajuste

(continua)

Tabela 3 Recomendação para correção de dosagem de drogas em pacientes portadores de doença hepática crônica *(continuação)*

Droga	Categoria Huet e Krähenbühl	Recomendação de ajuste de dose
Cefepima	3	Não requer ajuste
Cefotaxima	4	Não requer ajuste
Cefoxitina	3	Não requer ajuste
Ceftazidima	3	Não requer ajuste
Ceftriaxona	3	Não requer ajuste
Cefuroxima	3	Não requer ajuste
Cetoconazol	4	Monitorar função hepática. Evitar no Child-Pugh C
Ciclofosfamida	3	Bilirrubina 3 mg/mL, reduzir a dose 25%. Monitorar a função hepática
Ciclosporina	1	Precaução. Determinar o nível da droga
Ciprofloxacino	2	Não requer ajuste
Claritromicina	3	Não requer ajuste
Clindamicina	3	Monitorar a função hepática. No Child-Pugh C, aumentar o intervalo ou diminuir a dose
Codeína	2	Evitar no Child-Pugh C, produz sedação

(continua)

Tabela 3 Recomendação para correção de dosagem de drogas em pacientes portadores de doença hepática crônica *(continuação)*

Droga	Categoria Huet e Krähenbühl	Recomendação de ajuste de dose
Daptomicina	3	Precaução em Child-Pugh C
Daunorrubicina	4	Bilirrubinas (BT) > 1,5 a 3 reduzir 25%; se BT > 3, reduzir 50%
Diazepam	3	Reduzir dose para 50% ou usar lorazepam
Doripenem	3	Não requer ajuste
Doxiciclina	3	Precaução, se hepatotoxicidade, trocar antibiótico
Enalapril	4	Precaução
Ertapenem	3	Não requer ajuste, a menos que tenha falência renal
Eritromicina	2	Child-Pugh A = 0,5 g/8 h. Child-Pugh B = 0,3 g/8 h. Child-Pugh C = 0,3 g/8 h
Etambutol	3	Não requer ajuste
Fenitoína	3	Determinar o nível sérico, se aumentado há risco de toxicidade
Fenobarbital	3	Evitar em Child-Pugh C
Fluconazol	3	Evitar em hepatite descompensada

(continua)

Tabela 3 Recomendação para correção de dosagem de drogas em pacientes portadores de doença hepática crônica *(continuação)*

Droga	Categoria Huet e Krähenbühl	Recomendação de ajuste de dose
Fluoxetina	3	Reduzir a dose 50% em cirróticos (sem ascite) ou usar em dias alternados
Furosemida	4	Monitorar eletrólitos
Ganciclovir	3	Não requer ajuste
Gentamicina	3	Não requer ajuste
Glibenclamida	4	Iniciar com 1,25 mg e monitorar efeitos
Goserelina	3	Não requer ajuste
Griseofulvina	4	Evitar no Child-Pugh C
Haloperidol	2	Reduzir a dose em 50% (precipita coma) e monitorar efeito
Heparina	4	Monitorar a dose baseada no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)
Hidralazina	4	Precaução. Redução da dose é recomendada baseada na sua toxicidade
Hidroclorotiazida	4	Monitorar eletrólitos
Ibuprofeno	3	Precaução

(continua)

Tabela 3 Recomendação para correção de dosagem de drogas em pacientes portadores de doença hepática crônica *(continuação)*

Droga	Categoria Huet e Krähenbühl	Recomendação de ajuste de dose
Imatinibe	4	Em pacientes Child-Pugh C, reduzir a doses para 25%. Não administrar se BT > 3 vezes o normal ou transaminases > 5 vezes o normal
Imipenem	3	Não requer ajuste
Isoniazida	3	Monitorar a função hepática e está contraindicado na falência hepática
Itraconazol	2	Precaução
Lamivudina	3	Não requer ajuste, exceto se houver falência renal
Levofloxacino	3	Precaução, especialmente > 65 anos de idade
Lidocaína	2	Evitar Child-Pugh C
Linezolida	3	Não requer ajuste
Megestrol	4	Incalculável
Mercaptopurina	2	Monitorar função hepática
Meropenem	3	Não requer ajuste
Metadona	3	Evitar em Child-Pugh C

(continua)

Tabela 3 Recomendação para correção de dosagem de drogas em pacientes portadores de doença hepática crônica *(continuação)*

Droga	Categoria Huet e Krähenbühl	Recomendação de ajuste de dose
Metformina	4	Evitar em Child-Pugh C
Metotrexato	3	Reduzir dose conforme BT e aspartato aminotransferase (AST). Se BT < 3 mg/dL e AST < 180: 0%. Se BT 3,1 a 5 mg/dL ou AST > 180 UI: 25%. Se BT > 5 mg/dL: contraindicado
Metildopa	4	Precaução
Metoclopramida	3	Não requer ajuste
Metronidazol	3	Child-Pugh A e B: não reajustar. Child-Pugh C: 250 mg/8 h
Micafungina	2	Monitorar função hepática Evitar em Child-Pugh C
Morfina	1	Evitar em Child-Pugh C, produz sedação
Nifedipina	2	Precaução, redução da dose é recomendada baseada na toxicidade
Nitrofurantoína	4	Evitar em Child-Pugh C

(continua)

Tabela 3 Recomendação para correção de dosagem de drogas em pacientes portadores de doença hepática crônica *(continuação)*

Droga	Categoria Huet e Krähenbühl	Recomendação de ajuste de dose
Nitroprussiato de sódio	4	Evitar em Child-Pugh C
Ofloxacino	4	Máximo: 400 mg/dia
Piperacilina/tazobactam	3	Não requer ajuste, usar com precaução
Posaconazol	2	Precaução
Prednisolona	3	Não requer ajuste
Procainamida	4	Reduzir 25% ou evitar em Child-Pugh C
Procarbazina	4	Evitar em Child-Pugh C
Prometazina	1	Evitar em Child-Pugh C
Propranolol	1	Precaução
Pirazinamida	4	Monitorar função hepática
Pirimetamina	4	Precaução
Ranitidina	2	Em cirróticos: máx. 150 mg/24 h
Ribavirina	4	Não requer ajuste. Contraindicado em Child-Pugh C
Rifampicina	4	Máx. 6 a 8 mg/kg 2 vezes/semana

(continua)

Tabela 3 Recomendação para correção de dosagem de drogas em pacientes portadores de doença hepática crônica *(continuação)*

Droga	Categoria Huet e Krähenbühl	Recomendação de ajuste de dose
Sinvastatina	2	Precaução
Sorafenibe	4	Child-Pugh A: BT 1 a 1,5 × VN, dose 400 mg/12 h Child-Pugh B: BT 1,5 a 3 × VN, dose 200 mg/12 h Child-Pugh C: BT > 3 × VN, dose 200 mg/72 h Monitorar efeito
Sulfadiazina	4	Precaução
Sulfametoxazol/trimetoprima	4	Precaução
Suxametônio	4	Reduzir 50% quando níveis baixos de colinesterase. Monitorar efeito
Tamoxifeno	3	Monitorar a função hepática em pacientes com doença hepática crônica
Teicoplanina	3	Não requer ajuste
Tenofovir	3	Não requer ajuste
Tigeciclina	4	Child-Pugh A e B: não requer ajuste. Child-Pugh C: dose inicial de 100 mg IV seguido por 25 mg/12 h
Tobramicina	3	Não requer ajuste

(continua)

Tabela 3 Recomendação para correção de dosagem de drogas em pacientes portadores de doença hepática crônica *(continuação)*

Droga	Categoria Huet e Krähenbühl	Recomendação de ajuste de dose
Vancomicina	3	Não requer ajuste
Verapamil	1	Child-Pugh C reduzir 50% dose IV ou 20% da dose oral
Voriconazol	4	Child-Pugh A e B: 6 mg/kg IV a cada 12 h (administrar duas doses), então 2 mg/kg IV a cada 12 h. Para dose oral, administrar 100 mg/12 h em pacientes peso > 40 kg e 50 mg/12 h, em pacientes peso < 40 kg. Child-Pugh C: evitar administração ou avaliar risco/benefício com dose de 2 mg/kg/12 h
Varfarina	4	Monitorar o *International Normalized Ratio* (INR)

Fonte: adaptada de Periáñez-Párraga et al., 2012.

Tabela 4 Biodisponibilidade oral aumentada na cirrose para drogas com moderada a alta taxa de extração hepática

Droga	Normal	Cirrose	Vezes aumentadas
Carvedilol	0,19	0,83	4,4
Labetalol	0,33	0,63	1,9
Meperidina	0,48	0,87	1,8
Metoprolol	0,5	0,84	1,7
Midazolam	0,38	0,76	2,0
Morfina	0,47	1,01	2,1
Nifedipina	0,51	0,93	1,8
Propranolol	0,36	0,6	1,7
Verapamil	0,1	0,16	1,6

Fonte: adaptada de Verbeeck, 2008.

Referências bibliográficas

1. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krahenbuhl S. Dose adjustment in patients with liver disease. Drug Saf 2005; 28:529-45.

2. Periáñez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, Puigventós-Latorre F, Delgado-Sánchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. Rev Esp Enf Dig 2012; 104(4):165-84.

3. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64:1147-61.

Bibliografia

1. Fisher MB, Paine MF, Strelevitz TJ, Wrighton SA. The role of hepatic and extrahepatic UDP-glucuronosyltransferases in human drug metabolism. Drug Metab Rev 2001; 33:273-97.

2. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labelling. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research. FDA, 2003. Disponível em: http://www.fda.gov/cber/gdlns/imphep.pdf. Acessado em: 13/02/2012.

3. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal pro- ducts in patients with impaired hepatic function. Committee for medi- cinal products for human use. EMA (CPMP/EWP/2339/02), 2005. Disponível em: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/23390. Acessado em: 13/02/2012.

4. Gupta NK, Lewis JH. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28(9):1021-41.

5. Huet PM, Villeneuve JP. Determinants of drug disposition in patients with cirrhosis. Hepatology 1983; 3:913-8.

6. Krähenbühl S, Reichen J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in cirrhosis. Medicine 2002; 30:24-7.

7. Lam SW. Drug metabolism in liver failure. In: Wagener G (ed.). Liver anesthesiology and critical care medicine. New York: Springer, 2012.

8. Pond SM, Tozer TN. First-pass elimination: basic concepts and clinical consequences. Clin Pharmacokinet 1984; 9(1):1-25.

9. Shapiro J. Hepatic dysfunction and drug dosing: The ABCs of the Child-Pugh Score. Drug Therapy Bull 2005; 19:1-3.

10. Verbeeck RK, Horsmans Y. Effect of hepatic insufficiency on pharmacokinetics and drug dosing. Pharm World Sci 1998; 20:183-92.

11. Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. Drug Saf 1997; 17:47-73.

CAPÍTULO 46

COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS NA GRAVIDEZ

Leonardo Rezende
Edson Marques Filho
Cauê Araujo Matte
João Cláudio Lyra

A gravidez promove uma série de mudanças fisiológicas, incluindo alterações na função hepática. Para um manejo adequado das doenças hepáticas na gestação, é fundamental discernir alterações normalmente esperadas das hepatopatias que podem comprometer o bem-estar materno e fetal.

A disfunção hepática acomete cerca de 3% das gestações e pode trazer sérias consequências, com potencial de morbimortalidade elevado. Determinar a magnitude deste problema não é simples, por causa da escassez de dados epidemiológicos, bem como o complicado reconhecimento da desordem hepática em meio a alterações que ocorrem no organismo materno durante a gestação.

Estabelecer a etiologia e o tratamento da doença hepática na gravidez pode ser um

desafio, sendo necessária uma abordagem sistemática para o manejo correto destas pacientes diante das mudanças fisiológicas da gestação (Quadro 1). Didaticamente, podem-se dividir as doenças hepáticas da gestação em três categorias: doenças hepáticas específicas da gestação, doenças hepáticas relacionadas à gestação e, por fim, as doenças hepáticas crônicas em um cenário de gravidez (Tabelas 1 e 2).

Quadro 1 Mudanças fisiológicas da gravidez que interferem na avaliação de doença hepática

Dificuldade na palpação do rebordo hepático
Aparecimento de varizes de esôfago (30 a 50% das gestantes) por compressão de veia cava
Aparecimento fisiológico de aranhas vasculares e eritema palmar na gestação por hiperestrogenemia
Aumento do volume plasmático (40 a 50%) a partir do segundo trimestre, seguido de incremento na pressão venosa central e no débito cardíaco e de diminuição da resistência vascular periférica
Alterações no perfil bioquímico com valores séricos que diminuem (albumina, gamaglutamiltransferase, bilirrubinas e proteína S); que não se alteram (AST, ALT, tempo de protrombina) e que podem aumentar (fosfatase alcalina, triglicérides, fibrinogênio)

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

Tabela 1 Doenças hepáticas na gestação

Doenças hepáticas específicas da gestação	Hiperêmese gravídica
	Colestase intra-hepática da gestação (CIHG)
	Fígado gorduroso agudo da gestação
	Pré-eclâmpsia/síndrome HELLP (*hemolysis-elevated liver enzymes-low platelets*)
Doenças hepáticas relacionadas à gestação	Litíase biliar (sintomática)
	Síndrome de Budd-Chiari
	Hepatite herpética
Doenças hepáticas crônicas na gestação	Hepatites virais
	Cirrose e hipertensão portal
	Doença de Wilson

Tabela 2 Características clínicas e laboratoriais da colestase intra-hepática da gestação (CIHG), hiperêmese gravídica (HG), pré-eclâmpsia (PE) e eclâmpsia, síndrome HELLP e fígado gorduroso agudo da gravidez (FGAG)

	CIHG	HG	PE/eclâmpsia	HELLP	FGAG
Frequência	0,1%	0,3%	3 a 10%	0,2 a 0,6%	0,005 a 0,01%
Início (semanas)	25 a 32	4 a 10	Após 20	27 a 36	34 a 37
História familiar	Frequente	Não	Não	Não	Ocasional
PE	Não	Não	Sim	Sim	50%
Clínica	Prurido, aumento de ácidos biliares	Náuseas, vômitos	HAS Edema, proteinúria	Hemólise, plaquetopenia, aumento de AST e ALT	Fígado gorduroso, coagulopatia, aumento de amônia, lactato e ácido úrico
AST e/ou ALT (vezes valor normal)	0 a 20	0 a 20	0 a 20	2 a 20	2 a 50
Bilirrubinas (mg/dL)	< 5	0 a < 5	< 5	< 5 (até 25)	< 5 (até 25)
Mortalidade materna	0	Rara	Rara (15 a 20% nos não desenvolvidos)	1 a 25%	7 a 18%
Mortalidade fetal ou perinatal	0,4 a 1,2%	Rara	1 a 2%	4 a 19%	9 a 23%

HAS: hipertensão arterial sistêmica; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

A colestase intra-hepática da gestação (CIHG) é definida por prurido intenso associada à elevação dos níveis de ácidos biliares, que ocorre geralmente na segunda metade da gravidez e que melhora após o parto. É a desordem hepática relacionada à gravidez mais comum, com prevalência de 1 em 1.000 a 10.000 gestações, maior na Escandinávia, no Chile e na Bolívia. A recorrência em gestações subsequentes é de cerca de 60 a 70%. A mortalidade materna é baixa, portanto a importância desta desordem refere-se a efeitos no feto, já que a CIHG pode causar insuficiência placentária crônica, resultando em anoxia, prematuridade, morte perinatal, sofrimento e morte fetais. Os fatores de risco incluem antecedentes de colestase associada ao uso de anticoncepcionais orais (ACO) e história familiar de CIHG, idade avançada, gemelaridade e multiparidade. A patogenia da CIHG é provavelmente multifatorial envolvendo fatores ambientais (deficiência de selênio), hormonais e genéticos, incluindo mutações em transportadores de sais biliares (ABCB11) e fosfatidilcolina (ABCB4). O sintoma principal é prurido (principalmente plantar e palmar), que piora à noite, geralmente a partir da 25ª semana e melhora após o parto. Icterícia ocorre em 10 a 25% dos pacientes entre 2 e 4 semanas após o prurido com hiperbilirrubinemia não ultrapassando 5 mg/dL. Aminotransferases podem elevar-se até 20 vezes do valor normal. Elevação da fosfatase alcalina é comum na gravidez e não ajuda no diagnóstico. A gamaglutamiltransferase é habitualmente normal. O diagnóstico de CIHG é baseado na presença de prurido e na elevação de sais biliares acima de 10 mcmol/L. Embora os efeitos maternos sejam leves, a CIHG é associada a sofrimento fetal em 20 a 40% dos casos, com ocasional mortalidade fetal pré-natal súbita e trabalho de parto precoce.

Concentrações séricas elevadas de ácidos biliares correlacionam-se com morbimortalidade fetal, sendo sugerida interrupção da gravidez na presença de valores séricos acima de 40 mcmol/L. O reconhecimento precoce e o atendimento multidisciplinar com ênfase no controle do prurido são importantes. Gestantes com menos de 33 a 34 semanas devem ser referenciadas para serviços especializados em gestações de alto risco. Monitoramento cuidadoso por causa da possibilidade de insuficiência placentária crônica e parto imediato após amadurecimento pulmonar são as melhores formas de prevenir morte pré-natal. Quando o parto não é aconselhável, o tratamento com ácido ursodesoxicólico (AUDC) na dose de 15 a 20 mg/kg/dia melhora o prurido materno e diminui os níveis das aminotransferases. Corticosteroides podem ser usados para acelerar o amadurecimento pulmonar fetal. Colestiramina também pode ser usada, porém não é tão efetiva em diminuir a concentração de ácidos biliares e pode exacerbar a deficiência de vitamina K. A CIHG normalmente se resolve após o parto e pode recorrer em futuras gestações em 40 a 60% dos casos.

A hiperêmese gravídica (HG) é definida por vômitos intratáveis que podem levar a desidratação, distúrbios hidroeletrolíticos, cetose e perda de peso de 5% ou mais. Tem incidência em 0,3 a 2% das gestações, geralmente no primeiro trimestre, com início por volta da 4ª a 10ª semana, e melhora a partir da 20ª semana. Em 10% dos casos pode durar toda a gravidez e só melhorar após o parto. Sua causa é incerta e os mecanismos propostos incluem motilidade gástrica anormal, fatores psicológicos, hormonais, imunológicos e inflamatórios, além de mudanças no sistema nervoso autonômico. Fatores de risco incluem índice de massa cor-

pórea (IMC) elevado, doença psiquiátrica, gravidez molar, diabete preexistente e múltiplas gestações. Hipertireoidismo é encontrado em cerca de 60% dos casos. O quadro clínico consiste em vômitos intratáveis no 1º trimestre, requerendo hidratação venosa. Disfunção hepática ocorre em 50% das pacientes, com aumento de aspartato e alanina aminotransferases (AST e ALT) até 20 vezes o valor normal e icterícia ocasional. Pode haver aumento de ureia e creatinina, distúrbios eletrolíticos (hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalemia) e acidobásicos decorrentes da desidratação. Alterações hepáticas persistentes devem alertar para outro diagnóstico, obstrução mecânica ou necessidade de exames invasivos. O diagnóstico de HG é clínico e baseado na exclusão de outras causas de doença hepática recentemente adquiridas, principalmente hepatites agudas. Os efeitos da HG no feto são incertos. O manejo clínico é primariamente de suporte e inclui, nos casos mais graves, hospitalização para hidratação, otimização nutricional, antieméticos venosos e, ocasionalmente, uso de esteroides. Recorrência em gestações subsequentes é comum.

A síndrome HELLP (*hemolysis-elevated liver enzymes-low platelets*) é uma associação de hemólise microangiopática, aumento das enzimas hepáticas e plaquetopenia. Acomete 0,6% das gestações (independentemente da presença de pré-eclâmpsia) e 5 a 10% das gestações complicadas por pré-eclâmpsia. Contagem plaquetária $< 100.000/mm^3$, AST > 70 U/L e lactato desidrogenase (LDH) > 600 U/L contribuem para o diagnóstico. A HELLP geralmente se inicia no segundo ou terceiro trimestre, mas também pode desenvolver-se após o parto. A mortalidade perinatal é de 6 a 70% associada à prematuridade ou complicações maternas. Fatores de risco incluem idade materna avança-

da, multiparidade e origem caucasiana. Pacientes com HELLP podem ser assintomáticas ou se apresentarem com dor abdominal, náusea, vômitos e mal-estar. Hipertensão e proteinúria ocorrem em até 85% dos pacientes. Edema generalizado e ganho de peso são sinais comuns. Observa-se nas pacientes acometidas aumento leve a moderado de aminotransferases e discreto de bilirrubinas. O tempo de protrombina e o INR mantêm-se normais, a menos que haja coagulação intravascular disseminada ou lesão hepática grave. Ácido úrico plasmático acima de 7,8 mg/dL está associado a aumento de morbimortalidade materna e fetal. Proteinúria é um achado comum mas não necessário para o diagnóstico. Complicações maternas graves são comuns na síndrome HELLP, incluindo coagulação intravascular disseminada (CIVD) em 30%, descolamento prematuro de placenta (DPP) em 16%, lesão renal aguda (AKI) em 8%, pneumonia em 7%, edema pulmonar em 6%, síndrome da angústia respiratório do adulto (SARA) em 4%, hemorragia cerebral em 1,2% e descolamento da retina em 1% dos casos. Raramente podem ocorrer ascite, hematoma hepático subcapsular, insuficiência e ruptura hepática. Causas de mortalidade perinatal incluem DPP, asfixia intrauterina e prematuridade. A síndrome geralmente melhora rapidamente após o parto e tem alto risco de recorrência em gestações futuras. O manejo da HELLP requer hospitalização preferencialmente em unidade de terapia intensiva pelo potencial de complicações como encefalopatia hepática, AKI, ruptura hepática e sangramento. Para o manejo da hipertensão, recomenda-se uso de labetalol, hidralazina e nifedipina. Diuréticos não são indicados pelo risco de causar hipoperfusão uteroplacentária. Sulfato de magnésio e transfusão de plaquetas são recomendados, princi-

palmente na presença de sangramento. Se a gestação tiver menos de 34 semanas, corticosteroides devem ser administrados para promover maturidade pulmonar fetal. Se a gestação tiver 34 ou mais semanas e houver evidência de lesão de órgão-alvo materno (CIVD, IRA, DPP) ou sofrimento fetal, é recomendada a indução imediata do parto. Indicação de transplante hepático (TH) por HELLP é rara. Após o parto a mãe deve continuar a ser monitorada, pois há relatos de piora da plaquetopenia e aumento dos níveis de LDH por até 48 horas. A maioria dos exames laboratoriais normaliza-se a partir das 48 horas após o parto.

A pré-eclâmpsia é caracterizada por hipertensão (PAS ≥ 140 mmHg ou PAS ≥ 90 mmHg) e proteinúria (≥ 0,3 g em urina de 24 horas) a partir de 20 semanas de gestação ou até 48 horas após o parto. A presença de convulsões diferencia eclâmpsia de pré-eclâmpsia. É uma desordem multissistêmica, que afeta 5 a 10% de todas as gestações e que pode afetar rins, cérebro, sistema hematológico e fígado. A causa é incerta e múltiplos fatores podem estar envolvido, incluindo resposta vascular inadequada à placentação, aumento na resistência vascular sistêmica, aumento da agregação plaquetária e ativação da cascata de coagulação, invasão trofoblástica das artérias espiraladas, diferenciação trofoblástica anormal e disfunção endotelial. Fatores de risco incluem trombofilia hereditária ou adquirida, hipertensão arterial, diabete melito antes da gestação, obesidade, gestação múltipla, extremos de idade materna (< 16 ou > 45 anos), primiparidade, história familiar e antecedente prévio de pré-eclâmpsia. O quadro clínico baseia-se na presença característica de proteinúria e hipertensão. Podem estar associadas dor abdominal, alterações visuais, edema facial e de extremi-

dades, cefaleia, náusea e vômitos. O exame físico pode evidenciar convulsões, déficits neurológicos focais, hiper-reflexia, oligoidrâmnio, oligúria, crescimento intrauterino retardado. Pode haver aumento nos níveis séricos de ácido úrico, aumento de até 20 vezes nos níveis de transaminases e hiperbilirrubinemia.

A principal complicação de pré-eclâmpsia é a eclâmpsia, que é caracterizada por convulsões intratáveis. As complicações hepáticas relacionadas com a pré-eclâmpsia incluem ruptura capsular e hemorragia subcapsular e consequente sangramento intra-abdominal ameaçador à vida. Infarto, ruptura, hemorragia e hematoma subcapsular hepáticos podem ser identificados por tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Diagnóstico diferencial deve ser feito com fígado gorduroso agudo da gravidez, púrpura trombótica trombocitopênica e síndrome hemolítico-urêmica. A mortalidade materna dessas complicações chega até a 50%, e a perinatal varia de 10 a 60%. Fatores de risco para ruptura incluem idade materna avançada, multiparidade e pré-eclâmpsia. Pacientes com ruptura hepática apresentam-se tipicamente no terceiro semestre com abdome agudo e febre. Aumento dos níveis de aminotransferases até 3.000 U/L, leucocitose e anemia são frequentes. Complicações agudas incluem SARA, IRA e choque hipovolêmico. Hematomas contidos devem ser conduzidos conservadoramente com transfusão sanguínea e medidas de suporte para a mãe. Infecção pode ocorrer em áreas de infarto hepático. Instabilidade hemodinâmica sugere sangramento ativo persistente e deve ser levado prontamente à angiografia e, se necessário, à embolização ou à exploração cirúrgica. Opções cirúrgicas compreendem controle de danos, ligadura de artéria hepática ou ressecção do lobo ou segmento afetados.

O tratamento baseia-se na interrupção da gestação o mais rapidamente possível. Controle pressórico rígido e prevenção de convulsões são essenciais. Corticosteroides devem ser utilizados para amadurecimento pulmonar fetal, se a gestação tiver menos de 34 semanas. Envolvimento hepático, apesar de infrequente, sugere doença grave, alertando sobre a necessidade de parto imediato. Complicações incluem crises hipertensivas, IRA, ruptura ou infarto hepático, convulsões e aumento da morbimortalidade perinatal. As enzimas hepáticas geralmente normalizam após 2 semanas do parto. Sangramento persistente de hematoma, ruptura hepática ou insuficiência hepática por necrose extensa são indicações de transplante hepático.

O fígado gorduroso agudo da gestação (FGAG) é uma condição rara, porém potencialmente fatal, que ocorre no final da gestação e pode fazer parte de um espectro de desordens relacionadas à pré-eclâmpsia e à síndrome HELLP. É definido por infiltração gordurosa microvesicular dos hepatócitos na segunda metade da gestação (geralmente 3º trimestre) e é uma causa comum de insuficiência hepática na gestação. Os critérios mais aceitos incluem a presença de seis ou mais dos seguintes parâmetros:

- vômitos;
- dor abdominal;
- polidipsia e/ou poliúria;
- encefalopatia;
- elevação de bilirrubinas;
- hipoglicemia;
- elevação de ácido úrico;
- leucocitose;
- ascite;
- elevação de aminotransferases;
- aumento de amônia;
- IRA;

- coagulopatia;
- esteatose microvesicular na biópsia hepática.

O FGAG afeta 1 entre 7.000 e 16.000 gestações. É uma emergência obstétrica, com mortalidade materna de 3 a 12% e fetal de 15 a 65%. O FGAG é uma citopatia mitocondrial causada por anormalidade na betaoxidação mitocondrial de ácidos graxos por deficiência da desidrogenase 3-hidroxiacetil coenzima A de cadeia longa (LCHAD). Fatores de risco incluem gemelaridade e nuliparidade. A apresentação clínica do FGAG varia desde sintomas inespecíficos, como mal-estar, fadiga, cefaleia, náuseas e dor abdominal, polidipsia até encefalopatia hepática e icterícia. Ao exame físico, a paciente pode apresentar icterícia, hipertensão, edema e encefalopatia hepática. Achados laboratoriais incluem desde níveis de aminotransferases normais até elevações geralmente entre 300 e 500 U/L. A concentração de bilirrubina é tipicamente menor que 5 mg/dL. Outras anormalidades incluem anemia, leucocitose, contagem de plaquetas normal ou diminuída, coagulopatia com ou sem CIVD, hipoalbuminemia, hipoglicemia e IRA.

A coagulação intravascular disseminada pode ocorrer com provas normais de função hepática. É comum o aumento nas concentrações séricas de aminotransferases, ácido úrico, bilirrubinas e alteração do tempo de protrombina. Hipoglicemia é um sinal de mau prognóstico. Níveis séricos aumentados de amônia e acidose láctica estão presentes na doença grave. O diagnóstico diferencial inclui síndrome HELLP e hepatite viral. Ultrassonografia e tomografia de abdome podem ser inconsistentes para detecção de infiltração gordurosa. Sorologia viral é mandatória. A insuficiência hepática pode causar acidose metabólica materna

em decorrência do *clearance* de lactato prejudicado pelo dano aos hepatócitos. Tal distúrbio materno pode afetar o *status* metabólico fetal, portanto sua correção é essencial para o bem-estar do feto. Embora biópsia hepática seja o padrão-ouro para o diagnóstico, raramente é necessária. A característica microscópica é a esteatose microvesicular. Estas alterações desaparecem em dias a semanas após o parto.

O FGAG é uma emergência obstétrica que aumenta as mortalidades materna e fetal. Seu pronto diagnóstico e manejo são importantes para diminuir as complicações e diminuir a mortalidade. A conduta nestes casos deve ser hospitalização, estabilização da hipertensão e do distúrbio de coagulação, profilaxia de convulsões, monitoração fetal e interrupção imediata da gestação. Corticosteroides podem ser necessários para maturação pulmonar em fetos imaturos. Os níveis de aminotransferases e a encefalopatia hepática melhoram em 72 horas após o parto, mas suporte intensivo contínuo pode ser necessário para manejo das complicações da insuficiência hepática. A maioria das pacientes recupera-se após 1 a 4 semanas após o parto. O TH merece consideração em casos de encefalopatia hepática grave, insuficiência ou ruptura hepática ou falha da recuperação da função hepática. Existe forte associação entre FGAG e deficiência fetal de LCHAD, indicando necessidade de triagem de neonatos para avaliação para hipoglicemia, insuficiência hepática, miopatia e outras alterações associadas a defeitos na oxidação de ácidos graxos. Reincidência em gestações subsequentes é mais frequente em mulheres que carregam mutações na LCHAD (20 a 70%).

Outras doenças hepáticas observadas na gestação incluem litíase biliar, síndrome de Budd-Chiari (SBC). Litíase ou lama biliar são

observadas em aproximadamente 10% das gestantes. Obesidade, idade avançada e predisposição genética são fatores de risco associados ao seu desenvolvimento. A apresentação clínica mais comum é a cólica biliar, seguida de pancreatite biliar e colecistite aguda. Pacientes com cólica biliar intratável, colecistite aguda grave que não responde a medidas conservadoras e pancreatite biliar devem ser submetidas à colecistectomia independentemente do estágio da gestação.

Na presença de doença biliar não complicada, o manejo com reposição hídrica, analgesia, repouso e antibióticos é eficaz em mais de 80% dos casos. A SBC é decorrente da obstrução venosa hepática secundária à trombose da veia hepática ou da veia cava inferior. Pode ocorrer em usuárias de anticoncepcional oral, gestantes ou puérperas. A apresentação clínica se dá na maioria dos casos com dor no quadrante superior direito, ascite e icterícia, devendo ser confirmada por ultrassonografia com Doppler. Anticoagulação deve ser instituída na ausência de contraindicações com heparina, por causa da contraindicação do uso de varfarina durante a gestação.

Em vigência de falência hepática aguda, a descompressão cirúrgica com *shunt* portossistêmico é uma opção terapêutica. As hepatites por vírus E (excepcional no Brasil) e por vírus do herpes simples podem cursar com IHAG durante a gestação. Os casos de hepatite por herpes ocorrem geralmente no segundo e terceiro trimestres. A falência hepática anictérica é o ponto-chave dessa doença, frequentemente associada à dor no quadrante superior esquerdo e elevação importante de aminotransferases, trombocitopenia e leucopenia. Geralmente não ocorre elevação de bilirrubinas. Lesões mucocutâneas típicas do herpes, quando presentes, ajudam no diagnóstico, mas só costumam

aparecer em 50% dos casos. Na tomografia, podem ser observadas múltiplas áreas de necrose de baixa densidade, que não sofrem realce do contraste. No entanto, o diagnóstico definitivo é dado por biópsia hepática. As mortalidades materna e fetal podem chegar a 50%, por isso o diagnóstico precoce e a instituição da terapêutica com aciclovir venoso é mandatória e não deve ser adiada se a suspeita clínica for alta. Após o parto, o concepto também deve receber o tratamento.

Mulheres com cirrose apresentam mortalidade elevada durante a gestação, proporcional ao grau de disfunção hepática, podendo chegar a 11%. Desenvolvimento de icterícia, ascite, encefalopatia hepática e sangramento pós-parto são comuns. A hipertensão portal piora durante a gestação, podendo levar a sangramento varicoso em cerca de 25% das pacientes reconhecidamente com varizes antes da gravidez. Maior risco ocorre durante o segundo semestre pelo aumento da pressão portal e durante o trabalho de parto, por causa da manobra de Valsava. A terlipressina ainda não foi estudada na gravidez, tendo que ser levados em conta a diminuição da perfusão placentária e o aumento do risco de descolamento da placenta. Gestação em pacientes com doença hepática crônica é de alto risco e deve ser acompanhada com rigor, encaminhando o parto para centro com suporte de terapia intensiva neonatal.

A Figura 1 apresenta o manejo diagnóstico diante das complicações hepáticas que podem ocorrer na gravidez.

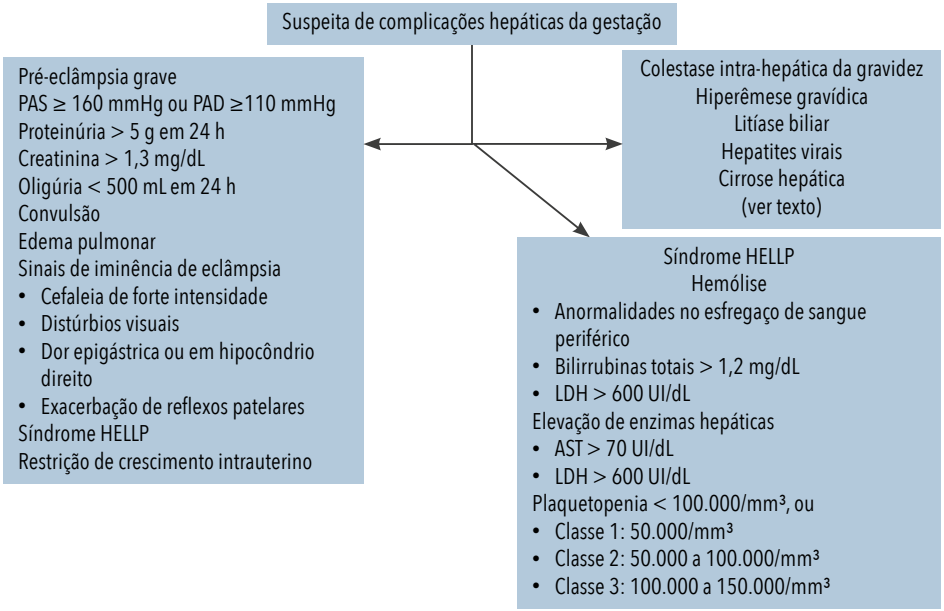


Figura 1. Abordagem diagnóstica das complicações hepáticas da gravidez.

HELLP: *hemolysis-elevated liver enzymes-low platelets*; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; LDH: lactato desidrogenase; UI: unidades internacionais: AST: aspartato aminotransferase.

Magnesioterapia para prevenção de eclâmpsia
Dose de ataque
- Sulfato de magnésio 4 a 6 g diluídos em 100 mL de Ringer lactato IV 250 mL/h

Dose de manutenção
- Sulfato de magnésio 1 a 3 g/h – 5 a 15 g diluídos em 500 mL de Ringer lactato IV 100 mL/h

Monitoração a cada 4 horas
- Débito urinário > 25 mL/h, reflexos patelares presentes, frequência respiratória > 12 ipm
- Não é necessária a monitoração da magnesemia

Se houver convulsão em uso de magnesioterapia, pode ser aplicada uma dose suplementar de 2 g de $MgSO_4$
Diazepínicos não devem ser usados para prevenção nem tratamento de eclâmpsia

Pré-eclâmpsia grave ou síndrome HELLP
1. Internamento hospitalar
2. Repouso no leito
3. Dieta zero se sinais de iminência de eclâmpsia
   Dieta sem restrição de sal se não houver hipertensão crônica
4. Sinais vitais (PA, pulso, frequência respiratória, reflexos patelares) a cada 15 a 60 minutos até estabilização
5. Ringer lactato 50 a 125 mL/h (não exceder 150 mL de aporte total EV e VO)
6. Cateterização vesical (manter débito urinário acima de 30 mL/h)
7. Avaliação de bem-estar fetal (cardiotocografia, ultrassonografia, Dopplervelocimetria)
8. Laboratório (sumário de urina ou proteinúria de 24 h, hemograma completo, ureia, creatinina, ácido úrico, AST, ALT, LDH, bilirrubinas, eletrólitos)

Figura 2. Prevenção de eclâmpsia e abordagem inicial de pré-eclâmpsia grave e síndrome HELLP.
IV: intravenoso; HELLP: *hemolysis-elevated liver enzymes-low platelets*; PA: pressão arterial sistêmica; EV: endovenoso; VO: via oral; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; LDH: lactato desidrogenase.

Corticoterapia para maturação fetal: idade gestacional (IG) entre 24 e 34 semanas
Betametasona 12 mg, IM, a cada 24 h (2 doses)

Anti-hipertensivos
Uso agudo (se PAD > 110 mmHg)
- Hidralazina 5 a 10 mg, EV, a cada 20 min
- Nifedipina 10 mg, VO, a cada 20 min
- Nitroprussiato de sódio (0,5 a 10 mcg/kg/min) em casos de hipertensão grave refratária (máximo 4 h)

Diuréticos devem ser usados apenas em casos de edema agudo de pulmão
Manter PAD entre 90 e 100 mmHg

Anti–hipertensivos – uso crônico: metildopa 750 a 2.000 mg/dia ou nifedipina 20 a 120 mg/dia ou pindolol 5 a 30 mg/dia
Manter PAD entre 90 e 100 mmHg

Figura 3. Terapia para maturação fetal e controle dos níveis tensionais na pré-eclâmpsia grave e síndrome HELLP.
HELLP: *hemolysis-elevated liver enzymes-low platelets*; IM: intramuscular; PAD: pressão arterial diastólica; EV: endovenoso; VO: via oral.

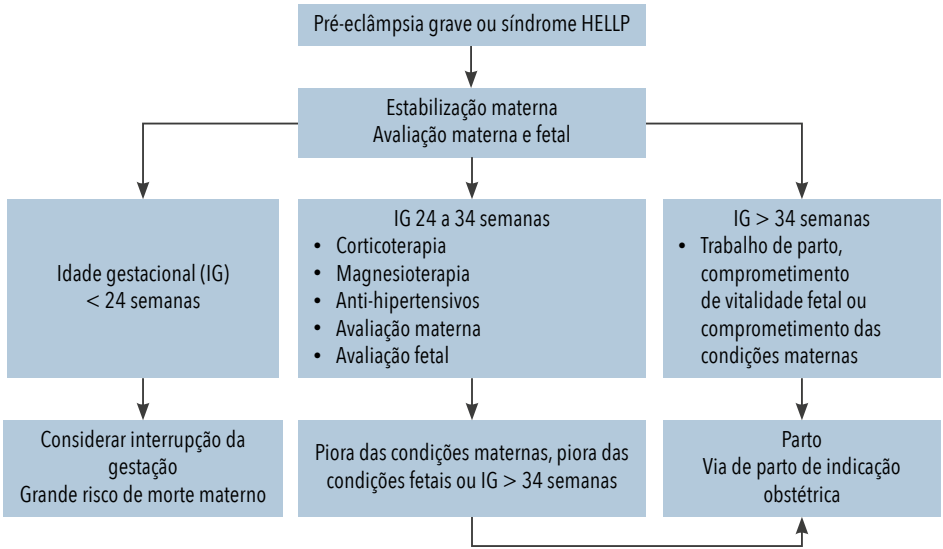


Figura 4. Abordagens materno-fetal na pré-eclâmpsia grave e síndrome HELLP.
HELLP: *hemolysis-elevated liver enzymes-low platelets*.

Bibliografia

1. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. Obstet Gynecol Surv 2004; 59:838-45.
2. Codes L, Bittencourt PL. Fígado e gravidez. In: Zaterka S, Eisig JN (eds). Tratado de gastroenterologia – da graduação à pós-graduação – Federação Brasileira de Hepatologia. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2012. c.103.
3. Hay JE. Liver disease in pregnancy. Hepatology 2008; 47:1067-76.
4. Hepburn IS. Pregnancy-associated liver disorders. Dig Dis Sci 2008; 53:2334-58.
5. Kang AH, Graves CR. Herpes simplex hepatitis in pregnancy: a case report and review of the literature. Obstet Gynecol Surv 1999; 54:463-8.
6. Khuroo MS, Datta DV. Budd-Chiari syndrome following pregnancy. Report of 16 cases, with roentgenologic, hemodynamic and histologic studies of the hepatic outflow tract. Am J Med 1980; 68:113-21.
7. Ko CW, Beresford AA, Schulte SJ, Matsumoto AM, Lee SP. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. Hepatology 2005; 41(2):359-65.
8. Kuscu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. Postgrad Med J 2002; 78:76-9.
9. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. J Hepatol 2000; 33:1012-21.
10. Mjahed K, CHarra B, Hamoudi D, Noun M, Barrou L. Acute fatty liver of pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2006; 274:349-53.
11. Pan C, Perumalswami P. Pregnancy-related liver diseases. Clin Liver Dis 2011; 15:199-208.
12. Sibai BM, Caritis S, Hauth J. What we have learned about preeclampsia. Semin Perinatol 2003; 27:239-46.

MÓDULO VII
Procedimentos Invasivos no Hepatopata

COEDITORES:

Luciana Lofêgo Gonçalves

Álvaro Réa-Neto

CAPÍTULO 47

PARACENTESE

Antonio Ricardo Cardia F. Andrade

INDICAÇÕES

- Estudo diagnóstico do líquido ascítico para investigação etiológica da ascite.
- Avaliação da presença de peritonite bacteriana espontânea (PBE) em pacientes com suspeita da infecção (cirróticos com febre, dor abdominal e diarreia) ou em pacientes assintomáticos com alto risco de PBE em razão de hospitalização por encefalopatia, piora abrupta da ascite e sangramento digestivo.
- Ascite tensa com desconforto ventilatório.
- Ascite refratária ao uso de diuréticos, candidatos a tratamento com paracentese terapêutica associada à infusão intravenosa de albumina.

CONTRAINDICAÇÕES

Relativas

- Gravidez, visceromegalias, aderências intestinais, obstrução intestinal ou retenção urinária (realizar paracentese com cautela).
- Ascite loculada ou mínima (realizar paracentese guiada por ultrassonografia [US]).

Materiais

- Gorro.
- Luva estéril.
- Campos estéreis.
- Máscara.
- Capa.
- Solução degermante com clorexidina.
- Pacote de gaze estéril.
- Esparadrapo.
- Duas seringas de 20 mL.
- Uma seringa de 10 mL.
- Agulhas 30 × 7 mm e 13 × 4 mm.
- Cateter Jelco® 14 G.
- Lidocaína sem vasoconstritor 1 a 2%.
- Frascos para coleta de bioquímica, leucometria e microbiologia.
- Equipo de soro.
- Vasilhame para descarte do líquido ascítico.
- Albumina a 20% (se necessário).

CUIDADO PRÉ-PROCEDIMENTO

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

TÉCNICA

1. Posicionar o paciente em decúbito dorsal com inclinação da cabeceira até 30º, a critério clínico.
2. Determinar local de punção na linha média a 3 cm abaixo da cicatriz umbilical ou preferencialmente em quadrante lateral inferior esquerdo, no ponto de divisão do terço dis-

tal com os dois terços proximais de uma linha entre a cicatriz umbilical e a espinha ilíaca.

3. Realizar lavagem e antissepsia das mãos e antebraços com solução degermante de clorexidina.
4. Realizar paramentação com capa e luvas estéreis, gorro e máscara.
5. Efetuar antissepsia do local com clorexidina no raio e pelo menos 15 cm do local de punção com colocação de campos estéreis.
6. Montar sistema de drenagem com conexão do equipo com uma via ligada ao cateter Jelco®, uma via ligada à seringa (que fará pressão negativa no momento da punção) e uma via para drenagem do líquido ascítico no recipiente de descarte.
7. Realizar anestesia com lidocaína a 1 a 2% na epiderme com agulha 13 × 4 mm e com agulha 30 × 7 mm para planos profundos.
8. Realizar punção com cateter Jelco® acoplado a uma das vias do equipo com uma seringa de 20 mL acoplada à outra, de modo que a punção seja no local previamente determinado, sob aspiração e com sistema fechado até a saída de líquido ascítico.
9. Realizar punção a 45º ou pela técnica em Z (tracionando-se a pele em 2 cm caudalmente antes da inserção da agulha de punção até a saída de líquido pelo orifício de drenagem) visando a evitar refluxo do líquido ascítico pelo orifício de punção após o procedimento.
10. Realizar coleta do líquido ascítico para análise bioquímica, microbiológica e celular com posterior abertura da via do sistema de drenagem, caso necessite punção de alívio.
11. Retirar cateter Jelco® após a drenagem do líquido ascítico.

Complicações

- Dor abdominal e formação de hematoma de parede abdominal (risco baixo mesmo em paciente em uso de anticoagulantes e antiagregantes).
- Infecção de líquido ascítico (quebra de barreira), hemoperitônio (< 0,2%), laceração de alça intestinal (< 0,2%), disfunção circulatória pós-paracentese com piora de função renal (na ausência de infusão prévia de albumina na dose de 8 g/L drenado em casos selecionados).

CUIDADOS PÓS-PROCEDIMENTOS

- Realizar reposição de albumina 8 g/L nas seguintes situações: 1) paracentese terapêutica por ascite refratária; e 2) retirada de líquido ascítico em volume superior a 5 L.
- Considerar reposição de albumina 8 g/L nas seguintes situações: 1) presença de insuficiência renal, pré-renal ou hepatorrenal; e 2) presença de cirrose avançada Child-Pugh C.
- Realizar curativo compressivo.

Bibliografia

1. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, Kamath PS. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. Hepatology 2004; 40:484-8.
2. McGibbon A, Chen GI, Peltekian KM, van Zanten SV. An evidence-based manual for abdominal paracentesis. Dig Dis Sci 2007; 52;307–15.
3. Thomsen TW, Robert WS, White B, Setnik GS. Paracentesis. Videos in clinical medicine. N Engl J Med 2006; 355:e21.

CAPÍTULO 48

ACESSO VENOSO CENTRAL

Joaquim Agatângelo de Sousa
Leonardo Redig Lisboa de Azevedo

Inserção de um dispositivo apropriado de acesso vascular, cuja extremidade localiza-se na veia cava superior ou inferior, independentemente do local de punção.

INDICAÇÕES

- Monitoração hemodinâmica invasiva: pressão venosa central (PVC), artéria pulmonar.
- Nutrição parenteral total (NPT).
- Infusão de substâncias irritantes, hiperosmolares ou cáusticas.
- Implante de marca-passo transvenoso temporário.
- Terapia de substituição renal.
- Ausência de condições de acesso periférico (acesso venoso alternativo, quando o acesso periférico se torna indisponível por hipovolemia, flebite ou fleboesclerose associadas a acesso[s] periférico[s] prévio[s]).
- Infusão de quimioterápicos.

CONTRAINDICAÇÕES

- Discrasias sanguíneas graves: alterações de *International Normalized Ratio* (INR) no hepatopata não se correlacionam com risco de sangramento (ver Capítulo 25).
- Uso de anticoagulantes.
- Tumores cervicais e/ou torácicos com extensão intravascular para átrio direito.
- Infecção, queimadura ou ferida da pele no local da inserção do cateter venoso central.
- Plaquetopenia < 20.000.

MATERIAIS

- Cateter venoso central de lúmen único ou multilúmen incluído em *kit* de inserção ou cateter venoso central estéril.
- Fio-guia.
- Agulha para punção venosa de fino calibre (nº 18).
- Uma seringa de 10 mL e duas seringas de 20 mL.
- Bisturi.
- Dilatador.
- Fio de sutura.
- Agulha e seringa para infiltração da pele.
- Lidocaína a 2% sem vasoconstritor.
- Esparadrapo.
- Pacote de gaze estéril.
- 2 pares de luvas estéreis.
- Capa.
- Um pacote de compressa grande.
- Máscara.
- Gorro.
- Óculos.
- Campo cirúrgico.
- Solução antisséptica padronizada (clorexidina).
- Materiais para oxigênio suplementar (cateter, máscara, entre outros, conforme a necessidade).
- Oxímetro de pulso.
- Monitor cardíaco.
- Carro de parada disponível.

CUIDADO PRÉ-PROCEDIMENTO

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

TÉCNICA GERAL (SELDINGER MODIFICADA)

1. Assegurar um acesso venoso periférico, se possível.
2. Realizar monitoração cardíaca, oximetria de pulso e oxigênio, conforme apropriado.
3. Posicionar o paciente (ver o local específico a seguir).
4. Realizar antissepsia da pele com solução de clorexidina a 2% e colocação de campos cirúrgicos.
5. Vestir gorro e máscara.
6. Identificar os limites anatômicos.
7. Determinar o local de entrada da agulha e o ângulo e a profundidade da inserção.
8. Infiltrar a pele com anestésico local.
9. Avançar a agulha calibre 18 no ângulo e na direção específica para predeterminar a profundidade enquanto aplica a sucção na seringa (a entrada na veia será assinalada pelo rápido fluxo de sangue venoso para a seringa).
10. Remover a seringa da agulha e ocluir o centro da agulha com o polegar da mão que segura a agulha.
11. Avançar o fio-guia através da agulha. A resistência encontrada deve ser mínima. Muitos fios-guia são longos o bastante para alcançar o coração e causar extrassístoles. Deve-se monitorar o eletrocardiograma [ECG] atentamente durante a passagem do fio-guia.
12. Quando o fio-guia estiver no lugar, retirar a agulha do local da inserção sobre o fio, deixando o fio-guia no lugar.
13. Usar bisturi e dilatador para abrir a pele e dilatar o tecido subcutâneo.

14. Usando um movimento de rotação, avançar o cateter pelo fio-guia para a veia na profundidade predeterminada.
15. Remover o fio-guia, aspirar o sangue venoso pelo cateter para confirmar que a ponta do cateter esteja dentro do lúmen do vaso e, só então, conectar o equipo (se o cateter estiver corretamente posicionado, o sangue deve ser aspirado facilmente de todas as vias de um cateter multilúmen).
16. Fixar o cateter com o fio de sutura e aplicar curativo estéril.
17. Obter uma radiografia de tórax para confirmar a posição adequada do cateter na porção distal da veia cava superior.

TÉCNICA PARA ACESSO PELA VEIA JUGULAR INTERNA (VJI)

Observações: 1) menor risco de complicações graves e maior risco de infecção em comparação com veia subclávia; 2) via preferencial em pacientes graves; 3) VJI é superficial passível de compressão ou de abordagem cirúrgica na ocorrência de complicações relacionadas à sua punção; 4) a punção pode ser difícil em pacientes com pescoço curto e em obesos; 5) na hipovolemia, a VJI tende a colabar; 6) local muito móvel, fácil perda acidental do cateter.

1. Posicionar o paciente em 15° negativos (Trendelemburg).
2. Posicionar-se à cabeceira da cama, virando a cabeça do paciente para o lado oposto (ambas as veias jugulares internas, direita e esquerda, podem ser cateterizadas, entretanto o lado direito tem várias vantagens sobre o esquerdo – descritas a seguir).
3. Lembrar que os ramos medial (esternal) e lateral (clavicular) do músculo esternocleidomastóideo formam um triângulo com a base da clavícula.

4. Lembrar que a VJI se estende por dentro da bainha carotídea, pouco abaixo do ápice do triângulo formado pela bainha do esternocleidomastóideo e que a artéria carótida também se estende dentro da bainha carotídea justa medial e é profunda à veia jugular interna. A VJI corre lateralmente à artéria carótida.
5. Puncionar a pele no ápice do triângulo: a ponta da agulha é dirigida caudalmente em direção ao mamilo homolateral.
6. Quando a veia for puncionada, proceder como descrito para passagem do fio-guia e do cateter.

TÉCNICA PARA ACESSO PELA VEIA SUBCLÁVIA (VSC)

Observações: 1) anatomia fixa; 2) no estado de choque a veia subclávia não colaba; 3) menor perda acidental de cateter, curativo fixo e menor risco de infecção quando comparada à VJI; 4) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, maior risco de pneumotórax ou hemotórax; 5) deformidades torácicas dificultam o procedimento; 6) o local não é compressível, dificultando o controle de complicações.

1. Posicionar a cabeça do paciente em 15° negativos (Trendelemburg).
2. Posicionar-se ao lado da cama.
3. Virar a cabeça do paciente para o lado oposto ao que será puncionado.
4. Lembrar que ambas as subclávias, direita e esquerda, podem ser puncionadas.
5. Puncionar a pele na junção dos terços medial (interno) e médio da clavícula.
6. Avançar a agulha pouco abaixo da clavícula, paralelo ao plano frontal e direcionada para a fúrcula esternal.
7. Tomar devido cuidado para nunca permitir que a ponta da agulha mergulhe abaixo do plano

frontal, pelo aumento significativo do risco de pneumotórax.

8. Avançar a agulha à profundidade de 3 a 5 cm, dependendo do tamanho do paciente.
9. Quando a veia for encontrada, proceder como descrito para o fio-guia e o cateter.

TÉCNICA PARA ACESSO PELA VEIA FEMORAL

Observações: 1) fácil acesso, relativamente superficial; 2) baixo risco de complicações; 3) local é facilmente compressível; 4) permite passagem de cateteres calibrosos; 5) apresenta maior risco de complicações infecciosas; 6) necessidade de cateteres longos para atingir a circulação central.

1. Posicionar o paciente em posição supina, com as pernas levemente abduzidas.
2. Posicionar-se ao lado da cama.
3. Escolher indistintamente uma das veias femorais direita ou esquerda.
4. Apalpar a espinha ilíaca superior e a protuberância do púbis (estes limites anatômicos delineiam o curso do ligamento inguinal. O compartimento abdominal estende-se cefalicamente ao ligamento inguinal e à perna caudal. Não tentar o acesso venoso cefálico ao ligamento inguinal).
5. Considerar que a artéria femoral passa diretamente abaixo do ligamento inguinal. Ela deve ser identificada pela palpação do pulso e determinada pelo curso.
6. Considerar que a veia femoral se estende cerca de 1 cm medial e paralelamente à artéria femoral.
7. Puncionar a pele 1 a 2 cm abaixo do ligamento inguinal.
8. Avançar a agulha até o sangue venoso ser aspirado livremente.

9. Quando a veia for puncionada, proceder como descrito para o fio-guia e colocação do cateter.

Complicações: mau posicionamento (4%), punção arterial (5%), hematoma local (1%), pneumotórax (1%), hemotórax (1%), infecção (5 a 10 episódios por 1.000 cateteres/dia), outros: quilotórax, tromboflebite, embolia do cateter e do fio-guia, embolia gasosa, arritmias cardíacas, lesão cardíaca pelo cateter, parada cardiorrespiratória em assistolia e lesão do tecido subcutâneo local, nervo, artéria ou veia.

Observações: 1) nos acessos pela VJI e VSC, sempre que possível dar preferência ao lado direito, pois a cúpula pleural é mais baixa, e o ducto torácico desemboca na VSC esquerda; 2) o trajeto do átrio direito é mais retilíneo, facilitando o posicionamento do cateter no local adequado; 3) se um grande cateter é inadvertidamente colocado em uma artéria, deve-se deixar como está e aguardar a presença de um especialista; 4) em pacientes com contraindicações relativas e/ou alterações anatômicas, pode-se optar por punção guiada por ultrassonografia com menor risco de complicações realizada por profissional habilitado.

TÉCNICA DE ACESSO VENOSO GUIADO POR ULTRASSONOGRAFIA À BEIRA DO LEITO

Observações: a utilização da ultrassonografia proporciona maior segurança para o procedimento de punção venosa central. Pode ser usada também para cateterização arterial (PAM), acesso venoso periférico e passagem de cateter venoso central de inserção periférica (PICC). Requer operador(es) treinado(s) e habilitado(s) com o procedimento. Recomenda-se empre-

go de transdutor linear 5 a 10 MHz (alta resolução) (vasos aparecem como imagens anecoicas em preto por transmissão completa das ondas de ultrassom). A ultrassonografia pode também ser usada ainda para avaliar presença de complicações (hematomas, acometimento pleuro pulmonar) após o procedimento.

1. Proceder com as etapas 1 a 6 da técnica geral (Seldinger modificada), descrita anteriormente.
2. Aplicar gel estéril em torno do transdutor e sobre a superfície da capa que terá contato com a pele do paciente e realizar proteção do transdutor ultrassonográfico com capa estéril.
3. Orientar transversalmente ou longitudinalmente o transdutor em relação aos vasos.
4. Testar presença de sinal de compressibilidade do sistema venoso para diferenciar veia de artéria (alternativamente, realizar manobra de Valsalva ou compressão hepática para verificar refluxo hepatojugular).
5. Centralizar a veia na tela do ultrassom no ponto mais lateral da carótida (orientação transversal) ou obter uma visão longitudinal do vaso.
6. Após anestesia local, posicionar agulha no meio e o mais próximo do transdutor, progredindo com seringa sob pressão negativa (ângulo de punção mais obtuso que a técnica convencional).
7. Verificar posição da agulha de acordo com sua movimentação e sua distância da pele em relação ao vaso (no corte longitudinal o ângulo de punção deve ser mais agudo, permitindo visualizar o ponto de penetração na veia).
8. Puncionar a veia e retirar o transdutor para inserção do fio-guia.
9. Prosseguir com etapas 11 a 18 da técnica geral (Seldinger modificada) descrita anteriormente.

CUIDADOS PÓS-PROCEDIMENTO

- Solicitar controle radiológico nos acessos centrais VJI e VSC.
- Liberar uso da via apenas após confirmação do adequado posicionamento do cateter.
- Reavaliar diariamente a necessidade de manutenção do CVC.

PUNÇÃO DE CATETER VENOSO CENTRAL DE INSERÇÃO PERIFÉRICA (PICC)

Observações: consiste em um dispositivo intravenoso inserido através de uma veia periférica (basílica, cefálica ou braquial), preferencialmente no membro superior direito, progredindo até o terço médio da veia cava superior, adquirindo características de um acesso central. Com a PICC, o paciente tem menor risco de infecções e complicações quando comparado com o CVC. Segundo resolução do COFEN n. 258/2001, é lícito ao enfermeiro qualificado a realização do procedimento de passagem do PICC.

Indicações

- Necessidade de acesso venoso por tempo superior a 7 dias.
- Administração de soluções hiperosmolares, irritantes, NPT, quimioterápicos, hemoderivados.
- Ausência de condições de acesso periférico.

Técnica para acesso de PICC

- Avaliar condição clínica do paciente e indicação do procedimento.
- Informar e obter termo de consentimento.
- Posicionar paciente em decúbito dorsal com membro selecionado garroteado em ângulo de 90º relativo ao tórax.
- Assepsia e antissepsia do operador e paciente.

- Visualizar vasos com ultrassonografia e mensurar distância de introdução do cateter a partir do local de venopunção até o 3º espaço intercostal (passando pela articulação escapuloumeral).
- Lubrificar o cateter com SF 0,9% e cortá-lo, se for necessário.
- Preparar o probe com guia adequado e agulha.
- Realizar punção venosa, introduzindo guia.
- Liberar o garrote e retirar agulha.
- Proceder com anestesia local.
- Aplicar introdutor e dilatador.
- Retirar fio-guia e introdutor.
- Manter dilatador e introduzir cateter com auxílio de pinça.
- Remover dilatador e estilete metálico do cateter.
- Testar fluxo e refluxo com soro fisiológico a 0,9%.
- Fixar o cateter e realizar curativo local.

Bibliografia

1. Mendes C. Punção venosa e arterial guiadas por ultrassonografia. In: ECOTIN – ecografia em terapia intensiva. AMIB. p.140-52.
2. Ryszkiewicz RL, Marik PE. Bedside ultrasonography in the critical care. In: Parrilo JE, Dellinger RP. Critical care medicine: principles of diagnosis and management in the adult. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, 2014. p.1786-99.
3. Taylor RW, Palagiri AV. Central venous catheterization. Crit Care Med 2007; 35:1390-6.

CAPÍTULO 49

TORACOCENTESE

Magno César Amaral de Souza Junior
Carlos Eduardo Cerqueira Rolim

Procedimento para retirada de líquido acumulado no espaço pleural de um hemitórax, por meio de uma agulha ou pequeno cateter, com objetivo diagnóstico e/ou terapêutico. A realização desse procedimento guiado por ultrassonografia (US) é fortemente recomendada em razão da redução na taxa de complicações (pneumotórax e laceração de órgãos sólidos), principalmente em derrames pleurais pequenos e loculados.

INDICAÇÕES

- Avaliação diagnóstica de coleções no espaço pleural.
- Aliviar sintomas de dispneia em pacientes com derrame pleural volumoso.
- Melhorar a oxigenação ou a mecânica ventilatória em pacientes sob ventilação mecânica principalmente quando o derrame pleural estimado é maior que 500 mL sem resposta satisfatória a estratégia de recrutamento.

CONTRAINDICAÇÕES

- Toracocentese de alívio: considerar risco-benefício do procedimento.
- Toracocentese diagnóstica:
  - Plaquetas abaixo de 25.000 mm³.
  - Tempo de protrombina (TP) ≤ 50%; lembrar que o TP e o *International Normalized Ratio* (INR) não se correlacionam com risco de sangramento associado a procedimentos invasivos no cirrótico (ver Capítulo 25). Plaquetopenia pode se correlacionar, por outro lado, com risco de sangramento. A decisão acerca da correção da coagulopatia deve ser individualizada. Métodos mais precisos (p.ex., tromboelastografia) de estimar risco de sangramento podem ser considerados quando disponíveis.
  - Presença de lesões de pele em locais de punção (herpes-zóster ou celulite local).

MATERIAIS

- Gorro.
- Máscara.
- Luvas estéreis.
- Pacote de gaze.
- Solução antisséptica, preferencialmente clorexidina a 2%.
- Campos estéreis.
- Lidocaína a 2% sem vasoconstritor.
- Cateteres agulhados calibre 21 são suficientes para punção diagnóstica. Considerar cateteres calibre 14 ou 16 para punções de alívio.
- Seringas de 10 e 20 mL.
- Cateter agulhado calibres 14 ou 16.
- Equipo macrogotas para soro.
- Frascos comuns.
- Esparadrapo.
- Capa de proteção de probe de ultrassom (quando necessário).
- Gel estéril (quando necessário).

CUIDADO PRÉ-PROCEDIMENTO

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

TÉCNICA

1. Posicionar o paciente: quando possível, sentar o paciente no leito, solicitar que apoie a cabeça e os braços sobre uma mesa com travesseiro, com o braço ipsilateral à punção de encontro ao ombro contralateral. Caso o paciente necessite permanecer deitado, posicionar o braço ipsilateral à punção em posição superior com as mãos por baixo da cabeça.
2. Fazer antissepsia e colocação dos campos estéreis.
3. Na posição deitada, considerar a punção dentro do triângulo de segurança (limitado anteriormente pela borda lateral do peitoral maior, lateralmente pelo latíssimo do dorsal, inferiormente por uma linha correspondente ao quinto espaço intercostal e superiormente pala base da axila). Nessa localização, é minimizado o risco de punção da artéria intercostal colateral, que tende a se centralizar posteriormente. Quando se opta pela posição sentada, a punção posterior deve ser realizada a 9 a 10 cm da coluna. O exame físico e/ou a ultrassonografia ajudam a identificar o melhor local para punção, minimizando o risco de punção em órgãos sólidos e de pneumotórax.
4. Infiltrar, com anestésico local, a região com agulha fina.
5. Puncionar com cateter próximo à borda superior do arco costal escolhido.
6. Aspirar amostras de líquido pleural para análise.
7. Conectar ao equipo macrogotas com atenção para não entrar ar para o espaço pleural.
8. Após a coleta de líquido pleural ou drenagem (não retirar mais de 1,5 a 2 L), pressionar o local de punção e retirar o cateter.
9. Realizar curativo local simples.

Complicações

- Pneumotórax (1,3 a 26%).
- Punção de vasos intercostais.
- Dor pleurítica.
- Tosse.
- Reflexo vasovagal.
- Infecção local.
- Síndrome de angústia respiratória após reexpansão pulmonar (0,2 a 0,5%), com mortalidade estimada em 20%, associada principalmente com a negativação da pressão pleural > – 20 cm H_2O. Na ausência de monitoração da pressão pleural, considerar limitar a velocidade de drenagem e/ou a quantidade (< 1,5 a 2 L).
- Lacerações hepática e esplênica.
- Disseminação tumoral pelo trajeto da agulha.

CUIDADOS PÓS-PROCEDIMENTO

- Considerar a necessidade de radiografia de tórax (aconselhável em pacientes sob ventilação mecânica e em sintomáticos em ventilação espontânea). A ultrassonografia pode ser uma alternativa com maior acurácia que a radiografia de tórax para identificar a expansão pulmonar e o pneumotórax residual.
- Monitorar sinais de pneumotórax hipertensivo.
- Solicitar dosagens de rotina no líquido e no sangue: proteínas totais e frações, desidrogenase láctica (DHL), glicose e no líquido pleural: colesterol total, contagem total de células com diferencial e citologia.

A avaliação básica da bioquímica de líquidos contempla estratégias para diferenciar exsudato de transudato. Recomenda-se, para definição de exsudato, o emprego dos critérios de Light (pelo menos 1 dos seguintes: relação proteína pleural/proteína sérica> 0,5; lactato desidrogenase (LDH) pleural é maior que 2/3 do limite superior da normalidade, ou a relação

LDH pleural/LDH sérico é maior do que 0,6). A relação colesterol pleural/sérico > 0,3 também tem alta sensibilidade e especificidade. A celularidade com diferencial contribui para a compreensão da característica do exsudato e para avaliação da presença de empiema bacteriano espontâneo. O pH do líquido pleural quando inferior a 7,2 sugere com elevado poder de predição um derrame pleural complicado.

A critério clínico, solicitar adenosina deaminase e lisozima na suspeita de tuberculose; amilase na suspeita de pancreatite, rupturas esofágica ou malignidade; marcadores imunológicos e oncológicos na suspeita de doença autoimune ou de malignidade, análise do Gram e Ziel-Nielsen na suspeita de processo infeccioso.

Bibliografia

1. Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, Smetana GW. Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2010; 170(4):332-9.

2. Havelock T, Teoh R, Laws D, Gleeson F. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax 2010; 65 Suppl 2:ii61-76.

3. Mongardon N, Tremey B, Marty J. Thoracentesis and chest tube management in critical care medicine: a multicenter survey of current practices. Chest 2010; 138:1524-5.

4. Sachdeva A, Shepherd RW, Lee HJ. Thoracentesis and thoracic ultrasound: state of the art in 2013. Clin Chest Med 2013; 34(1):1-9.

5. Wilcox ME, Chong CA, Stanbrook MB, Tricco AC, Wong C, Straus SE. Does this patient have an exudative pleural effusion? The Rational Clinical Examination systematic review. Jama 2014; 311(23):2422-31.

CAPÍTULO 50

COLOCAÇÃO DE BALÃO DE SENGSTAKEN-BLAKEMORE

Ana Paula da Hora
Jamile Silva de Carvalho

INDICAÇÕES

- Impossibilidade de controle inicial do choque hipovolêmico associado a sangramento varicoso a despeito da reposição volêmica adequada, até que seja possível a realização de tratamento endoscópico.
- Falência do tratamento farmacológico e/ou endoscópico no controle do sangramento varicoso, como ponte para transplante ou colocação de *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular (TIPS).
- Impossibilidade de uso de prótese esofágica removível autoexpansiva para controle de sangramento varicoso.

CONTRAINDICAÇÕES

- Sangramento suspeito ou comprovado proveniente de outro local que não varizes esofagogástricas (GOV 1 e 2) e de fundo gástrico (IGV 1).

Materiais

- Balão de Sengstaken-Blakemore (BSB) nº 16 ou 18.
- Três pinças de Kelly para clampeamento.
- Manômetro adaptado para checar a pressão da insuflação do balão.
- Seringa de 60 mL.
- Dois pares de luvas estéreis.
- Lidocaína gel.
- Pacote de gaze.
- Esparadrapo.
- Equipamento de proteção individual (EPI): óculos, gorro, máscara e avental.

CUIDADOS PRÉ-PROCEDIMENTO

- Realizar sempre que possível intubação orotraqueal precedida por sedação e ventilação mecânica para proteção de vias aéreas e adequada sedoanalgesia.

TÉCNICA

- Posicionar o paciente em decúbito lateral esquerdo ou dorsal.
- Testar a insuflação do balão previamente à sua introdução e lubrificá-lo generosamente com lidocaína gel.
- Introduzir a sonda pela narina (ou cavidade oral, se a primeira estiver impossibilitada) até que se visualize o balão na orofaringe. Progredir o balão por aproximadamente 45 cm.
- Testar a localização da sonda no estômago por radioscopia ou ausculta do borborigmo gástrico com estetoscópio depois da insuflação de ar.
- Injetar de 200 a 250 mL de ar no balão gástrico e clampear a sonda de insuflação com pinça de Kelly para bloquear a saída de ar.
- Tracionar o tubo pela narina até encontrar resistência, visando a localização no cárdia ou na transição gastroesofágica.

- Insuflar o balão esofágico até a manutenção de pressão entre 30 e 40 mmHg com o intuito de garantir adequada hemostasia e de reduzir o risco de necrose esofágica e migração do BSB com consequente oclusão das vias aéreas.
- Fixar cuidadosamente o balão com fita esparadrapo sobre a narina. Avaliar o uso alternativo de fixadores com material plástico ou com esponja ou uso de capacete.

Complicações

Broncoaspiração do conteúdo gástrico, infecção de trato respiratório, deslocamento do balão, perfuração e/ou laceração esofágica e necrose de asa de nariz.

Observações: as complicações são frequentes com o uso prolongado do balão por mais de 24 horas. O número de complicações com o uso de balão está relacionado à habilidade e à experiência do serviço no seu manuseio. Complicações graves ocorrem em cerca de 14% dos pacientes, sendo a ruptura esofágica a mais grave. Atualmente, estudos sugerem que o uso de próteses esofágicas metálicas autoexpansívas podem ser uma opção mais eficaz e segura.

CUIDADOS PÓS-PROCEDIMENTO

- Sedoanalgesia sob demanda.
- Mobilizar frequentemente a sonda no local de apoio na narina a fim de evitar isquemia local.
- Monitorar a pressão no balão esofágico a cada 4 horas.
- Manter sonda nasogástrica em aspiração contínua e orofaringe com aspiração intermitente.
- Desinsuflar o balão esofágico o mais precocemente possível nas primeiras 24 horas e, na ausência de sangramento, retirar o BSB.

Bibliografia

1. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA. Variceal Bleeding: Consensus Metting Report from the Brazilian Society of Hepatology. Arq Gastroenterol 2010; 47:202-17.

2. De Franchis R. Revising Consensus in Portal Hipertension: Report of the Baveno V Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hipertension. J Hepatology 2010; 30:1-7.

3. De Franchis R. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatology 2015; 63(3):743-52.

CAPÍTULO 51

ESCLEROTERAPIA, LIGADURA ELÁSTICA DE VARIZES DE ESÔFAGO E INJEÇÃO DE CIANOACRILATO

Daniel Barreto Lira Cavalcante
Júlia Campos Simões Cabral
Durval Gonçalves Rosa Neto

ESCLEROTERAPIA

Indicações

- Obliteração endoscópica de varizes de esôfago (VE) em pacientes com sangramento ativo ou recente na indisponibilidade ou impossibilidade técnica de ligadura elástica de varizes de esôfago (LEVE).
- Profilaxia secundária de sangramento varicoso na indisponibilidade ou impossibilidade técnica de LEVE.

Contraindicações

- Emprego de escleroterapia em profilaxia primária de sangramento deve ser desaconselhado pela sua associação com aumento de mortalidade.

Materiais

- Um cateter injetor com agulha 23 ou 25 gauge.
- Três a seis ampolas de oleato de etanolamina a 5%.
- Uma ampola de 20 mL de glicose a 50%.
- Uma a duas seringas de 10 mL, duas agulhas 1,2 × 25 mm.
- Dois pares de luvas de procedimento.
- Lidocaína gel a 2%.
- Medicamentos e materiais para sedoanalgesia.
- Videoendoscópio.

Cuidado pré-procedimento

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Técnica

- Posicionar o paciente em decúbito lateral esquerdo.
- Realizar sedação com uso de agentes de preferência do serviço. Atentar para interação medicamentosa de propofol com terlipressina.
- Avaliar e identificar o local de sangramento.
- Na presença de sangramento varicoso elegível para escleroterapia, preparar solução de agente esclerosante (etanolamina a 2,5% – diluir 3 ampolas de 2 mL em 4 mL de glicose a 50% ou soro fisiológico).
- Preencher o cateter de injeção com a solução esclerosante e introduzi-lo pelo canal de trabalho do endoscópio.
- Introduzir o cateter de injeção devidamente preenchido pela solução esclerosante pelo canal de trabalho do endoscópio.
- Expor a agulha do cateter imediatamente antes da punção do cordão varicoso e realizar injeção preferencialmente intravasal da solução esclerosante distalmente ao ponto de sangramento,

recomendando-se volume de 1,5 a 5 mL da solução por punção até o volume total de 20 mL por sessão de escleroterapia.
- Retrair a agulha e recolher o cateter para dentro do canal de trabalho, introduzindo o aparelho para a câmara gástrica até verificação de interrupção de qualquer sangramento residual atribuído à punção do cordão varicoso.
- Retirar o aparelho após a confirmação de hemostasia endoscópica.

Efeitos adversos comuns

Febre e ou dor retroesternal ou disfagia (25 a 50%), bacteremia (35 a 50%), úlcera esofágica (90%), sangramento por úlcera (20%), estenose esofágica (2 a 10%) e derrame pleural (5%).

Efeitos adversos incomuns

Perfuração esofágica, mediastinite, derrame pleural, fístula esofágica, dismotilidade gástrica e esofágica, pneumonia, sepse (peritonite bacteriana espontânea – PBE) e trombose de veia porta. O procedimento de escleroterapia apresenta mortalidade de 2 a 3%.

Cuidados pós-procedimento

- Analgesia sob demanda.
- Dieta líquida ou pastosa na presença de disfagia nas primeiras 48 horas.
- Orientação quanto aos possíveis efeitos adversos, particularmente sangramento digestivo nos primeiros dias após o procedimento, o que requer reavaliação endoscópica.
- Avaliação do risco ou benefício do uso de inibidores de bomba de prótons por cerca de 10 dias (diminui o tamanho das úlceras pós-procedimento, sem reduzir, entretanto, o risco de sangramento).
- Programação de novas sessões de obliteração endoscópica das varizes em intervalos de 15 a 30 dias, até a erradicação.

LIGADURA ELÁSTICA DE VARIZES ESOFÁGICAS

Indicações

- Obliteração endoscópica de VE e varizes gástricas GOV 1 em pacientes com sangramento ativo ou recente ou em profilaxia secundária de sangramento varicoso.
- Profilaxia primária de sangramento varicoso em pacientes selecionados com varizes de médio e grosso calibres (alternativa ao uso de betabloqueadores não seletivos).

Materiais

- Dois pares de luvas de procedimento.
- Lidocaína gel a 2%.
- Medicamentos e materiais para sedoanalgesia.
- Videoendoscópio (verificar a presença de sucção adequada pelo canal de aspiração)
- *Kit* de ligadura elástica.

Cuidado pré-procedimento

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Técnica

- Posicionar o paciente em decúbito lateral esquerdo.
- Realizar sedação com uso de agentes de preferência do serviço. Atentar para a interação medicamentosa de propofol com terlipressina.
- Avaliar e identificar local de sangramento.
- Retirar o aparelho para montagem do *kit* de ligadura, conforme orientação de cada fabricante.
- Reintroduzir o aparelho com o *kit* montado.
- Identificar os cordões varicosos para aplicação das bandas elásticas, iniciando-se pela região distal da variz na qual se originou o sangramento.
- Retirar o aparelho após a confirmação de hemostasia endoscópica.

Observação: Durante a aspiração do cordão varicoso, aguardar sucção da variz até completo preenchimento da imagem no monitor para garantir adequada ligadura, minimizando risco de queda precoce da banda elástica.

Efeitos adversos da ligadura elástica

Dor retroesternal e disfagia transitórios (bastante frequentes), sangramento por queda precoce de banda elástica (nas primeiras 72 horas [8%]), sangramento por queda da escara pós-ligadura elástica (em torno do 7º dia [8%]), estenose esofágica (2%), peritonite bacteriana espontânea (2%), pneumonia e/ou derrame pleural (2%). O procedimento de ligadura elástica apresenta mortalidade de 0,7%.

Cuidados pós-procedimento

- Analgesia sob demanda.
- Dieta líquida ou pastosa na presença de disfagia nas primeiras 48 horas.
- Orientação quanto aos possíveis efeitos adversos, particularmente sangramento digestivo nos primeiros dias após o procedimento, requerendo reavaliação endoscópica.
- Programação de novas sessões de obliteração endoscópica das varizes em intervalos de 15 a 30 dias até a erradicação.

INJEÇÃO DE CIANOACRILATO

Indicações

Obliteração endoscópica de varizes gástricas GOV 2, IGV1, IGV2 e varizes ectópicas em pacientes com sangramento ativo ou recente ou em profilaxia secundária a sangramento varicoso.

Materiais

- 1 cateter injetor com agulha 23 ou 25 gauge.
- Duas a quatro ampolas de cianoacrilato.

- 1 ampola de lipiodol de 10 mL.
- 1 ampola de 20 mL de água destilada.
- 2 a 4 seringas de 3 mL e duas agulhas 1,2 × 25 mm.
- 2 pares de luvas de procedimento.
- Lidocaína gel a 2%.
- Medicamentos e materiais para sedoanalgesia.
- Videoendoscópio.

Cuidado pré-procedimento

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Técnica

1. Posicionar o paciente em decúbito lateral esquerdo.
2. Introduzir o aparelho e identificar o local de sangramento.
3. Retirar aparelho.
4. Aspirar lipiodol para proteção do canal de trabalho do endoscópico.
5. Reintroduzir o aparelho.
6. Introduzir o cateter de injeção devidamente preenchido com lipiodol.
7. Separar uma seringa com lipiodol, duas com água destilada e duas com 0,8 mL de lipiodol cada (estas últimas para diluição com cianoacrilato).
8. Diluir 0,5 mL de cianoacrilato em 0,8 mL de lipiodol imediatamente antes da punção (tempo máximo 20 segundos) para evitar polimerização da solução na seringa.
9. Puncionar a variz próximo ao ponto de sangramento. Injetar 1 mL da solução de cianoacrilato e rápido *flush* de água destilada para empurrar a solução de cianoacrilato remanescente ao longo do cateter. Utilizar 1 mL da solução por punção para minimizar risco de embolia.

10. Manter a injeção da água destilada enquanto a agulha é removida do cordão varicoso.
11. Repetir injeções intravasais com alíquotas adicionais de 1 mL por punção até que o cordão varicoso exiba textura firme ao toque do cateter (com a agulha retraída) incluindo as tributárias das veias gástricas
12. Retrair a agulha e retirar o aparelho ainda com o cateter exposto na ponta para evitar dano ao canal de trabalho.

Efeitos adversos (relatos de caso)

Embolia cerebral ou cardíaca; trombose da veia porta, esplênica ou renal; embolia arterial esplênica; fixação da agulha injetora na variz; fístulas; úlceras hemorrágicas; bacteremia ou sepse.

Cuidados pós-procedimento

- Analgesia sob demanda.
- Orientação quanto a possíveis efeitos adversos particularmente sinais e sintomas de embolia pulmonar e sangramento digestivo nos primeiros dias após o procedimento requerendo reavaliação endoscópica.
- Considerar endoscopia *second look* após 4 dias para verificar necessidade de nova sessão de obliteração das varizes. Seguimento endoscópico em 3 a 6 meses com tratamento adicional, se necessário.

Bibliografia

1. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. Report of Baveno VI workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015; 63:743-52.

2. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA; Pannel of the 1st Brazilian Consensus of Variceal Bleeding, Brazilian Society of Hepatology. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. Arq Gastroenterol 2010; 47:202-15.

3. Cárdenas A, Baiges A, Hernandez-Gea V, Garcia--Pagan JC. Endoscopic hemostasis in acute esophageal variceal bleeding. Gastroenterol Clin N Am 2014; 43:795–806.

4. Seewald S, Ang TL, Imazu H, Naga M, Omar S, Groth S et al. A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrilate injection for the treatment of gastric fundal varices (with videos). Gastrointest Endosc 2008; 68:447-54.

CAPÍTULO 52

SHUNT INTRA-HEPÁTICO PORTOSSISTÊMICO TRANSJUGULAR (TIPS)

Fabrício Mascarenhas

Francisco Cesar Carnevale

INDICAÇÕES

- Falência do controle do sangramento varicoso com tratamento endoscópico e farmacológico.
- Ascite refratária.
- Considerar na abordagem inicial do cirrótico com sangramento varicoso com alto risco de recidiva hemorrágica (classificações Child-Pugh C 10-13 ou B [ver Anexo I]) com sangramento ativo no momento da realização de endoscopia digestiva associado aos tratamentos farmacológico e endoscópico.
- Considerar no hidrotórax refratário.
- Considerar na síndrome de Budd-Chiari (casos selecionados).

CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas

Encefalopatia hepática persistente ou episódica recorrente, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar, obstrução das vias biliares, infecção não controlada, hepatocarcinoma envolvendo as veias hepáticas.

Relativas

Trombose de veia porta, cistos hepáticos múltiplos, insuficiência hepática grave (Child-Pugh > 12).

MATERIAIS

- *Kit* RUPS100® para acesso hepático.
- Cateter *pigtail* 5F com marcas centimetradas.
- Introdutor 5F.
- 200 mL de contraste iodado.
- *Kit* para medida de pressão.
- Cateter cobra 2 5F.
- Molas fibradas 0,035" para embolização.
- Fio-guia hidrofílico 0,035" 260 cm.
- Balão para angioplastia 8 × 40 mm.
- Fio-guia rígido 0,035" 260 cm.
- Endoprótese preferencialmente recoberta.

CUIDADOS PRÉ-PROCEDIMENTO

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.
- Anestesia geral na sala de intervenção.

TÉCNICA

- Efetuar punção de veia jugular interna direita.
- Realizar passagem do introdutor longo 10F (do *kit* RUPS®).
- Realizar cateterismo seletivo da veia hepática (normalmente à direita) com medida de pressão.
- Efetuar punção de artéria femoral para avaliar permeabilidade e anatomia do sistema portal por meio de portografia indireta (arteriografia

mesentérica ou esplênica com o objetivo de identificar a anatomia da veia porta, principalmente nos casos em que não houver estudo por imagem da anatomia portal por tomografia ou ressonância).

- Proceder, através do acesso transjugular com os materiais do *kit* RUPS100®, com a realização de punção trans-hepática sob visão radioscópica, efetuando comunicação da veia hepática com a veia porta.
- Cateterizar a veia porta e realizar portografia direta para avaliação anatômica do sistema venoso portal e das varizes gastroesofágicas.
- Mensurar o trajeto trans-hepático entre a veia porta e a transição entre as veias hepáticas e a cava.
- Proceder com a dilatação do pertuito trans-hepático com balão de 8 mm de diâmetro e implante de endoprótese comunicando a veia porta com a circulação sistêmica.
- Realizar angioplastia calibrada com balão (normalmente 8 mm de diâmetro) do trajeto confeccionado pelo *stent* recoberto com o objetivo final de manter o gradiente pressórico portossistêmico menor que 12 mmHg.
- Avaliar a necessidade de embolização das varizes gastroesofágicas com molas fibradas ou cola.

EFEITOS ADVERSOS

Maiores

Hemobilia (2%), posicionamento inadequado do *stent* (1%), perfuração de vesícula biliar (1%), lesão de artéria hepática (1%), hemoperitônio (0,5%), infarto hepático (0,5%), óbito (1%).

Menores

Encefalopatia controlada farmacologicamente (15 a 25%), hematoma no local da punção

(2%), febre (2%), insuficiência renal induzida por contraste (2%), edema agudo de pulmão transitório (1%).

CUIDADOS PÓS-PROCEDIMENTO

- Realizar pós-operatório em UTI por 24 a 48 horas com exames laboratoriais seriados, monitoração cardiorrespiratória e neurológica para prevenção e tratamento de complicações relacionadas ao TIPS.

Bibliografia

1. Gaba RC, Khiatani V, Knuttinen MG, Omene BO, Carrillo TC, Bui JT et al. Comprehensive review of TIPS technical complications and how to avoid. AJR Am J Roentgenol 2011; 196(3):675-85.

2. Pomier-Layrargues G, Bouchard L, Lafortune M, Bissonnette J, Guerette D, Perreault P. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal hypertension: current status. Int J Hepatology 2012; 2012:167868.

CAPÍTULO 53

INSERÇÃO DE CATETER DE PRESSÃO INTRACRANIANA

Fabio Guimarães de Miranda
Pedro Kurtz

O edema cerebral e a hipertensão intracraniana (HIC) são considerados as complicações mais graves da insuficiência hepática aguda grave (IHAG) (ver Capítulo 36). Os mecanismos fisiopatológicos que estão ligados ao desenvolvimento do edema cerebral e de HIC não são totalmente compreendidos. As causas são provavelmente multifatoriais, envolvendo alterações osmóticas e hiperemia cerebral por perda da autorregulação, além de mecanismos inflamatórios ainda pouco estudados. O desenvolvimento do edema cerebral e de HIC dependem do grau de encefalopatia hepática. Em pacientes com encefalopatia graus I e II (ver Anexos IX e X) essas complicações são infrequentes. Entre pacientes com encefalopatia grau III, cerca de 1/3 apresenta sinais de edema cerebral, enquanto, no grupo de pacientes comatosos (grau IV), até 75% desenvolvem edema cerebral e HIC. Pacientes com encefalopatia grau

III ou IV necessitam de intubação orotraqueal e ventilação mecânica, além de sedação e analgesia. Além da monitoração sistêmica, a avaliação neurológica é essencial para detectar HIC e prevenir lesão neurológica secundária.

Nesse contexto, o exame físico frequente, incluindo o diâmetro, a reatividade pupilar e a avaliação de posturas anormais são importantes. No entanto, o uso de sedação venosa contínua e a presença de alterações da consciência associadas à falência hepática tornam o exame neurológico bastante limitado. Achados clínicos característicos de HIC, como bradicardia, hipertensão e arritmia respiratória, podem estar presentes, mas são usualmente achados tardios. Com isso, além de medidas gerais para evitar HIC, como o posicionamento neutro da cabeça, elevação da cabeceira da cama a 30° e sedação e analgesia adequadas, a monitoração da pressão intracraniana (PIC) deve ser considerada.

O edema cerebral e a HIC associados à IHAG podem levar a isquemia, hipóxia e herniação cerebral. Esse mecanismo é uma das principais causas de morte na falência hepática aguda. O único tratamento definitivo é o transplante hepático. Apesar de a HIC refratária ser uma contraindicação ao transplante, o manejo clínico da PIC e a otimização da pressão de perfusão cerebral (PPC) podem limitar o grau de lesão cerebral secundária.

A monitoração da PIC em pacientes com encefalopatia de grau avançado é utilizada em aproximadamente metade dos centros de transplante hepático nos Estados Unidos. As limitações para seu emprego mais disseminado são a escassez de evidências de benefício clínico e potenciais complicações, como infecção e sangramento. Observa-se incidência de sangramento menor com cateteres de PIC epidural em relação aos intraparenquimatosos e intraventriculares. No entanto, a

confiabilidade da monitoração da PIC no espaço epidural é menor em relação aos outros dois métodos. O emprego de cateteres intraparenquimatosos de menor calibre e a correção mais agressiva dos distúrbios de coagulação, com uso de fator VII ativado, por exemplo, podem minimizar a incidência de sangramento cerebral.

INDICAÇÕES

- IHAG com encefalopatia graus III e IV na suspeita de HIC.
- Presença de sinais clínicos de HIC, como alterações pupilares e/ou posturas anormais.

CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS (TABELA 1)

- Coagulopatia com alto risco de hemorragia cerebral.
- Fraturas de crânio que impossibilitem fixação do cateter de PIC.

Tabela 1 Contraindicações relativas à inserção de cateter de PIC e abordagem de correção pré-procedimento

Condição	Tratamento
Coagulopatia com TTPa (R) > 1,5 ou TP (INR) > 1,5	Vitamina K 10 mg, IV Plasma fresco congelado IV (20 mL/kg) Considerar a administração de fator VIIa recombinante IV (40 mcg/kg)
Plaquetas < 100.000 mm^3	Concentrado de plaquetas (1 u/kg de peso)
Fibrinogênio < 100 mg/dL	Crioprecipitado (1 u/kg de peso)

TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; TP: tempo de protrombina; INR: *International Normalized Ratio*; IV: intravenoso.

MATERIAIS

- Campos, luvas e capotes estéreis.
- Anestésico local e solução para antissepsia.
- Monitor de pressão intracraniana.
- Cateter de pressão intracraniana.
- *Kit* cirúrgico de acesso craniano com broca de perfuração.
- *Bolt* metálico para fixação do cateter intraparenquimatoso.

TÉCNICA

- Inserção de cateter de PIC intraparenquimatoso através de *bolt* e sistema Camino – Integra®

Observação: o procedimento pode ser feito a beira do leito na UTI ou no centro cirúrgico.

1. Posicionar o paciente com a cabeceira elevada entre 30 e 45°.
2. Realizar incisão na pele e no couro cabeludo após a adequada antissepsia, posicionamento de campos estéreis e anestesia local.
3. Marcar localização anatômica para introdução do cateter.
4. Realizar trepanação com a broca neurocirúrgica e, em seguida, perfuração da dura-máter.
5. Fixar *bolt* metálico no crânio.
6. Conectar o cateter ao monitor e zerar o sistema com o cateter antes de introduzir no cérebro.
7. Inserir gentilmente o cateter através do *bolt* e fixar.
8. Iniciar monitoração da PIC.

Efeitos adversos: hemorragia cerebral, meningite, ventriculite.

Cuidados pós-procedimento

- Realizar exame neurológico após o procedimento e realizar TC de crânio, se houver deterioração clínica.
- Ajustar o monitor para exibir temperatura, curva e valor médio de PIC e PPC contínuos.

- Ajustar alarmes para valor médio de PIC > 20 mmHg e PPC < 60 mmHg.
- Verificar a curva de PIC (componentes P1 e P2) em associação ao valor médio indicado.

Bibliografia

1. Daas M, Plevak DJ, Wijdicks EF, Rakela J, Wiesner RH, Piepgras DG et al. Acute liver failure: results of a 5-year clinical protocol. Liver Transpl Surg 1995; 1(4):210-9.
2. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Hepatology 2012; 55(3):965-7.
3. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh AO, Caldwell SH, Mehta RL et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. Crit Care Med 2007; 35(11):2498-508.
4. Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. Chest 2008; 134(5):1092--102.
5. Trotter JF. Practical management of acute liver failure in the Intensive Care Unit. Curr Opin Crit Care 2009; 15(2):163-7.
6. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, Shakil AO et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. Liver Transpl 2005; 11(12):1581-9.
7. Zafirova Z, O'Connor M. Hepatic encephalopathy: current management strategies and treatment, including management and monitoring of cerebral edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure. Curr Opin Anaesthesiol 2010; 23(2):121-7.

CAPÍTULO 54

BIÓPSIA HEPÁTICA PERCUTÂNEA

Marcelo Portugal de Souza
Alana Santos Soares

INDICAÇÕES

- Avaliação diagnóstica das hepatopatias agudas e crônicas e das elevações persistentes de enzimas hepáticas.
- Estadiamento histológico das hepatites virais, das hepatopatias metabólicas, autoimunes e toxicomedicamentosas e da doença alcoólica do fígado.
- Avaliação do enxerto hepático no pós-operatório do transplante de fígado.
- Avaliação de lesões focais ou difusas do parênquima hepático detectadas por exames de imagem.
- Investigação de febre de origem desconhecida (particularmente na presença de elevação de enzimas hepáticas).

CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas

- Impossibilidade de cooperação do paciente, coagulopatia grave, infecção peri-hepática, obstrução das vias biliares extra-hepáticas, incapacidade de identificação de local adequado para biópsia pela punho-percussão ou ultrassonografia (ausência de janela).
- Recusa do paciente em receber hemotransfusão ou incapacidade do hospital de fornecer terapia transfusional.

Relativas

Ascite, obesidade mórbida, suspeita de lesões vasculares, amiloidose e cisto hidático.

MATERIAIS

- Capa estéril.
- Máscara.
- Luva estéril.
- Cateter venoso.
- Material de curativo.
- Pacotes de gaze.
- Solução de clorexidina
- Campo fenestrado estéril.
- Seringa de 10 mL.
- Agulhas 30 × 8 e de insulina.
- Água destilada.
- Agulha de biópsia Menghini ou Tru-cut.
- Lidocaína a 2%.
- Ansiolítico ou sedativo e analgésico (conforme a preferência e a experiência do centro executante).
- Frasco contendo formol a 10%.

PRÉ-REQUISITOS

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.
- Exame de imagem de abdome superior recente (até 4 semanas antes do procedimento).

- Exames para avaliação do estado de coagulação até 4 semanas antes do procedimento (INR < 1,4 ou prolongamento do TP < 4 segundos e > 60.000 plaquetas).
- Tipagem sanguínea e reserva de concentrados de hemácias.
- Suspensão de anti-inflamatórios e antiagregantes plaquetários por mais de 10 dias antes da realização do procedimento.
- Suspensão de anticoagulantes orais e heparina, respectivamente, por pelo menos 5 dias e 12 a 24 horas antes da realização da biópsia.
- Jejum preferível, mas não obrigatório.

TÉCNICA

- Posicionar o paciente em decúbito dorsal, com a mão direita sob a nuca.
- Puncionar acesso venoso periférico.
- Definir a topografia do local a ser biopsiado (espaço intercostal direito) por percussão ou marcação prévia por US (preferível, mas não mandatório).
- Administrar ansiolíticos ou sedativos leves (usualmente benzodiazepínico + meperidina) a critério clínico.
- Realizar antissepsia das mãos e paramentação com capa e luva estéreis, máscara e gorro.
- Realizar antissepsia da pele adjacente à região a ser biopsiada e colocação de campo fenestrado estéril.
- Realizar infiltração anestésica por planos com lidocaína a 2% na pele e tecido celular subcutâneo até a cápsula hepática avaliando a distância entre a pele e a cápsula hepática para guiar a biópsia subsequente.
- Efetuar pequena incisão na pele com uma lâmina de bisturi para facilitar a introdução da agulha de biópsia escolhida (Menghini ou Tru-cut).

- Solicitar ao paciente, após breve treinamento, manutenção de apneia expiratória.
- Introduzir rapidamente a agulha para obtenção de fragmento hepático de 2 a 3 cm de comprimento. Caso seja necessária repetição do procedimento para obtenção de amostra maior de tecido hepático, realizar no máximo três punções-biópsia.
- Acondicionar o fragmento obtido em recipiente contendo formol a 10% ou Bouin para a sua fixação.

Complicações

Dor (84% leve, 3% moderada e 1,5% acentuada), hipotensão e episódios vasovagais (3%), sangramento clinicamente relevante (0,35 a 0,5%), hematoma intra-hepático ou subcapsular (7,5 a 23%), peritonite biliar (0,03 a 0,22%), hemobilia (0,059 a 0,2%), hemotórax (0,18 a 0,49%), pneumotórax e/ou derrame pleural (0,08 a 0,28%), enfisema subcutâneo (0,014%), punção inadvertida de outros órgãos (0,01 a 0,1% – pulmão: 0,001 a 0,014%; vesícula biliar: 0,034 a 0,117%; rins: 0,09 a 0,029%; cólon: 0,003 a 0,044%), bacteremia ou sepse (0,088%), fístula arteriovenosa (5,4%), reação ao anestésico (0,029%), óbito (0,004 a 0,33%).

CUIDADOS PÓS-PROCEDIMENTO

- Monitoração dos sinais vitais a cada 15 minutos na primeira hora e a cada 30 minutos na segunda hora. O tempo recomendado de observação após a biópsia hepática oscila entre 2 e 6 horas, podendo variar conforme a *expertise* e a prática local.
- Reintrodução dos anti-inflamatórios e antiagregantes plaquetários com 48 a 72 horas e dos anticoagulantes orais e heparina com 24 horas.

Bibliografia

1. Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? Ann Intern Med 1993; 118:150-3.

2. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy clinical practice. Gut 1999; 45(Suppl IV): IV1-IV11.

3. Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. Ann Intern Med 1993; 118:96-8.

4. Reddy KR, Schiff ER. Complications of liver biopsy. In: Taylor MB (ed.). Gastrointestinal emergencies. 2.ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1996/1997. p. 959-68.

5. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. Hepatology 2009; 49(3):1017--44.

6. Rustagi T, Newton E, Kar P. Percutaneous liver biopsy. Trop Gastroenterol 2010; 31(3):199-212.

CAPÍTULO 55

PROCEDIMENTOS DIALÍTICOS

Fábio Dutra

Luis Sette

A terapia de reposição renal para hepatopatas que desenvolvem lesão renal aguda (AKI) é um desafio. Na avaliação inicial destes enfermos, muitas vezes, não há registros de função renal prévia e o biomarcador mais utilizado (creatinina) possui importantes limitações nesta população.

A apresentação clínica, a evolução e a recuperação da AKI nem sempre são as mesmas. Alguns pacientes apresentam indicações inequívocas de terapia dialítica (Quadro 1), mas em alguns casos a AKI pode ter progressão lenta e discreta e merecem ser observados cuidadosamente em sua evolução antes de se definir sobre a indicação de tal procedimento. O momento certo de iniciar a diálise ou a melhor maneira de realizá-la no hepatopata ainda é motivo de debate (ver Anexo XII). As razões principais são a ausência de uma definição clara e consensual de AKI no cirrótico

(Quadro 1), além de questões relacionadas ao prognóstico e possibilidade de reversibilidade após tratamento dos portadores de síndrome hepatorrenal.

Na indicação de diálise, apresentam-se os novos desafios em relação ao método (hemodiálise contínua, intermitente, híbrida ou diálise peritoneal), tipo de solução de diálise (lactato ou bicarbonato), dose de diálise e tipo de anticoagulação (*flush* com solução salina, heparina ou citrato) (Tabela 1 e ver Anexo XII). Pontos importantes a serem considerados são: estado hemodinâmico, presença de encefalopatia, edema cerebral ou hipertensão intracraniana (em pacientes com insuficiência hepática aguda grave, a monitoração da pressão intracraniana deve ser sempre considerada), hiponatremia, acidose lática e uremia.

Quadro 1 Indicações

Hiperpotassemia – acima de 5,5 mEq/L com alterações ao eletrocardiograma (ECG) ou maior que 6,5 mEq/L
Acidose metabólica grave
Balanço hídrico positivo/hipervolemia: edema periférico, derrames pleural e pericárdico, ascite, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva (ICC)
Uremia: sistema nervoso central (sonolência, tremores, coma e convulsões), sistema cardiovascular (pericardite e tamponamento pericárdico), pulmões (congestão pulmonar e pleurite), aparelho digestivo (náuseas, vômitos e hemorragias digestivas)
Hiponatremia, insuficiência cardíaca refratária, hipotermia e intoxicação
Hemorragias por distúrbios plaquetários

Tabela 1 Métodos dialíticos: contínuo, híbrido e diálise peritoneal

Método	Contínuo	Híbrido	Diálise peritoneal (DP)
Siglas	CVVHDF (*continuos veno-venous hemodiafiltration)*	SLED (*sustained low efficiency dialysis)*	DP
Indicação	Hipotensão • Choque • Hiponatremia • Encefalopatia • Uremia • Edema cerebral • Hipertensão intracraniana • Hiperlactemia • Pré-transplante hepático	Hipotensão • Uremia	• Hipotensão • Encefalopatia • Uremia • Paciente fora de lista para transplante hepático ou fígado-rim
Acesso	Vascular – cateter duplo-lúmen	Vascular – cateter duplo-lúmen ou fístula arteriovenosa (FAV)	Intra-abdominal – cateter de Tenckhoff
Duração	Pelo menos 24 h	6 a 12 h	Pelo menos 24 h
Equipamento	Máquina para método contínuo	Máquina de proporção ou sistema Genius®	Máquina cicladora
Líquido dialisante	Bicarbonato	Bicarbonato	Padrão
Eficiência	Baixa	Baixa/média	Baixa

Obs.: características de método dialítico (hemodiálise convencional) não abordadas na tabela.

Analisando o que tem sido estudado, aliado à experiência clínica diante da labilidade hemodinâmica basal e das particularidades metabólicas que o paciente apresenta na unidade de terapia intensiva (UTI), os métodos contínuos devem ser considerados para tentar evitar instabilidade adicional e buscar preservar a função renal residual. De fato, os métodos contínuos são mais bem tolerados por esses pacientes e oferecem correção gradual dos distúrbios eletrolíticos, especialmente a hiponatremia. A terapia contínua encontra indicação precisa nos pacientes portadores de insuficiência hepática fulminante em decorrência de menores flutuações da pressão intracraniana observadas neste método. Pela incapacidade habitual deste paciente em metabolizar o lactato, o uso de soluções de diálise à base de bicarbonato deve ser preferido. A dose considerada de diálise em métodos lentos é de 35 mL/kg/h de ultrafiltrado em sépticos e 25 mL/kg/h contínuos em não sépticos. Pelo risco de sangramento, a heparinização sistêmica ou regional deve ser evitada. Apesar da possibilidade de coagulação do sistema com *flushes* de solução salina, esta medida traz maior segurança para o paciente. O uso do citrato otimiza o tempo de patência de filtro, porém depende de equipe treinada para este método. Nesta população, existe a potencial complicação da intoxicação pelo citrato, portanto, a relação Ca total/Ca iônico deve ser monitorada durante o procedimento e mantida a < 2,5.

DIÁLISE NO HEPATOPATA (CONSIDERAR)

- Método: contínuo.
- Solução: bicarbonato.
- Anticoagulação: *flush* com solução salina (ou citrato, se disponível e experiência em monitorar dose e sinais de toxicidade. Evitar relação Ca tot/Ca íon > 2,5).

- Dose: 25 a 35 mL/kg/h de ultrafiltrado em métodos contínuos.
- Capilar: hemofiltro.

O cuidado efetivo do hepatopata com lRA ou doença renal crônica (DRC) requerendo diálise é multidisciplinar, trabalhoso e requer equipe treinada objetivando otimizar o quadro clínico até o momento de viabilização do transplante hepático ou fígado-rim quando indicado. Aconselha-se que o paciente deva ser sempre cuidado em centros com disponibilidade de métodos contínuos de diálise com solução bicarbonatada ou híbridos. A diálise peritoneal na prática restringe-se a pacientes selecionados, geralmente aqueles fora de lista para transplante hepático evoluindo sem reversão da lesão renal ou com DRC previamente à admissão na UTI. A utilização da diálise hepática – diálise com albumina (MARS), lavado bronquioloalveolar (BAL), *extracorporeal liver assist device* (ELAD) – ainda é experimental.

A Figura 1 apresenta o manejo do paciente com cirrose hepática em diálise.

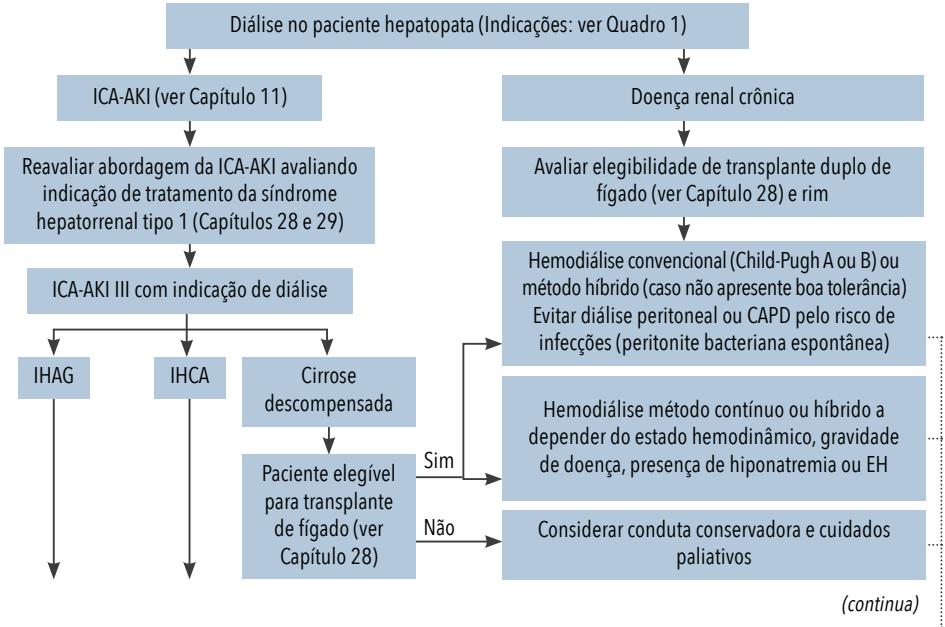


Figura 1. Diálise em pacientes com cirrose hepática.

ICA-AKI: critérios do International Club of Ascitis para lesão renal aguda; IHAG: insuficiência hepática aguda grave; IHCA: insuficiência hepática crônica agudizada; CAPD: diálise peritoneal ambulatorial contínua; EH: encefalopatia hepática.

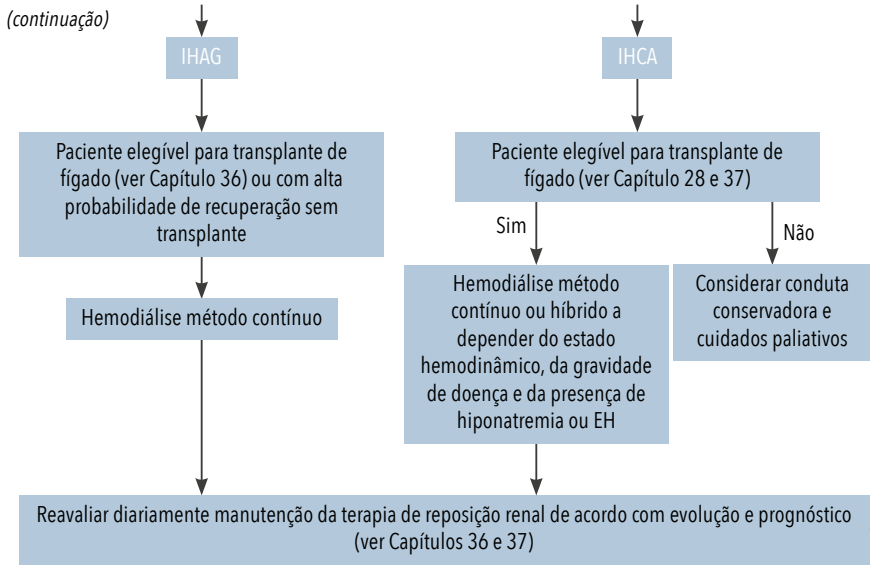


Figura 1. Diálise em pacientes com cirrose hepática.
IHAG: insuficiência hepática aguda grave; IHCA: insuficiência hepática crônica agudizada; EH: encefalopatia hepática.

Bibliografia

1. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. J Hepatol 2015; 62:968-74.

2. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease. Seminars in Dialysis 2009; 22(2):169-72.

3. Gonwa TA, Wadei HM. The challenges of providing continuous renal replacement therapy in decompensated cirrhosis. Blood Purif 2012; 33:144-8.

CAPÍTULO 56

SISTEMAS DE SUPORTE HEPÁTICO COM ALBUMINA

Leonardo Jose Rolim Ferraz

A base racional para o desenvolvimento de sistemas de suporte hepático se baseia na teoria de acúmulo de toxinas na insuficiência hepática. A remoção de substâncias e toxinas vasoativas, neuro e hepatotóxicas poderia levar à melhora dos sintomas, recuperação da disfunção orgânica múltipla e eventualmente permitir a reconstituição da função hepática.

INDICAÇÕES POTENCIAIS

- Insuficiência hepática crônica agudizada.
- Insuficiência hepática aguda grave (IHAG).
- Não função primária do enxerto pós-transplante de fígado.
- Prurido refratário em doença colestática.
- Síndrome hepatorrenal.
- Doença de Wilson.
- Intoxicação por *Amanita phalloides*, paracetamol, fenitoína, teofilina e diltiazem.

BENEFÍCIOS (SEM IMPACTO NA SOBREVIDA)

- Redução dos níveis de bilirrubina e sais biliares.
- Redução dos níveis de creatinina.
- Redução dos níveis de amônia.
- Remoção de toxinas/drogas ligadas à albumina.
- Melhora hemodinâmica.
- Redução da pressão portal.
- Redução do padrão circulatório sistêmico hiperdinâmico.
- Melhora da encefalopatia hepática.

Observações: o uso desses dispositivos até o momento parece só se justificar como ponte para o transplante de fígado na IHAG, com evidência de benefício limitada. Para as outras indicações, como prurido refratário em doença colestática, intoxicação por drogas ou doença de Wilson, a evidência é limitada a séries de casos com resultados benéficos.

CONTRAINDICAÇÕES

- Instabilidade hemodinâmica apesar de vasopressor.
- Coagulação intravascular disseminada.
- Sangramento ativo.

MATERIAIS NECESSÁRIOS

- Acesso vascular com cateter de diálise.
- Equipamento de hemodiálise convencional ou contínua de acordo com sistema empregado.
- Albumina a 20%.
- Filtros e circuitos específicos de cada sistema.
- Solução de diálise.

TÉCNICA

Observações: sistemas de suporte hepático não biológicos visam a desintoxicar o paciente por meio de técnicas derivadas da diálise. Baseiam-se, principalmente, no princípio da diálise de albumina ou separação plasmática e filtração.

São capazes de remover tanto substâncias ligadas à albumina como solúveis em água, sem ter qualquer função sintética.

- Diálise com albumina (MARS): o sistema de recirculação de adsorção molecular (MARS, GambroLundia, Suécia) baseia-se na diálise do sangue com um filtro de membrana revestido de albumina, que permite a troca das toxinas ligadas à albumina e substâncias solúveis em água entre o sangue e uma solução de albumina a 20% (Figura 1). O sistema tem três compartimentos de fluidos diferentes: um circuito de sangue, um circuito com 600 mL de albumina a 20% e um circuito de solução de diálise convencional. O circuito de albumina a 20% recircula através dos filtros de albumina, de diálise convencional, de carvão e resina de troca aniônica, permitindo a regeneração da albumina para novo contato com o sangue do paciente.

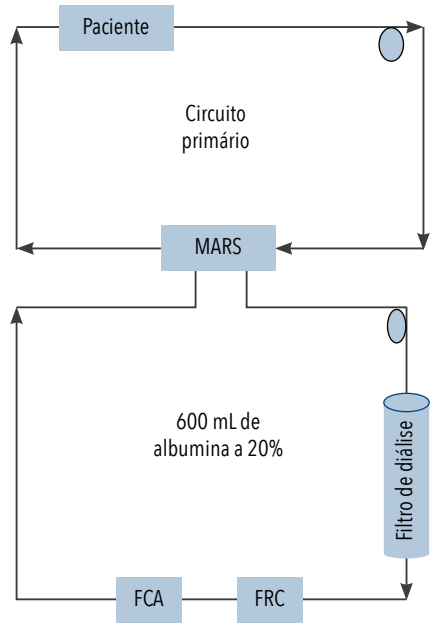


Figura 1. Sistema MARS.
FCA: filtro de carvão ativado; FRC: filtro de resina catiônica.

- Prometheus: o sistema baseia-se no método de separação do plasma fracionado e adsorção (FPSA), que permite que a própria albumina do paciente possa ser regenerada pela passagem por meio de dois filtros de adsorção em um circuito secundário (Figura 2). Em comparação com a MARS, uma membrana de polissulfona de albumina-permeável (AlbuFlows, Fresenius Medical Care, Alemanha) é utilizada, não sendo necessária a utilização de albumina externa.

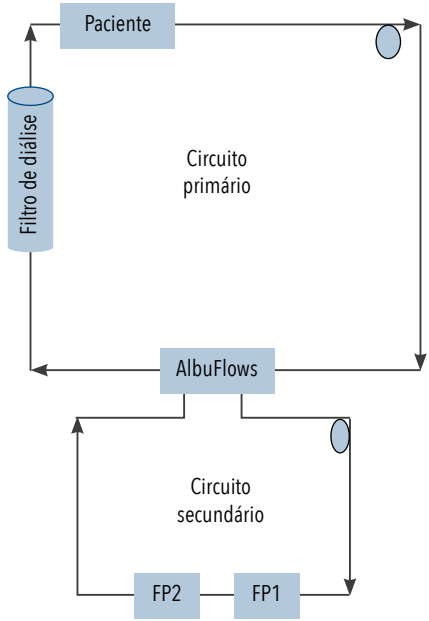


Figura 2. Sistema Prometheus.
FP1: filtro Prometheus 1; FP2: filtro Prometheus 2.

- SPAD: o sistema de diálise de albumina de passagem única (SPAD) difere do MARS e do Prometheus, pois não utiliza quaisquer colunas ou circuitos adicionais, constituído em uma hemodiálise venovenosa contínua padrão (Figura 3). O sangue é dialisado contra uma solução de diálise com adição de albumina no dialisato, constituindo uma solução de albumina de 4,4%. Em contraste com a MARS, a albumina do dialisato não é regenerada. O tratamento é realizado ao longo de 6 a 8 h, usando 4,5 L de dialisato e 700 mL de albumina a 20%.

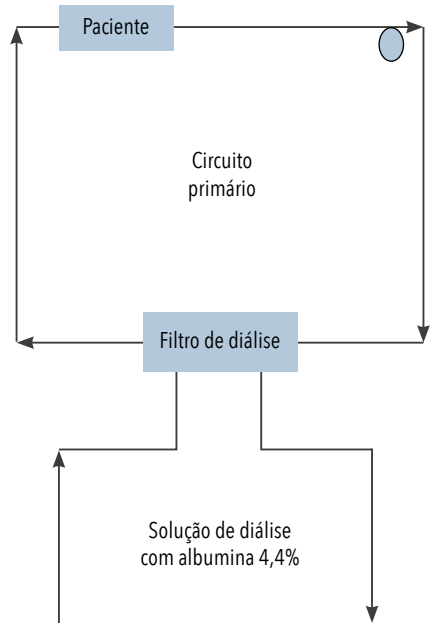


Figura 3. Sistema SPAD.

Bibliografia

1. Banares R, Nevens F. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronicliver failure: the RELIEF trial. Hepatology 2013; 57:1153-62.
2. Hassanien TI, Tofteng F. Randomized controlled study of extracorporealalbumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. Hepatology 2007; 46:1853-62.
3. Heemann U, Treichel U. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. J Hepatol 2002; 36:949-58.
4. Karvellas C, Gibney N. Bench-to-bedside review: Current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure.Critical Care 2007; 11:215-23.
5. Kribben A, Gerken G. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival inpatients with acute-on-chronic liver failure. Gastroenterology 2012; 142:782-9.
6. Rifai K. Fractionated plasma separation and adsorption: current practice and future options. Liver International 2011; 31(Suppl 3):13-5.
7. Saliba F, Camus C. Predictive factors of transplant free survival in patients with fulminant and sufbulminant hepatic failure: results from a randomized controlled multicenter trial. J Hepatol 2009; 50:S89-90.
8. Stange J, Mitzner S.Dialysis against a recycled albumin solution enables theremoval of albumin-bound toxins. Artif Organs 1993; 17:809-13.
9. Wauters J, Wilmer A. Albumin dialysis: current practice and future options. Liver International 2011; 31(Suppl 3):9-12.
10. Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculatingsystem (MARS) for the management of acute poisoning with or withoutliver failure. ClinToxicol 2011; 49:782-93.

CAPÍTULO 57

BIÓPSIA HEPÁTICA TRANSJUGULAR

Fabrício Mascarenhas

INDICAÇÕES

- Indicação de realização de biópsia para investigação ou estadiamento de doença hepática (ver Capítulo 54) na presença de contraindicações ao acesso percutâneo, como: 1) distúrbios de coagulação; 2) ascite; 3) obesidade; ou 4) suspeita de tumor vascular.
- Necessidade de avaliação adicional das medidas do gradiente de pressão de veia hepática (HVPG).

CONTRAINDICAÇÕES

- Trombose de veia cava superior e inferior.
- Oclusão de veia central (relativa).

MATERIAIS

- 1 *kit* LABS 100 para acesso hepático.
- 1 cateter Cobra II 5F.
- 1 introdutor 5F.
- 1 fio-guia rígido de 0,035″ 260 cm.
- 1 fio-guia hidrofílico 0,035″ 180 cm.
- 1 agulha 16 G tipo Tru-cut ou Menghini.
- Lidocaína a 2%.

CUIDADOS PRÉ-PROCEDIMENTO

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.
- Sedação na sala de intervenção.

TÉCNICA

1. Realizar punção de veia jugular interna direita ou esquerda guiada por ultrassonografia ou às cegas.
2. Realizar cateterismo seletivo da veia hepática escolhida (direita, esquerda ou média) com cateter Cobra II ou multiperfurado.
3. Posicionar a bainha do *kit* LABS contra a parede da veia hepática.
4. Obter com agulha de 16G tipo Tru-cut ou Menghini amostras de tecido hepático com o paciente em apneia expiratória.
5. Realizar flebografia para avaliação da veia hepática e possíveis complicações relacionadas ao procedimento.
6. Retirar o introdutor com compressão da veia jugular por 10 minutos.

EFEITOS ADVERSOS

Punção da artéria carótida (7%), dor abdominal (6%), perfuração capsular (3,5%), arritmias transitórias (2%), hematoma local (1%), hemoperitôneo (0,5 a 1,3%), hemobilia (0,5%), óbito (0,1 a 0,5%).

CUIDADO PÓS-PROCEDIMENTO

- Manter o paciente em repouso por 4 a 6 horas.

Bibliografia

1. Carnevale FC. Radiologia intervencionista e cirurgia endovascular. Rio de Janeiro: Revinter, 2006.

2. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, Marelli L, Cholongitas E, Senzolo M et al. Transjugular liver biopsy – indications, adequacy, quality of specimens, and complications – a systematic review. J Hepatol 2007; 47:284-94.

3. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. Hepatology 2009; 49(3):1017--44.

CAPÍTULO 58

HEMOSTASIA COM PLASMA DE ARGÔNIO

Flávia Peixoto
Daniel Barreto Lira Cavalcanti
Durval Gonçalves Rosa Neto

A coagulação com plasma de argônio é um método que utiliza corrente alternada monopolar de alta frequência sem contato direto com a mucosa, conduzida por gás argônio ionizado. Elétrons seguem através de um fluxo de gás argônio ionizado eletricamente ativado até o tecido-alvo, causando dissecação tecidual. Como o tecido dissecado perde a sua condutividade, o fluxo de plasma se direciona para o tecido adjacente (não dissecado), limitando a profundidade da lesão térmica em 2 a 3 mm. Se o cateter não estiver próximo ao tecido-alvo, não há ignição do gás e transmissão da corrente.

INDICAÇÕES

- Ectasia vascular antral (GAVE).
- Gastropatia hipertensiva portal com sangramento ativo.

- Angiectasias.
- Lesões vasculares induzidas por radiação.
- Tratamento combinado de úlceras com estigmas de alto risco.

MATERIAIS

- Sistema de coagulação com plasma de argônio (fonte eletrocirúrgica, cilindro de gás argônio, sonda de Teflon com ponta de cerâmica recobrindo eletrodo de tungstênio – 2,3 mm, pedal de ativação, placas de retorno).
- Dois pares de luvas de procedimento.
- Lidocaína gel a 2%.
- Medicamentos e materiais para sedoanalgesia.
- Videoendoscópio.

CUIDADO PRÉ-PROCEDIMENTO

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

TÉCNICA

1. Posicionar o paciente em decúbito lateral esquerdo.
2. Realizar sedação com agentes de preferência do serviço. Atentar para interação de propofol com terlipressina.
3. Avaliar e identificar local de sangramento.
4. Ajustar os parâmetros da unidade eletrocirúrgica, utilizando potência de 30 a 50 W, fluxo de gás argônio 0,8 a 1 L/min (profundidade e extensão da lesão dependerá da potência, do fluxo de gás e da proximidade da sonda).
5. Posicionar a placa de retorno em contato com a pele do paciente.
6. Introduzir a sonda pelo canal de trabalho do endoscópio.
7. Posicionar a ponta da sonda com distância de 2 a 8 mm do tecido-alvo.
8. O tecido deve estar idealmente livre de líquidos (inclusive sangue). Lavar e aspirar confor-

me necessário. Retirar o cateter para adequada aspiração de ar entre as aplicações para evitar distensão abdominal e sensação de desconforto após o exame.

9. Pressionar o pedal de ativação até que o tecido se torne branco.
10. Repetir o processo em todas as lesões que se pretenda tratar. Pode ser necessário retirar a sonda para limpeza em casos de acúmulo de resíduos na ponta.
11. Retirar o aparelho após confirmação de hemostasia endoscópica.

EVENTOS ADVERSOS (INCOMUNS – 0,2%)

- Distensão do trato gastrointestinal por gás argônio.
- Enfisema submucoso.
- Pneumatose intestinal.
- Pneumoperitônio.
- Pneumomediastino.
- Dor no local de tratamento.
- Lesão térmica transmural.
- Perfuração (em duodeno e cólon).
- Úlceras superficiais.
- Retração cicatricial fibrótica e estenoses.
- Pólipos inflamatórios.
- Explosão de órgãos.

CUIDADOS PÓS-PROCEDIMENTO

- Analgesia sob demanda.
- Orientação em relação a potenciais efeitos adversos tardios, principalmente sinais de perfuração.
- Atentar para necessidade de sessões repetidas, em especial nos casos de ectasia vascular antral e lesões induzidas por radiação.

Bibliografia

1. ASGE. Technology reviews. Endoscopic hemostatic devices. Gastrointest Endosc 2009; 69(6):987-96.

2. ASGE. Technology reviews. The argon plasma coagulator. Gastrointest Endosc 2002; 55(7):807-10.

3. Chiu YC, Lu LS, Wu KL, Tam W, Hu ML, Tai WC et al. Comparison of argon plasma coagulation in management of upper gastrointestinal angiodysplasia and gastric antral vascular ectasia hemorrhage. BMC Gastroenterology 2012; 12-67: 1-7.

4. Qureshi K, Al-Osaimi MAS. Approach to the management of portal hyperthensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. Gastroenterol Clin N Am 2014; 43:835-47.

MÓDULO VIII

Classificações e Escores Prognósticos em Hepatologia Intensiva

COEDITORAS:

Claudia Alves Couto

Andrea Dória Batista

ANEXO I

CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH MODIFICADA

Pontos	1	2	3
Encefalopatia	Ausente	I e II	III e IV
Ascite	Ausente	Discreta ou controlada com medicamentos	Moderada a acentuada
Bilirrubinas (mg/dL)	1 a 1,9	2 a 3	> 3
Albumina (mg/dL)	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7 a 2,2	> 2,2

A: escore de 5 a 6; B: escore de 7 a 9; C: escore de 10 a 15.

Obs.: considerar nas hepatopatias colestáticas um, dois e três pontos, respectivamente, na presença de valores de bilirrubinas < 4, 4 a 10 e > 10 mg/dL.

INR: *International Normalized Ratio*.

ANEXO II

PONTUAÇÃO DE MELD

- MELD (*model for end-stage liver disease*).
- MELD= 0,957 × $\log_e$ (creatinina mg/dL)
  + 0,378 × $\log_e$ (bilirrubina mg/dL)
  + 1,120 × $\log_e$ (INR [*International Normalized Ratio]*)
  + 0,643 × 10
- Escore máximo: 40.
- Valor preditivo de mortalidade em 90 dias independente da etiologia da hepatopatia e da presença de complicações.
- Pontuação: www.unos.org.

ESCORE MELD-NA

- Acessar: www.mayoclinic.org.
- MELD-Na = MELD + 1,59 (135-Na).
- Na: máximo 135 mEq/L; mínimo 120 mEq/L.

ANEXO III

CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS)

1) Temperatura corporal > 38°C (febre) ou < 36°C (hipotermia)
2) Frequência respiratória > 20 ipm ou pCO_2 no sangue arterial < 32 mmHg
3) Frequência cardíaca > 90 batimentos cardíacos/minuto
4) Aumento ou redução significativos do número de leucócitos no sangue periférico (>12.000 ou < 4.000 células/mm^3) ou presença de mais 10% leucócitos jovens (bastões)

Obs.: considerar SRIS na presença de ao menos dois parâmetros.

ANEXO IV

CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

Sepse
Infecção diagnosticada ou suspeita que apresente disfunção orgânica com pontuação superior ou igual a 2 pontos na escala SOFA
Choque séptico
Sepse com necessidade do uso de vasopressores para manter PAM > 65 mmHg e lactato acima de 2 mmol/L na ausência de hipovolemia

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment.*
Fonte: adaptado de Singer et al., 2016.

ANEXO V

CLASSIFICAÇÃO SOFA PARA AVALIAÇÃO DE DISFUNÇÃO ORGÂNICA

SOFA (*sequential organ failure assessment*)

Pontos	0	1	2	3	4
PaO_2/FiO_2	≥ 400	< 400	< 300	≤ 200 com suporte ventilatório	≤ 100 com suporte ventilatório
Plaquetas (× $10^3/mm^3$)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Bilirrubinas	< 1,2	1,2 a 1,9	2 a 5,9	6 a 11,9	> 12
Cardiovascular	PAM normal	PAM < 70	Dopa ≤ 5 ou dobuta qualquer valor	Dopa > 5 ou epi 0,1 ou nor 0,1 mcg/kg/min	Dopa > 15 ou epi > 0,1 ou nor > 0,1 mcg/kg/min
Escala de Glasgow	15	13 a 14	10 a 12	6 a 9	< 6
Creatinina ou diurese (mg/dL)	< 1,2	1,2 a 1,9	2 a 3,4	3,5 a 4,9 ou < 500 mL/dia	> 5 ou < 200 mL/dia

PAM: pressão arterial média; Dopa: dopamina; dobuta: dobutamina; epi: epinefrina.

ANEXO VI

CRITÉRIOS DO *QUICK* SOFA (QSOFA)

Frequência respiratória > 22 ipm
Redução do sensório (pontuação na escala de coma de Glasgow < 15)
Pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg

Obs.: considerado positivo na presença de qualquer uma das três variáveis. É considerado ferramenta para rastreamento mas não para diagnóstico de sepse.

Fonte: adaptada de Singer et al., 2016.

ANEXO VII

CLASSIFICAÇÃO DA AMERICAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGISTS (ASA) – 1961

Classe I	Paciente saudável sem problemas clínicos
Classe II	Doença sistêmica leve ou moderada
Classe III	Doença sistêmica grave não incapacitante
Classe IV	Doença sistêmica grave com risco de vida
Classe V	Paciente moribundo sem expectativa de sobrevida > 24 h independentemente de cirurgia
Classe VI	Paciente com morte cerebral declarada

ANEXO VIII

CLASSIFICAÇÃO DE APACHE II PARA AVALIAÇÃO DE RISCO DE MORTALIDADE (SOMATÓRIA DE PONTOS: A+B+C+D)

APACHE II (*acute physiologic and chronic health evaluation*)

A. Pontuação para variáveis fisiológicas

Variável	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura (°C)	≥ 41	39 a 40,9	–	38,5 a 38,9	36 a 38,4	34 a 35,9	32 a 33,9	30 a 31,9	≤ 29,9
PAM (mmHg)	≥ 160	130 a 159	110 a 129	–	70 a 109	–	50 a 69	–	≤ 49
FC (bpm)	≥ 180	140 a 179	110 a 139	–	70 a 109	–	55 a 69	40 a 54	≤ 39
FR (rpm)	≥ 50	35 a 49	–	25 a 34	12 a 24	10 a 11	6 a 19	–	≤ 5

(*continua*)

(*continuação*)

Variável	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Oxigenação	–	–	–	–	–	–	–	–	–
a. $FiO_2 \geq 0,5$ – P(A-aO_2)	≥ 500	350 a 499	200 a 349		< 200	–	–	–	–
b. $FiO_2 < 0,5$ – PaO_2	–	–	–	–	> 70	61 a 70	–	55 a 60	≤ 55
pH arterial	≥ 7,7	7,6 a 7,69	–	7,5 a 7,59	7,33 a 7, 49	–	7,25 a 7,32	7,15 a 7,24	< 7,15
Na^+ sérico (mEq/L)	≥ 180	160 a 179	155 a 159	150 a 154	130 a 149	–	120 a 129	111-119	≤ 110
K^+ sérico (mEqL)	≥ 7	6 a 6,9	–	5,5 a 5,9	3,5 a 5,4	3 a 3,4	2,5 a 2,9	–	≤ 2,5
Creatinina (pontos × 2 se IRA)	≥ 3,5	2 a 3,4	1,5 a 1,9		0,6 a 1,4	–	< 0,6	–	–
Hematócrito (%)	≥ 60	–	50 a 59,9	46 a 49,9	30 a 45,9	–	20 a 29,9	–	< 20
Leucometria (mm^3)	≥ 40	–	20 a 30,9	15 a 19,9	3 a 14,9	–	1 a 2,9	–	< 1
Escala de Glasgow	Considerar pontuação 15 menos o valor do Glasgow observado nas últimas 24 h								

(*continua*)

(*continuação*)

B. Pontuação para idade

Pontos	0	2	3	5	6
Idade (anos)	≤ 44	45 a 54	55 a 64	65 a 74	≥ 75

C. Pontuação para doença crônica

Pontos	Em qualquer dos casos:
	• 5 pontos para cirurgia de urgência ou internação clínica • 2 pontos para cirurgia eletiva
a. Doença hepática crônica	Cirrose comprovada por biópsia e hipertensão portal (HP) comprovada ou sangramento digestivo alto por HP ou história prévia de insuficiência hepática, encefalopatia ou coma
b. Doença cardiovascular	Insuficiência cardíaca classe funcional IV da NYHA
c. Doença respiratória	Restritiva, obstrutiva ou vascular com restrição grave ao exercício (impossibilidade de realização de atividades domésticas); ou hipóxia crônica, hipercapnia, policitemia, hipertensão pulmonar (> 40 mmHg) ou dependência de suporte ventilatório
d. Doença renal	Programa de diálise crônica
e. Imunocomprometimento	Quimioterapia, radioterapia, uso de corticosteroide a longo tempo ou altas doses recentes, leucemia, linfoma, aids

*APACHE II: pontuação tabela A + pontuação tabela B + pontuação tabela C.

(*continua*)

(*continuação*)

D. Chance percentual aproximada de óbito de acordo com o APACHE II calculado

APACHE II	0 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 19	20 a 24	25 a 29	30 a 34	> 34
Clínico	4%	8%	15%	24%	40%	55%	73%	85%
Cirúrgico	1%	3%	7%	12%	30%	35%	73%	88%

*Para calcular a chance percentual de óbito de maneira mais precisa, utilizar a fórmula:

Risco de óbito (%): In (R/1 – R), em que: R = –3,517 + (APACHE II × 0,146) + PD + 0,603 se PO de urgência.

PD: peso de categoria diagnóstica.

ANEXO IX

CLASSIFICAÇÃO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA DE WEST-HAVEN MODIFICADA

Grau	Consciência	Comportamento; exame físico/neurológico
0	Normal	Normal; se testes psicométricos alterados, EM
I		Confusão leve, ansiedade, euforia, apraxia, asterixe leve
II	Letargia	Desorientação no tempo, comportamento inapropriado, disartria, asterixe evidente
III	Sonolência	Desorientação grosseira, agressividade, comportamento bizarro, rigidez muscular, clônus, hiper-reflexia, sinal de Babinski bilateral
IV	Coma	Coma, rigidez, postura de descerebração

EM: encefalopatia mínima.

ANEXO X

ESCALA DE COMA DE GLASGOW* PARA CLASSIFICAÇÃO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA DE ACORDO COM A GRAVIDADE

Abertura ocular	Espontânea	4
	Estímulo verbal	3
	Estímulo doloroso	2
	Sem resposta	1
Melhor resposta motora	Obedece a ordens verbais	6
	Localiza estímulo doloroso	5
	Reação de retirada	4
	Decorticação	3
	Descerebração	2
	Não responde	1
Melhor resposta verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Emite palavras inapropriadas	3
	Emite sons incompreensíveis	2
	Não responde	1

*A pontuação na escala de Glasgow varia de 3 a 15. Encefalopatia hepática grave é definida como pontuação menor que 12.

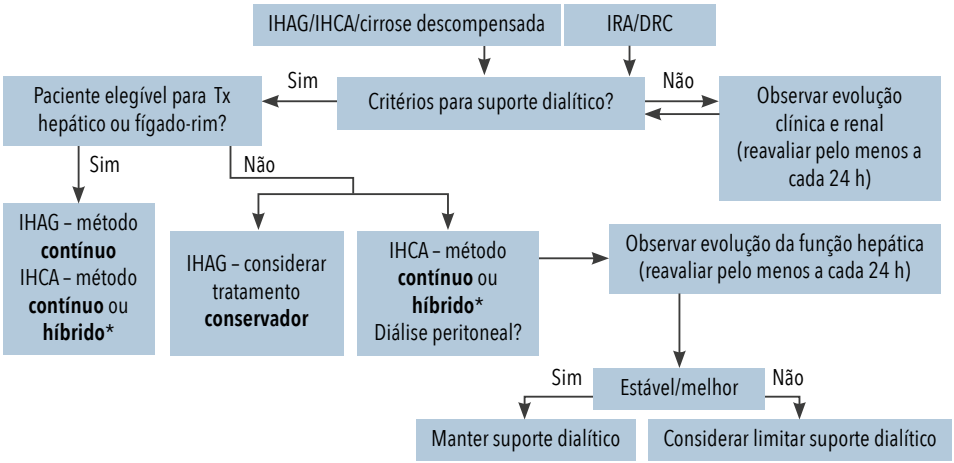
ANEXO XI

DEFINIÇÃO E ESTADIAMENTO DA AKI DE ACORDO COM O KDIGO (*KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES*)

Definição
Elevação da Cr sérica ≥ 0,3 mg/dL em 48 h; ou elevação maior/igual a 1,5x o valor basal, o qual é conhecido ou presumido de ter ocorrido dentro dos 7 dias prévios; ou volume urinário < 0,5 mL/kg/h por 6 h
Estádio 1
Elevação da Cr sérica 1,5 a 1,9x o valor basal; ou elevação da Cr sérica maior/igual a 0,3 mg/dL; ou débito urinário < 0,5 mL/kg/h por 6 a 12 h
Estádio 2
Elevação da Cr sérica 2,0 a 2,9x o valor basal; ou débito urinário < 0,5 mL/kg/h por maior/igual a 12 h
Estádio 3
Elevação da Cr sérica 3x o valor basal; ou elevação da Cr sérica > 4,0 mg/dL; ou início de terapia de reposição renal (diálise); ou débito urinário < 0,3 mL/kg/h por maior/igual a 24 h; ou anúria por tempo maior/igual a 12 h

ANEXO XII

MÉTODOS DIALÍTICOS: INDICAÇÃO DE DIÁLISE E PROCEDIMENTOS DIALÍTICOS EM HEPATOPATA COM IRA OU DRC EM UTI



IHAG: insuficiência hepática aguda grave; IHCA: insuficiência hepática crônica agudizada; IRA: injúria renal aguda; DRC: doença renal crônica. *Se ausência de edema cerebral.

Obs.: caso haja presença de edema cerebral, evitar método híbrido. Avaliar transferência para centro de maior complexidade. Se possível, evitar métodos híbridos em hiponatremia, choque ou encefalopatia.

ANEXO XIII

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO DE LESÃO RENAL AGUDA (AKI) CONFORME O SISTEMA PROPOSTO PELO ICA-AKI EM MODIFICAÇÃO AOS CRITÉRIOS PROPOSTOS PELO ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK (AKIN)

Estágio AKI	Critério relacionado a creatinina	Critério relacionado ao débito urinário
AKI 1	Elevação de creatinina ≥ 0,3 mg/dL ou elevação de 150 a 200% do nível basal	Não considerado
AKI 2	Elevação de creatinina > 200 a 300% do nível basal	Não considerado
AKI 3	Elevação de creatinina > 300% do nível basal ou elevação de creatinina ≥ 0,3 mg/dL, se creatinina ≥ 4 mg/dL ou uso de terapia substitutiva renal	Não considerado
Progressão da AKI	Evolução para estágio superior e/ ou necessidade de terapia substitutiva renal	–
Regressão da AKI	Evolução para estágio inferior	–
Ausência de resposta	Ausência de regressão para estágio inferior com tratamento	–
Resposta parcial	Regressão para estágio inferior com creatinina ≥ 0,3 mg/dL acima do valor basal com tratamento	–
Resposta completa	Regressão para estágio inferior com creatinina ao menos < 0,3 mg/dL acima do valor basal com tratamento	–

Nível basal de creatinina: nível estável dos últimos 3 meses que antecederam a avaliação, preferencialmente nos últimos 7 dias. Quando não disponível o nível basal, empregar o valor da admissão hospitalar.

ANEXO XIV

CRITÉRIOS PROGNÓSTICOS DO KING'S COLLEGE HOSPITAL (KCH) PARA INDICAÇÃO DE TRANSPLANTE DE FÍGADO NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

Hepatite fulminante induzida por acetaminofeno
pH < 7,3 (independentemente do grau de encefalopatia) ou
INR > 6,5 e creatinina > 3,4 mg/dL (em pacientes com encefalopatia grau III ou IV)
Hepatite fulminante induzida por outras causas
INR > 6,5 ou
≥ 3 parâmetros
Idade < 10 anos ou > 40 anos
Etiologia adversa (hepatite NANB, hepatite por halotano ou por outras drogas)
INR > 3,5
BT > 17,5 mg/dL
Intervalo entre icterícia e encefalopatia > 7 dias

INR: *International Normalized Ratio*; BT: bilirrubina total.

ANEXO XV

CRITÉRIOS PROGNÓSTICOS DO HOSPITAL BEAUJON (CLICHY) PARA INDICAÇÃO DE TRANSPLANTE DE FÍGADO NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

Encefalopatia associada a
Nível de fator V < 20% (pacientes < 30 anos)
Nível de fator V < 30% (pacientes ≥ 30 anos)

ANEXO XVI

CLASSIFICAÇÃO DE CLIF-SOFA NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA AGUDIZADA (IHCA)

Órgão/sistema	0	1	2	3	4
Fígado (bilirrubina, mg/dL)	< 1,2	≥ 1,2 a < 2	≥ 2 a < 6	≥ 6 a < 12	≥ 12
Rins (creatinina, mg/dL)	< 1,2	≥ 1,2 a < 2,0	≥ 2 a < 3,5	≥ 3,5 a < 5,0	≥ 5 ou TSR
Cerebral (grau de EH)	0	I	II	III	IV
Coagulação (INR)	< 1,1	≥ 1,1 a < 1,25	≥ 1,25 a < 1,5	≥ 1,5 a < 2,5	≥ 2,5 ou plaquetas ≤ 20 x 10^9/L
Circulação (PAM mmHg)	≥ 70	< 70	Dopamina ≤ 5 mcg/kg/min ou dobutamina ou terlipressina	Dopamina > 5 mcg/kg/min ou E ≤ 0,1 ou NE ≤ 0,1 mcg/kg/min	Dopamina > 15 mcg/kg/min ou E > 0,1 mcg/kg/min ou NE > 0,1 mcg/kg/min
Pulmões (PaO_2/FiO_2 ou SpO_2/FiO_2)	> 400 > 512	> 300 a ≤ 400 > 357 ≤ 512	> 200 a ≤ 300 > 214 a ≤ 357	> 100 a ≤ 200 > 89 a ≤ 214	≤ 100 ≤ 89

Em destaque (sombreado de azul): critérios para definição de cada disfunção orgânica. Pontuação varia de 0 a 4 para cada um dos 6 órgãos e sistemas. Pontuação agregada varia de 0 a 24 e indica gravidade de doença.
EH: encefalopatia hepática; E: epinefrina; NE: norepinefrina; PaO_2: pressão parcial de oxigênio; FiO_2: fração inspirada de oxigênio; SpO_2: saturação de oxigênio pela oximetria de pulso; TSR: terapia de substituição renal.
Fonte: adaptada de Moreau et al., 2013.

ANEXO XVII

PONTUAÇÃO DE FALÊNCIAS ORGÂNICAS (CLIF-OF) NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA AGUDIZADA (IHCA)

Órgão/sistema	1	2	3
Fígado (bilirrubina, mg/dL)	< 6	≥ 6,0 a ≤ 12,0	> 12,0
Rim (creatinina, mg/dL)	< 2	≥ 2,0 a < 3,5	≥ 3,5 ou TSR
Cérebro (grau de EH)	Ausente	1 a 2	3 a 4*
Coagulação (INR)	< 2,0	≥ 2,0 a < 2,5	≥ 2,5
Circulação (PAM, mmHg)	≥ 70	< 70	Vasopressores
Respiratório PaO_2/FiO_2 ou SaO_2/FiO_2	> 300 ou > 357	≤ 300 a > 200 ou > 214 a ≤ 357	≤ 200 ou ≤ 214*

Critérios para definição de cada disfunção orgânica. Pontuação varia de 0 a 3 para cada um dos 6 órgãos e sistemas. Pontuação agregada varia de 0 a 18 e indica gravidade de doença. Área sombreada indica critérios para falências orgânicas.

*Pacientes em ventilação mecânica por encefalopatia hepática pontuam como falência cerebral (3 pontos) e os demais pacientes em ventilação mecânica como falência respiratória (3 pontos).

EH: encefalopatia hepática; INR: ***International Normalized Ratio***; PaO_2: pressão parcial de oxigênio; FiO_2: fração inspirada de oxigênio; SpO_2: saturação de oxigênio pela oximetria de pulso; TSR: terapia de substituição renal.

Fonte: adaptado de Jalan et al., 2014.

ANEXO XVIII

PONTUAÇÃO CLIF-C ACLF (*ACUTE-ON-CRONIC LIVER FAILURE SCORE*) NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA AGUDIZADA (IHCA)

CLIF-C ACLFs = 10 × [0,33 × CLIF-OFs + 0,04 × idade + 0,63 × Ln (WBC) – 2]

Link para cálculo: http://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx.

ANEXO XIX

PONTUAÇÃO CLIF-C AD (*ACUTE DECOMPENSATION*) NA CIRROSE DESCOMPENSADA

CLIF-C ADs = 10 × [0,03 × idade{anos} + 0,66 × Ln (creatinina {mg/dl}) + 1,71 × Ln (INR) + 0,88 × Ln (WBC{109 céls./L}) – 0,05 × Na{mmol/L} + 8]

Link para cálculo: http://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx.
INR: *International Normalized Ratio*; céls.: células.

Bibliografia

1. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG. The liver and portal hypertension. Philadelphia: Saunders, 1964. p.50-64.
2. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60:646–9.
3. Kamath PS, Kim WR. Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology 2007; 45:797-805.
4. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. Gastroenterology 2006; 130(6):1652-60.
5. Bone CR, Balk RA, Cerra FB et al. ACCP/SCCM Consensus Conference – definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101(6):1644-53.
6. Singer MS, Deutschman CS, Seymour MD et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8):801-810.
7. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intens Care Med 1996; 22:707-10.
8. ASA Physical Status Classification System. Disponível em: http://www.asahq.org. Acessado em: 06/09/2016.
9. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10):818-29.
10. Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. Metab Brain Dis 2004; 19:281-312.
11. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Disponível em: http://kdigo.org/home/guidelines/acute-kidney-injury. Acessado em: 06/09/2016.
12. AKIN Acute Kidney Injury network. Disponível em: http://www.akinet.org/login.php. Acessado em: 06/09/2016.

13. O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97(2):439-45.
14. Bernuau J, Samuel D, Durand F et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V (FV) below 50% of normal: a prospective study. Hepatology 1991; 14:49.
15. Moreau R, Jalan R, Gines P et al. CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology 2013; 144(7):1426-37
16. Jalan R, Saliba F, Pavesi M et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. J Hepatol 2014; 61(5):1038-47.
17. Jalan R, Pavesi M, Saliba F et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. J Hepatol 2015 Apr; 62(4):831-40.