

BMJ Best Practice

Insuficiência hepática aguda

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Jun 13, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	21
Tratamento	24
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	27
Opções de tratamento	29
Novidades	36
Acompanhamento	37
Recomendações	37
Complicações	37
Prognóstico	39
Diretrizes	40
Diretrizes de diagnóstico	40
Diretrizes de tratamento	40
Recursos online	41
Nível de evidência	42
Referências	43
Aviso legal	52

Resumo

- ◇ Doença rara associada a icterícia, coagulopatia e encefalopatia hepática.
- ◇ A etiologia e o intervalo entre o aparecimento da icterícia e o desenvolvimento da encefalopatia têm um impacto significativo no prognóstico.
- ◇ A etiologia é estabelecida pela anamnese, por ensaios sorológicos, e pela exclusão de causas alternativas, incluindo apresentações agudas de doenças hepáticas crônicas.
- ◇ O tratamento envolve monitoramento em unidade de terapia intensiva (UTI), terapias específicas baseadas na etiologia, e manejo das complicações conhecidas.
- ◇ Todos os pacientes devem ser considerados possíveis candidatos a transplante de fígado.
- ◇ Modelos prognósticos podem ser utilizados para avaliar a probabilidade de recuperação espontânea e são fundamentais na seleção dos potenciais candidatos a transplante de fígado.

Definição

Insuficiência hepática aguda (IHA) é uma síndrome rara definida por um rápido declínio na função hepática que se caracteriza por icterícia, coagulopatia (razão normalizada internacional [INR] >1.5) e encefalopatia hepática em pacientes sem evidência de doença hepática prévia.[1] [2] [3] O intervalo desde o aparecimento da icterícia até o desenvolvimento da encefalopatia ocorre dentro de 24 a 26 semanas e pode ajudar a classificar a IHA em categorias com base nas apresentações hiperaguda, aguda ou subaguda.[4] Embora a icterícia clínica seja considerada uma característica que define a IHA, sua presença não é obrigatória, especialmente em apresentações hiperagudas. O termo insuficiência hepática aguda é preferível a insuficiência hepática fulminante ou necrose hepática aguda, embora esses termos tenham sido historicamente utilizados para classificar a insuficiência hepática.[1] [2] [5]

Epidemiologia

A insuficiência hepática aguda (IHA) é um evento raro. Nos EUA, sua incidência é de aproximadamente 2000 casos por ano, embora represente até 6% de todas as mortes relacionadas ao fígado.[7] Relatos demonstraram que a IHA é responsável por 6% dos transplantes hepáticos nos EUA.[8] Devido a sua raridade e sua apresentação aguda, a IHA não havia sido bem estudada de forma prospectiva até o estabelecimento, nos EUA, do grupo de estudos sobre insuficiência hepática aguda (Acute Liver Failure Study Group, ALFSG). Ao longo de quase 20 anos, mais de 2000 pacientes adultos em mais de 30 centros dos EUA foram incluídos na base de dados do ALFSG.[5] [9] [10] Também foi criada uma base de dados separada para casos pediátricos de IHA provenientes de 19 centros dos EUA, 1 do Canadá e 2 do Reino Unido. Uma análise do conjunto de dados dos adultos revelou que a maioria dos casos era de mulheres (67%) e a média de idade era de 38 anos (variação 17-79 anos). A taxa global de recuperação espontânea sem transplante do fígado foi de 45%; 25% dos casos receberam transplante de fígado; e a taxa global de mortalidade foi de 30%.[5] Esses desfechos representam uma melhora em relação àqueles relatados em décadas passadas,[7] em parte por causa das mudanças de tendência nas etiologias da IHA. Dados adicionais revelaram melhoras na sobrevida global em curto prazo, sobrevida livre de transplante e sobrevida pós-transplante ao longo da última década em particular, possivelmente como resultado do reconhecimento precoce e alterações no manejo com cuidados intensivos.[10]

Etiologia

Identificar a causa da insuficiência hepática aguda (IHA) tem importante valor prognóstico, além de determinar se devem ser iniciadas terapias específicas para uma determinada etiologia. Com base na análise de 1147 pacientes adultos incluídos prospectivamente no US Acute Liver Failure Study Group (ALFSG) entre 1998 e 2007, a etiologia mais comum da IHA é a hepatotoxicidade do paracetamol, responsável por aproximadamente 46% de todos os casos.[5] A superdosagem de paracetamol parece estar igualmente dividida entre casos intencionais e não intencionais.[11] Outras causas de IHA incluem lesões hepáticas idiossincráticas induzidas por medicamentos (11%), hepatite B aguda (8%), hepatite autoimune (6%), choque hepático (4%), e hepatite A aguda (3%). Até 14% dos casos permanecem indeterminados.[5] De modo geral, mais da metade de todos os casos de IHA estão associados a reações induzidas por medicamentos. Além disso, estudos sugerem que o paracetamol pode contribuir ou ser um fator causal em muitos casos que, de outra forma, seriam indeterminados.[12] Em casos de lesão hepática induzida por medicamento não causada por paracetamol, relatos notaram um aumento na IHA, resultante de tratamentos de medicina complementar em contraste com medicamentos prescritos.[13]

Uma análise retrospectiva multicêntrica realizada na Suécia (279 pacientes) mostrou que a etiologia da IHA apresentou distribuição semelhante, com IHA induzida por toxicidade do paracetamol representando 42% dos casos e IHA induzida por outros medicamentos representando 15%.^[14] No entanto, um estudo retrospectivo menor realizado na Alemanha (102 pacientes) revelou uma distribuição diferente de etiologias do IHA: causa indeterminada foi a etiologia mais frequente (21% dos casos), seguida por hepatite B aguda (18%), paracetamol (16%), e síndrome de Budd-Chiari (9%).^[15] Embora os estudos retrospectivos realizados na Suécia e na Alemanha sejam reveladores, a principal vantagem dos dados relatados pelo ALFSG foi o desenho prospectivo e o tamanho do estudo em comparação às coortes da Suécia e da Alemanha. Isso reforça a validade dos achados do ALFSG, embora seja evidente que a etiologia também pode depender da geografia.

Estudos retrospectivos demonstraram que em outras partes do mundo, como na Ásia e no Oriente Médio, a hepatite viral aguda é a etiologia mais comum da IHA, particularmente as hepatites A e E.^{[16] [17]} Na última década, tem aumentado a proporção de IHA induzida por paracetamol nos EUA, ao mesmo tempo que tem diminuído a proporção de IHA secundária a hepatite A ou B aguda.^[5] Como demonstrado na coorte do ALFSG, mudanças de tendência na etiologia da IHA podem influenciar as taxas globais de sobrevivência. Relatou-se que IHA induzida por paracetamol apresenta uma taxa maior de recuperação espontânea (65%) em comparação a outras etiologias da IHA, como reações idiossincráticas ao medicamento (29%) ou causa indeterminada (25%).^[5]

Fisiopatologia

Embora a insuficiência hepática aguda (IHA) ocorra como consequência de muitas vias causais, a maioria dos casos é caracterizada por necrose maciça de hepatócitos, que pode acabar resultando em insuficiência do órgão. No entanto, também pode ser observada IHA sem evidência histológica de necrose hepatocelular; exemplos disso incluem esteatose hepática aguda da gravidez e síndrome de Reye.^[18] Relatos sugerem que, em nível celular, tanto a necrose de hepatócitos quanto a apoptose podem coexistir no contexto de IHA.^[19] Esforços para definir de forma mais precisa os fatores envolvidos na patogênese de lesão hepática no contexto da IHA, incluindo apoptose e regeneração de hepatócitos, podem ocasionar o descobrimento de novos biomarcadores que poderiam prever os desfechos.^[9] IHA secundária a lesões hepáticas induzidas por medicamentos pode ocorrer como reação idiossincrática ao medicamento ou, no caso do paracetamol, de forma dose-dependente. O paracetamol é metabolizado predominantemente pelo fígado por meio da glicuronidação e da sulfatação, sendo uma pequena quantidade metabolizada pelo sistema do citocromo P450. Um intermediário tóxico denominado N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), produzido pela via P450, é posteriormente conjugado à glutatona. Em casos de superdosagem de paracetamol, as reservas de glutatona podem se esgotar, resultando em lesão direta aos hepatócitos por meio de NAPQI.^[20] A indução do sistema P450 por meio do uso crônico de álcool ou barbitúricos e a depleção das reservas de glutatona em contextos como o da deficiência nutricional podem resultar em uma maior propensão ao desenvolvimento de hepatotoxicidade do paracetamol.

Classificação

Pelo intervalo entre o aparecimento da icterícia e o desenvolvimento da encefalopatia hepática^{[3] [4]}

A insuficiência hepática é classificada como:^[4]

- Hiperaguda se ocorrer em até 7 dias
- Aguda se ocorrer entre 8 e 28 dias
- Subaguda se ocorrer entre 29 dias e 12 semanas.

Uma classificação prévia também considerava a insuficiência hepática como:[3]

- Fulminante se ocorrer em até 2 semanas
- Subfulminante se ocorrer entre 2 e 12 semanas.

Pelo intervalo entre o aparecimento da doença hepática e o desenvolvimento da encefalopatia hepática[1] [2]

A insuficiência hepática é classificada como:

- Fulminante se ocorrer em até 8 semanas[1]
- Tardia se ocorrer entre 8 e 26 semanas.[2]

Prevenção primária

Visto que hepatotoxicidade do paracetamol é uma das principais causas de insuficiência hepática aguda (IHA), os esforços para prevenir superdosagens não intencionais devem se traduzir em redução nos casos de IHA. Ações para prevenção da IHA incluem educar os pacientes, os farmacêuticos e os médicos a evitar a prescrição de várias preparações contendo paracetamol e evitar exceder a dosagem máxima diária recomendada de paracetamol. Métodos para restringir o acesso ao paracetamol têm sido utilizados na Europa, levando a reduções significativas nas internações hospitalares, nos transplantes hepáticos, e nas mortes associadas à superdosagem de paracetamol.[35] Atualmente, recomenda-se a imunização contra hepatite A e B para todos os lactentes nos EUA.[36] 1[B]Evidence A estratégia de imunizar pacientes com doença hepática crônica com vacinas contra hepatite A e B pode prevenir superinfecções agudas causadas por esses vírus e o risco de uma evolução aguda fulminante.2[C]Evidence

Prevenção secundária

Nos portadores de antígenos de superfície da hepatite B com positividade para o antígeno de superfície submetidos a tratamento com quimioterapia contra câncer, agentes de depleção de células B como rituximabe, corticosteroides de longa duração, inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) ou outras formas de imunossupressão, a terapia antiviral profilática deve ser implementada logo no início da farmacoterapia e mantida por pelo menos 6 meses após a conclusão do tratamento para prevenir a reativação aguda da hepatite B e um possível risco de insuficiência hepática aguda (IHA).[112] [113] A profilaxia antiviral também pode ser considerada naqueles com remissão da infecção, caracterizada por um anticorpo positivo ao antígeno de núcleo da hepatite B e antígeno de superfície da hepatite B negativo, nos quais o risco de reativação existe com níveis crescentes de imunossupressão.[114] Quase 20% dos casos de IHA associada ao vírus da hepatite B (HBV) inscritos no Acute Liver Failure Study Group (ALFSG) dos EUA de 1998 a 2015 ocorreram no contexto de reativação do HBV após terapia imunossupressora.[115]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 48 anos com história de cefaleia enxaquecosa chega ao pronto-socorro com estado mental alterado nas últimas horas. No início do dia, seu marido a encontrou com desorientação aguda e cada vez mais sonolenta. No exame físico, ela apresenta esclerótica icterícia, leve sensibilidade no quadrante superior direito e asterixis (flapping). Exames laboratoriais preliminares chamam a atenção para uma alanina aminotransferase (ALT) sérica de 6498 unidades/L, bilirrubina total de 95.8 micromoles/L (5.6 mg/dL) e razão normalizada internacional (INR) de 6.8. Seu marido relata que ela vinha consistentemente ingerindo medicamentos para dor e que, vários dias antes, começou a tomar comprimidos de 500 mg de paracetamol adicionais para lombalgia. Uma história mais aprofundada revela uma lista de medicamentos com diversas preparações contendo paracetamol.

Outras apresentações

As características que definem a insuficiência hepática aguda (IHA) são icterícia, coagulopatia (razão normalizada internacional [INR] >1.5) e encefalopatia hepática.^{[1] [2] [3] [4]} A encefalopatia hepática é geralmente precedida pelo aparecimento da icterícia. Os pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos, como mal-estar, náuseas e dor abdominal. A encefalopatia hepática no cenário de insuficiência hepática aguda (IHA) pode progredir rapidamente de leve desorientação e hipersonolência para coma;^[6] um curso rápido para encefalopatia avançada está associado a um risco aumentado de edema cerebral e hipertensão intracraniana. Pacientes com IHA apresentam risco de complicações adicionais como infecção, insuficiência renal, hipoglicemia, acidose e choque. Essas complicações também podem ocorrer no momento da apresentação.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de IHA é estabelecido por meio de realização de uma anamnese minuciosa, incluindo: cronologia dos eventos anteriores à manifestação dos sintomas; exame físico; exames laboratoriais. O reconhecimento, diagnóstico e prognóstico precoces são fundamentais para estabelecer uma estratégia ideal de tratamento em pacientes com IHA. Uma vez estabelecido o diagnóstico, deve-se realizar um contato inicial com um centro de transplante de fígado, visto que todos os pacientes com IHA devem ser considerados possíveis candidatos ao transplante do fígado.

Anamnese e achados físicos

A IHA é definida pelo aparecimento de icterícia, coagulopatia (razão normalizada internacional [INR] >1.5) e encefalopatia hepática em pacientes sem história de doença hepática.^{[1] [2] [3]} A avaliação de potenciais riscos de exposição, como ingestão de medicamentos e abuso de álcool ou de substâncias, é essencial, assim como o estabelecimento do curso temporal da doença. A exposição a hepatotoxinas específicas, como ocorre pela ingestão de cogumelos *Amanita phalloides*, talvez requeira estratégias de manejo e tratamento específicos. Idade >40 anos, sexo feminino, desnutrição, gravidez, hepatite B crônica e o uso de várias preparações para dor crônica contendo paracetamol também devem ser considerados importantes fatores de risco.

A avaliação do curso temporal da doença de acordo com o intervalo entre o aparecimento da icterícia e o desenvolvimento da encefalopatia permite classificar a IHA em categorias com base nas apresentações hiperaguda (quando ocorre em até 7 dias), aguda (entre 8 e 28 dias) ou subaguda (entre 29 dias e 12 semanas).[4] Pacientes com uma evolução hiperaguda da doença têm maior probabilidade de apresentar resolução espontânea, mas também correm maior risco de evoluir para edema cerebral e hipertensão intracraniana.

A etiologia da IHA é estabelecida não apenas pela anamnese e por ensaios sorológicos mas também pela exclusão de causas alternativas, incluindo apresentações agudas de doenças hepáticas crônicas. Doenças hepáticas crônicas como hepatite autoimune e hepatite B crônica podem se manifestar como exacerbações agudas apresentando as características clínicas de IHA. Dor abdominal, náuseas, vômitos e mal-estar são sintomas comuns a serem considerados, enquanto sensibilidade no abdome ou no quadrante superior direito pode ser menos frequente. Hepatomegalia pode estar presente no contexto de hepatite aguda viral, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) com congestão hepática, síndrome de Budd-Chiari, e neoplasias infiltrantes. Achados do exame físico podem fornecer indicações que sugerem a presença de uma doença hepática crônica subjacente, como esplenomegalia, aranhas vasculares, eritema palmar, e ascite. Deve-se enfatizar a necessidade de determinar a etiologia da IHA, visto que ela é um importante indicador prognóstico e orientará o manejo futuro em relação a terapias específicas para cada etiologia.

Avaliação clínica da encefalopatia hepática

Encefalopatia hepática é uma das características que definem a IHA. Os critérios de West Haven podem ser utilizados para classificar a encefalopatia hepática em graus com base na gravidade e são úteis tanto no diagnóstico clínico quanto na caracterização.[37] [38]

- A encefalopatia hepática grau 1 é caracterizada por inversão do sono, leve diminuição da atenção, tempo de atenção encurtado e capacidade para cálculos prejudicada.
- O grau 2 está associado a letargia, falta de memória, alteração da personalidade e desenvolvimento de asterixis (flapping) no exame físico.
- No grau 3, a doença evolui para sonolência, confusão, desorientação e achados físicos que incluem hiper-reflexia, nistagmo, clônus e rigidez.
- O grau 4 é caracterizado por estupor e coma.

O grau de encefalopatia no momento da apresentação é um fator importante relacionado ao prognóstico. Além disso, alterações subsequentes na gravidade da encefalopatia hepática têm um papel importante nas decisões de manejo durante a hospitalização por IHA, visto que graus avançados (3 a 4) estão associados a complicações graves como edema cerebral e hipertensão intracraniana. Um exame físico minucioso é um componente importante na avaliação inicial. Tal exame deve incluir um exame neurológico para caracterizar o grau de encefalopatia hepática, sobretudo nos casos de gravidade elevada, para avaliar evidências de hipertensão intracraniana. Pode-se realizar uma avaliação diagnóstica mais especializada, com base na suspeita de causas específicas para a IHA, como no caso de um exame oftalmológico com lâmpada de fenda para avaliar a presença de anéis de Kayser-Fleischer em casos agudos da doença de Wilson.

Exames diagnósticos

A etiologia da IHA é estabelecida primariamente por anamnese, ensaios sorológicos, exames laboratoriais e de imagem. Exames laboratoriais iniciais não apenas fornecem informações prognósticas valiosas como também identificam precocemente o desenvolvimento de complicações associadas à IHA.

Exames laboratoriais diagnósticos iniciais incluem principalmente testes de coagulação, sorologias virais, marcadores autoimunes, rastreamento toxicológico, e parâmetros para avaliar o estado clínico geral, como hematologia, equilíbrio ácido-básico, disfunção renal, disfunção hepática. Todos os pacientes de risco do sexo feminino em idade fértil devem realizar um teste de gravidez. Os níveis de paracetamol podem ser úteis quando elevados; no entanto, baixos níveis de paracetamol não descartam uma possível hepatotoxicidade do paracetamol, e casos suspeitos devem ser tratados adequadamente. Se houver suspeita de doença de Wilson, a avaliação inicial inclui ceruloplasmina sérica, seguida por uma avaliação da função hepática, mensuração dos níveis séricos e hepáticos de cobre, e exame oftalmológico com lâmpada de fenda para avaliar a presença de anéis de Kayser-Fleischer. Na presença de hemólise, um teste de Coombs negativo pode estabelecer a diferenciação entre doença de Wilson e hemólise autoimune, que é geralmente Coombs positiva.

Testes iniciais de imagem devem incluir radiografia torácica, para confirmar uma possível pneumonia por aspiração ou para descartar outras anormalidades pulmonares, e Doppler abdominal para avaliar a ocorrência de trombose dos vasos hepáticos associada à síndrome de Budd-Chiari. Uma tomografia computadorizada (TC) do crânio é útil para uma avaliação mais aprofundada do edema cerebral ou de outra patologia subjacente em casos de encefalopatia avançada. Devem ser obtidas culturas de sangue, urina e escarro em intervalos regulares se a encefalopatia progredir para um grau avançado.

Embora uma biópsia hepática possa fornecer informações adicionais que sugiram potenciais etiologias da IHA em casos indeterminados, esse não é um exame necessário para confirmar o diagnóstico, e normalmente não tem impacto no manejo clínico, no desfecho, ou na avaliação do prognóstico. Por esses motivos, geralmente não são realizadas biópsias hepáticas no contexto da IHA. Uma exceção a esse fato pode incluir circunstâncias em que houver suspeita de malignidade infiltrante, como linfoma ou doença hepática metastática.[39] Uma biópsia hepática também pode ser útil no diagnóstico de condições como suspeita de hepatite autoimune ou hepatite aguda por vírus do herpes simples (HSV).[40] [41] [42] [43] Se uma biópsia hepática for considerada, uma abordagem transjugular é preferível, dado o aumento do risco de sangramento associado a coagulopatia durante a IHA. Devem ser realizadas tipagens e triagens de unidades sanguíneas caso seja necessária uma transfusão.

Avaliação prognóstica

Com base nos achados clínicos na apresentação, em exames laboratoriais iniciais, e na etiologia da IHA, pode-se realizar uma avaliação quanto à gravidade e ao prognóstico associados à evolução da IHA. A etiologia é um fator essencial na avaliação do prognóstico. Hepatotoxicidade do paracetamol é mais comumente associada à apresentação hiperaguda e a uma maior taxa de recuperação espontânea, ao contrário de reações idiossincráticas ao medicamento, que podem ter uma evolução subaguda e apresentar um prognóstico menos favorável.[4] [16] Vários critérios prognósticos já foram propostos e validados no contexto da IHA. Esses critérios podem ser úteis para determinar se um paciente é um possível candidato a transplante de fígado, visto que esse talvez seja o único tratamento que pode trazer benefícios em longo prazo.

Fatores de risco

Fortes

abuso crônico de álcool

- Um fator de risco significativo para o desenvolvimento de insuficiência hepática aguda (IHA). O uso de álcool é mais comumente associado a superdosagens não intencionais de paracetamol e pode ser um fator de risco para hepatotoxicidade significativa em pacientes com superdosagem de paracetamol.[11] [21] Tem-se demonstrado que indivíduos que abusam de álcool desenvolvem IHA após a ingestão de doses mais baixas de paracetamol (≤ 4 g por dia) e apresentam níveis séricos de paracetamol menores que os observados em indivíduos que não abusam de álcool.[11] Além disso, o abuso de álcool pode estar associado a um maior risco de desenvolver IHA no contexto da exposição aguda a um vírus da hepatite, como o da hepatite B.[22]

desnutrição

- Está associada a um aumento do risco de IHA em casos de hepatotoxicidade do paracetamol causada pela depleção das reservas hepáticas de glutatona e pode ser um fator contributivo para o aumento do risco de IHA em alcoólicos após superdosagem de paracetamol.
- Também pode ser um fator de risco para IHA no contexto de hepatite viral aguda.[22]

sexo feminino

- Vários estudos prospectivos observaram que mulheres têm maior probabilidade de desenvolver IHA,[5] sobretudo no contexto de lesão hepática induzida por medicamentos.[23] [24]

idade >40 anos

- Em uma coorte prospectiva de indivíduos com IHA induzida por paracetamol, a idade avançada esteve associada a uma maior incidência de superdosagem não intencional de paracetamol; em pacientes mais velhos, a IHA ocorreu após a ingestão de doses mais baixas de paracetamol (≤ 4 g por dia).[11]
- Grandes estudos retrospectivos demonstraram que idade >40 anos pode estar associada a um aumento do risco de hepatotoxicidade significativa, IHA e mortalidade em pacientes com superdosagem de paracetamol.[21] [25]
- Estudos prospectivos também constataram que a idade avançada pode estar associada ao desenvolvimento de IHA em coortes compostas predominantemente por pacientes com hepatite viral aguda.[26]

gestação

- O risco de IHA aumenta no contexto da hepatite viral aguda e gravidez, sobretudo em casos de infecção por hepatite E.[27] Existem dados sugerindo que a hepatite E pode ocorrer em países desenvolvidos com mais frequência que se pensava, e que essa doença está associada a um risco significativo durante a gravidez. A incidência de infecção por hepatite E aumenta em gestantes e está associada a uma maior carga viral para hepatite E, aumento do risco de IHA e aumento da mortalidade.[27] [28] Segundo relatos, a incidência de IHA em gestantes com infecção aguda por hepatite E tem sido da ordem de 69% em algumas populações.[27]
- Esteatose hepática aguda da gravidez e hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia (síndrome HELLP [hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia]) ocorrem durante a gravidez e podem se manifestar como IHA.

hepatite B crônica

- Portadores de antígenos de superfície da hepatite B têm uma probabilidade 9 vezes maior de desenvolver IHA no contexto de hepatite aguda, independentemente da etiologia.[29] [30]

- Indivíduos com infecção crônica por hepatite B também apresentam risco de evoluir para coinfeção pelo vírus da hepatite D, a qual está associada a uma maior frequência de hepatite grave e IHA que em infecções por hepatite B isolada.[31]

dor crônica e uso de narcóticos

- Pacientes com dor crônica que utilizam diversos analgésicos, especialmente narcóticos, apresentam um risco potencialmente aumentado de desenvolver IHA, visto que talvez estejam tomando muitas preparações contendo paracetamol.[11]

hepatotoxicidade por tratamentos de medicina alternativa e complementar

- A incidência de IHA resultante de tratamentos de medicina alternativa e complementar aumentou ao longo da última década e está associada a taxas mais elevadas de transplante de fígado e sobrevida livre de transplante mais baixa em comparação com IHA secundária a lesão hepática induzida por medicamentos de prescrição médica.[13]

Fracos

paracetamol e terapia com antidepressivos

- Em uma série prospectiva de pacientes incluídos no grupo de estudos sobre insuficiência hepática aguda (US Acute Liver Failure Study Group, ALFSG) que desenvolveram IHA induzida por paracetamol, a maioria (61%) dos indivíduos estava em tratamento com antidepressivos.[11]

hepatite C crônica

- Em um estudo retrospectivo que analisou pacientes com superdosagem de paracetamol, a hepatite C crônica esteve associada a um aumento do risco de lesão hepática aguda e a uma evolução mais grave da doença, incluindo insuficiência hepática.[32]
- Os pacientes com hepatite C crônica também apresentam um risco significativamente maior de evoluir para IHA no contexto de superinfecção aguda por hepatite A em comparação com pacientes com hepatite B crônica.[33]

coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatite C

- Um grande estudo retrospectivo revelou que indivíduos com infecção por HIV têm um maior risco global para IHA quando apresentam coinfeção por hepatite C. Esse risco pode ser 4 vezes maior em pacientes sendo tratados com terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), embora esses casos envolvam pacientes com infecção crônica por hepatite C subjacente e provável doença hepática crônica preexistente.[34]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem abuso de álcool, idade >40 anos, sexo feminino, desnutrição, gravidez, hepatite B crônica e o uso de várias preparações para dor crônica contendo paracetamol.

medicamentos hepatotóxicos (comum)

- Determinar se a insuficiência hepática aguda (IHA) está associada à superdosagem de paracetamol ou de outros medicamentos hepatotóxicos é importante na avaliação do prognóstico e no estabelecimento de terapias específicas para cada etiologia, como a acetilcisteína.[3\[C\]Evidence](#)
- Pacientes com dor crônica que utilizam diversos analgésicos, especialmente narcóticos, apresentam um risco potencialmente aumentado de desenvolver IHA, visto que talvez estejam tomando muitas preparações contendo paracetamol.[\[11\]](#) A maioria dos casos de IHA induzida por paracetamol nos EUA envolve superdosagem com produtos combinados de paracetamol, incluindo paracetamol combinado com um opioide e paracetamol combinado com difenidramina.[\[44\]](#) Embora apenas aproximadamente 10% dos casos de lesão hepática induzida por medicamento evoluam para IHA, isso está associado a prognóstico desfavorável, alta mortalidade e necessidade de transplante de fígado em até 40% dos pacientes.[\[45\]](#)

icterícia (comum)

- Uma característica que define a IHA. A presença de icterícia e sua relação com o aparecimento da encefalopatia hepática são importantes na avaliação do prognóstico e na caracterização adicional da IHA.[\[1\]](#) [\[2\]](#) [\[3\]](#) [\[4\]](#)

sinais de encefalopatia hepática (comum)

- Uma característica que define a IHA. A relação entre o momento do início da encefalopatia e o surgimento da icterícia é importante para a avaliação do prognóstico e a caracterização adicional da IHA.[\[1\]](#) [\[2\]](#) [\[3\]](#) [\[4\]](#)
- A avaliação do nível de consciência do paciente é importante, assim como os achados do exame físico, como asterixis (flapping). Os critérios de West Haven podem ser utilizados para classificar a encefalopatia hepática em graus com base na gravidade da doença e são úteis tanto no diagnóstico clínico quanto na caracterização.[\[37\]](#) [\[38\]](#)
- A encefalopatia hepática grau 1 é caracterizada por inversão do sono, leve diminuição da atenção, tempo de atenção encurtado e capacidade para cálculos prejudicada.
- O grau 2 está associado a letargia, falta de memória, alteração da personalidade e desenvolvimento de asterixis (flapping) no exame físico.
- No grau 3, a doença evolui para sonolência, confusão, desorientação e achados físicos que incluem hiper-reflexia, nistagmo, clônus e rigidez.
- O grau 4 é caracterizado por estupor e coma.

Outros fatores de diagnóstico

ausência de história de doença hepática crônica (comum)

- Doenças hepáticas crônicas podem se manifestar como exacerbações agudas apresentando as características clínicas de IHA. Além disso, pacientes com doença hepática crônica podem apresentar aumento do risco de insuficiência hepática secundária a toxicidades medicamentosas ou superinfecções com outras formas de hepatite viral.[\[31\]](#) [\[32\]](#) [\[33\]](#) [\[34\]](#) A presença de doença hepática crônica subjacente geralmente exclui o diagnóstico de IHA, visto que a IHA é definida pela ausência de doença hepática preexistente.

dor abdominal (comum)

- Sintoma comum de IHA.

náuseas (comum)

- Sintoma comum de IHA.

vômitos (comum)

- Sintoma comum de IHA.

mal-estar (comum)

- Sintoma comum de IHA.

sinais de edema cerebral (comum)

- Edema cerebral é uma complicação comum da IHA, ocorrendo com maior frequência em graus avançados de encefalopatia hepática e apresentações hiperagudas. Achados do exame físico associados a edema cerebral e hipertensão intracraniana incluem reflexos pupilares anormais, rigidez muscular e postura descerebrada em estágios avançados.

sensibilidade no abdome ou no quadrante superior direito (comum)

- Pode estar presente na IHA.

hepatomegalia (comum)

- Pode estar presente em contextos como de hepatite aguda viral, insuficiência cardíaca congestiva com congestão hepática, síndrome de Budd-Chiari, e neoplasias infiltrantes.

ausência de esplenomegalia (comum)

- A presença desse achado pode sugerir doença hepática crônica ou cirrose subjacente.

ausência de aranhas vasculares (comum)

- A presença desse achado pode sugerir doença hepática crônica ou cirrose subjacente.

ausência de eritema palmar (comum)

- A presença desse achado pode sugerir doença hepática crônica ou cirrose subjacente.

ausência de ascite (comum)

- A presença desse achado pode sugerir doença hepática crônica ou cirrose subjacente.

depressão ou ideação suicida (comum)

- Nos EUA, aproximadamente metade dos casos de IHA secundária a superdosagem de paracetamol são intencionais e mais da metade dos casos ocorre em indivíduos que estão em tratamento com antidepressivos.[11] Pacientes com história de tentativas repetidas de suicídio podem não ser elegíveis para a lista de transplante do fígado.[5]
- Métodos para restringir o acesso ao paracetamol têm sido utilizados na Europa, levando a reduções significativas nas internações hospitalares, nos transplantes hepáticos, e nas mortes associadas à superdosagem de paracetamol.[35]

exposição a hepatotoxinas (incomum)

- A exposição a hepatotoxinas específicas, como ocorre pela ingestão de cogumelos Amanita phalloides, talvez requeira estratégias de manejo e tratamento específicos. A compreensão dos potenciais riscos de exposição em um caso particular de IHA permite que o médico prossiga com terapias específicas imediatamente.

abuso de drogas ilícitas e comportamentos de alto risco (incomum)

- Determinadas populações, como usuários de drogas intravenosas, apresentam aumento do risco de hepatite viral, como hepatite B e C, que pode ser a causadora ou contribuir para a manifestação da IHA.

Exames diagnósticos

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
testes da função hepática <ul style="list-style-type: none"> • A hiperbilirrubinemia está associada à icterícia, uma característica que define a insuficiência hepática aguda (IHA).[1] [2] [3] [4] As elevações nas enzimas hepáticas variam de acordo com a etiologia. A hepatotoxicidade do paracetamol está associada a níveis muito elevados de aspartato transaminase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Em outras formas de lesão hepática induzida por medicamento, uma razão de aumento da ALT e AST em relação ao limite superior do normal, ao aumento da fosfatase alcalina em relação ao limite superior do normal que é >5, tem sensibilidade de 90% para IHA.[46] • A doença de Wilson geralmente se manifesta com uma proporção de fosfatase alcalina:bilirrubina de <4 e proporção de AST:ALT >2.2. Em uma coorte prospectiva, a combinação dessas características laboratoriais teve uma sensibilidade e especificidade de 100% no diagnóstico de IHA secundária a doença de Wilson.[47] 	hiperbilirrubinemia, enzimas hepáticas elevadas
tempo de protrombina/razão normalizada internacional (TP/INR) <ul style="list-style-type: none"> • A presença de coagulopatia (INR >1.5) é uma característica que define a IHA.[1] [2] [3] [4] 	INR elevada (>1.5)
perfil metabólico básico <ul style="list-style-type: none"> • A insuficiência renal é uma complicação conhecida da IHA e é preditiva de mortalidade, sobretudo em casos de superdosagem de paracetamol.[48] Distúrbios metabólicos do potássio, do fosfato e do magnésio são comuns e devem ser corrigidos imediatamente. 	ureia e creatinina elevadas, distúrbios metabólicos
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • A presença de leucocitose pode sugerir infecção. A anemia pode estar presente em alguns pacientes, principalmente no contexto de IHA associada à doença de Wilson, quando pode ocorrer a anemia hemolítica negativa para o teste de Coombs. A trombocitopenia pode sugerir doença hepática avançada preexistente. Uma diminuição nas plaquetas nos 7 dias após a apresentação pode estar associada ao início da síndrome da resposta inflamatória sistêmica e risco de falência de múltiplos órgãos.[49] 	leucocitose, anemia, trombocitopenia
tipagem e triagem sanguínea <ul style="list-style-type: none"> • Realizado preventivamente, caso seja necessária transfusão de sangue 	perfil sanguíneo específico do paciente
gasometria arterial <ul style="list-style-type: none"> • A presença de acidose é um importante indicador prognóstico, sobretudo em casos de superdosagem de paracetamol.[48] 	acidose metabólica

Exame	Resultado
lactato sanguíneo arterial <ul style="list-style-type: none"> Importante indicador de prognóstico na IHA associada ao paracetamol, caso em que níveis >3.5 mmol/L na apresentação e >3.0 mmol/L após ressuscitação fluídica são preditivos de mortalidade. O acréscimo do lactato sanguíneo arterial aos critérios do King's College mencionados abaixo pode melhorar a sensibilidade na predição da mortalidade associada à IHA induzida por paracetamol.[50] IHA secundária a superdosagem de paracetamol: pH <7.30 ou presença de todos os 3 seguintes critérios: INR >6.5, creatinina sérica >300 micromoles/L (>3.4 mg/dL) e encefalopatia hepática grau 3 ou 4. IHA não associada ao paracetamol: INR >6.5 (tempo de protrombina [TP] >100 segundos) ou presença de qualquer um dos 3 seguintes critérios: idade entre 10 e 40 anos; etiologia hepatite não A e não B, ou reação idiossincrática ao medicamento; duração da icterícia antes do início da encefalopatia hepática >7 dias; INR >3.5 (TP >50 segundos); bilirrubina sérica >300 micromoles/L (>17.6 mg/dL). 	elevado
nível de paracetamol <ul style="list-style-type: none"> A terapia com acetilcisteína deve ser administrada em todos os casos com suspeita de superdosagem de paracetamol, independentemente da dosagem ou do horário de ingestão do paracetamol.[51] 3[C]Evidence 	pode estar elevada
exame toxicológico da urina <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil para determinar os níveis de paracetamol na urina após uma superdosagem de paracetamol. 	pode ser positivo para paracetamol
nível do fator V <ul style="list-style-type: none"> Um resultado baixo na presença de encefalopatia hepática pode ser preditivo de mortalidade, sobretudo em pacientes com IHA secundária a hepatite viral.[52] 	baixo (<20% a 30% do normal)
sorologias para hepatite viral <ul style="list-style-type: none"> Incluem imunoglobulina M (IgM) anti-hepatite A, IgM antinúcleo da hepatite B, antígeno de superfície da hepatite B, imunoglobulina G (IgG) anti-hepatite C e IgM anti-hepatite E. Úteis para explorar as possíveis etiologias da IHA e orientar o manejo da doença, principalmente na hepatite B aguda, caso em que se pode iniciar a terapia antiviral. 	pode ser positiva
marcadores de hepatite autoimune <ul style="list-style-type: none"> Marcadores sorológicos, incluindo fator antinuclear (FAN), anticorpo antimúsculo liso e imunoglobulinas quantitativas (IgG), podem ajudar a estabelecer esse diagnóstico e orientar o manejo adicional. 	pode ser positiva

Exame	Resultado
ceruloplasmina sérica <ul style="list-style-type: none"> Provavelmente baixa em IHA secundária a doença de Wilson; no entanto, trata-se de um achado inespecífico. Se houver suspeita de doença de Wilson, a investigação adicional deve incluir uma avaliação da proporção de fosfatase alcalina:bilirrubina total <4, proporção de AST:ALT >2.2, níveis séricos de cobre, coleta de urina de 24 horas para medição quantitativa do cobre e exame oftalmológico com lâmpada de fenda para avaliação da presença de anéis de Kayser-Fleischer, e também devem-se mensurar os níveis hepáticos de cobre se for realizada biópsia hepática.[47] [53] 	baixa (<50 mg/L [<5 mg/dL]) em casos de doença de Wilson
teste de gravidez <ul style="list-style-type: none"> Os níveis séricos de gonadotrofina coriônica humana beta (hCG) devem ser obtidos em todas as mulheres em idade fértil com IHA. Hepatite viral aguda, esteatose hepática aguda da gravidez e síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) podem ocorrer durante a gravidez. 	pode ser positiva
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Para avaliar achados como pneumonia por aspiração (muitos pacientes com encefalopatia hepática se apresentam obnubilados), edema pulmonar, ou outras anormalidades que requeiram avaliação ou tratamento adicionais. 	possível pneumonia por aspiração
ultrassonografia abdominal com Doppler <ul style="list-style-type: none"> Um exame Doppler abdominal pode avaliar a patência dos vasos e evidências de trombose dos vasos hepáticos associada à síndrome de Budd-Chiari. A ultrassonografia abdominal pode revelar nodularidade da superfície hepática suspeita de cirrose preexistente; no entanto, esse achado pode na verdade refletir necrose aguda em grande escala e colapso do parênquima com focos de nódulos regenerativos em vez de alterações crônicas associadas a doença hepática crônica.[54] 	trombose dos vasos hepáticos, hepatomegalia, esplenomegalia, nodularidade da superfície hepática

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
estudos por reação em cadeia da polimerase para hepatite viral <ul style="list-style-type: none"> Incluem ácido desoxirribonucleico (DNA) do vírus da hepatite B (HBV), DNA do vírus do herpes simples (HSV), e ácido ribonucleico do vírus da hepatite C (RNA-HCV). Podem auxiliar no estabelecimento do diagnóstico, sobretudo em casos agudos, quando as sorologias podem ser negativas. Também se pode considerar a obtenção de sorologias virais ou estudos de reação em cadeia da polimerase adicionais para vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), varicela-zóster e adenovírus, visto que esses micro-organismos podem estar associados à insuficiência hepática aguda (IHA). 	podem ser positivos mesmo quando a sorologia for negativa

Exame	Resultado
cobre sérico <ul style="list-style-type: none"> Se houver suspeita de doença de Wilson, a investigação adicional deve incluir uma avaliação da proporção de fosfatase alcalina:bilirrubina total <4, proporção de AST:ALT >2.2, níveis de ceruloplasmina, coleta de urina de 24 horas para medição quantitativa de cobre e exame oftalmológico com lâmpada de fenda para avaliação da presença de anéis de Kayser-Fleischer, e também devem-se mensurar os níveis hepáticos de cobre se for realizada biópsia hepática.[47] [53] 	elevado (>31 micromoles/L [>200 microgramas/dL]) em casos de doença de Wilson
excreção urinária de cobre durante 24 horas <ul style="list-style-type: none"> Geralmente muito elevada no contexto da IHA secundária a doença de Wilson, com níveis >125 microgramas em 24 horas. Se houver suspeita de doença de Wilson, a investigação adicional deve incluir uma avaliação da proporção de fosfatase alcalina:bilirrubina total <4, proporção de AST:ALT >2.2, ceruloplasmina, nível sérico de cobre e exame oftalmológico com lâmpada de fenda para avaliação da presença de anéis de Kayser-Fleischer, e também devem-se mensurar os níveis hepáticos de cobre se for realizada biópsia hepática.[47] [53] 	elevada (>100 microgramas/24 horas) em casos de doença de Wilson
exame oftalmológico com lâmpada de fenda <ul style="list-style-type: none"> Caso haja suspeita de doença de Wilson, pode-se realizar o exame da lâmpada de fenda para avaliar a presença de anéis de Kayser-Fleischer. No entanto, esse achado pode estar ausente em 50% dos pacientes com doença de Wilson. A investigação adicional pode incluir uma avaliação da proporção de fosfatase alcalina:bilirrubina total <4, proporção de AST:ALT >2.2, ceruloplasmina, níveis séricos de cobre, coleta de urina de 24 horas para medição quantitativa do cobre e também níveis hepáticos de cobre se for realizada biópsia hepática.[47] [53] 	positivo (com a presença de anéis de Kayser-Fleischer) em casos de doença de Wilson
amônia arterial <ul style="list-style-type: none"> Caracteristicamente elevada na presença de encefalopatia hepática. Pode ser útil para diferenciar a doença de outras causas de estado mental alterado; no entanto, trata-se de um teste inespecífico. Níveis elevados de amônia >200 micromoles/L são mais específicos e podem indicar um aumento do risco de desenvolver hipertensão intracraniana.[55] 	elevado
teste de HIV <ul style="list-style-type: none"> O risco de IHA aumenta em pacientes com coinfeção por HIV e hepatite C. 	pode ser positiva
urinálise e sódio urinário <ul style="list-style-type: none"> Devem ser obtidos se houver disfunção renal. As etiologias da insuficiência renal na IHA podem incluir hipovolemia, necrose tubular aguda e síndrome hepatorenal. 	proteinúria, sedimento, baixos níveis de sódio urinário (<10 mEq/L)
culturas de vigilância <ul style="list-style-type: none"> Devem ser obtidas culturas de sangue, urina e escarro em intervalos regulares se a encefalopatia progredir para um grau avançado. 	pode ser positiva

Exame	Resultado
teste de Coombs <ul style="list-style-type: none"> Na presença de hemólise, o teste de Coombs pode estabelecer a diferenciação entre doença de Wilson, que é associada a hemólise Coombs negativa, e hemólise autoimune, que é geralmente Coombs positiva. 	positivos ou negativos
biópsia hepática <ul style="list-style-type: none"> A abordagem transjugular é preferível, por causa do possível risco de sangramento associado à coagulopatia durante IHA. Além de se realizar uma avaliação histopatológica geral, é necessário focar na avaliação da presença de inclusões virais que podem sugerir hepatite aguda por herpes simples, nos níveis hepáticos de cobre em caso de suspeita de doença de Wilson, e em características sugestivas de hepatite autoimune. Raramente são realizadas biópsias hepáticas no contexto da IHA, porque elas não são necessárias para confirmar o diagnóstico e geralmente não têm impacto no manejo clínico ou no prognóstico. 	necrose hepatocelular, esteatose microvesicular, inclusões virais, cobre hepático elevado
tomografia computadorizada (TC) craniana <ul style="list-style-type: none"> Deve ser considerada em casos de encefalopatia hepática graus 3 a 4 para avaliar a presença de edema cerebral ou outra patologia subjacente. 	edema cerebral, hemorragia

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hepatite aguda grave	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem apresentar icterícia e coagulopatia. No entanto, isso não seria considerado insuficiência hepática aguda (IHA) na ausência de encefalopatia hepática. A hepatite aguda grave deve ser acompanhada cuidadosamente, visto que pode evoluir para IHA ou insuficiência hepática subaguda, dependendo do curso temporal e de desenvolvimento da encefalopatia hepática. 	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de encefalopatia hepática. De acordo com os critérios de West Haven, a encefalopatia hepática pode ser classificada em 4 graus, com base na gravidade da doença:[37] [38] A encefalopatia hepática grau 1 é caracterizada por inversão do sono, leve diminuição da atenção, tempo de atenção encurtado e capacidade para cálculos prejudicada. O grau 2 está associado a letargia, falta de memória, alteração da personalidade e desenvolvimento de asterixis (flapping) no exame físico. No grau 3, a doença evolui para sonolência, confusão, desorientação e achados físicos que incluem hiper-reflexia, nistagmo, clônus e rigidez. O grau 4 é caracterizado por estupor e coma.
Coléstase	<ul style="list-style-type: none"> A icterícia pode ser resultante de obstrução biliar intra ou extra-hepática e também de colestase intra-hepática decorrente de doenças como lesão hepática induzida por medicamentos ou doença hepática colestática. No contexto da obstrução biliar aguda, um paciente pode apresentar choque associado a colangite. Características importantes que estabelecem a distinção entre essas apresentações e IHA incluem ausência de coagulopatia e de encefalopatia hepática, ambas presentes em casos de IHA. 	<ul style="list-style-type: none"> Tempo de protrombina/razão normalizada internacional (TP/INR) normal, ausência de encefalopatia hepática (de acordo com os critérios de West Haven mencionados acima).[37] [38] Na presença de coagulopatia associada a distúrbios colestáticos e deficiência de vitamina K, a administração de vitamina K subcutânea melhoraria o TP/INR e também pode ser considerada como um teste de diferenciação.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hemólise	<ul style="list-style-type: none"> • Pode manifestar-se como icterícia caracterizada por níveis elevados de bilirrubina sérica não conjugada (indireta). • Normalmente ocorre na ausência de disfunção hepática; portanto, não haveria a presença de coagulopatia e encefalopatia hepática. Exceções a esse fato incluem IHA secundária a doença de Wilson, que pode estar associada a anemia hemolítica Coombs negativa.[53] IHA secundária a hepatite autoimune pode coincidir com uma anemia hemolítica autoimune aguda.[56] Doença falciforme também pode se apresentar agudamente com sintomas de icterícia, hemólise e disfunção hepática como resultado de hepatopatia por células falciformes.[57] 	<ul style="list-style-type: none"> • TP/INR normal, esfregaço de sangue periférico anormal, teste de Coombs positivo, ausência de encefalopatia hepática (de acordo com os critérios de West Haven mencionados acima).[37] [38]

Critérios de diagnóstico

Critérios do King's College[48]

A ferramenta prognóstica mais amplamente aceita para pacientes com insuficiência hepática aguda (IHA). Foram desenvolvidos por meio de uma análise retrospectiva de 588 pacientes consecutivos com IHA internados na unidade de fígado do King's College Hospital entre 1973 e 1987.[48] Fatores prognósticos associados à mortalidade foram identificados e tiveram seu valor preditivo avaliado. Observe que o nível de INR usado nessa ferramenta de prognóstico difere do nível de razão normalizada internacional (INR) usado como um recurso de diagnóstico da IHA.

Embora o preenchimento desses critérios tenha uma alta especificidade para mortalidade, a sensibilidade e o valor preditivo negativo permanecem baixos. Portanto, o não preenchimento desses critérios não garante a sobrevida.[58] [59] [60] [61] [62] Os critérios do King's College têm uma sensibilidade de 68% a 69% e uma especificidade de 82% a 92%.[63] Embora os critérios do King's College tenham sido validados em coortes de adultos com IHA, dados sugerem que eles podem não ser confiáveis para prever desfechos na população pediátrica.[64]

Em geral, esses critérios são fundamentais na seleção de pacientes com risco elevado de mortalidade por IHA. No entanto, tais critérios apresentam limitações; portanto, a American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) não recomenda que os profissionais da saúde confiem em sistemas de escore prognóstico para determinar se um paciente é candidato a transplante do fígado.[63]

IHA secundária a superdosagem de paracetamol:

- pH <7.30 ou
- razão normalizada internacional (INR) >6.5 (tempo de protrombina [TP] >100 segundos) e creatinina sérica >300 micromoles/L (>3.4 mg/dL) em pacientes com encefalopatia hepática grau 3 ou 4.

IHA não associada ao paracetamol:

- INR >6.5 (TP >100 segundos) ou
- qualquer um dos 3 critérios abaixo: idade <10 e >40 anos; etiologia hepatite não A e não B, ou reação idiossincrática ao medicamento; duração da icterícia antes do início da encefalopatia hepática >7 dias; INR >3.5 (TP >50 segundos); bilirrubina sérica >300 micromoles/L (>17.6 mg/dL).

Critérios de Clichy[52]

Baseados em um estudo prospectivo francês com pacientes que apresentavam hepatite viral aguda, o qual observou que pacientes identificados como tendo os menores índices de sobrevida sem transplante do fígado incluem aqueles com encefalopatia hepática e níveis baixos de fator V.[52] Esses critérios previram a mortalidade com valor preditivo positivo de 82% e valor preditivo negativo de 98% nessa coorte. No entanto, estudos subsequentes relataram valores preditivos muito menores que os apresentados pelos critérios do King's College em outras populações, incluindo IHA causada e não causada por paracetamol.[58] [65]

Presença de encefalopatia hepática e nível do fator V:

- <20% do normal em pacientes <30 anos de idade, ou
- <30% do normal em pacientes >30 anos de idade.

Modelo para doença hepática terminal (MELD, do inglês Model End-Stage Liver Disease)[66] [67]

Adotado pela United Network for Organ Sharing (UNOS) e pela organização Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), o escore MELD encontra-se bem definido como um modelo preditivo validado de mortalidade em curto prazo em pacientes com cirrose e é atualmente utilizado na alocação de órgãos em pacientes que aguardam o transplante do fígado nos EUA.[66] [67] Vários estudos retrospectivos relataram que o escore MELD tem valor preditivo semelhante aos critérios do King's College para mortalidade associada à IHA.[68] [69] [70] [71] Dados prospectivos obtidos pelo grupo de estudo sobre insuficiência hepática aguda (Acute Liver Failure Study Group) nos EUA revelam que um escore MELD ≥30 em pacientes com superdosagem de paracetamol apresenta um alto valor preditivo negativo de 82%, de forma que pacientes com escores MELD <30 apresentam alta probabilidade de sobrevivência. Na IHA não causada por paracetamol, um escore MELD ≥30 apresentou um valor preditivo positivo de 81%, embora esses valores não sejam mais precisos que os observados para os critérios do King's College.[63] [72] Com base nos achados de uma grande metanálise, o escore MELD poderia ter um papel na predição de mortalidade hospitalar, particularmente na IHA não causada por paracetamol.[73]

- Os exames laboratoriais necessários para esse modelo são: creatinina, bilirrubina total e INR.
- MELD

[VIDEO: Escore MELDNa (para fins de listagem de transplantes de fígado, não é adequado para pacientes com menos de 12 anos de idade) (unidades SI)]

$$=9.57 \times \log^e(\text{creatinina}) + 3.78 \times \log^e(\text{bilirrubina}) + 11.2 \times \log^e(\text{INR}) + 6.43$$

Avaliação de Fisiologia Aguda e Doença Crônica (APACHE) II[74]

O escore APACHE II foi desenvolvido para prever a mortalidade em pacientes de todas as categorias de doença internados em unidades de terapia intensiva. O escore inclui 12 parâmetros fisiológicos e laboratoriais comuns, ajustados para a idade do paciente e para problemas de saúde crônicos subjacentes.[74] Um estudo prospectivo em pacientes com superdosagem de paracetamol revelou que um escore APACHE II >15 esteve associado a altos índices de mortalidade e teve um valor preditivo semelhante ao dos critérios do King's College, enquanto outro estudo observou que um escore ≥ 20 era mais preditivo de mortalidade e ocasionou maior necessidade de transplantes hepáticos.[11] [75]

Índice do grupo de estudos sobre insuficiência hepática aguda (Acute Liver Failure Study Group, ALFSG)[76] [77]

Um índice de prognóstico foi desenvolvido utilizando uma coorte de 250 pacientes no ALFSG e, em seguida, validado em uma coorte separada de 250 pacientes. Variáveis no momento da apresentação inicial apresentam forte associação com mortalidade ou necessidade de transplante de fígado que incluíram níveis de coma avançados, bilirrubina, INR, fósforo elevado e níveis séricos do antígeno M30, um marcador de morte celular por apoptose de hepatócitos. Esse índice apresentou sensibilidade geral de 85.6% e especificidade de 64.7% sem diferença significativa no desempenho entre IHA causada e não causada por paracetamol. Apesar desse índice preditivo ser superior aos critérios do King's College e o score do modelo para doença hepática terminal (Model End-Stage Liver Disease, MELD), a avaliação do antígeno M30 exige um teste baseado em ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) e pode não estar prontamente disponível na maioria dos centros.[76]

Um modelo adicional preditivo de sobrevida sem transplante foi desenvolvido a partir da base de dados do ALFSG, envolvendo 878 pacientes, e depois validado em uma coorte de 885 pacientes. Entre as variáveis preditivas de sobrevida sem transplante estão o grau de encefalopatia hepática, etiologia de IHA, necessidade de vasopressores, bilirrubina e INR. Entre as etiologias de IHA consideradas favoráveis nesse modelo estão superdosagem de paracetamol, gravidez, isquemia ou hepatite A. O modelo foi realizado com uma sensibilidade de 37% e uma especificidade de 95% na determinação de 80% da sobrevida sem transplante na coorte de validação.[77]

Abordagem passo a passo do tratamento

Reconhecimento e diagnóstico precoces são fatores-chave no estabelecimento de um plano para o manejo ideal da insuficiência hepática aguda (IHA). Uma anamnese minuciosa e uma análise clínica detalhada são fundamentais para se descobrir a potencial etiologia da IHA. Terapias específicas para cada etiologia devem ser iniciadas o quanto antes, e o monitoramento com cuidados intensivos é obrigatório na presença de encefalopatia hepática. Todos os pacientes com IHA devem ser considerados possíveis candidatos ao transplante do fígado, e medidas para transportar o paciente para um centro de transplantes hepáticos devem ser estudadas logo no início da evolução hospitalar.

Manejo com cuidados intensivos

Pacientes com IHA devem ser internados em unidade de terapia intensiva (UTI) se houver a presença de encefalopatia hepática. A história natural da insuficiência hepática aguda (IHA) pode ser caracterizada por uma rápida deterioração no estado neurológico e um risco elevado de complicações, incluindo sepse e edema cerebral, instabilidade hemodinâmica e insuficiência renal. O monitoramento em unidade de terapia intensiva (UTI) é essencial para fornecer o cuidado ideal ao paciente e prevenir complicações conhecidas da IHA.

O estado neurológico deve ser monitorado rigorosamente para avaliar o desenvolvimento de encefalopatia hepática grau 3 a 4, que está associada a um maior risco de edema cerebral e hipertensão intracraniana.

- A encefalopatia hepática grau 1 é caracterizada por inversão do sono, leve diminuição da atenção, tempo de atenção encurtado e capacidade para cálculos prejudicada.
- O grau 2 está associado a letargia, falta de memória, alteração da personalidade e desenvolvimento de asterixis (flapping) no exame físico.
- No grau 3, a doença evolui para sonolência, confusão, desorientação e achados físicos que incluem hiper-reflexia, nistagmo, clônus e rigidez.
- O grau 4 é caracterizado por estupor e coma.

Devem ser realizados esforços para minimizar a ocorrência de aumentos na pressão intracraniana em pacientes com encefalopatia. A cabeceira do leito do paciente deve ser elevada para aproximadamente 30 graus, e estímulos do meio ao seu redor devem ser reduzidos ao mínimo. Quando a encefalopatia em grau avançado se desenvolver, deve-se realizar intubação endotraqueal para proteção das vias aéreas. Propofol e fentanila são os agentes de escolha para analgesia e sedação, por causa de suas meias-vidas curtas. A fluidoterapia intravenosa deve ser administrada com cuidado para prevenir a sobrecarga de volume; além disso, o monitoramento da pressão venosa central e da artéria pulmonar, bem como a implementação de terapia renal substitutiva, devem ser considerados no início para garantir o manejo hídrico ideal, sobretudo se há evidência de disfunção renal ou circulatória.^{[51] [63]}

[VIDEO: Intubação traqueal - Vídeo de demonstração]

[VIDEO: Ventilação com ressuscitador manual ("bolsa-válvula-máscara") - Vídeo de demonstração]

A nutrição enteral geralmente é uma preocupação no contexto da encefalopatia, no qual o paciente é incapaz de obter nutrição adequada em decorrência de seu estado mental alterado. Portanto, deve-se fornecer suporte nutricional enteral com nutrição rica em calorias logo no início da evolução hospitalar.

Os níveis glicêmicos devem ser monitorados a cada 1 a 2 horas com tiras para dedos a fim de se verificar a presença de hipoglicemia. Os níveis de eletrólitos séricos, incluindo fosfato, potássio e magnésio, devem ser monitorados pelo menos duas vezes ao dia e corrigidos agressivamente.

Outros exames laboratoriais de rotina, como atividade da coagulação, contagem de células sanguíneas e enzimas hepáticas, devem ser monitorados rigorosamente em intervalos regulares. Culturas de sangue, urina e escarro devem ser obtidas periodicamente para vigilância, dado o risco elevado de infecção bacteriana ou fúngica. Não foram encontradas evidências de que o uso de antimicrobianos profiláticos afetasse o desfecho clínico.[63] [81]

Superdosagem de paracetamol ou encefalopatia leve a moderada (grau 1 ou 2)

A superdosagem de paracetamol é a causa mais comum de IHA nos EUA e na Europa Ocidental.[5] Determinar se o paracetamol é o responsável pela IHA em um caso individual é o fator mais importante a ser abordado no momento da apresentação.[82] A superdosagem de paracetamol está associada a depleção das reservas hepáticas de glutathione e acúmulo de um intermediário tóxico chamado N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), que causa lesão direta nos hepatócitos. A restauração da síntese de glutathione dentro dos hepatócitos depende da cisteína, que pode ser administrada na forma de acetilcisteína.[20]

A terapia com acetilcisteína deve ser administrada em todos os casos de superdosagem de paracetamol, independentemente da dosagem ou do horário de ingestão do paracetamol.3[C]Evidence A terapia com acetilcisteína deve ser mantida até se chegar a desfechos como melhora da função hepática nos parâmetros clínicos e laboratoriais.[20] [51] Um ensaio clínico prospectivo randomizado e controlado por placebo em pacientes com IHA não causada por paracetamol relatou um benefício significativo de sobrevida em pacientes com encefalopatia hepática grau 1 ou 2 que receberam acetilcisteína em comparação aos que receberam placebo.[83] Consequentemente, a terapia com acetilcisteína é recomendada para pacientes com IHA que apresentem encefalopatia hepática leve a moderada, mesmo que não tenham ingerido paracetamol.[82] A acetilcisteína pode melhorar os desfechos em IHA não causada por paracetamol por meio de mecanismos envolvendo a redução na expressão de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-17, e necrose de hepatócitos diminuída.[84] [85]

Outras terapias específicas da doença

Devem ser consideradas após ter sido estabelecida a etiologia da IHA.[51] [63] Algumas possíveis etiologias da IHA contam com terapias específicas que podem ter um impacto nos desfechos clínicos, incluindo aciclovir intravenoso para hepatite por herpes simples e parto expedito do feto em casos de esteatose hepática aguda da gravidez ou síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia). Em caso de suspeita de intoxicação pelo cogumelo *Amanita phalloides*, deve ser realizada lavagem gástrica e devem ser administrados carvão ativado, ressuscitação fluídica intravenosa, penicilina G intravenosa e acetilcisteína. A terapia com silimarina (cardo-mariano) foi descrita em casos de intoxicação por *Amanita phalloides*, mas não existem evidências conclusivas que embasem seu uso.

A terapia antiviral para hepatite B aguda também pode ser benéfica e deve ser considerada em casos de IHA, embora os estudos sobre essa terapia sejam limitados.[86] Entecavir ou tenofovir são os agentes de escolha. Atualmente, não há nenhuma terapia específica recomendada para hepatite A aguda.

Pacientes que apresentam síndrome de Budd-Chiari aguda devem ser considerados para início imediato da terapia de anticoagulação. Angioplastia da veia hepática com colocação de endoprótese ou TIPS

devem ser consideradas em pacientes que não respondem à anticoagulação. No entanto, alguns pacientes acabarão necessitando de transplante do fígado. Um relatório das séries mais completas até agora de casos de IHA de Budd-Chiari mostrou que a maioria desses casos está associada a estado hipercoagulável e que o início precoce da terapia de anticoagulação pode estar associado a melhor sobrevida.[87]

Por outro lado, algumas causas de IHA estão associadas a desfechos relativamente desfavoráveis apesar da administração de terapias específicas. A doença de Wilson aguda com IHA está associada a altas taxas de mortalidade mesmo quando adotadas medidas para reduzir os níveis de cobre sérico, incluindo plasmaférese, hemofiltração venovenosa contínua (CVVH), diálise de albumina, ou plasmaférese. A terapia de quelação para doença de Wilson no contexto da IHA é geralmente ineficaz e pode estar associada a hipersensibilidade, não sendo portanto recomendada. Nas apresentações agudas da hepatite autoimune que resultam em IHA, corticosteroides podem trazer algum benefício, uma vez que há dados sugerindo que pacientes tratados com corticosteroides podem apresentar uma maior taxa de recuperação espontânea.[5] Entretanto, os dados também não apresentaram benefício significativo de sobrevida associado ao uso de corticosteroide e sugerem que seu uso em pacientes com IHA e escores do Modelo para doença hepática terminal (Model End-Stage Liver Disease, MELD) podem ocasionar uma potencialização do aumento do risco de mortalidade.[88] Sem dados prospectivos claros, o benefício em potencial de corticosteroides no contexto da IHA são incertos.

Transplante de fígado

O transplante do fígado deve ser considerado em todos os pacientes com IHA que preencham os critérios prognósticos para risco elevado de mortalidade.[48] Portanto, devem-se adotar, logo no início da evolução hospitalar, medidas para preparar a transferência do paciente com IHA para um centro de transplantes hepáticos próximo. O transplante do fígado causa um grande impacto na sobrevida do paciente com IHA. De acordo com alguns relatos, pacientes com IHA submetidos a transplante do fígado apresentam uma taxa global de sobrevida de 3 anos de 78%.[8]

Os pacientes com IHA que preenchem os critérios da lista de transplante, de acordo com a United Network for Organ Sharing (UNOS), podem ser incluídos na categoria 1A e ter prioridade na lista de alocação de fígados para transplante. Os critérios para ser classificado como 1A pela UNOS incluem:

- Idade >18 anos de idade, expectativa de vida sem um transplante do fígado <7 dias, aparecimento da encefalopatia em até 8 semanas após os primeiros sintomas da doença hepática, ausência de doença hepática preexistente, internação em unidade de terapia intensiva e 1 dos seguintes critérios:
- Dependência de ventilação mecânica, necessidade de terapia renal substitutiva ou razão normalizada internacional (INR) >2.0.

Pacientes com doença de Wilson aguda fulminante também podem ser classificados como 1A. Contraindicações para o transplante do fígado em casos de IHA incluem infecção grave ou choque séptico, morte cerebral, doença pulmonar grave ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), insuficiência de múltiplos órgãos, e malignidade extra-hepática.[89] Outros fatores que podem impedir o paciente de ser candidato a transplante do fígado são abuso contínuo de álcool ou drogas ilícitas, apoio social inadequado, ou história de tentativas repetidas de suicídio.[5]

[VIDEO: Inserção de cateter venoso central – Vídeo de demonstração]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
todos os pacientes		
	1a	manejo com cuidados intensivos
	mais	avaliação para transplante do fígado
	mais	monitoramento do estado neurológico em casos de encefalopatia avançada
	mais	monitoramento da glicose sanguínea, dos eletrólitos e culturas
■ encefalopatia hepática relacionada ao paracetamol ou leve a moderada (grau 1 ou 2)	mais	acetilcisteína
■ com hepatite por herpes simples	mais	aciclovir
■ com esteatose hepática aguda da gravidez ou síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia)	mais	parto expedito do feto
■ com suspeita de intoxicação por <i>Amanita phalloides</i>	mais	fluidoterapia intravenosa (IV) + lavagem gástrica + carvão ativado
	mais	benzilpenicilina
	mais	acetilcisteína
■ com hepatite autoimune	mais	metilprednisolona
■ com hepatite B aguda	mais	análogo oral de nucleosídeo ou nucleotídeo
■ com síndrome de Budd-Chiari aguda	mais	anticoagulação
	adjunto	anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS)
■ com doença de Wilson aguda	adjunto	medidas para reduzir os níveis de cobre sérico
■ classificados como 1A de acordo com a classificação de prioridade da United	mais	transplante de fígado

Agudo (resumo)	
.....	Network for Organ Sharing (UNOS)

Opções de tratamento

Agudo

todos os pacientes

1a

manejo com cuidados intensivos

» O monitoramento com cuidados intensivos é obrigatório na presença de encefalopatia hepática. A história natural da insuficiência hepática aguda (IHA) pode ser caracterizada por uma rápida deterioração no estado neurológico e um risco elevado de complicações, incluindo sepse e edema cerebral, instabilidade hemodinâmica e insuficiência renal. O monitoramento em unidade de terapia intensiva (UTI) é essencial para fornecer o cuidado ideal ao paciente e prevenir complicações conhecidas da IHA.

» Devem ser realizados esforços para minimizar a ocorrência de aumentos na pressão intracraniana. A cabeceira do leito do paciente deve ser elevada para aproximadamente 30 graus, e estímulos do meio ao seu redor devem ser reduzidos ao mínimo. Quando a encefalopatia em grau avançado se desenvolver, deve-se realizar intubação endotraqueal para proteção das vias aéreas. Propofol e fentanila são os agentes de escolha para analgesia e sedação, por causa de suas meias-vidas curtas. A fluidoterapia intravenosa deve ser administrada com cuidado para prevenir a sobrecarga de volume; além disso, o monitoramento da pressão venosa central e da artéria pulmonar, bem como a implementação de terapia renal substitutiva, devem ser considerados no início para garantir o manejo hídrico ideal, sobretudo se há evidência de disfunção renal ou circulatória.^{[51] [63]}

[VIDEO: Intubação traqueal - Vídeo de demonstração]

[VIDEO: Ventilação com ressuscitador manual ("bolsa-válvula-máscara") - Vídeo de demonstração]

» A nutrição enteral geralmente é uma preocupação no contexto da encefalopatia, no qual o paciente é incapaz de obter nutrição adequada em decorrência de seu estado mental alterado. Portanto, deve-se fornecer suporte nutricional enteral com nutrição rica em calorias logo no início da evolução hospitalar.

Agudo

» A terapêutica antimicrobiana profilática não parece ter influência no desfecho.[81] No entanto, recomenda-se o tratamento empírico com antimicrobianos se o paciente apresentar culturas de vigilância positivas, hipotensão refratária, evolução para encefalopatia hepática de grau 3 a 4, evidência de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), e também para todos os pacientes candidatos ao transplante do fígado.[51]

» Inibidores da bomba de prótons ou antagonistas H2 devem ser administrados como profilaxia da hemorragia digestiva secundária à coagulopatia.

mais avaliação para transplante do fígado

» Os critérios da United Network for Organ Sharing (UNOS) para ser classificado como 1A incluem: idade >18 anos, expectativa de vida sem um transplante do fígado <7 dias, aparecimento da encefalopatia em até 8 semanas após os primeiros sintomas da doença hepática, ausência de doença hepática preexistente, internação em UTI e 1 dos seguintes critérios: dependência de ventilação mecânica, necessidade de terapia renal substitutiva ou INR >2.0. Os pacientes classificados pela UNOS como 1A têm prioridade na lista de alocação de fígados para transplante. Pacientes com doença de Wilson aguda também podem receber prioridade e ser classificados como 1A.

» Contraindicações para o transplante do fígado em casos de IHA incluem infecção grave ou choque séptico, morte cerebral, doença pulmonar grave ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), insuficiência de múltiplos órgãos, e malignidade extra-hepática.[89] Outros fatores que podem impedir o paciente de ser candidato a transplante do fígado são abuso contínuo de álcool ou drogas ilícitas, apoio social inadequado, ou história de tentativas repetidas de suicídio.

mais monitoramento do estado neurológico em casos de encefalopatia avançada

» O estado neurológico deve ser monitorado rigorosamente quanto ao desenvolvimento de encefalopatia avançada (grau 3 a 4), que está associada a um maior risco de edema cerebral e hipertensão intracraniana.

» A cabeceira do leito do paciente deve ser elevada a 30 graus, e estímulos do meio ao seu redor devem ser reduzidos ao mínimo. Se a

Agudo

encefalopatia de grau avançado se desenvolver, deve-se realizar intubação endotraqueal ou sedação com propofol intravenoso ou fentanila. Logo no início, deve ser considerado o monitoramento da pressão venosa central e da arterial pulmonar, além da implementação de terapia renal substitutiva.

[VIDEO: Intubação traqueal - Vídeo de demonstração]

[VIDEO: Ventilação com ressuscitador manual ("bolsa-válvula-máscara") - Vídeo de demonstração]

mais

monitoramento da glicose sanguínea, dos eletrólitos e culturas

» Os níveis glicêmicos devem ser monitorados a cada 1 a 2 horas com tiras para dedos a fim de se verificar a presença de hipoglicemia.

» Os níveis de eletrólitos séricos, incluindo fosfato, potássio e magnésio, devem ser monitorados pelo menos duas vezes ao dia e corrigidos agressivamente.

» Em pacientes com encefalopatia avançada (grau 3 ou 4), culturas de sangue, urina e escarro devem ser obtidas periodicamente para vigilância, dado o risco elevado de infecção bacteriana ou fúngica; no entanto, o uso de antimicrobianos profiláticos não causou um impacto claro.

» Outros exames laboratoriais de rotina, como atividade da coagulação, contagem de células sanguíneas e enzimas hepáticas, devem ser monitorados rigorosamente em intervalos regulares.

■ **encefalopatia hepática relacionada ao paracetamol ou leve a moderada (grau 1 ou 2)**

mais

acetilcisteína

Opções primárias

» **acetilcisteína**: 140 mg/kg por via oral como dose de ataque, seguidos por 70 mg/kg a cada 4 horas; ou 150 mg/kg por via intravenosa ao longo de 60 minutos como dose de ataque, seguidos por 12.5 mg/kg/hora ao longo de 4 horas, depois 6.25 mg/kg/hora

» A terapia com acetilcisteína deve ser administrada em todos os casos de superdosagem de paracetamol,

Agudo

■ com hepatite por herpes simples

mais

independentemente da dosagem ou do horário de ingestão do paracetamol.^{3[C]}[Evidence](#)

» Deve-se administrar acetilcisteína oral em pacientes com encefalopatia hepática até grau 1. Caso contrário, é preferível administrar acetilcisteína intravenosa.

» A terapia com acetilcisteína deve ser mantida até se chegar a desfechos como melhora da função hepática nos parâmetros clínicos e laboratoriais.^[20] ^[51]

aciclovir

Opções primárias

» **aciclovir**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas

» Pode ter impacto positivo no desfecho clínico.^[63]

■ com esteatose hepática aguda da gravidez ou síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia)

mais

parto expedito do feto

» Pode ter impacto positivo no desfecho clínico.^[63]

■ com suspeita de intoxicação por *Amanita phalloides*

mais

fluidoterapia intravenosa (IV) + lavagem gástrica + carvão ativado

Opções primárias

» **carvão ativado**: 25-100 g em dose única, repetir a cada 4-6 horas se necessário

» A continuação do tratamento de suporte inclui fluidoterapia IV.

mais

benzilpenicilina

Opções primárias

» **benzilpenicilina sódica**: 2.4 a 4.8 g/dia por via intravenosa em 4 doses fracionadas

» Amatoxinas inibem a ácido ribonucleico (RNA) polimerase II dos hepatócitos, o que causa necrose celular. Antibióticos betalactâmicos são considerados hepatoprotetores no contexto da toxicidade de fungos do gênero *amanita*. Isso foi relatado por meio de experiências in vitro, estudos com modelos animais, e no contexto clínico após a ingestão de *Amanita phalloides* por humanos, situação em que a penicilina IV tem sido associada a recuperação clínica e melhora da sobrevida. O mecanismo exato ainda não foi bem definido; no entanto, pode

Agudo

		estar associado a um bloqueio na captação de amatoxinas pelos hepatócitos.[51] [99] [100]
	mais	acetilcisteína Opções primárias » acetilcisteína : 140 mg/kg por via oral como dose de ataque, seguidos por 70 mg/kg a cada 4 horas; ou 150 mg/kg por via intravenosa ao longo de 60 minutos como dose de ataque, seguidos por 12.5 mg/kg/hora ao longo de 4 horas, depois 6.25 mg/kg/hora » Deve-se administrar acetilcisteína oral em pacientes com encefalopatia hepática até grau 1. Caso contrário, é preferível administrar acetilcisteína intravenosa. » A terapia com acetilcisteína deve ser mantida até se chegar a desfechos como melhora da função hepática nos parâmetros clínicos e laboratoriais.[20] [51]
■ com hepatite autoimune	mais	metilprednisolona Opções primárias » succinato sódico de metilprednisolona : 60 mg por via intravenosa uma vez ao dia » Nas apresentações agudas da hepatite autoimune que resultam em IHA, corticosteroides podem trazer algum benefício; no entanto, os dados são conflitantes.[5] [88] Sem dados prospectivos claros, não há certeza quanto a esse possível benefício.
■ com hepatite B aguda	mais	análogo oral de nucleosídeo ou nucleotídeo Opções primárias » entecavir : 0.5 mg por via oral/nasogástrica uma vez ao dia OU » tenofovir desoproxila : 300 mg por via oral/nasogástrica uma vez ao dia » Os estudos sobre o assunto são limitados, embora a terapia antiviral possa trazer algum benefício e deva ser considerada. Entecavir ou tenofovir são os agentes de escolha.
■ com síndrome de Budd-Chiari aguda	mais	anticoagulação » Os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de distúrbio hipercoagulável ou

Agudo

■ com doença de Wilson aguda

■ classificados como 1A de acordo com a classificação de prioridade da United Network for Organ Sharing (UNOS)

doença mieloproliferativa subjacentes. Deve ser iniciada terapia anticoagulante (por exemplo, heparina de baixo peso molecular) em todos os pacientes.

» A síndrome de Budd-Chiari é definida como uma obstrução no fluxo de saída hepático secundário à trombose ao nível das veias hepáticas ou da veia cava inferior supra-hepática na ausência de doença cardíaca. Um fator importante na patogênese da síndrome de Budd-Chiari é a presença de condição pró-trombótica subjacente, que pode ser identificada na maioria dos casos. Portanto, todos os pacientes com Síndrome de Budd-Chiari devem ser considerados para terapia de anticoagulação imediata.

adjunto **anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS)**

» Angioplastia da veia hepática com colocação de endoprótese ou TIPS devem ser consideradas em pacientes que não respondem à anticoagulação. No entanto, alguns pacientes acabarão necessitando de transplante do fígado.

adjunto **medidas para reduzir os níveis de cobre sérico**

» A doença de Wilson aguda com IHA está associada a altas taxas de mortalidade mesmo quando adotadas medidas para reduzir os níveis de cobre sérico, incluindo plasmaférese, hemofiltração venovenosa contínua (CVVH), diálise de albumina, ou plasmaférese. A terapia de quelação para doença de Wilson no contexto da IHA é geralmente ineficaz e pode estar associada a hipersensibilidade, não sendo portanto recomendada.

mais **transplante de fígado**

» Os pacientes com IHA que preenchem os critérios da lista de transplante, de acordo com a UNOS, podem ser incluídos na categoria 1A e ter prioridade na lista de alocação de fígados para transplante. Os critérios da UNOS para ser classificado como 1A incluem: idade >18 anos, expectativa de vida sem um transplante do fígado <7 dias, aparecimento da encefalopatia em até 8 semanas após os primeiros sintomas da doença hepática, ausência de doença hepática preexistente, internação em UTI e 1 dos seguintes critérios: dependência de ventilação mecânica, necessidade de terapia renal substitutiva ou INR >2.0. Pacientes com doença de Wilson aguda fulminante também podem ser classificados como 1A.

Agudo

» Contraindicações para o transplante do fígado em casos de IHA incluem infecção grave ou choque séptico, morte cerebral, doença pulmonar grave ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), insuficiência de múltiplos órgãos, e malignidade extra-hepática.[89] Outros fatores que podem impedir o paciente de ser candidato a transplante do fígado são abuso contínuo de álcool ou drogas ilícitas, apoio social inadequado, ou história de tentativas repetidas de suicídio.[5]

Novidades

Aparelhos não biológicos de assistência hepática

Aparelhos não biológicos de assistência hepática foram desenvolvidos como forma de fornecer suporte hepático temporário em casos de insuficiência hepática aguda (IHA) e servir como uma ponte para os pacientes até a recuperação ou o transplante de fígado. Esses aparelhos baseiam-se em plasmaférese, hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão com carvão, e sistemas de hemoperfusão com resina. O sistema de recirculação absorvente molecular (MARS) é o mais amplamente estudado. Um ensaio clínico randomizado e controlado envolvendo o MARS falhou em demonstrar um benefício de sobrevida em pacientes com IHA; entretanto, uma grande proporção de pacientes neste ensaio submeteu-se a transplante de fígado com um pequeno intervalo desde a inscrição, impedindo segurança definitiva e avaliação da eficácia.^[101] Apesar das melhorias em alguns parâmetros fisiológicos apresentados em estudos prospectivos, nenhum desses sistemas demonstrou impacto significativo nos desfechos clínicos ou na sobrevida global no contexto da IHA.^[102]

Aparelhos bioartificiais de assistência hepática

Aparelhos de assistência hepática bioartificiais ou baseados em células incorporam hepatócitos ou outros tipos de célula para promover a metabolização assim como a detoxificação como meio de fornecer suporte hepático temporário em casos de IHA. Os tipos de célula utilizados nesses aparelhos incluem células imortalizadas como linhagens celulares C3A derivadas de hepatoblastoma humano ou hepatócitos primários de porcos. Estudos preliminares com aparelhos bioartificiais de assistência hepática demonstraram a segurança desses aparelhos; no entanto, sua utilidade ou eficácia no contexto da IHA ainda precisa ser determinada.^[102]

Engenharia de tecidos hepáticos e transplante de hepatócitos

Vários pequenos estudos demonstraram que é possível transplantar hepatócitos no contexto da IHA; no entanto, são necessárias mais pesquisas para atingir níveis ideais de viabilidade, função e preservação dos hepatócitos transplantados. Esforços no sentido de desenvolver sistemas de cultura de hepatócitos e engenharia de tecidos que possam vir a constituir uma fonte de hepatócitos ou tecido hepático no futuro podem trazer ainda mais avanços para esses métodos.^[5]

Transplante auxiliar

O transplante do fígado auxiliar utiliza um aloenxerto hepático parcial para fornecer suporte temporário da função hepática no contexto da IHA, permitindo que o fígado nativo do receptor recupere sua função. Uma parte do lobo hepático esquerdo ou do lobo hepático direito é transplantada do doador para o receptor. Essa forma de transplante pode beneficiar pacientes mais jovens; no entanto, está associada a uma maior incidência de complicações pós-operatórias, e até 15% dos pacientes acabam sendo submetidos a retransplante.^[89]

Recomendações

Monitoramento

O monitoramento em unidade de terapia intensiva (UTI) durante a hospitalização é muito importante no manejo de pacientes com insuficiência hepática aguda (IHA), a fim de fornecer cuidados ideais e minimizar complicações. Após a recuperação espontânea da IHA, os pacientes devem continuar o acompanhamento com profissionais da unidade básica de saúde e com especialistas, incluindo hepatologistas. Dependendo da etiologia da IHA, os pacientes podem apresentar uma doença hepática crônica subsequente que necessite de terapia em longo prazo. Da mesma forma, se for realizado um transplante do fígado, cuidados pós-operatórios, incluindo tratamento imunossupressor, devem ser monitorados rigorosamente.

Instruções ao paciente

Pacientes que se recuperaram da IHA e recebem alta do hospital devem ser orientados a buscar acompanhamento ambulatorial com profissionais da unidade básicas de saúde e com especialistas, para o manejo contínuo e tratamento de uma possível doença hepática resultante da IHA. [Patient UK: liver failure] A nutrição é extremamente importante na recuperação da IHA, e os pacientes devem ser orientados a continuar seguindo uma dieta adequada, fazendo uso inclusive de suplementos nutricionais. Todos os medicamentos potencialmente hepatotóxicos, assim como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), devem ser evitados durante a evolução hospitalar e imediatamente após a recuperação. Pacientes que recebem um transplante do fígado também necessitam de acompanhamento ambulatorial rigoroso para o manejo de medicamentos imunossupressores e cuidados pós-operatórios.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
encefalopatia hepática de rápida progressão	longo prazo	alta
A encefalopatia hepática pode evoluir rapidamente na IHA. À medida que o grau de encefalopatia aumenta, o risco de edema cerebral aumenta para até 35% e 75% em encefalopatias grau 3 e 4, respectivamente.[107] Embora seja comumente utilizada no manejo da encefalopatia hepática e da hiperamonemia associada, a terapia com lactulose parece não ter impacto significativo nos desfechos da IHA. Uma vez que a encefalopatia evolua para os graus 3 ou 4, deve-se realizar intubação endotraqueal eletiva.[108] A obtenção de uma tomografia computadorizada do crânio deve ser considerada após a intubação endotraqueal para avaliar a presença de edema cerebral ou outras causas de estado mental alterado, como sangramento intracraniano.[51]		
coagulopatia	longo prazo	alta
A coagulopatia é uma característica que define a IHA, embora a incidência de sangramento agudo significativo seja baixa. Os parâmetros de coagulação têm valor prognóstico e podem ser monitorados para avaliar a disfunção hepática em andamento ou resolução na IHA. Pode-se administrar vitamina K para o tratamento de uma possível deficiência de vitamina K; no entanto, a correção da coagulopatia não é recomendada a menos que ocorra sangramento clinicamente significativo ou antes de procedimentos invasivos.[51] Nesses casos, podem ser administrados plasma fresco congelado, plaquetas e crioprecipitado. Também pode ser administrado fator VII ativado recombinante, embora este esteja associado a um aumento do risco de eventos trombóticos.[111]		
infecção	variável	alta

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Infecções ocorrem com frequência em casos de insuficiência hepática aguda (IHA) e continuam sendo uma causa primária de mortalidade nessa população. Infecções bacterianas foram relatadas em mais de 80% dos pacientes com IHA, e infecções fúngicas em 30%.^[104] A terapêutica antimicrobiana profilática não parece ter influência no desfecho. No entanto, recomenda-se o tratamento empírico com antimicrobianos se o paciente apresentar culturas de vigilância positivas, hipotensão refratária, evolução para encefalopatia hepática grau 3 a 4 ou evidência de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), e também para todos os pacientes candidatos ao transplante do fígado.^[51]</p>		
insuficiência renal e alterações hemodinâmicas	variável	alta
<p>A disfunção renal é comum na IHA e ocorre com mais frequência em casos de superdosagem de paracetamol, quando pode aparecer logo no início da evolução. A presença de insuficiência renal é altamente preditiva de mortalidade em casos de superdosagem de paracetamol, uma vez que níveis de creatinina sérica >300 micromoles/L (3.4 mg/dL) no momento da apresentação podem estar associados a uma taxa de mortalidade >75%.^[48] As etiologias da insuficiência renal podem incluir hipovolemia, necrose tubular aguda e síndrome hepatorenal. Se um paciente desenvolver disfunção renal ou circulatória, a volemia deve ser monitorada rigorosamente, e a implementação de terapia renal substitutiva com hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD) é preferível à hemodiálise intermitente, em virtude da melhora na estabilidade da pressão intracraniana e nos parâmetros cardiovasculares.^{[105] [106]} Se for necessária a utilização de vasopressores, recomenda-se noradrenalina ou dopamina.^[51]</p>		
distúrbios metabólicos	variável	alta
<p>Podem ocorrer distúrbios do equilíbrio ácido-básico, sobretudo na presença de disfunção renal. Distúrbios eletrolíticos e metabólicos devem ser corrigidos imediatamente, pois podem contribuir para o agravamento da encefalopatia hepática e do edema cerebral. A hipoglicemia é resultante de deficiências na gliconeogênese e da redução na produção de glicogênio no fígado. Infusões contínuas de soluções de glicose de 10% a 20% são preferíveis em relação à administração em bolus.^[63]</p>		
edema cerebral	variável	alta
<p>Edema cerebral com hipertensão intracraniana é uma das causas primárias de morte em casos de IHA e é mais comumente associado à apresentação hiperaguda. Uma vez que o paciente desenvolva edema cerebral, devem ser minimizados os fatores que podem desencadear um aumento na pressão intracraniana. A cabeceira do leito do paciente deve ser elevada para aproximadamente 30 graus, e estímulos do meio ao seu redor devem ser reduzidos ao mínimo. Hipocapnia induzida por hiperventilação deve ser iniciada com uma meta de pressão parcial de dióxido de carbono (pCO₂) entre 30 e 40 mmHg para promover vasoconstrição cerebral. Deve ser considerada a colocação de um monitor de pressão intracraniana (PIC), sobretudo em pacientes candidatos a transplante do fígado. Terapias específicas para PIC elevada incluem manitol, que deve ser administrado se a PIC for ≥25 mmHg por >10 minutos. Deve-se monitorar rigorosamente a função renal ou iniciar terapia renal substitutiva, visto que ambas são essenciais para a depuração do manitol. As infusões de manitol podem ser repetidas se a PIC continuar ≥25 mmHg e a osmolalidade sérica <320 mOsm/L.^[51] Descreveram-se terapias específicas adicionais para edema cerebral com hipertensão intracraniana, incluindo infusão com solução salina hipertônica, hipotermia moderada induzida, coma induzido por pentobarbital ou tiopental, e administração de indometacina intravenosa.^{[51] [108] [109]} Um grande estudo retrospectivo multicêntrico que avaliava o papel da hipotermia terapêutica nesse ambiente revelou que não há diferenças na sobrevida geral livre de transplante; no entanto, jovens com IHA associada ao paracetamol podem se beneficiar dessa prática.^[110]</p>		
hemorragia digestiva	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Os pacientes com IHA apresentam risco de hemorragia digestiva em decorrência da coagulopatia e da necessidade de ventilação mecânica.[63] Inibidores da bomba de prótons ou antagonistas H2 devem ser administrados como profilaxia.		

Prognóstico

A insuficiência hepática aguda (IHA) acarreta um risco substancial de mortalidade e continua a ser um grande desafio para os médicos, embora estejam sendo desenvolvidas estratégias para melhorar os desfechos. O início súbito da doença e a baixa incidência de IHA na população em geral limitaram nossa capacidade de estudar a IHA de forma prospectiva. No entanto, dados do grupo de estudos sobre a insuficiência hepática aguda (Acute Liver Failure Study Group) dos EUA forneceram informações sobre tendências epidemiológicas, desfechos, e o impacto das terapias. Estudos epidemiológicos têm demonstrado consistentemente que o indicador prognóstico mais importante da IHA é a etiologia.

Sobrevida e desfechos

A IHA secundária a superdosagem de paracetamol, hepatite A aguda ou choque hepático está associada a um prognóstico favorável e a taxas de sobrevida espontânea de até 65%. Por outro lado, a IHA resultante de lesão idiossincrática induzida por medicamentos, hepatite B aguda ou causa indeterminada apresentou uma taxa de recuperação espontânea menor, que variou entre 25% e 29%.[5] Uma apresentação fulminante da doença de Wilson acarreta um risco tão elevado de mortalidade que o seu simples diagnóstico já é suficiente para que o paciente seja candidato a um transplante de fígado de emergência.[53] [89] Todos os pacientes com IHA devem ser imediatamente avaliados como candidatos a transplante do fígado, pois essa pode ser a única forma de tratamento que trará impacto na sobrevida. Pacientes com IHA submetidos a transplante do fígado parecem apresentar um maior risco de morte nos 3 primeiros meses após o transplante, e necessitam de retransplante com mais frequência que casos eletivos.[89] No entanto, a taxa de sobrevida 1 ano após o transplante aumentou de 73% para 82% nos últimos 10 anos nos EUA.[89] [102] [103] Dados da US Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) e do Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) indicam que pacientes com IHA submetidos a transplante de fígado apresentam taxas de sobrevida de 87% em 1 ano e 78% em 3 anos.[8]

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

AASLD position paper: the management of acute liver failure

Publicado por: American Association for the Study of Liver Diseases

Última publicação em:
2011

Acute liver failure: summary of a workshop

Publicado por: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering; Office of Rare Diseases of the National Institutes of Health

Última publicação em:
2007

Diretrizes de tratamento

Europa

Management of acute (fulminant) liver failure

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2017

Extracorporeal albumin dialysis for acute liver failure

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2009

América do Norte

AASLD position paper: the management of acute liver failure

Publicado por: American Association for the Study of Liver Diseases

Última publicação em:
2011

Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the US Acute Liver Failure Study Group

Publicado por: US Acute Liver Failure Study Group; National Institutes of Health; Food and Drug Administration

Última publicação em:
2007

Recursos online

1. [Patient UK: liver failure](#) (*external link*)
-

Nível de evidência

1. Incidência de hepatite B: existem evidências de qualidade moderada de que a imunização diminui o risco da ocorrência de hepatite B em crianças que nascem de mães soropositivas para o antígeno de superfície da hepatite B, em comparação ao placebo ou à ausência de tratamento.
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Prevenção da hepatite B: existem evidências de baixa qualidade de que estratégias de vacinação universal utilizando tanto vacinas derivadas de plasma quanto vacinas recombinantes são mais eficazes na redução da incidência de hepatite B.
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
3. Mortalidade em pacientes com insuficiência hepática induzida por paracetamol estabelecida: existem evidências de baixa qualidade de que a acetilcisteína é mais eficaz na redução da mortalidade, quando comparada com o placebo, após 21 dias.
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology*. 2008;47:1401-1415. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005;42:1364-1372. [Resumo](#)
- Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60:1-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:339-345. [Resumo](#)
- Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47:2089-2111. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol*. 2010;53:492-499. [Resumo](#)
- American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD position paper: the management of acute liver failure: update 2011. November 2011. <http://www.aasld.org/> (last accessed 16 August 2017). [Texto completo](#)
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50:661-662. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis*. 1970;3:282-98. [Resumo](#)
2. Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, et al. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology*. 1986 Mar-Apr;6(2):288-94. [Resumo](#)
3. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis*. 1986 May;6(2):97-106. [Resumo](#)
4. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993 Jul 31;342(8866):273-5. [Resumo](#)
5. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology*. 2008;47:1401-1415. [Texto completo](#) [Resumo](#)

6. Blei AT, Cordoba J; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2001;96:1968-1976. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, et al. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. Hepatology. 1995;21:240-252. [Resumo](#)
8. 2007 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR): Transplant Data 1997-2006. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation; 2007.
9. Chung RT, Stravitz RT, Fontana RJ, et al. Pathogenesis of liver injury in acute liver failure. Gastroenterology. 2012;143:e1-e7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: an observational cohort study. Ann Intern Med. 2016;164:724-732. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. Hepatology. 2005;42:1364-1372. [Resumo](#)
12. Davern TJ 2nd, James LP, Hinson JA, et al. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. Gastroenterology. 2006;130:687-694. [Resumo](#)
13. Hillman L, Gottfried M, Whitsett M, et al. Clinical features and outcomes of complementary and alternative medicine induced acute liver failure and injury. Am J Gastroenterol. 2016;111:958-965. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Wei G, Bergquist A, Broome U, et al. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. J Intern Med. 2007;262:393-401. [Resumo](#)
15. Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, et al. Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:339-345. [Resumo](#)
16. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. Semin Liver Dis. 2008;28:142-152. [Resumo](#)
17. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. N Engl J Med. 2013;369:2525-2534. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Lee WM. Acute liver failure. N Engl J Med. 1993;329:1862-1872. [Resumo](#)
19. Rutherford A, Chung RT. Acute liver failure: mechanisms of hepatocyte injury and regeneration. Semin Liver Dis. 2008;28:167-174. [Resumo](#)
20. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. N Engl J Med. 2008;359:285-292. [Resumo](#)
21. Myers RP, Shaheen AA, Li B, et al. Impact of liver disease, alcohol abuse, and unintentional ingestions on the outcomes of acetaminophen overdose. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:918-925. [Resumo](#)

22. Garfein RS, Bower WA, Loney CM, et al. Factors associated with fulminant liver failure during an outbreak among injection drug users with acute hepatitis B. *Hepatology*. 2004;40:865-873. [Resumo](#)
23. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl*. 2004;10:1018-1023. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):512-21. [Resumo](#)
25. Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. *Gut*. 2005;54:686-690. [Resumo](#)
26. Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, et al. Prediction of hepatic encephalopathy development in patients with severe acute hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2006;51:359-364. [Resumo](#)
27. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat*. 2003;10:61-69. [Resumo](#)
28. Kar P, Jilani N, Husain SA, et al. Does hepatitis E viral load and genotypes influence the final outcome of acute liver failure during pregnancy? *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2495-2501. [Resumo](#)
29. Chu CM, Liaw YF. The incidence of fulminant hepatic failure in acute viral hepatitis in Taiwan: increased risk in patients with pre-existing HBsAg carrier state. *Infection*. 1990;18:200-203. [Resumo](#)
30. Chu CM, Liaw YF. Increased incidence of fulminant hepatic failure in previously unrecognized HBsAg carriers with acute hepatitis independent of etiology. *Infection*. 2005;33:136-139. [Resumo](#)
31. Polish LB, Gallagher M, Fields HA, et al. Delta hepatitis: molecular biology and clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6:211-229. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Nguyen GC, Sam J, Thuluvath PJ. Hepatitis C is a predictor of acute liver injury among hospitalizations for acetaminophen overdose in the United States: a nationwide analysis. *Hepatology*. 2008;48:1336-1341. [Resumo](#)
33. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;338:286-290. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, et al. Hepatitis C coinfection increases the risk of fulminant hepatic failure in patients with HIV in the HAART era. *J Hepatol*. 2005;42:309-314. [Resumo](#)
35. Hawton K, Simkin S, Deeks J, et al. UK legislation on analgesic packs: before and after study of long term effect on poisonings. *BMJ*. 2004;329:1076. [Erratum in: *BMJ*. 2004;329:1159.] [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60:1-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)

37. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35:716-721. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology*. 1977;72:573-583. [Resumo](#)
39. Rich NE, Sanders C, Hughes RS, et al. Malignant infiltration of the liver presenting as acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1025-1028. [Resumo](#)
40. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, et al. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:625-631. [Resumo](#)
41. Peters DJ, Greene WH, Ruggiero F, et al. Herpes simplex-induced fulminant hepatitis in adults: a call for empiric therapy. *Dig Dis Sci*. 2000;45:2399-2404. [Resumo](#)
42. Ichai P, Roque Afonso AM, Sebah M, et al. Herpes simplex virus-associated acute liver failure: a difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl*. 2005;11:1550-1555. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology*. 2011;53:517-526. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Serper M, Wolf MS, Parikh NA, et al. Risk factors, clinical presentation, and outcomes in overdose with acetaminophen alone or with combination products: results from the Acute Liver Failure Study Group. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:85-91. [Resumo](#)
45. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:950-966. [Resumo](#)
46. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147:109-118.e5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Korman JD, Volenberg I, Balko J, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology*. 2008;48:1167-1174. [Resumo](#)
48. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:339-345. [Resumo](#)
49. Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, et al; Acute Liver Failure Study Group. Thrombocytopenia is associated with multi-organ system failure in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:613-620.e4. [Resumo](#)
50. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet*. 2002;359:558-563. [Resumo](#)

51. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med*. 2007;35:2498-2508. [Resumo](#)
52. Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology*. 1991;14:49A.
53. Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47:2089-2111. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Poff JA, Coakley FV, Qayyum A, et al. Frequency and histopathologic basis of hepatic surface nodularity in patients with fulminant hepatic failure. *Radiology*. 2008;249:518-523. [Resumo](#)
55. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*. 2007;46:1844-1852. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Czaja AJ, dos Santos RM, Porto A, et al. Immune phenotype of chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 1998;43:2149-2155. [Resumo](#)
57. Friedman LS. Liver transplantation for sickle cell hepatopathy. *Liver Transpl*. 2007;13:483-485. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, et al. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. *J Hepatol*. 1993;17:124-127. [Resumo](#)
59. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol*. 1997;26:62-68. [Resumo](#)
60. Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, et al. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transpl*. 2000;6:163-169. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med*. 2003;31:299-305. [Resumo](#)
62. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol*. 2010;53:492-499. [Resumo](#)
63. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD position paper: the management of acute liver failure: update 2011. November 2011. <http://www.aasld.org/> (last accessed 16 August 2017). [Texto completo](#)
64. Sundaram V, Shneider BL, Dhawan A, et al. King's College Hospital Criteria for non-acetaminophen induced acute liver failure in an international cohort of children. *J Pediatr*. 2013;162:319-323.e1. [Texto completo](#) [Resumo](#)

65. Izumi S, Langley PG, Wendon J, et al. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1996;23:1507-1511. [Resumo](#)
66. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-470. [Resumo](#)
67. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124:91-96. [Resumo](#)
68. Kremers WK, van IJperen M, Kim WR, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology*. 2004;39:764-769. [Resumo](#)
69. Zaman MB, Hoti E, Qasim A, et al. MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation. *Transplant Proc*. 2006;38:2097-2098. [Resumo](#)
70. Katoonizadeh A, Decaestecker J, Wilmer A, et al. MELD score to predict outcome in adult patients with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Int*. 2007;27:329-334. [Resumo](#)
71. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, et al. MELD is superior to King's College and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl*. 2007;13:822-828. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Rossaro L, Chambers CC, Polson J, et al. Performance of MELD in predicting outcome in acute liver failure (Abstract S1492). *Gastroenterology*. 2005;128:A-705.
73. McPhail MJ, Farne H, Senvar N, et al. Ability of King's College criteria and Model for End-stage Liver Disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:516-525.e5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29. [Resumo](#)
75. Mitchell I, Bihari D, Chang R, et al. Earlier identification of patients at risk from acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med*. 1998;26:279-284. [Resumo](#)
76. Rutherford A, King LY, Hynan LS, et al; ALF Study Group. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology*. 2012;143:1237-1243. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Koch DG, Tillman H, Durkalski V, et al. Development of a model to predict transplant-free survival of patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1199-1206.e2. [Resumo](#)
78. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al; Adult advanced life support section collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for resuscitation 2015: section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:100-47. [Resumo](#)
79. Colquhoun MC, Handley AJ, Evans TR, eds. *ABC of resuscitation*. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2004.

80. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015;95:100-147. [Resumo](#)
81. Karvellas CJ, Cavazos J, Battenhouse H, et al; US Acute Liver Failure Study Group. Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1942-1949.e1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest*. 2008;134:1092-1102. [Resumo](#)
83. Lee WM, Rossaro L, Fontana RJ, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves spontaneous survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure (Abstract 79). *Hepatology*. 2007;46:268A.
84. Singh S, Hynan LS, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Improvements in hepatic serological biomarkers are associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Dig Dis Sci*. 2013;58:1397-1402. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. Stravitz RT, Sanyal AJ, Reisch J, et al; Acute Liver Failure Study Group. Effects of N-acetylcysteine on cytokines in non-acetaminophen acute liver failure: potential mechanism of improvement in transplant-free survival. *Liver Int*. 2013;33:1324-1331. [Resumo](#)
86. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat*. 2006;13:256-263. [Resumo](#)
87. Parekh J, Matei VM, Canas-Coto A, et al. Budd-Chiari syndrome causing acute liver failure: a multicenter case series. *Liver Transpl*. 2017;23:135-142. [Resumo](#)
88. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al; Acute Liver Failure Study Group. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology*. 2014;59:612-621. [Resumo](#)
89. Liou IW, Larson AM. Role of liver transplantation in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2008;28:201-209. [Resumo](#)
90. Kusminsky RE. Complications of central venous catheterization. *J Am Coll Surg*. 2007;204:681-696.
91. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2003;348:1123-1133. [Texto completo](#)
92. Smith RN, Nolan JP. Central venous catheters. *BMJ*. 2013;347:f6570.
93. Reich DL. Monitoring in anesthesia and perioperative care. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
94. Abbott Northwestern Hospital Internal Medicine Residency. Internal jugular central venous line. 2015. <http://www.anwresidency.com> (last accessed 27 October 2017). [Texto completo](#)
95. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A, et al. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *Int J Lab Hematol*. 2007;29:261-278.

96. Fletcher SJ, Bodenham AR. Safe placement of central venous catheters: where should the tip of the catheter lie? Br J Anaesth. 2000;85:188-191.
97. Gibson F, Bodenham A. Misplaced central venous catheters: applied anatomy and practical management. Br J Anaesth. 2013;110:333-346. [Texto completo](#)
98. Schuster M, Nave H, Piepenbrock S, Pabst R, Panning B. The carina as a landmark in central venous catheter placement. Br J Anaesth. 2000;85:192-194.
99. Letschert K, Faulstich H, Keller D, et al. Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes. Toxicol Sci. 2006;91:140-149. [Resumo](#)
100. Enjalbert F, Rapior S, Nougulier-Soulé J, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. J Toxicol Clin Toxicol. 2002;40:715-757. [Resumo](#)
101. Saliba F, Camus C, Durand F, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2013;159:522-531. [Resumo](#)
102. McKenzie TJ, Lillegard JB, Nyberg SL. Artificial and bioartificial liver support. Semin Liver Dis. 2008;28:210-217. [Resumo](#)
103. O'Mahony CA, Patel S, Suarez J, et al. Have U.S. orthotopic liver transplant (OLT) outcomes for acute liver failure (ALF) improved in the last decade? (Abstract 570). Hepatology. 2007;46:492A.
104. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. Hepatology. 1990;11:49-53. [Resumo](#)
105. Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. Crit Care Med. 1993;21:328-338. [Resumo](#)
106. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Effect of renal replacement therapy on patients with combined acute renal and fulminant hepatic failure. Kidney Int Suppl. 1993;41:S245-S251. [Resumo](#)
107. Munoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. Semin Liver Dis. 1993;13:395-413. [Resumo](#)
108. Larsen FS, Wenden J. Prevention and management of brain edema in patients with acute liver failure. Liver Transpl. 2008;14(suppl 2):S90-S96. [Resumo](#)
109. Dmello D, Cruz-Flores S, Matuschak GM, et al. Moderate hypothermia with intracranial pressure monitoring as a therapeutic paradigm for the management of acute liver failure: a systematic review. Intensive Care Med. 2010;36:210-213. [Resumo](#)
110. Karvellas CJ, Todd Stravitz R, Battenhouse H, et al. Therapeutic hypothermia in acute liver failure: a multicenter retrospective cohort analysis. Liver Transpl. 2015;21:4-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)

111. Porte RJ, Caldwell SH. The role of recombinant factor VIIa in liver transplantation. Liver Transpl. 2005;11:872-874. [Texto completo](#) [Resumo](#)
112. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology. 2009;50:661-662. [Texto completo](#) [Resumo](#)
113. Lok AS, Ward JW, Perrillo RP, et al. Reactivation of hepatitis B during immunosuppressive therapy: potentially fatal yet preventable. Ann Intern Med. 2012;156:743-745. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology. 2015;148:215-219. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Karvellas CJ, Cardoso FS, Gottfried M, et al. HBV-associated acute liver failure after immunosuppression and risk of death. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15:113-122. [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Stevan A. Gonzalez, MD, MS

Clinical Assistant Professor

Department of Internal Medicine, Texas A&M College of Medicine, Medical Director of Liver Transplantation, Annette C. and Harold C. Simmons Transplant Institute, Baylor All Saints Medical Center, Fort Worth, TX

DIVULGAÇÕES: SAG declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Stevan Gonzalez would like to gratefully acknowledge the late Dr Emmet B. Keeffe who previously co-contributed to this monograph; an esteemed colleague, friend, and mentor. EBK declared that he had no competing interests.

// Colegas revisores:

Timothy J. Davern, MD

Director of Acute Liver Failure Program

California Pacific Medical Center Liver Transplant Program, San Francisco, CA

DIVULGAÇÕES: Not disclosed.

Muhammad Dawwas, MRCP

Specialist Registrar

Liver Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

DIVULGAÇÕES: Not disclosed.