

Luis Castillo<sup>1</sup>, Guillermo Bugedo<sup>1</sup>, Max Rovegno<sup>1</sup>

# Hipotermia terapêutica como ponte até transplante em pacientes com falência hepática fulminante

*Therapeutic hypothermia as a bridge to transplantation in patients with fulminant hepatic failure*

1. Departamento de Medicina Intensiva, Pontificia Universidad Católica de Chile - Santiago, Chile.

## RESUMO

Os tópicos mais importantes na falência hepática fulminante são o edema cerebral e a hipertensão intracraniana. Dentre todas as opções terapêuticas, tem sido relatado que a hipotermia sistêmica induzida em níveis entre 33 - 34°C

reduz a elevação da pressão e aumenta o tempo durante o qual os pacientes podem tolerar um enxerto. Esta revisão discutiu as indicações e os efeitos adversos da hipotermia.

**Descritores:** Hipotermia; Transplante; Falência hepática aguda

## INTRODUÇÃO

O edema cerebral maligno associado à encefalopatia hepática é uma causa importante de óbito em casos de falência hepática aguda (FHA) fulminante.<sup>(1)</sup> Até aqui, não foi demonstrado que algum tratamento específico previna o desenvolvimento de edema cerebral, hipertensão intracraniana (HIC) e hérnia cerebral (Figura 1). O transplante ortotópico de fígado (TOF) é o único tratamento aceito para essa condição, porém muitos pacientes morrem enquanto aguardam por um doador apropriado de órgão.<sup>(2,3)</sup>

O diagnóstico e o tratamento precoces da encefalopatia hepática são críticos para prevenção ou para dar tempo para o transplante hepático. Diversas medidas gerais são iniciadas uma vez que se desenvolve encefalopatia grau III - IV, incluindo suporte ventilatório, sedação profunda e uso de manitol ou solução salina hipertônica. Técnicas ponte para o TOF, como fígados artificiais e transplante de hepatócitos, ainda são experimentais.<sup>(2,4)</sup>

A hipotermia terapêutica leve tem vantagens únicas nesses casos, pois reduz a pressão intracraniana (PIC) elevada e pode prevenir o dano neuronal irreversível, até que um doador de fígado esteja disponível ou que ocorra recuperação espontânea. No presente artigo, discutiu-se o papel da hipotermia em pacientes com falência hepática fulminante e coma, e sugeriu-se um algoritmo para sua implantação. Realizamos uma busca nas bibliotecas MedLine e *National Institutes of Health/National Library of Medicine* durante o ano de 2013. Na busca, foram utilizados os seguintes termos em inglês: “*acute liver failure*” OR “*fulminant hepatic failure with therapy and hypothermia*”. Não foi utilizado qualquer limite quanto à data da publicação.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

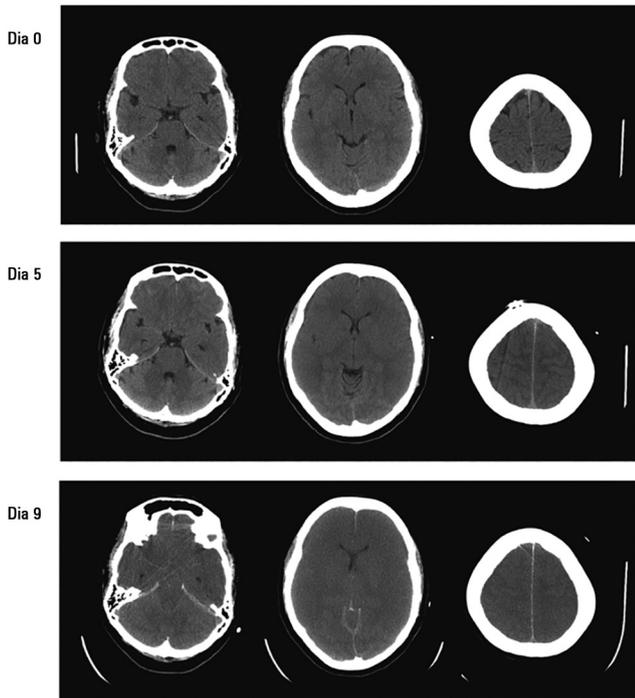
Submetido em 27 de agosto de 2014  
Aceito em 6 de janeiro de 2015

### Autor correspondente:

Luis Castillo  
Caixa Postal 114-D  
Código Postal 6510260 - Santiago, Chile  
E-mail: castillo@med.puc.cl

**Editor responsável:** Flávia Ribeiro Machado

DOI: 10.5935/0103-507X.20150012



**Figura 1** - Tomografia computadorizada sequencial do cérebro em paciente do sexo feminino com 37 anos de idade admitida por falência hepática aguda, encefalopatia hepática e necessidade de suporte ventilatório. Quando da admissão, a paciente apresentava imagens normais de tomografia computadorizada. No 5º dia, observou-se acentuada perda do padrão normal de sulcos. Conforme o edema cerebral maligno progrediu, observou-se perda da diferenciação entre substância cinzenta e branca, além de acentuada perda das cisternas basais e compressão do tronco cerebral. A paciente era refratária ao tratamento clínico e teve evolução para êxito letal enquanto aguardava por um doador.

### Conceitos fisiopatológicos na encefalopatia hepática

Em pacientes com encefalopatia hepática estágio III - IV submetidos a monitoramento da PIC, durante a evolução da FHA, podem ser detectados episódios de HIC em 80 - 95% dos pacientes.<sup>(5,6)</sup> A elevada PIC continua responsável por um número substancial de óbitos (25 - 50% dos pacientes) e de sequelas neurocognitivas em pacientes que sobrevivem à FHA,<sup>(3,5,7-9)</sup> justificando, dessa forma, a necessidade de tratamentos mais eficazes.

A encefalopatia hepática ocorre provavelmente devido a diversos mecanismos ainda não completamente compreendidos, incluindo o acúmulo de amônia e glutamina, que afetam o metabolismo e a função cerebrais. Durante a FHA, existe um relacionamento direto entre os níveis de amônia, encefalopatia e hérnia cerebral.<sup>(8,10-12)</sup> No interior dos astrócitos, o excesso de amônia é metabolizado para glutamina, o que aumenta a osmolaridade e promove a entrada de água no interior das células.<sup>(13)</sup> Outros mediadores

pró-inflamatórios e citocinas, que se mostraram aumentados no decorso da FHA, podem ter efeitos permissivos ou diretos no desenvolvimento da encefalopatia hepática.<sup>(3)</sup>

Um aumento no fluxo sanguíneo cerebral (FSC) também foi identificado precocemente durante a evolução de pacientes com FHA e edema cerebral.<sup>(7)</sup> Diversos mecanismos têm sido implicados, inclusive o aumento da produção de óxido nítrico, prostaglandinas e mediadores pró-inflamatórios. A falha na autorregulação do FSC é normalmente observada tardiamente durante a evolução da encefalopatia hepática.

### Efeitos da hipotermia no cérebro

Diversos modelos experimentais e estudos clínicos com seres humanos realizados em diferentes condições demonstraram que a redução da temperatura corpórea central pode beneficiar cérebro.<sup>(14)</sup> Na verdade, a hipotermia moderada é rotineiramente realizada para proteger o cérebro durante a cirurgia cardíaca. No entanto, só recentemente foi demonstrado que a hipotermia pode aumentar a chance de sobrevivência, ao manter o sistema neurológico intacto em casos de pacientes com parada cardíaca.<sup>(15,16)</sup> Atualmente, a hipotermia se tornou popular como estratégia de proteção cerebral em sobreviventes comatosos após morte súbita cardíaca.<sup>(14,17)</sup>

Recentemente, estudo comparando uma estratégia de manutenção de temperatura-alvo em 36°C *versus* a hipotermia (33°C) em 950 pacientes comatosos após parada cardíaca não mostrou diferenças relevantes entre ambas as estratégias, em termos de mortalidade por todas as causas.<sup>(18)</sup> Embora o conceito de temperatura-alvo seja atraente, pois previne a febre, as diretrizes da *American Heart Association* de 2010 ainda recomendavam hipotermia entre 32 - 34°C por 12 - 24 horas em pacientes adultos comatosos após parada cardíaca.<sup>(19-21)</sup>

Durante a FHA, a fisiopatologia do edema cerebral e os alvos da hipotermia são diferentes daqueles relativos à encefalopatia por hipóxia. A hipotermia não visa ao controle da febre; é utilizada para prevenir ou controlar a HIC, e para reduzir os efeitos tóxicos da FHA sobre o cérebro. Tendo em mente esse objetivo terapêutico, esperamos prolongar o tempo de espera pelo transplante hepático.

O efeito protetor da hipotermia tem sido tradicionalmente atribuído à redução da taxa metabólica e, conseqüente, à redução do consumo de oxigênio e da utilização de glicose. Para cada 1°C da temperatura central reduzido,

ocorre um decréscimo de 6 - 7% na taxa metabólica.<sup>(14)</sup> A hipotermia também protege a célula ao manter a integridade da membrana lipoproteica e ao diminuir as reações enzimáticas que levam ao dano ou à morte celular.

A hipotermia leve também pode reduzir a PIC, tendo sido demonstrado que diminui o FSC por meio de vasoconstrição cerebral.<sup>(22)</sup> Esse efeito protetor diminui a PIC e ainda pode atuar como um anticonvulsivante.<sup>(23)</sup> Contudo, estudos multicêntricos que avaliaram a hipotermia em lesão cerebral traumática tiveram resultados conflitantes.<sup>(24-26)</sup>

A hipotermia terapêutica é também utilizada em muitos outros quadros clínicos sem demonstrar benefício, inclusive no acidente vascular cerebral, em quase-afogamento, na isquemia medular e no estado epiléptico, entre outros.<sup>(23,27,28)</sup>

A bradicardia associa-se à hipotensão e a arritmias cardíacas, que são conhecidos efeitos colaterais da hipotermia. A hipotermia pode induzir a anormalidades da coagulação e aumentar o risco de infecções, particularmente a pneumonia. Além disso, foram relatados distúrbios eletrolíticos e hiperglicemia. A maioria das complicações da hipotermia pode ser facilmente prevenida por meio de cuidados intensivos apropriados e não deve limitar seu uso, quando indicado.<sup>(4,22,27)</sup>

### **Estudos experimentais de hipotermia em falência hepática aguda**

Em modelos experimentais de FHA, a hipotermia leve previne o desenvolvimento de edema cerebral e de HIC, possivelmente por prevenir a hiperemia, alterar a amônia cerebral ou o metabolismo da glicose, ou por um efeito combinado.<sup>(4,29,30)</sup> A hipotermia terapêutica também melhora a sobrevivência e o desfecho neurológico em modelos animais de FHA.<sup>(31,32)</sup> Nenhuma outra intervenção tem a mesma capacidade que a hipotermia de prevenir as complicações cerebrais da FHA de forma tão sistemática e reprodutível, mais provavelmente devido aos múltiplos mecanismos patogênicos envolvidos, diferentemente dos alvos únicos afetados por outras medidas.<sup>(9,30)</sup>

No entanto, a extrapolação direta dos achados em animais para as condições em seres humanos é limitada pelas diferenças entre as espécies, com relação à fisiopatologia da FHA.<sup>(9)</sup> Modelos experimentais em pequenos roedores não reproduzem todos os aspectos da FHA em seres humanos, inclusive suas múltiplas causas, assim como as complicações sistêmicas como sepse, insuficiência respiratória ou

insuficiência renal. Além disso, aspectos técnicos, como os efeitos do reaquecimento, não podem ser aplicados com facilidade em condições clínicas.

### **Dados clínicos de hipotermia em falência hepática aguda**

A hipotermia moderada (32 - 34°C) pode prevenir e controlar a HIC em pacientes com FHA. Diversos relatos clínicos e estudos não controlados sugerem que a hipotermia leve pode melhorar os desfechos.<sup>(33-36)</sup>

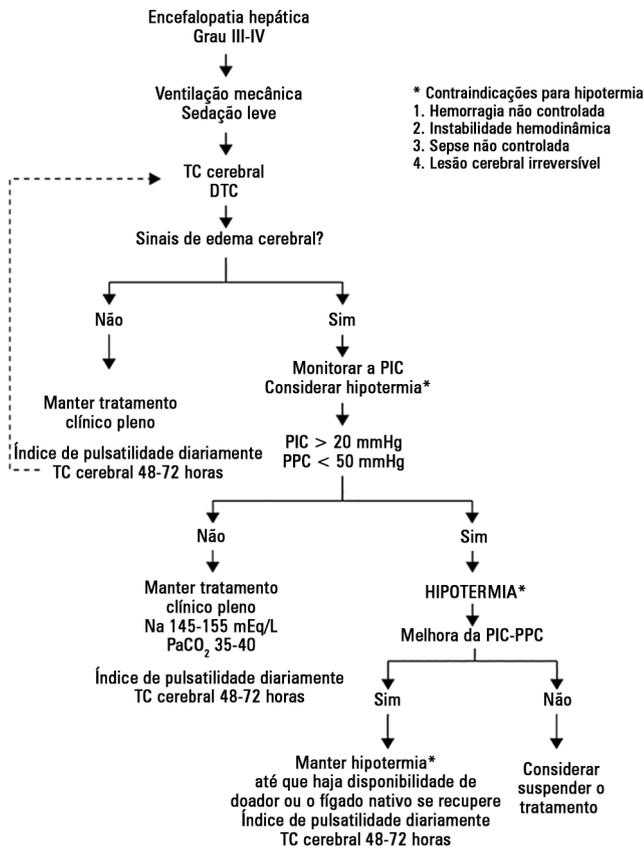
A primeira série incluiu sete pacientes com FHA e HIC refratária.<sup>(36)</sup> Quatro pacientes tiveram um transplante bem-sucedido após 10 - 14 horas de hipotermia leve (32 - 33°C), enquanto três pacientes, que eram candidatos inadequados para TOF, morreram após reaquecimento. Anos mais tarde, os mesmos autores relataram 14 pacientes com FHA e aumento da PIC, dos quais 13 puderam receber transplante após uma média de 32 horas (variação de 10 - 118 horas) de resfriamento.<sup>(35)</sup>

Provavelmente, a hipotermia reduz a PIC por meio de impacto em múltiplos mecanismos. A hipotermia produz uma redução sustentada e significativa da concentração arterial de amônia, do FSC, da produção cerebral de citocinas, e de marcadores do estresse oxidativo.<sup>(35)</sup> Ela pode também prevenir a hiperemia cerebral e os aumentos da PIC durante o transplante hepático.<sup>(5)</sup>

Recente estudo prospectivo, randomizado, controlado e multicêntrico (ainda não publicado) avaliou 54 pacientes com FHA, edema cerebral iminente e monitoramento da PIC.<sup>(37)</sup> Os pacientes foram randomizados para receber tratamento padrão (33 pacientes) ou hipotermia moderada (33,2 ± 0,7°C) por 3 dias consecutivos (21 pacientes). Foi observada HIC (PIC > 25mmHg) em cerca de metade dos pacientes (57% do grupo hipotermia *versus* 45% do grupo controle; p = 0,58), mas não houve diferenças de mortalidade (48% no grupo hipotermia *versus* 58% no grupo controle) ou na incidência de eventos adversos em ambos os grupos.

### **Questões não respondidas**

Diversas questões continuam sem resposta no que se refere ao controle da encefalopatia hepática durante FHA. Uma vez que se desenvolvem estupor e coma, é obrigatório o suporte mecânico utilizando um protocolo para proteção do cérebro de edema maligno (Figura 2). A maior parte dos centros deve concordar com o uso de manitol ou de solução



**Figura 2** - Sugestão de algoritmo para controle da falência hepática aguda e encefalopatia hepática. Considera-se hipotermia terapêutica quando surgem sinais precoces de edema cerebral em imagens de tomografia computadorizada, idealmente sob monitoramento da pressão intracraniana. TC - tomografia computadorizada; DTC - Doppler transcraniano; PIC - pressão intracraniana; PPC - pressão de perfusão cerebral; Na - níveis plasmáticos de sódio; PaCO<sub>2</sub> - pressão parcial de gás carbônico.

salina hipertônica, hiperventilação leve, sedação leve, ou agentes vasoativos para prevenção de hipotensão.<sup>(6)</sup> No entanto, o momento e os alvos desses tratamentos, assim como a utilidade do monitoramento da PIC e da pressão de perfusão cerebral (PPC), são assuntos controversos.

Em nosso país, onde o tempo de espera por um doador de fígado é bem maior do que 48 horas, é crucial a necessidade de retardar o curso natural do edema cerebral. Os sistemas de suporte hepático disponíveis têm falhado no tratamento da FHA e ainda não são recomendados fora do contexto de ensaios clínicos.<sup>(2,4)</sup> Por outro lado, foi demonstrado, em modelos experimentais e em estudos clínicos de FHA, que a hipotermia terapêutica previne ou controla a HIC. Apesar da ausência de ensaios clínicos controlados que demonstrem melhora dos desfechos nesse contexto, a melhor seleção de pacientes e novos avanços tecnológicos para a implantação de hipotermia podem produzir melhores resultados clínicos e ganhar tempo até que um doador de fígado esteja disponível.

## CONCLUSÃO

No presente momento, e antes que se disponibilize melhor evidência clínica, o uso da hipotermia terapêutica em pacientes com falência hepática aguda só deve ser recomendado como uma medida ativa quando a hipertensão intracraniana não puder ser controlada com tratamento clínico convencional completo.

## ABSTRACT

The most important topics in fulminant hepatic failure are cerebral edema and intracranial hypertension. Among all therapeutic options, systemic induced hypothermia to 33 - 34°C

has been reported to reduce the high pressure and increase the time during which patients can tolerate a graft. This review discusses the indications and adverse effects of hypothermia.

**Keywords:** Hypothermia; Transplantation; Liver failure, acute

## REFERÊNCIAS

- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;137(12):947-54.
- Raghavan M, Marik PE. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care.* 2006;4(2):179-89.
- Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet.* 2010;376(9736):190-201.
- Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology.* 2005;41(5):1179-97.
- Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Davies NA, Garden OJ, Madhavan KK, et al. Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation.* 2003;75(12):2034-9.
- Raschke RA, Curry SC, Rempel S, Gerkin R, Little E, Manch R, et al. Results of a protocol for the management of patients with fulminant liver failure. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2244-8.
- Aggarwal S, Obrist W, Yonas H, Kramer D, Kang Y, Scott V, et al. Cerebral hemodynamic and metabolic profiles in fulminant hepatic failure: relationship to outcome. *Liver Transpl.* 2005;11(11):1353-60.
- Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology.* 2007;46(6):1844-52.

9. Vaquero J. Therapeutic hypothermia in the management of acute liver failure. *Neurochem Int.* 2012;60(7):723-35. Review.
10. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology.* 1999;29(3):648-53.
11. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut.* 2006;55(1):98-104.
12. Tofteng F, Hauerberg J, Hansen BA, Pedersen CB, Jorgensen L, Larsen FS. Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(1):21-7.
13. Desjardins P, Du T, Jiang W, Peng L, Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined. *Neurochem Int.* 2012;60(7):690-6.
14. Varon J, Marik PE, Einav S. Therapeutic hypothermia: a state-of-the-art emergency medicine perspective. *Am J Emerg Med.* 2012;30(5):800-10.
15. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557-63.
16. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549-56. Erratum in *N Engl J Med.* 2002;346(22):1756.
17. Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, Lacroix J, Mourvillier B, Rodriguez-Vega GM, et al. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med.* 2011;39(5):1113-25.
18. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammen P, Wanscher M, Wise MP, Åneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Køber L, Langørgen J, Lilja G, Møller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2197-206.
19. Storm C. The use of hypothermia and outcome post cardiopulmonary resuscitation in 2014. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(2):83-5.
20. Abreu A, Duque A, Paulino C, Brito J, Silvestre J, Goncalves-Pereira J, et al. The neuroprotective role of therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23(4):455-61.
21. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, Gabrielli A, Silvers SM, Zaritsky AL, Merchant R, Vanden Hoek TL, Kronick SL; American Heart Association. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010;122(18 Suppl 3):S768-86. Erratum in: *Circulation.* 2011;123(6):e237. *Circulation.* 2011;124(15):e403.
22. Sinclair HL, Andrews PJ. Bench-to-bedside review: Hypothermia in traumatic brain injury. *Crit Care.* 2010;14(1):204. Review.
23. Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringner MN. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2008;9(2):189-97.
24. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med.* 1997;336(8):540-6.
25. Hutchison J, Ward R, Lacroix J, Hébert P, Skippen P, Barnes M, Meyer P, Morris K, Kirpalani H, Singh R, Dirks P, Bohn D, Moher D; HyP-HIT Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Hypothermia pediatric head injury trial: the value of a pretrial clinical evaluation phase. *Dev Neurosci.* 2006;28(4-5):291-301.
26. Schreckinger M, Marion DW. Contemporary management of traumatic intracranial hypertension: is there a role for therapeutic hypothermia? *Neurocrit Care.* 2009;11(3):427-36.
27. Linares G, Mayer SA. Hypothermia for the treatment of ischemic and hemorrhagic stroke. *Crit Care Med.* 2009;37(7 Suppl):S243-9.
28. Lee K, Strozyk D, Rahman C, Lee LK, Fernandes EM, Claassen J, et al. Acute spinal cord ischemia: treatment with intravenous and intra-arterial thrombolysis, hyperbaric oxygen and hypothermia. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(1):95-8.
29. Rose C, Michalak A, Pannunzio M, Chatauret N, Rambaldi A, Butterworth RF. Mild hypothermia delays the onset of coma and prevents brain edema and extracellular brain glutamate accumulation in rats with acute liver failure. *Hepatology.* 2000;31(4):872-7.
30. Jiang W, Desjardins P, Butterworth RF. Direct evidence for central proinflammatory mechanisms in rats with experimental acute liver failure: protective effect of hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(5):944-52.
31. Eguchi S, Kamlot A, Ljubimova J, Hewitt WR, Lebow LT, Demetriou AA, et al. Fulminant hepatic failure in rats: survival and effect on blood chemistry and liver regeneration. *Hepatology.* 1996;24(6):1452-9.
32. Vaquero J, Belanger M, James L, Herrero R, Desjardins P, Côté J, et al. Mild hypothermia attenuates liver injury and improves survival in mice with acetaminophen toxicity. *Gastroenterology.* 2007;132(1):372-83.
33. Castillo L, Pérez C, Ruiz C, Buggedo G, Hernández G, Martínez J, et al. [Intravascular hypothermia for the management of intracranial hypertension in acute liver failure: case report]. *Rev Med Chil.* 2009;137(6):801-6. Spanish.
34. Jacob S, Khan A, Jacobs ER, Kandiah P, Nanchal R. Prolonged hypothermia as a bridge to recovery for cerebral edema and intracranial hypertension associated with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care.* 2009;11(2):242-6.
35. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Hayes PC, Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1338-46.
36. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Lee A, Hayes PC. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet.* 1999;354(9185):1164-8.
37. Larsen FS, Murphy N, Bernal W, Bjerring PN, Hauerberg J, Wendon J, EUROALF Group. The prophylactic effect of mild hypothermia to prevent brain edema in patients with acute liver failure: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *J Hepatol.* 2011;54:S26 (Abstract).