

Insuficiência Hepática Fulminante por Intermação Induzida por Exercício

Fulminant Hepatic Failure (FHF) by Exercise-Induced Exertional Heatstroke



RELATO DE CASO

Mônica Beatriz Parolin
Júlio Cezar Uili Coelho
Gustavo Rodrigues Alves Castro
Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas

Serviço de Transplante Hepático do Hospital Nossa Senhora das Graças Curitiba, Paraná.

Endereço para correspondência:

Dra. Mônica Beatriz Parolin
Rua Lamenha Lins, 2.280
80220-080 – Curitiba, PR
Tel./fax: (41) 3242-2734
E-mail: mbparolin@hotmail.com

Submetido em 29/05/2008
Versão final recebida em 09/11/2008
Aceito em 08/01/2009

RESUMO

Intermação induzida por exercício é uma condição potencialmente fatal causada pela elevação extrema da temperatura corporal central. Envolvimento hepático leve a moderado afeta todos os pacientes e manifesta-se pela elevação das enzimas hepáticas. A ocorrência de falência hepática no curso da intermação por exercício é rara e tem prognóstico reservado. Relata-se um caso de insuficiência hepática fulminante em um homem de 36 anos após correr 8km em corrida de rua (corrida rústica) na cidade de Manaus (AM). O paciente desenvolveu insuficiência renal aguda, rabdomiólise e achados compatíveis com insuficiência hepática fulminante (elevação importante das aminotransferases, coagulopatia, letargia e episódios de confusão). As funções hepáticas e renais apresentaram melhora gradual e espontânea sem necessidade de diálise. Três meses após o paciente encontrava-se bem, com enzimas hepáticas normais e com retorno gradual à prática de esportes. Embora rara, a falência hepática aguda deve ser incluída nas complicações da intermação induzida por exercício, a qual pode ter resolução espontânea com medidas conservadoras.

Palavras-chave: insuficiência hepática aguda, hipertermia, lesão hepática, intermação induzida por exercício.

ABSTRACT

Exercise-induced exertional heatstroke (EHS) is a potentially fatal disorder caused by extreme elevation of the core body temperature. Mild to moderate liver involvement affects nearly all patients and it is manifested by increase of the serum liver enzymes. Liver failure occurring as a component of exertional heatstroke is rare and carries a poor prognosis. A case of acute liver failure in a healthy 36 year-old man after participation in an 8-km race in Manaus, located near the Amazon Tropical Forest in Brazil, is reported here. The patient presented renal failure, severe rhabdomyolysis and findings of fulminant hepatic failure (very high aminotransferases levels, elevated international normalized ratio (INR), lethargy and episodes of confusion). Hepatic and renal functions improved spontaneously with conservative measures and he was discharged within eight days. Three months later he was completely asymptomatic and gradually running again. Although rare, acute liver failure should be included in the complications associated with exertional heatstroke. Conservative management may be effective in some patients with this kind of acute liver failure.

Keywords: acute liver failure, hyperthermia, liver injury, exertional heatstroke.

INTRODUÇÃO

Intermação induzida por exercício (*exertional heat stroke*) é uma condição potencialmente fatal que ocorre quando o calor gerado por exercício muscular intenso excede os mecanismos fisiológicos de dissipação do calor. Clinicamente, a intermação é definida pela elevação da temperatura corporal central (aferida por via retal) acima de 40°C, sendo acompanhada de alterações no sistema nervoso central que incluem desorientação, confusão mental, delírio, convulsões e até coma. Pesquisas recentes indicam que a intermação é consequência da falha nos mecanismos termorreguladores associada a resposta da fase aguda exagerada e alteração na expressão das proteínas de choque térmico⁽¹⁾. O quadro resultante é de disfunção de múltiplos órgãos devido aos

efeitos citotóxicos do calor e da ativação da resposta inflamatória e da cascata de coagulação no indivíduo afetado⁽¹⁾.

A intermação associada ao exercício geralmente acomete indivíduos jovens e previamente saudáveis que realizam atividade física extenuante em ambientes com temperatura e umidade elevadas, condições que dificultam a evaporação. As pessoas mais comumente afetadas são atletas, militares e trabalhadores da construção civil. Essa complicação pode ser favorecida nos casos de falta de condicionamento físico ou aclimação inadequada⁽²⁾.

Clinicamente, além da disfunção do sistema nervoso central, os pacientes apresentam rabdomiólise, insuficiência renal aguda, distúrbios hidroeletrólíticos e lesão hepatocelular^(2,3). Embora lesão hepática

de intensidade leve ou moderada esteja invariavelmente presente em todos os pacientes, raramente tal envolvimento pode ser suficientemente grave a ponto de levar à instalação de falência hepática, cujo prognóstico é sombrio⁽²⁻¹⁰⁾.

O presente caso ilustra a ocorrência de insuficiência hepática fulminante como complicação de um quadro de intermação ocorrido em um adulto saudável durante a realização de uma prova de maratona de rua, a qual se reverteu espontaneamente com medidas conservadoras.

RELATO DO CASO

Um homem de 36 anos, previamente hígido, residente no Sul do Brasil (Curitiba, PR), apresentou perda de consciência após percorrer trajeto de aproximadamente 8km em uma corrida de rua (corrida rústica) na cidade de Manaus (Amazonas), no final de maio de 2005, sob condições de elevada temperatura ambiente (35°C). O paciente foi atendido em um serviço de emergência local, onde recebeu hidratação parenteral e medidas de resfriamento, recobrando a consciência. A tomografia computadorizada de crânio não mostrou anormalidades, recebendo alta hospitalar e retornando à cidade de Curitiba (Paraná), onde residia. Nos dois dias seguintes passou a sentir-se mais letárgico, com episódios de confusão, instalação de inapetência, icterícia cutaneomucosa, colúria e acolia. Ao procurar serviço médico 72 horas após o quadro de hipertermia, realizou exames que revelaram extenso dano hepatocelular: bilirrubinas totais, 14,4mg/dl; bilirrubina direta, 5,48mg/dl; aspartato aminotransferase (AST), 16.361U/L; alanina aminotransferase (ALT), 19.212U/L; CPK, 582U/L; foi encaminhado dois dias após para avaliação por nossa equipe de transplante hepático. Diante da suspeita de insuficiência hepática fulminante por hipertermia o paciente foi hospitalizado. Na admissão queixava-se de prostração, inapetência, dificuldade de concentração. Ao exame apresentava-se eutrófico, hidratado, corado, orientado, porém letárgico, com icterícia cutaneomucosa ++++/4, abdome flácido, plano, discretamente doloroso em hipocôndrio direito, fígado palpável a 3cm do rebordo costal direito, sem estigmas de doença hepática crônica, ascite ou edemas.

Os principais achados nos exames na admissão incluíram volume globular de 41,8%; hemoglobina, 14,8g/dl; leucócitos totais, 6.600/mm³; plaquetas, 60.000/mm³; bilirrubinas totais, 24,9mg/dl; bilirrubina direta, 16,4mg/dl; AST, 2.330U/L; ALT, 9.260U/L; INR, 2,06; albumina, 3,7g/dl; desidrogenase láctica, 929U/L; creatinina, 4,8mg/dl; ureia, 136mg/dl; sendo compatíveis com insuficiência hepática fulminante (INR > 1,5 e encefalopatia hepática leve), além de insuficiência renal aguda, possivelmente por rabdomiólise. O paciente não apresentava antecedentes pessoais e familiares de hepatopatia e negava exposição a medicamentos alopáticos, fitoterápicos e drogas ilícitas. Outras causas de insuficiência hepática fulminante, como hepatites virais, doenças autoimunes e metabólicas foram excluídas mediante exames complementares.

Iniciado tratamento suportivo com medicação sintomatológica, hidratação parenteral vigorosa e infusão de bicarbonato para alcalinização da urina devido à rabdomiólise. Nos dias seguintes houve melhora importante do estado geral, com desaparecimento da letargia e dos episódios de confusão e resolução gradual das alterações na função hepática e renal, não sendo necessário realizar diálise (figuras 1 e 2). O paciente recebeu alta hospitalar após oito dias; três meses após o ocorrido, encontrava-se assintomático, com função renal e hepática adequadas e retorno gradual às atividades esportivas.

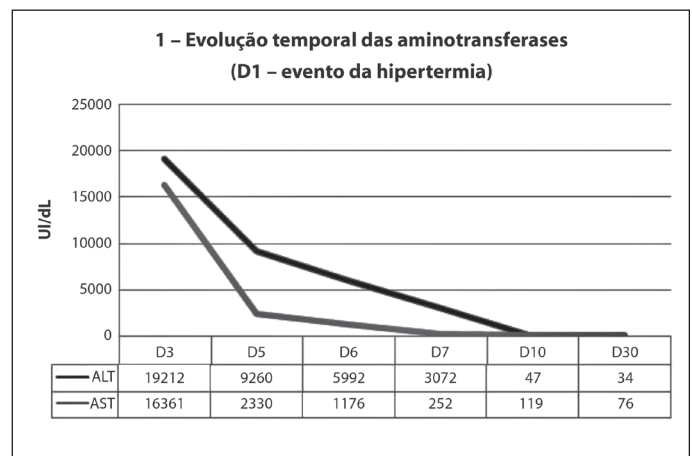


Figura 1. Evolução temporal das aminotransminases (D1- evento da hipertermia)

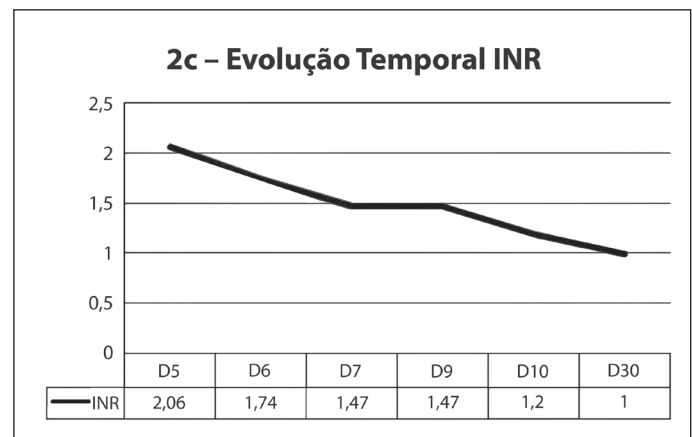
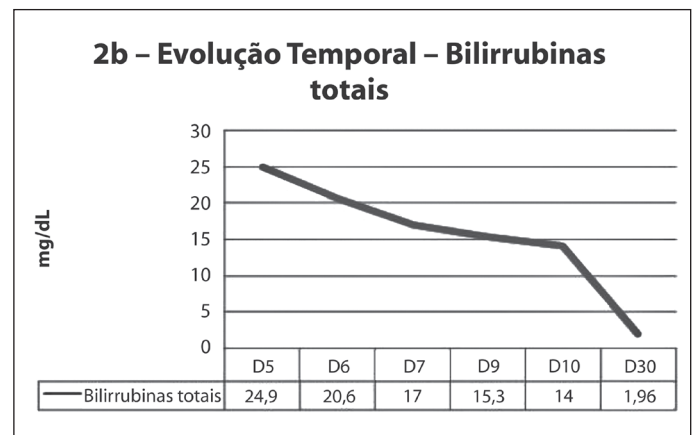
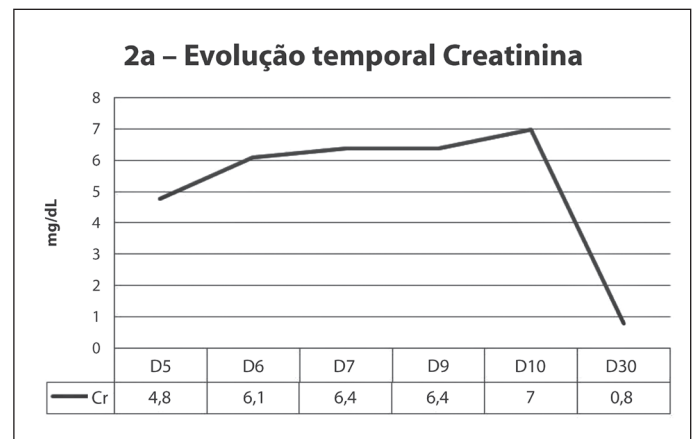


Figura 2. Evolução temporal da creatinina(2a), bilirrubina total (2b) e INR (2c).

DISCUSSÃO

O caso relatado ilustra o quadro clínico clássico de intermação induzida por exercício, a qual afeta indivíduos habitualmente jovens e hígidos expostos a exercícios intensos e/ou de longa duração, em condições climáticas adversas (temperatura elevada e alta umidade do ar). O espectro da doença associada ao calor compreende uma forma mais branda e mais comum, a exaustão, e a forma grave e potencialmente fatal, a intermação. A exaustão pelo calor caracteriza-se por temperatura corporal central (aferida por via retal) entre 37° e 40°C e sintomas mais brandos, como tonturas, náuseas, sede, fraqueza, mal-estar. Os pacientes com exaustão não apresentam disfunção acentuada do SNC e respondem rapidamente à pronta hidratação e medidas de resfriamento. A intermação caracteriza-se pela elevação da temperatura corporal central acima de 40°C, associada à disfunção de vários órgãos, particularmente do SNC, incluindo delírio, convulsões e até coma, em virtude de quadro de inflamação sistêmica^(11,12). No paciente relatado, embora não tenha sido aferida a temperatura retal no momento do atendimento, o comprometimento do SNC com redução dos sensoriais (perda do nível de consciência), aliado ao curso clínico com disfunção de vários órgãos e tecidos (rabdomiólise, insuficiência renal aguda, insuficiência hepática, plaquetopenia), permite inferir o diagnóstico de intermação induzida pelo exercício. Como a apresentação inicial do quadro de exaustão e o da intermação podem ser semelhantes, treinadores e socorristas devem estar alerta sobre possibilidade de intermação e aferir rotineiramente a temperatura retal em atletas sob risco de hipertermia que apresentem exaustão ou colapso durante a prática de exercícios⁽¹²⁾. Tal distinção é relevante, considerando-se a morbimortalidade associada à intermação.

Elevações inferiores a 1°C na temperatura corporal central já são capazes de ativar mecanismos hipotalâmicos de termorregulação, que resultam em vasodilatação periférica, aumento da sudorese e alterações cardíacas (taquicardia, aumento do débito cardíaco)⁽¹¹⁾. Como a troca de calor com o ambiente depende do gradiente de temperatura e umidade, à medida que a temperatura ambiente e a umidade aumentam, a eficácia na transferência de calor é reduzida. Após várias semanas exposto a temperatura ambiental elevada, o organismo é capaz de se tornar mais eficiente nos mecanismos de termorregulação, um fenômeno de aclimação⁽¹⁾. A resposta primária envolve aumento do desempenho cardiovascular, ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, conservação do sal pelas glândulas sudoríparas e pelos rins, aumento da capacidade de sudorese, expansão do volume plasmático, aumento da taxa de filtração glomerular e aumento na habilidade de resistir à rabdomiólise induzida pelo exercício⁽¹²⁾. As condições climáticas adversas encontradas no caso relatado foram agravadas pela falta de aclimação, visto que o paciente era oriundo de região de clima temperado e chegara havia poucos dias ao local da maratona, o que concorreu significativamente para a instalação do quadro de intermação em indivíduo hígido habituado à prática vigorosa de exercícios.

Além dos achados clássicos de hipertermia e disfunção em SNC (desde alterações sutis como comportamento inapropriado até delírio ou coma), os pacientes com intermação por exercício podem apresentar distúrbios hidroeletrólíticos incluindo alcalose respiratória e acidose láctica. Hipoglicemia é rara, mas pode ocorrer

em casos que evoluam para falência hepática. Após o resfriamento é comum a instalação de hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipercalemia e rabdomiólise^(2,11,12). As complicações mais graves da intermação, algumas delas observadas no caso relatado, compreendem síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, como alterações em SNC, rabdomiólise, insuficiência renal aguda, síndrome da angústia respiratória, lesão miocárdica, arritmias, lesão hepatocelular, isquemia ou infarto intestinal, lesão pancreática e complicações hemorrágicas, especialmente coagulação vascular disseminada, com plaquetopenia evidente, não sendo incomum a evolução para o óbito⁽¹¹⁾. O envolvimento de múltiplos órgãos e tecidos resulta de inter-relação complexa dos efeitos citotóxicos do calor e da ativação da resposta inflamatória e da cascata de coagulação do hospedeiro⁽¹⁾.

A peculiaridade do caso relatado está na ocorrência de grave lesão hepatocelular com evolução para insuficiência hepática fulminante como principal manifestação da intermação induzida por exercício. Embora o envolvimento hepático sob a forma de elevação das enzimas hepáticas seja um dos achados cardinais na intermação, raros são os casos que evoluem para insuficiência hepática fulminante⁽²⁻¹⁰⁾. Evidência de lesão hepatocelular em graus variáveis está presente em todos os pacientes com intermação e manifesta-se habitualmente pela elevação leve a moderada das aminotransferases, a qual se instala precocemente cerca de 30 minutos após início do quadro^(2,3). Tal achado é tão característico que a ausência dessa “transaminite” levanta dúvidas sobre o diagnóstico de intermação⁽²⁾. Como observado no paciente em questão, o pico das aminotransferases e LDH ocorre tipicamente em torno do 3° ou 4° dia após a hipertermia e, dependendo da extensão da lesão hepatocelular, pode se acompanhar de elevação da fosfatase alcalina, bilirrubinas e prolongamento do tempo da protrombina⁽¹⁾.

A hipertermia *per se* é considerada o principal fator patogênico para lesão hepática na intermação⁽³⁾. Outros mecanismos patogênicos incluem: a) vasodilatação cutânea induzida pela calor leva à redistribuição do sangue da área esplâncnica para a pele e consequente isquemia hepática; b) aumento das necessidades extra-hepáticas de oxigênio devido à hipertermia levando à hipóxia relativa no tecido hepático; c) alterações secundárias à coagulação intravascular disseminada; d) sepse e endotoxemia. Os achados histopatológicos no tecido hepático nos quadros de intermação compreendem: necrose hepatocelular nas zonas três e/ou dois do ácino hepático, congestão, esteatose microvesicular, hiperplasia regenerativa do parênquima remanescente^(13,14).

Estima-se que 5% dos pacientes com intermação desenvolvem falência hepática aguda, condição associada à elevada morbimortalidade⁽¹⁵⁾. A insuficiência hepática fulminante foi diagnosticada no caso relatado com base nos achados de rápida instalação de coagulopatia (INR > 1,5) e encefalopatia (letargia, episódios de confusão, dificuldade de concentração) no curso de lesão hepatocelular aguda em indivíduo sem evidência de doença hepática prévia. Nosso paciente não preenchia os critérios para indicação de transplante hepático na admissão e felizmente apresentou resolução espontânea do quadro hepático apenas com medidas suportivas. Em revisão publicada por Hadad *et al.* em 2004, apenas 16 casos de insuficiência hepática fulminante após intermação induzida por exercícios haviam sido publicados até aquela data⁽⁷⁾.

A maioria deles havia sido tratada com medidas conservadoras e apenas três foram submetidos a transplante hepático. Enquanto a sobrevida no grupo que recebeu tratamento conservador foi de 61,5%, os três pacientes submetidos a transplante faleceram^(4,5,7). Nesses pacientes, os efeitos tóxicos da intermação, incluindo a insuficiência renal, persistiram após o transplante, contribuindo significativamente para a evolução desfavorável. Recentemente, Takahashi *et al.* relataram o primeiro transplante hepático bem-sucedido em paciente com insuficiência hepática fulminante por intermação induzida por exercício, com sobrevida superior a um ano de seguimento⁽¹⁰⁾.

Em conclusão, pacientes com intermação induzida por exercício podem desenvolver lesão hepatocelular grave com evolução para forma fulminante. Essa complicação pode ter resolução espontânea, como no caso relatado. A indicação de transplante hepático deve ser criteriosa, pois o envolvimento de múltiplos órgãos decorrente da hipertermia pode comprometer o sucesso do procedimento.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med* 2002;346:1978-88
2. Thornton D, Farmer JC. Hypothermia and hyperthermia. In: Parrilo JE, Dellinger RP, editors. *Critical Care Medicine: principles of diagnosis and management in the adult*. St.Louis: Mosby, 2001:1525-38.
3. Hassanein J, Razak A, Gavalier J, Van Thiel DH. Heatstroke: its clinical and pathological presentation with particular attention to the liver. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1382-9.
4. Hassanein T, Pepper JA, Tepperman L, Starzl TE, Van Thiel DH. Liver failure occurring as a component of exertional heatstroke. *Gastroenterology* 1991;100:1442-7.
5. Berger J, Hart J, Millis M, Baker AL. Fulminant hepatic failure from heat stroke requiring liver transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:429-31
6. Wagner M, Kaufmann P, Fickert P, Trauner M, Lackner C, Stauber RE. Successful conservative management of acute hepatic failure following exertional heatstroke. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1135-9.
7. Hadad E, Ben-Ari Z, Heled X, Moran DS, Shani Y, Epstein Y. Liver transplantation in exertional heat stroke: a medical dilemma. *Intensive Care Med* 2004;30:1474-8
8. Giercksky T, Boberg KM, Farstad IN, Halvorsen S, Schrupf E. Severe liver failure in exertional heat stroke. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:824-7.
9. Weigand K, Riediger C, Stremmel W, Flechtenmacher C, Encke J. Are heat stroke and physical exhaustion underestimated causes of acute hepatic failure? *World J Gastroenterol* 2007;13:306-9.
10. Takahashi K, Chin K, Ogawa K, Kasahara M, Sakaguchi T, Hasegawa S, et al. Living donor liver transplantation with noninvasive ventilation for exertional heat stroke and severe rhabdomyolysis. *Liver Transpl* 2005;11:570-2.
11. Glazer JL. Management of heatstroke and heat exhaustion. *Am Fam Physician* 2005;71:2133-40.
12. American College of Sports Medicine position stand. Exertional heat illness during training and competition. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:556-72.
13. Scheuer PJ. Vascular disorders. In: Scheuer PJ, Lefkowitz JH, editors. *Liver Biopsy Interpretation*. London: WB Saunders, 2000:228-42.
14. Rubel LR, Isahk KG. The liver in fatal exertional heatstroke. *Liver* 1983;3:349-60.
15. Knochel JP, Reed G. Disorders of heat regulation. In: Narins RG, editors. *Maxwell and Kleemans clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1994:1549-90.