

de líquido intravascular pode ocorrer pela diarreia excessiva, que deve ser evitada. A lactulose pode ser utilizada em enemas, que demonstraram ter eficácia similar à da administração oral.

Estudo retrospectivo, multicêntrico e norte-americano sobre IHA comparou pacientes que receberam lactulose com grupo-controle, e verificou pequeno aumento no tempo de sobrevida (15 dias vs. 7 dias,  $p=0,001$ ), sem nenhuma diferença na gravidade da EH nos pacientes que receberam lactulose<sup>34</sup>. Outros autores, entretanto, sugerem que não há benefício do seu uso na EH da IHA<sup>35</sup>. Não existem evidências suficientes para recomendar o tratamento da EH na IHA com dissacarídeos não absorvíveis. Seu uso frequente é por tradição e similaridade com o tratamento dos crônicos.

Uso de antibióticos é baseado no seu papel na supressão da flora intestinal e de sua atividade metabólica, propiciando diminuição da produção da amônia e de outras toxinas derivadas das bactérias<sup>36</sup>. A neomicina tem potencial para nefrotoxicidade. O metronidazol tem eficácia similar à da neo-micina, mas o seu uso prolongado além de duas semanas pode trazer problemas digestivos e neurotoxicidade periférica.

A rifaximina é a alternativa atual. Ela é bem tolerada, segura e eficaz a curto e longo prazo. É usada na dose de 1200 mg/dia, em três doses. A literatura é plena de estudos na EH da cirrose, sendo escassos os relatos em IHA. Sua eficácia poderia ser similar a dos dissacarídeos não absorvíveis. Não existe suporte para o uso de rifaximina ou neomicina na IHA.

A L-ornitina L-aspartato (LOLA) aumenta a conversão da L-ornitina para glutamato no musculoesquelético, podendo diminuir a concentração plasmática de amônia. Acharya *et al.*<sup>37</sup> realizaram trabalho prospectivo, duplo-cego, randomizado e com elevado número de pacientes ( $n=201$ ), visando avaliar em portadores de IHA papel da LOLA na redução dos níveis plasmáticos da amônia e seu impacto na evolução da EH e sobrevida. Os autores não encontraram evidência de benefício do uso de LOLA na EH da IHA<sup>37</sup>.

### **Prevenção e tratamento da hipertensão intracraniana (HIC) na IHA**

A despeito dos avanços em sua fisiopatologia, ferramentas diagnósticas e cuidados intensivos, a IHA ainda é considerada um dos maiores desafios em terapia intensiva por sua grande complexidade e acometimento de múltiplos órgãos. A evolução da gravidade da EH, o desenvolvimento de edema cerebral (EC) e a consequente hipertensão intracraniana (HIC) é uma das mais temidas complicações relacionadas à IHA e acarreta maior morbimortalidade a esses pacientes<sup>27,38-48</sup>. O EC e a HIC podem ocorrer em até 24% dos pacientes com IHA hiperaguda, 25%-35% dos pacientes com EH grau III e em

até 65%-75% dos casos, quando há EH grau IV. Os fatores de risco mais associados à presença e gravidade da HIC na IHA são: EH grau III ou IV, IHA hiperaguda ou aguda, pacientes jovens (menores que 40 anos), sinais radiológicos (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) sugestivos de edema cerebral, IHA por intoxicação por paracetamol e vírus da hepatite A ou B, insuficiência de múltiplos órgãos e sinais de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e níveis de amônia sérica maior que 150 mmol/L. A HIC apresenta uma mortalidade atribuível de 20%-25%, pode tornar-se refratária, constituindo-se uma contraindicação ao transplante de fígado e pode persistir mesmo após a realização do transplante<sup>1-23</sup>.

A fisiopatologia do EC e da HIC é multifatorial e ainda não totalmente elucidada, mas está principalmente relacionada à vasodilatação com aumento do fluxo cerebral (hiperemia) por perda de autorregulação. Esse edema cerebral vasogênico é ocasionado pela inflamação cerebral gerada por citocinas inflamatórias, acúmulos de radicais livres, espécies reativas de oxigênio, etc. Também ocorre acúmulo de metabólitos ativos com função osmótica (amônia, glutamina, etc.) que ocasionam um edema cerebral citotóxico com edema dos astrócitos, disfunção mitocondrial e comprometimento do metabolismo oxidativo. A prevenção do EC, de dano cerebral secundário e consequente HIC, por algumas vezes se sobrepõe a seu efetivo tratamento mas, para fins didáticos, essa divisão será mantida<sup>49</sup>.

As principais recomendações sugeridas para a prevenção e manejo da EH e HIC na IHA estão resumidas nas Tabelas 5 e 6.

O primeiro passo para prevenção da HIC, relacionada à IHA, é evitar ao máximo o dano cerebral secundário e suas sequelas neurológicas, o que inclui obrigatoriamente o encaminhamento do paciente a uma unidade de referência de transplante de fígado e, principalmente, sua internação em unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>31</sup>.

Os pacientes com EH grau I e II apresentam baixo risco de HIC, mas devem ser acompanhados regularmente com exames clínicos neurológicos, uma vez que pode evoluir rapidamente para EH grau III e IV, associadas a maior risco de HIC. Pacientes com sinais de deterioração neurológica devem realizar investigação radiológica (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio) e eletroencefalográfica (EEG) para descartar outras possíveis causas de piora clínica (sangramento, convulsões, etc.).

Monitorar e evitar ao máximo mesmo que curtos episódios de hipoxemia, hipoglicemias, hipertermia e hipotensão arterial. Também se deve controlar a agitação, mas evitar ao máximo medicações com efeito sedativo, principalmente em alta dose e que possuam longa meia-vida<sup>31,38-45</sup>.

**Tabela 5: Estratégias sugeridas para prevenção da HIC na IHA com EH grau III/IV**

Estratégia	Recomendação	Comentários
Intubação traqueal	Indicado	Evitar hipotensão durante procedimento Utilizar baixas doses de propofol
Evitar hipoxemia	Indicado	Manter: $\text{SaO}_2 \geq 95\%$ e $\text{PaO}_2 \geq 70 \text{ mmHg}$
Normocapnia	Indicado	Manter $\text{paCO}_2$ 30-35 mmHg
Hiperventilação profilática	Não indicada	
Cabeça com posição centralizada e cabeceira a 30°	Indicado	Evitar também curativos ou fixações que possam comprimir a veia jugular
Sedação – propofol	Indicado	Rastrear síndrome de infusão do propofol
Analgesia – fentanil	Indicado	Evitar uso em bolus (risco redução PPC)
Sedação em bolus pré-manipulações	Indicado	Manipular o paciente o mínimo possível
PEEP baixa	Indicado	PEEP até 12 cm $\text{H}_2\text{O}$ .
Tomografia ou ressonância de crânio	Indicado	Rastrear sinais indiretos de edema cerebral.
Eletroencefalograma	Indicado	Se possível vídeo-EEG contínuo
Profilaxia de convulsões	Não indicado	Monitorização com EEG diário ou contínuo
Lactulona	Não indicado	Considerar uso de enema de retenção
L-ornitina L-aspartato	Não indicado	
Antibiótico profilático se houver sinais SIRS	Indicado	Cobertura para CGP, BGN e fungos
Vasopressina e seus análogos	Não indicado	Noradrenalina é o vasopresor de escolha
Controle glicêmico (< 150mg/dL)	Indicado	Evitar a hipoglicemias
Corrigir hipertermia	Indicado	Manter T axilar < 37.5°C
Corrigir hiponatremia	Indicado	Manter sódio sérico 145-155 mEq/L
Substituição renal contínua preferencial	Indicado	Se houver hipotermia não corrigir
N-acetilcisteína	Considerado	Dose semelhante à intoxicação por paracetamol
Corticoesteroides	Não indicado	Pode ser necessário seu uso no choque séptico
Doppler Transcraniano e USG bainha nervo óptico	Considerado	Avaliação não invasiva da PIC (sinais indiretos de HIC)

**Tabela 6: Estratégias sugeridas para tratamento da HIC na IHA com EH grau III/IV**

Estratégias	Recomendações	Comentários
Hiperventilação por curto período	Indicado	Por poucos minutos é considerado tratamento emergência, evitando herniações
Manitol 20% (0.25-1g / kg)	Indicado	Manter osmolaridade sérica < 320 mmOsm/L
SSH 3% (10 ml/kg), 7.5% (4 ml/kg) ou 23.4% (2 ml/kg) em 10-30 minutos	Indicado	Manter Na sérico < 160 mEq/L
Hipotermia moderada (32-33°C)	Indicado	Monitorar efeitos colaterais: infecções, arritmias, distúrbios eletrolíticos, etc
Coma barbitúrico (tiopental: 5-10 mg/kg bolus e manutenção de 3-5 mg/kg/h)	Indicado	Monitorar efeitos colaterais: hipotensão arterial, inotropismo negativo e imunossupressão, hipocalémia, etc
Indometacina (25 mg bolus)	Considerado	Terapia de resgate pelo risco IRA e sangramento
Diálise hepática	Considerado	Terapia de resgate, se disponível
Hepatectomia com shunt porto-cava temporário	Discutível	Tratamento de resgate controverso

Por outro lado, pacientes com EH grau III ou IV devem ser prontamente intubados e conectados à ventilação mecânica. Em seguida, inicia-se sedação/analgesia contínuas com objetivo de proteção de vias aéreas, garantir oxigenação adequada ( $\text{SaO}_2 \geq 95\%$  e  $\text{paO}_2 \geq 70 \text{ mmHg}$ ), normocapnia ( $\text{paCO}_2 30\text{--}35 \text{ mmHg}$ ), evitar agitação/desconforto e, principalmente, redução do metabolismo e do consumo cerebral de oxigênio. O posicionamento do paciente é medida simples, mas efetiva, na tentativa de não comprometer o retorno venoso cerebral e piora do edema vasogênico.

Para isso, a cabeça do paciente é mantida centralizada no leito (posição neutra), com o cuidado de se evitar a compressão das veias jugulares (inclusive fixações dos tubos traqueais e curativos de cateteres), e cabeceira do leito em torno de 30°. Para todas as medidas supracitadas não existem estudos específicos em IHA, mas são consideradas como consensuais em todas as revisões e estudos desta patologia<sup>31,38-45</sup>.

O propofol é considerado um agente neuroprotector por ocasionar redução do fluxo sanguíneo, metabolismo, consumo de oxigênio cerebral, redução de atividades convulsivas e possuir ação anti-inflamatória, antioxidante e antiapoptótica cerebral, além de apresentar curta meia-vida (o que possibilita reavaliações neurológicas repetidas).

Apesar de não haver estudos adequados com sua utilização por longos períodos em IHA (já que sua metabolização é, preferencialmente, hepática), este ainda é considerado o agente de escolha na sedação destes pacientes desde que se utilizem doses seguras ( $< 5 \text{ mg/kg/h}$ ) e se mantenha uma monitorização constante, após infusões prolongadas, pelo risco de síndrome de infusão de propofol (rabdomiólise, acidose metabólica grave e instabilidade hemodinâmica)<sup>50-52</sup>.

Não existem estudos clínicos específicos comparando analgésicos em IHA, entretanto a infusão contínua de fentanil é agente preferencial na analgesia de pacientes neurológicos por não alterar o limiar convulsivo e não possuir metabólitos ativos. Sendo assim, o fentanil é o agente analgésico de escolha na IHA, evitando sua utilização em bolus pelo risco de redução da pressão arterial média e consequente redução da pressão de perfusão cerebral (PPC)<sup>53-55</sup>.

A ventilação mecânica (VM) dos pacientes com IHA segue as orientações de todos os pacientes críticos, priorizando a VM protetora, com baixas pressões de vias aéreas (pressão de platô menor que 30 cm  $\text{H}_2\text{O}$ ), volume corrente de 4 a 6 ml/kg de peso ideal e menor fração inspirada de oxigênio (mas evitando a hipoxemia). Entretanto, nos pacientes com IHA, existe uma particularidade em relação à PEEP (Positive End Expiratory Pressure), que deve ser mantida a menor possível para evitar redução do retorno venoso cerebral e aumento da

PIC. Estudos clínicos demonstram que aumento da PEEP em valores até 12 cm  $\text{H}_2\text{O}$  não ocasionam grandes repercussões negativas na PPC e na PIC<sup>56-59</sup>.

Deve-se também realizar, o mais rapidamente possível, uma investigação radiológica de crânio (TC ou RNM de crânio) e EEG com intuito de diagnosticar o mais precocemente sinais de edema cerebral (com sinais indiretos de HIC) e/ou crises convulsivas. O estado de mal convulsivo não é tão frequente em IHA, mas as crises convulsivas podem agravar ou precipitar episódios de HIC por determinarem aumento significativo e por vezes persistente do consumo de oxigênio e de vasodilatação cerebral. Estudos pequenos relacionados à profilaxia de convulsões em IHA possuem resultados não estatisticamente significantes em relação à redução de crises convulsivas, melhora de sobrevida ou de recuperação neurológica.

Portanto, não é recomendado o uso rotineiro desta profilaxia em IHA, mas seu rastreamento contínuo (vídeo-EEG contínuo) ou intermitente (EEG diário) deve ser sempre considerado<sup>59-66</sup>. Com o intuito de minimizar o desconforto do paciente, deve-se realizar o mínimo possível de manipulação e quando estritamente necessárias sempre após bolus de sedação, principalmente quando for realizar aspiração traqueal já que esta ocasiona aumento da pressão intracraniana (PIC), comprovados por estudos em pacientes neurológicos (não há estudos específicos em IHA)<sup>38-42</sup>.

Estudos demonstram que a presença de sinais de SIRS e quadros infecciosos ocasionam aumento de citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico, com inflamação e vasodilatação cerebral, além de aumento sérico e cerebral de amônia, precipitando episódios de EH e aumento da PIC. Sendo assim, o uso de antibiótico profilático nos pacientes com IHA possibilita a prevenção dos episódios infecciosos e menor progressão da EH, reduz suas implicações na HIC e deve incluir cobertura para cocos gram positivos (CGP), bacilos gram negativos (BGN) e fungos<sup>67-71</sup>.

Vários estudos clínicos e experimentais demonstraram que o uso de vasopressina e seus análogos (incluindo a terlipressina) ocasionam vasodilatação cerebral e aumento da pressão de perfusão cerebral, mas com aumento da PIC (por perda da autorregulação, presente nos casos de IHA).

Recentemente, pequenos estudos clínicos foram controversos em demonstrar este detimento da PIC e microperfusão cerebral. Entretanto, estes dados ainda não são suficientes para recomendação destes medicamentos em IHA<sup>72,73</sup>. Não existem outros estudos específicos comparando os diversos vasopressores em IHA, mas há uma preferência de escolha pelo uso da noradrenalina por ser mais eficiente na correção dos episódios de hipotensão arterial<sup>38-40</sup>.

A hiperglicemia e a hipertermia podem exacerbar a resposta inflamatória sistêmica, aumentar radicais livres e espécies reativas de oxigênio e, com isso, precipitar episódios de vasodilatação cerebral e aumento da PIC em pacientes com IHA. Recomenda-se, então, manter a normotermia ( $T$  axilar  $< 37.5^{\circ}\text{C}$ ) e estabelecer um controle glicêmico estrito, mantendo a glicemia abaixo de 150mg/dL, com atenção ao risco de hipoglicemia (muito frequente nos pacientes com IHA).

Deve-se evitar a infusão de soluções hipotônicas e corrigir episódios de hiponatremia que contribuem com o edema cerebral<sup>38-40</sup>. Estudo clínico recente em IHA demonstrou que quando o sódio sérico é mantido entre 145 a 155 mEq/L, os pacientes apresentam melhora hemodinâmica significativa e desenvolvem menos episódios de HIC<sup>74</sup>. A hiperventilação profilática não é recomendada em pacientes com IHA por não prevenir HIC e poder ocasionar edema cerebral por redução oferta de oxigênio cerebral<sup>31,38-40</sup>.

A insuficiência renal aguda (IRA) pode ocorrer em 40% a 85% dos casos de IHA e está associada ao agravamento da EH e consequente EC, além de maior mortalidade. Quando há necessidade de suporte renal dialítico, estudos em pacientes neurológicos e em IHA demonstram que o suporte contínuo é preferível em relação ao intermitente por levar a menor variação da hemodinâmica e da osmolaridade sistêmica e cerebral com menor interferência na PAM, na PPC e na PIC<sup>38-40</sup>. Moderada hipotermia (temperatura axilar 35 - 36°C) é observada durante suporte dialítico e não deve ser tratada<sup>38-45</sup>.

A atividade anti-inflamatória e antioxidante, com possível melhora da microcirculação e inflamação cerebral da N-acetilcisteína (NAC), vem estimulando seu estudo clínico na prevenção da HIC na IHA de etiologia não-paracetamol em doses semelhantes à etiologia por paracetamol. O estudo com melhor nível de evidência é randomizado, mas não duplo-cego e falhou em demonstrar melhora de sobrevida em três semanas e recuperação espontânea em pacientes com EH grau III e IV, sendo observada apenas em pacientes com EH grau I e II. Entretanto, devido à grande segurança em sua utilização e à sua eficácia, o uso de NAC pode ser considerado em pacientes com IHA de etiologia não-paracetamol<sup>75,76</sup>.

Estudos clínicos também falharam em demonstrar que o uso de corticoides com intuito de reduzir a inflamação cerebral pudessem reduzir a incidência de episódios de HIC e não devem ser utilizados com essa finalidade na IHA<sup>38-40</sup>.

A indicação de monitorização da PIC em pacientes com IHA ainda é controversa na literatura. Nenhum estudo clínico demonstrou redução de mortalidade nos casos de HIC comprovada, com um risco de até 10% a 20% de complicações, relacionadas ao cateter de PIC (que podem ser minimizadas,

evitando-se os cateteres ventriculares e correção efetiva dos distúrbios de coagulação). Sendo assim, a monitorização invasiva da PIC deve ser orientada de acordo com o protocolo de tratamento de cada instituição, além de ser considerada em pacientes que possuam vários fatores de risco para HIC (como descritos na introdução) e com sinais indiretos de HIC em avaliações não invasivas da PIC<sup>38-45,77</sup>.

A avaliação indireta da PIC pode ser, inicialmente, realizada por exames radiológicos como CT, RNM ou de crânio, e vários estudos recentes correlacionam as imagens radiológicas com a amônia sérica e a gravidade da EH. Outra possibilidade é o doppler transcraniano (DTC) que, além da avaliação não invasiva da PIC, faz uma avaliação da macro e microcirculação cerebral, do grau de perda da autorregulação e da hiperemia (podendo inferir a gravidade da IHA com alta probabilidade de HIC)<sup>78</sup>. Um estudo recente demonstrou boa acurácia da ultrassonografia da bainha do nervo óptico (USG-BNO) na avaliação não invasiva da PIC em pacientes com IHA<sup>79,80</sup>.

Durante o tratamento dos pacientes com IHA e risco de HIC, a PPC deve ser mantida entre 50–60 mmHg evitando tanto a isquemia quanto a hiperemia, já que ambas contribuem com o edema cerebral. Quando a PPC mantém-se por mais de 2 horas abaixo de 40 mmHg está associada à herniação cerebral e pior prognóstico neurológico. O tratamento inclui as medidas gerais descritas anteriormente na prevenção e medidas específicas quando se identificam sinais diretos de HIC (PIC  $> 25$  mmHg por mais de 5 minutos) ou sinais indiretos na avaliação não invasiva<sup>31,38-40</sup>.

A primeira intervenção, considerada terapia de emergência, é a hiperventilação controlada e por curto período (risco de isquemia cerebral se por longo período), que possibilita a redução de CO<sub>2</sub> e vasoconstricção cerebral com redução da PIC, até que outra medida seja instituída. O manitol ainda é considerado por vários autores a primeira linha de tratamento da HIC na IHA e tem efeito osmótico intravascular, que ocasiona redução da água cerebral e consequente redução da PIC. Na maioria das instituições, a solução disponível é a 20% e pode ser utilizada na dose de 0.25 – 1 g/kg de peso em 10 minutos, podendo ser repetida outras vezes caso haja necessidade desde que seja monitorizada a osmolaridade sérica do paciente e esta permança abaixo de 320 mmOsm/L<sup>31,38-40</sup>.

Recentemente, vários estudos clínicos em pacientes neurológicos vêm demonstrando um efeito similar ou superior das soluções salinas hipertônicas (SSH) em relação ao manitol. Além do efeito osmótico (com redução da água cerebral), a SSH possui efeito na melhora da viscosidade sanguínea, na reologia das hemácias e na redução do edema do endotélio/tecidual (com melhora da oferta de oxigênio aos tecidos), na modulação resposta inflamatória celular, na atenuação do

estresse oxidativo e na melhora da contratilidade cardíaca. Existem estudos com SSH a 3% (10 ml/kg de peso), 7.5% (4 ml/kg de peso) e 23.4% (2 ml/kg de peso), administradas em 10 a 30 minutos, e sua administração é mais facilmente monitorizada pelo sódio sérico (manter Na sérico < 160 mEq/L)<sup>31,38-45,81,82,83</sup>.

Em casos refratários a essas medidas, podemos utilizar duas estratégias: a hipotermia moderada (32°C a 33°C) e o coma barbitúrico (CB). Estudos clínicos em pacientes com IHA demonstram que a hipotermia possui efeitos em reduzir a amônia e glutamato cerebral, o fluxo sanguíneo cerebral, o metabolismo e consumo de oxigênio e a produção de citocinas pró-inflamatórias, minimizando os fatores que contribuem com o aumento da PIC. Os efeitos colaterais da hipotermia (infecções, arritmias, distúrbios eletrolíticos, dentre outros) não foram mais frequentes nos estudos com IHA<sup>31,38-45</sup>. O CB, que geralmente é induzido com tiopental (na dose de 5 – 10 mg/kg bolus e manutenção de 3 – 5 mg/kg/h), é uma alternativa em pacientes neurológicos com HIC refratária, entretanto apenas um estudo observacional descreveu esta como uma possibilidade no tratamento em IHA. Deve-se estar atento às possíveis complicações deletérias deste tratamento (como hipotensão arterial, inotropismo negativo e imunossupressão), mas ainda é uma alternativa terapêutica nos pacientes com IHA e HIC refratária<sup>31,38-45</sup>.

A administração de indometacina, a diálise hepática (DH) e a hepatectomia com *shunt* porto-cava temporário (HSPCT) podem ser consideradas terapias de resgate em pacientes com IHA e HIC refratária a todas medidas supracitadas. A indometacina é um anti-inflamatório não esteroide inibidor da cicloxigenase 2 que ocasiona vasoconstricção cerebral e redução da atividade anti-inflamatória. Alguns pequenos estudos observacionais em IHA demonstraram redução efetiva da PIC, entretanto devem ser utilizados com cautela devido aos riscos de sangramento e insuficiência renal aguda.

A DH hepática é um sistema bioartificial de diálise, no qual o sangue é dialisado com uma membrana altamente permeável e contra um fluxo de dialisato enriquecido em albumina. Isso fornece vantagem em relação às diáses habituais por propiciar a retirada de bilirrubina, aminoácidos aromáticos, citocinas inflamatórias e de toxinas / substâncias insolúveis em água. Possuem efeito de redução do status inflamatório, hiperamonemia, com melhora da hemodinâmica, da encefalopatia hepática e da PIC.

Sistemas de DH como MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) e Prometheus® já foram avaliados em pequenos estudos clínicos observacionais em IHA, com alguns deles evidenciando melhora do quadro hemodinâmico e neurológico, mas sem demonstrar impacto em recuperação

espontânea, sobrevida dos pacientes ou recuperação neurológica. As HSPCT podem ser a última alternativa, porém estritamente temporária até a realização do transplante em pacientes com IHA que desenvolvem a Síndrome do Fígado Tóxico, uma cascata inflamatória devastadora. Existem na literatura algumas séries de casos com resultados controversos, não devendo ser uma alternativa de rotina<sup>31,38-45</sup>.

### Papel dos sistemas bioartificiais para tratamento da EH na IHA

Os dispositivos de suporte hepático são indicados habitualmente na IHA (IHA), pois poucas condições na prática médica se apresentam de forma tão devastadora. A IHA é definida como o rápido desenvolvimento de lesão hepática severa, com prejuízo das funções de síntese e encefalopatia em indivíduos sem doença hepática de base.

O prognóstico destes pacientes é pobre, com alta mortalidade, a não ser que sejam submetidos a um transplante hepático. Hipertensão intracraniana secundária a edema cerebral é a causa mais comum de lesão cerebral e óbito. Métodos artificiais de substituição da função hepática têm sido utilizados com a finalidade de suporte a estes pacientes até que um órgão apropriado para transplante esteja disponível, ou até que haja recuperação da injúria hepática.

Estes sistemas também podem ser usados como suporte durante período de recuperação da função hepática após transplante com órgão marginal, ou após ressecção hepática extensa por trauma ou neoplasia<sup>84</sup>. Um grande número de sistemas de assistência hepática tem sido descrito e o suporte hepático pode ser dividido em dois grupos principais (biológicos e não biológicos), dependendo do método específico utilizado para eliminar os produtos metabólicos tóxicos da corrente sanguínea do paciente.

A maioria das técnicas de suporte hepático usada no passado baseava-se na desintoxicação, admitindo-se que as toxinas responsáveis pelo coma hepático fossem moléculas pequenas dialisáveis<sup>85</sup>. Todavia, as substâncias acumuladas na insuficiência hepática não são apenas aquelas com baixo peso molecular (amônia, fenóis, falsos neurotransmissores, ácidos biliares livres, etc.), mas também mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas, anafilotoxinas, etc.), substâncias vasoativas, endotoxinas, inibidores de crescimento celular [p.e., fator de crescimento transformador β1 (TGF-β1)], entre outras.

Além disso, muitas das toxinas circulantes estão ligadas a proteínas ou são multímeros. Isso explica, ao menos em parte, porque métodos de desintoxicação<sup>84</sup> como hemodiálise convencional ou hemodiafiltração não tiveram impacto na sobrevida destes pacientes.