

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 ciclooxigenase 2 que ocasiona vasoconstrição 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 diálises 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  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ )], 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.

Muitas terapias de suporte hepático biológicas e não biológicas baseadas em desintoxicação do sangue do paciente têm sido desenvolvidas e testadas em pacientes com IHA e aqueles com cirrose, principalmente em pacientes com encefalopatia hepática. Na mais recente publicação em maio de 2011, Stutchfield e colaboradores, em metanálise no *British Journal of Surgery*<sup>86</sup>, procuraram responder a questão crucial do impacto destas terapias de suporte na sobrevida dos pacientes.

Deve-se salientar que é motivo de debate analisarmos exclusivamente a mortalidade como desfecho, principalmente no cenário de suporte hepático como ponte para o transplante; outros marcadores como a melhora do status neurológico, hemodinâmica, colestase, marcadores de regeneração hepática e qualidade de vida ainda são questionáveis, porém podem ser considerados no caso de tratamento temporário até o transplante hepático. Certamente o desfecho ideal seria a sobrevivência do paciente livre de transplante.

A metanálise mencionada anteriormente, apesar de alguns bias metodológicos (estudos pequenos, etiologias diferentes, metodologias de suporte hepático diferentes) mostra que suporte hepático extracorpóreo melhorou significativamente a sobrevida nos pacientes com IHA (RR 0,70; P=0,05). O número de pacientes tratados necessários para evitar uma morte de insuficiência hepática aguda foi oito.

Entre os métodos disponíveis no momento como suporte hepático, o Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) tem sido o mais extensivamente estudado e utilizado. O tratamento MARS baseia-se em elementos de terapias renais substitutivas extracorpóreas (como hemodiálise e ultrafiltração) e adsorção.

Este método utiliza um dialisato enriquecido com albumina para facilitar a remoção de toxinas ligadas à albumina, e promove a remoção do excesso de água e de substâncias hidrossolúveis por processo de diálise. Contém três diferentes circuitos: o circuito de sangue, o circuito de albumina e o circuito de diálise.

Requer uma máquina de hemodiálise para controlar o circuito de sangue e de diálise, e um monitor para controlar o circuito de albumina. O circuito de sangue utiliza um acesso veno-venoso (catéter de duplo-lúmen) e é impulsionado pela bomba rolete da máquina de hemodiálise. O sangue passa por um dialisador de alto-fluxo impermeável à albumina.

O circuito de albumina é composto por albumina 20% e é impulsionado pela bomba rolete do monitor. O dialisato de albumina passa pelo dialisador e é subsequentemente regenerado por diálise pelo contato do dialisato com o bicarbonato (circuito de diálise) e, na sequência, por duas

colunas adsorventes de carvão ativado e trocadora iônica que adsorvem as toxinas hepáticas ligadas à albumina e regeneram as moléculas de albumina com sítios ligantes livres, que, por sua vez, recirculam no sistema para se ligarem a mais toxinas hepáticas.

O MARS tem sido utilizado em vários centros como suporte hepático para ponte para transplante, permitindo maior estabilidade do paciente até a chegada do órgão<sup>87-91</sup>.

Em conclusão, a heterogeneidade das causas de insuficiência hepática aguda e sua relativa baixa incidência determinam morosidade dos estudos clínicos; porém, as evidências se acumulam de que o suporte hepático extracorpóreo, associado a um programa de transplante hepático robusto, possa ser uma opção terapêutica válida e possivelmente custo-efetiva.

Recomendações:

1. Dissacarídeos não absorvíveis, L-ornitina L-aspartato (LOLA) ou antibióticos não devem ser rotineiramente empregados para tratamento da encefalopatia hepática da insuficiência hepática aguda.
2. O uso de N-acetilcisteína deve ser considerado no tratamento da insuficiência hepática aguda não associada ao acetaminofen.
3. Deve-se considerar monitorização invasiva da pressão intracraniana nos pacientes com IHA cursando com EH graus III-IV.
4. Existe limitação para o uso de PEEP nos pacientes com hipertensão intracraniana monitorados ou não com o cateter de pressão intracraniana.

## MÓDULO II: MANEJO DA EH EPISÓDICA NA CIRROSE

A encefalopatia hepática classificada como episódica costuma estar associada ao surgimento de fatores precipitantes. Entre os mais importantes e mais difíceis de serem controlados estão a hemorragia digestiva alta e infecções bacterianas.

Vários outros fatores, entretanto, têm sido relacionados com o surgimento de encefalopatia, destacando-se alterações hidroeletrólíticas, como uma simples desidratação, procedimentos cirúrgicos, sobrecarga protéica, obstipação intestinal, etc.

A busca ativa de eventuais fatores que possam estar provocando o surgimento de encefalopatia hepática é tarefa prioritária, devendo ser iniciada quando dos primeiros sinais de encefalopatia. Frequentemente, o controle efetivo do fator precipitante é suficiente para reverter o processo, desde