

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*⁸⁶, 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 órgão⁸⁷⁻⁹¹.

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

que começado nas fases iniciais da síndrome. O painel de especialistas, em votação eletrônica, foi unânime em afirmar que há prioridade máxima para a procura e controle dos fatores precipitantes da EH na cirrose.

A eficácia do uso dos dissacarídeos não absorvíveis na EH episódica é discutível. Embora a literatura seja abundante em relação a essas drogas, utilizadas desde longa data, os métodos para avaliação de sua eficácia nem sempre foram os mais convincentes. Este dado propiciou que importante grupo que avalia evidências científicas de trabalhos publicados, a saber, o grupo Cochrane, em metanálise de 2004, aceitasse a hipótese de ausência de eficácia quando de sua comparação com placebo ou não tratamento.

No entanto, é importante ressaltar nesta metanálise para a possibilidade de um erro beta, quando o número de casos analisados é insuficiente para uma conclusão definitiva, já que apenas dois trabalhos com 44 casos foram considerados de melhor padrão e nortearam sua conclusão. A validade dessa publicação, entretanto, foi propiciar o surgimento de novos estudos utilizando placebo no grupo controle, que anteriormente era sempre tratado com dissacarídeos. Alguns trabalhos mais recentes, após a metanálise do grupo Cochrane, demonstram eficácia da lactulose em relação ao placebo em população de pacientes com passado de encefalopatia ou em sua forma mínima.

Antibióticos pouco absorvíveis estão sendo empregados para o tratamento da EH episódica, particularmente o sulfato de neomicina e o metronidazol. Eles diminuem a produção intestinal de amônia pelas bactérias, porém deve-se ressaltar eventual oto ou nefrotoxicidade para a neomicina e neuropatia periférica quando do uso de metronidazol. Em metanálises comparativas não foi possível evidenciar superioridade dos antibióticos em relação aos dissacarídeos. A rifaximina, igualmente pouco absorvida nos intestinos e com baixa toxicidade, foi aprovada recentemente nos Estados Unidos, porém ainda não está disponível no Brasil, e seu custo é bem mais elevado do que os outros antibióticos ou dissacarídeos usados na EH. Ela pode ser utilizada isoladamente ou associada com lactulose, tendo sido eficiente na prevenção de novos surtos de EH episódica.

O medicamento que busca aumentar a capacidade hepática de detoxificação da amônia, a LOLA, foi objeto de vários estudos científicos e algumas metanálises, entretanto, poucos trabalhos de alta qualidade foram produzidos. A análise desses trabalhos sugere que ela seja efetiva em reduzir a concentração da amônia circulante e melhorar a EH manifesta.

Suplementação de zinco, elemento frequentemente deficiente em casos de cirrose com EH, assim como o uso de probióticos que contribuiriam para diminuir os níveis de amônia que

alcançam o cérebro, foram testados em alguns ensaios clínicos não convincentes.

Considerando outras hipóteses na fisiopatologia da EH, tais como a dos falsos neurotransmissores, passíveis de correção com o uso de aminoácidos de cadeia ramificada, ou ainda o conhecimento da intoxicação cerebral pelos benzodiazepínicos, condutas terapêuticas utilizando estas substâncias podem ser avaliadas como eventualmente benéficas em condições especiais.

Recomendações:

1. Prioridade máxima deve ser dada à investigação e ao controle de fatores precipitantes da EH na cirrose.
2. Os dissacarídeos continuam sendo medicamentos de primeira linha no tratamento da EH.
3. Entre os antibióticos pouco absorvíveis para uso na EH, a rifaximina deve ser incorporada ao seu arsenal terapêutico.
4. Na prática clínica existem evidências de efetividade da LOLA no tratamento da EH.
5. A suplementação de zinco e/ ou o uso de probióticos podem ser úteis, nunca como primeira ou única escolha na conduta terapêutica da EH.
6. Não há provas da eficácia terapêutica do uso de aminoácidos de cadeia ramificada ou flumazenil, embora em condições especiais possam ser atitudes benéficas.

NUTRIÇÃO NO CIRRÓTICO COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A desnutrição protéico-energética pode ser observada em todos os estágios das doenças hepáticas e é importante indicador prognóstico (sobrevida, tempo de permanência hospitalar, morbidade pós-transplante e qualidade de vida) nos cirróticos^{92,93}. Estudos demonstraram que a prevalência de desnutrição neste grupo de pacientes varia entre 65%-100%^{94,95}. A desnutrição é multifatorial e o manejo nutricional destes pacientes é imperativo.

O fígado tem papel central na regulação do estado nutricional. Muitos fatores podem alterar o equilíbrio metabólico nas doenças hepáticas, gerando inúmeros problemas nutricionais. Há redução dos estoques de glicogênio e conseqüente gliconeogênese, e o metabolismo energético está reduzido para oxidação de gorduras^{95,96}. Também ocorre resistência periférica à insulina. Em conseqüência, a doença hepática avançada resulta, frequentemente, em hipermetabolismo protéico. Estima-se que 25% dos pacientes cirróticos apresentam algum grau de encefalopatia hepática⁹⁷. A relação da encefalopatia com desnutrição ainda não está bem clara⁹⁸.