

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade do Porto

Artigo de Investigação Médica
Mestrado Integrado em Medicina

**Terapêutica de suporte hepático extracorporal em
doentes com falência hepática**

Rui Miguel Sousa Morais

Orientadores:

Prof. Doutora Helena Pessegueiro

Drº Aníbal Marinho

Porto 2012

RESUMO

Introdução: Na falência hepática, encontram-se na circulação sanguínea várias substâncias tóxicas, com diversos pesos moleculares, tendo um papel essencial na fisiopatologia da doença. Enquanto umas são hidrossolúveis, outras circulam no sangue ligadas à albumina. Actualmente estão disponíveis no contexto terapêutico da falência hepática sistemas de suporte extracorporal (FPSA, PrometheusTM), com capacidade comprovada na remoção de toxinas ligadas à albumina, não estando ainda esclarecida a sua influência no prognóstico destes doentes.

Objectivos : Neste estudo pretende-se avaliar a evolução dos parâmetros da função hepática durante a realização da técnica de suporte hepático extracorporal, bem como as suas complicações associadas (instabilidade hemodinâmica, trombocitopenia, episódios hemorrágicos) e o seu impacto no prognóstico.

Métodos: Este é um estudo retrospectivo conduzido no Serviço Cuidados Intensivos CHP-Hospital de Santo António. Foram avaliados 13 doentes com falência hepática que realizaram a técnica de suporte hepático extracorporal (FPSA, PrometheusTM) desde Novembro de 2006 até Setembro 2011 e analisadas as variações dos parâmetros bioquímicos e dos *Scores* de prognóstico *SOFA* e *MELD* antes e após a técnica. Análise estatística realizada com recurso ao *Software PASW Statistic* Versão 18.

Resultados: Nas 20 sessões de suporte hepático realizadas, verificou-se uma redução estatisticamente significativa ($p < 0.05$) nos valores médios de Bilirrubina Total (24 ± 6 vs 15 ± 6), Bilirrubina Directa (18 ± 5 vs 10 ± 4), Creatinina ($0,88 \pm 0,75$ vs $0,51 \pm 0,47$), Ureia (51 ± 42 vs 26 ± 21) e Plaquetas (63 ± 44 vs 54 ± 36). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0.05$) no Score *SOFA* e *MELD*, antes e após a técnica.

Conclusões: As técnicas de suporte hepático são eficazes na depuração de um certo número de substâncias tóxicas do plasma, mimetizando algumas das funções fisiológicas do fígado. Este efeito poderá ter um benefício transitório para evitar a progressão da disfunção hepática a outros órgãos. No entanto este benefício é autolimitado e rapidamente ultrapassado pela gravidade do quadro clínico que se vai estabelecendo, particularmente se o transplante hepático não puder ser efectuado num curto espaço de tempo.

Palavras-chave: Prometheus[®], FPSA, Suporte hepático, Falência Hepática

ABSTRACT

Introduction: Several toxic substances with different molecular weights flow through the blood stream, which have an important role in hepatic failure pathophysiology. While some are water soluble, others are circulating as albumin-bound substances. Nowadays, extracorporeal liver support is available in the clinical setting of liver failure (FPSA, PrometheusTM), with a well known capacity for removing albumin-bound toxins, although it is still not clear its influence in this patients' prognosis.

Aim: Assess the variation of liver function tests during extracorporeal liver support as well as complications associated to this technique (hemodynamic instability, thrombocytopenia, bleeding episodes) and its influence on prognosis.

Methods: Retrospective study which took place in SCI of Centro Hospitalar do Porto, where 13 patients with liver failure were submitted to extracorporeal liver support between November 2006 and September 2011. A variety of clinical and biochemical parameters were assessed and comparisons between pretreatment and post-treatment data were performed, including SOFA and MELD scores.

Results: 20 liver support sessions were performed. There were significant decreases ($p < 0,05$) in Total Bilirrubin (24 ± 6 vs 15 ± 6), Conjugated Bilirrubin (18 ± 5 vs 10 ± 4), Creatinine ($0,88 \pm 0,75$ vs $0,51 \pm 0,47$), BUN (51 ± 42 vs 26 ± 21) e Platelets (63 ± 44 vs 54 ± 36). There were no statistic differences between pre treatment and post-treatment in SOFA and MELD Scores.

Conclusion: Extracorporeal liver support proved efficiency in plasma detoxification for several substances, mimetizing some of the liver functions. This can be a transient benefit that avoids progression of liver failure to other organs. The benefit is self-limited and quickly exceeded by the severity of clinical condition, especially if hepatic transplant doesn't occur in a short period of time.

Keywords: Prometheus[®], FPSA, Extracorporeal liver support, Liver Failure

Índice

Introdução	1
• Sistemas Artificiais.....	2
- <i>MARS</i>	2
- <i>FPSA</i>	3
• Definições.....	4
-Falência hepática aguda	4
-Agudização de doença hepática crónica.....	4
Métodos.....	6
• Suporte hepático e Prognostico.....	6
• Avaliação da técnica de suporte hepático na remoção de tóxicos ligados à albumina...7	
Discussão e Resultados.....	8
• Caracterização da amostra.....	8
• Avaliação da capacidade de remover toxinas transportadas por albumina.....	9
• Variações no Score SOFA e MELD.....	11
• Sobrevivência por tipo de admissão.....	13
Conclusão.....	15
Referências bibliográficas.....	16

Introdução

O Fígado desempenha múltiplas funções metabólicas, incluindo gluconeogénese, síntese proteica e de fatores de coagulação, metabolismo de lípidos, aminoácidos e ureia, tendo também um papel determinante na desintoxicação de drogas¹.

Na falência hepática, encontram-se na circulação sanguínea várias substâncias tóxicas, com diversos pesos moleculares, tendo um papel essencial na fisiopatologia da doença. Enquanto umas são hidrossolúveis, outras necessitam de circular no sangue ligadas à albumina para se manterem em solução. Com base nessa premissa foram inúmeras as tentativas de criação de um sistema baseado na destoxificação do sangue do doente com falência hepática. Métodos como a hemodiálise, hemofiltração contínua e hemodiafiltração, foram experimentados em doentes com falência hepática aguda, mas todos falharam em comprovar o seu efeito no prognóstico².

Durante as últimas 4 décadas, diversos sistemas de suporte hepático extracorporal têm sido desenvolvidos e aplicados no tratamento da falência hepática. Actualmente podemos agrupar estes sistemas em artificiais e bioartificiais. O suporte hepático artificial engloba os aparelhos com componente unicamente mecânica, cuja função é a remoção de toxinas por filtração ou adsorção (MARSTM e FPSA, PrometheusTM). Os sistemas bioartificiais englobam uma componente celular (exemplo: hepatócitos primários), sendo capazes não só de manter uma função destoxicadora, como também assegurar as funções de síntese hepática. Actualmente estes sistemas não estão disponíveis para aplicação terapêutica rotineira devido à sua complexidade, sendo a pesquisa centrada no desenvolvimento de sistemas capazes de eliminar toxinas ligadas à albumina e não tanto no restabelecimento da síntese hepática^{3,4}.

Sistemas Artificiais

MARS – Molecular Adsorbents Recirculating System

O MARSTM disponível comercialmente, foi inicialmente introduzido para aplicação clínica em 1993⁵. Este sistema combina uma diálise convencional com hemodiálise, envolvendo uma solução dialisante com 20% de albumina, através de uma membrana que lhe é impermeável (figura.1). O sistema é composto por um circuito sanguíneo, ligado à circulação do doente e um circuito secundário.

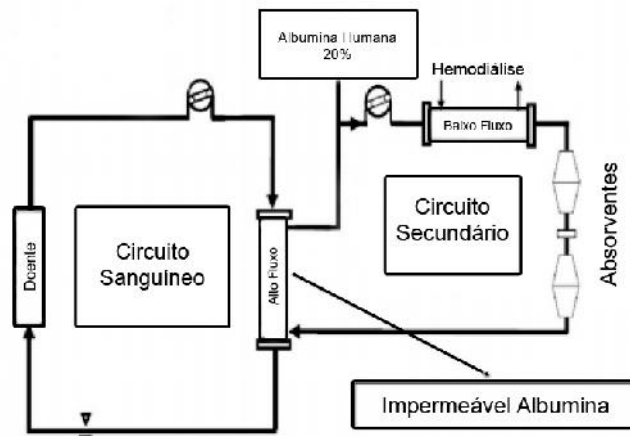


Figura1

O MARSTM baseia-se no seguinte mecanismo: as toxinas que circulam ligadas à albumina são removidas por diálise de alto fluxo no circuito sanguíneo, libertam-se da sua proteína transportadora e são transportadas por difusão até ao circuito secundário que contém uma solução dialisante com albumina. Neste circuito, as toxinas voltam a ligar-se transitoriamente, à albumina presente na solução (circuito secundário), para serem removidas por duas colunas de absorventes que possuem uma resina de troca aniónica e uma coluna de carvão que permite a filtração de iões com baixo peso molecular. A solução dialisante com albumina é depois recirculada para o circuito sanguíneo^{5,6}.

Uma metanálise realizada em 2004 mostrou não existir efeito estatisticamente significativo na sobrevivência de doentes com falência

hepática aguda ou agudização de doença hepática crónica⁶. Na realidade, na maioria dos estudos não se verificou impacto na sobrevivência. No entanto, todos eles mostraram melhorias nos parâmetros bioquímicos, fisiopatológicos e clínicos da falência hepática, tais como: melhoria no estado mental⁸; redução da bilirrubina, amónia e lactato⁸; decréscimo das citocinas circulantes¹⁰; diminuição da PIC¹¹; estabilização hemodinâmica⁹ e melhoria dos parâmetros renais¹².

***Sistema de Separação Fraccionada do Plasma,
Absorção e Dialise (FPSA, PrometheusTM)***

O FPSA, disponível comercialmente na Europa, foi testado em 1999 por Falkenhagen e col. tendo sido introduzido no mercado com o nome PrometheusTM. É uma variante do MARS e compreende também um circuito sanguíneo e um circuito secundário. Ao contrário do MARS, a membrana (Albuflow®) que separa os dois circuitos é permeável à passagem de partículas com um peso molecular de 205 kDa, permitindo a passagem de toxinas com forte ligação à albumina. O ultrafiltrado sanguíneo, rico em albumina e em toxinas ligadas a esta, entram no circuito secundário que passa por 2 colunas com adsorventes onde são removidas as toxinas. As substâncias hidrossolúveis são removidas por hemodiálise de alto fluxo, incorporada no circuito sanguíneo. (Figura. 2)¹³.

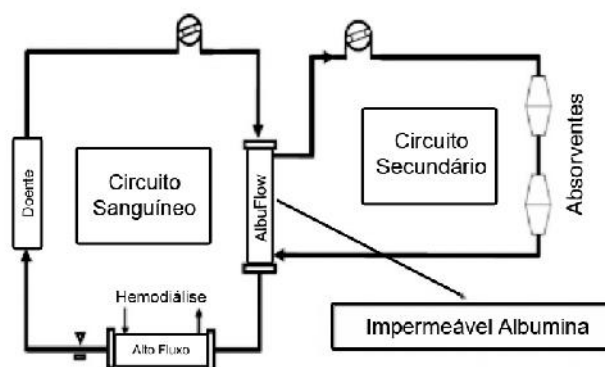


Figura 2

Apesar de todo este progresso, as opções terapêuticas em doentes com falência hepática não é satisfatória, já que os doentes continuam com taxas de mortalidade acima dos 60% sem transplante hepático¹⁴.

A falência hepática pode apresentar-se de diferentes formas clínicas sendo que o mais comum inclui: Encefalopatia hepática, instabilidade hemodinâmica e síndrome hépato-renal. O quadro de falência hepática aumenta enormemente a susceptibilidade destes doentes a infeções e falência multiorgânica¹⁵.

Definições

Falência hepática aguda

Falência hepática Aguda (ALF) resulta de uma lesão hepática em doentes sem história prévia de doença hepática. Define-se pela presença de encefalopatia e coagulopatia (INR>1,5), durante um período inferior a 26 semanas em doentes sem historia de cirrose hepática, após as 26 semanas classifica-se de falência hepática crónica¹⁶.

A ALF é uma síndrome multissistémica pouco frequente, com cerca de 2500 casos por ano nos Estados Unidos mas com 40% de mortalidade às 3 semanas. É marcada principalmente por necrose maciça dos hepatócitos, levando a uma súbita perda da função metabólica e sintética do fígado^{17,18}. As etiologias são diversas e diferem consoante os países e populações estudadas, sendo a intoxicação por paracetamol a causa mais comum no norte da Europa^{19,20}.

Agudização de doença hepática crónica

A Agudização de doença hepática crónica (ACLF) ocorre na presença de uma lesão hepática aguda em doentes com história prévia de doença hepática, que se manifesta como icterícia e coagulopatia e que complica frequentemente com ascite e/ou encefalopatia por um período de 4 semanas. O álcool é responsável por cerca de 50-70% dos casos de doença crónica em países ocidentais. As etiologias mais frequentes das agudizações são maioritariamente causas infecciosas, como reactivação do HBV em países asiáticos, e causas não infecciosas como abuso de

álcool e drogas em países ocidentais. As etiologias, quer dos episódios agudos quer da doença crónica subjacente, dependem muito da zona geográfica e população estudada¹⁶.

A *ACLF* provavelmente resulta da acumulação de toxinas hidrossolúveis ou ligadas à albumina, inflamação sistémica que resulta de um excesso de produção de citocinas e instabilidade hemodinâmica devido à acumulação de vasodilatadores²¹. Apresenta mau prognóstico, com mortalidade intra-hospitalar de 50-90%^{22,23}. O prognóstico destes doentes pode ser estimado com base no modelo *MELD* (Model of end-stage liver disease) ou *SOFA* (Sequential Organ Failure Assessment)^{24,25}.

O objetivo dos sistemas de suporte hepático extra-corporais é, à semelhança do tratamento médico, prevenir as complicações da falência hepática, permitir a regeneração hepática espontânea ou servir de ponte para o transplante hepático, sendo este o único tratamento eficaz na maioria dos doentes com falência hepática grave²⁶. O dispositivo de suporte hepático ideal seria aquele capaz de suportar as 3 principais funções hepáticas: desintoxicação, regulação e síntese.

Neste estudo pretende-se avaliar a evolução dos parâmetros da função hepática durante a realização da técnica de suporte hepático, bem como as suas complicações associadas (instabilidade hemodinâmica, trombocitopenia, episódios hemorrágicos) e o seu impacto no prognóstico.

Métodos

Este é um estudo retrospectivo conduzido no Serviço de Cuidados Intensivos (SCI) do CHP- Hospital de Santo Antonio desde Novembro de 2006 até Setembro 2011. Obteve aprovação da comissão de Ética do HSA, onde foram avaliados todos os 13 doentes que realizaram a técnica de suporte hepático extracorporal (FPSA, PrometheusTM)

Suporte hepático e Prognóstico

Score SOFA e MELD

O prognóstico dos doentes com cirrose hepática com quadros clínicos graves pode ser avaliado com dois tipos de instrumentos: factores individuais de risco ou *scores* de risco que incluem a influência combinada de vários factores. No SCI, a avaliação do prognóstico de doentes cirróticos utilizando *scores* de risco pode ser efetuada com *scores* gerais (SOFA-*Sequential Organ Failure Assessment*, o APACHE II e III e o SAPSII-Simplified Acute Physiology Score II) ou *scores* específicos de cirrose hepática (*Child-Pugh* e *MELD*)²⁷.

Neste estudo, o *score SOFA* e *MELD* foram calculados na admissão, no início da técnica e 24h após a realização da mesma com objectivo de perceber se após a realização de suporte hepático existem alterações nestes *scores* e, conseqüentemente, no prognóstico.

Tipo de admissão e Score MELD

Os doentes foram agrupados por tipo de admissão (*ALF* e *ACLF*) e por *Score MELD* (<20 ;]20-30];>30) para verificar se existem diferenças na sobrevivência dos diferentes grupos. Estudos recentes mostram que a técnica de suporte hepático (*FPSA*) apresenta diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência de doentes com agudização de falência hepática crónica (*ACLF*) com *MELD* >30²⁸.

Avaliação da técnica de suporte hepático na remoção de tóxicos ligados à albumina

Para avaliar a evolução dos parâmetros da função hepática durante a realização da técnica de suporte hepático, foram registados os valores analíticos de Bilirrubina total e Bilirrubina directa, na admissão, às 0h, 2h, 4h e 6h de duração do suporte hepático. Foram registadas as intercorrências e a implicação que estas apresentaram na duração da técnica. Os valores de ureia, hemoglobina, plaquetas e INR foram registados no início e após a realização do suporte hepático.

A análise estatística dos diversos parâmetros foi realizada recorrendo ao software *PASW Statistic* versão 18 através do teste de T-Student para comparação de médias em amostras emparelhadas, considerando-se estatisticamente significativas as diferenças na média, antes e após a técnica, para valores de $p < 0,05$.

Discussão e Resultados

Caracterização da amostra

Desde 2006 até 2011 foram submetidos à técnica de suporte hepático extracorporal no SCI do HGSA 13 doentes. Destes, 7 eram do sexo masculino e 6 do sexo feminino, com uma média de idades de $47,5 \pm 15,22$. Ao todo foram realizadas 20 sessões de suporte hepático durante $5,6 \pm 2$ h (6) com um tempo de internamento médio em SCI de $13,25 \pm 12,98$. A maioria dos doentes estudados (10/13) foi admitida com agudização de doença hepática crónica. Deste grupo de doentes 3/10 tinham o diagnóstico de cirrose por hepatite autoimune, 2/10 cirrose por Doença de Wilson, 2/10 cirrose por VHC+ Álcool, 1/10 cirrose por VHB + álcool e 2/10 por Cirrose por Álcool. Um doente foi admitido por falência hepática aguda, com o diagnóstico de intoxicação por cogumelos (TABELA I).

Tabela I – Caracterização da amostra

Género/ Idade	Diagnostico	Tempo de Técnica	Mortalidade	Intercorrências
F,64	Agudização doença hepática crónica- Álcool	6h	Sim	Não
M,60	Agudização doença hepática crónica- VHB e álcool	5h	Sim	Transfusão 1 U CE
M,67	Disfunção enxerto transplante hepático	5h	Não	Não
F,27	Agudização doença hepática crónica- Hepatite autoimune	4h+5h+6h	Não	Não
M,46	Agudização doença hepática crónica- VHC e álcool	6h	Sim	Transfusão 1 U CE
F,26	Agudização doença hepática crónica- Doença Wilson	6h	Não	Não
F,62	Agudização doença hepática crónica H. autoimune + CBP	8h+7h	Não	Repôs albumina
M,64	Disfunção enxerto transplante hepático	4h+4h	Sim	Não
M,33	Falência hepática Aguda- cogumelos	6h+10h	Não	Não
F,41	Agudização doença hepática crónica- Hepatite autoimune	6h+6h	Sim	Não
F,33	Agudização doença hepática crónica- Doença Wilson	6h	Não	Repôs Albumina
M,39	Agudização doença hepática crónica- VHC	6h+2h	Sim	Transfusão 1 U CE
M,56	Agudização doença hepática crónica- Álcool	4h	Sim	Transfusão 2U CE

CE- Concentrado Eritrocitário

A média do score *MELD* na admissão foi de 30, mantendo-se praticamente inalterado até ao início da técnica de suporte. O *SOFA* médio na admissão foi de $9,4 \pm 3,61$ (10) mantendo-se praticamente inalterado até ao início da técnica. (TABELA II).

Tabela II- Dados de internamento

Número de doentes	13
Masculino / Feminino	7 / 6
Idade Média (anos)	$47,5 \pm 15,22$ (46)
Dias de Internamento Hospitalar	$43 \pm 35,98$ (88)
Dias de Internamento SCI	$13,25 \pm 12,98$ (14)
Tempo de Técnica (h)	$5,6 \pm 2$ (6)
<i>MELD</i> Admissão	$30,20 \pm 8,09$ (35)
<i>MELD</i> Início da Técnica	$29,8 \pm 8,6$ (24)
<i>SOFA</i> Admissão	$9,4 \pm 3,61$ (10)
<i>SOFA</i> Início da Técnica	$9,85 \pm 4,49$ (8)

Avaliação da capacidade de remover toxinas transportadas pela albumina

Os dados bioquímicos obtidos antes da técnica de suporte e 6h após o início da mesma (Tabela III), mostram uma redução estatisticamente significativa ($p < 0.05$) dos valores médios de bilirrubina total (Figura.3), bilirrubina directa (Figura.4), creatinina, ureia e

plaquetas. Os resultados mostram a capacidade depurativa do sistema *FPSA* em remover toxinas ligadas à albumina. Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores que mostraram a eficácia deste sistema de suporte na melhoria dos parâmetros bioquímicos e eventuais parâmetros fisiopatológicos e clínicos da falência hepática ^{1,7,3,13,29}.

Tabela III- Variação dos parâmetros analíticos

	Início Técnica	Após Técnica	P
Bilirrubina Total	24 ± 6	15 ± 6	p<0.001
Bilirrubina Directa	18 ± 5	10 ± 4	p<0.001
Creatinina	0,88 ± 0,75	0,51 ± 0,47	p=0.002
Ureia	51 ± 42	26 ± 21	p<0.001
Hemoglobina	9 ± 1,8	9,8 ± 1,53	p=0,20
Plaquetas	63 ± 44	54 ± 36	p=0,036
INR	3 ± 2	4 ± 2	-
SOFA	9 ± 4,2	9 ± 5	p=0,927
MELD	30.2±8.09	31.0±6.01	P=0.662

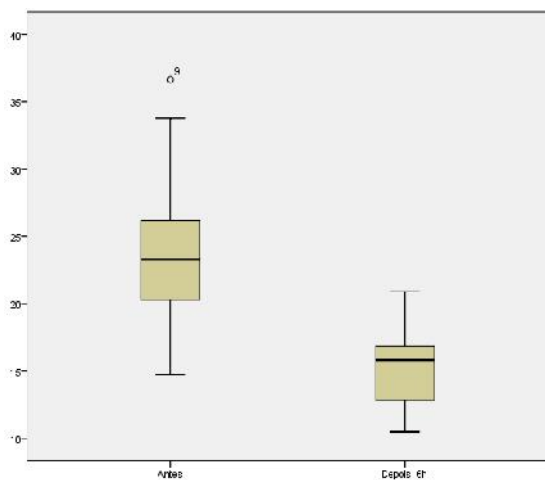


Figura 3-Bilirrubina Total

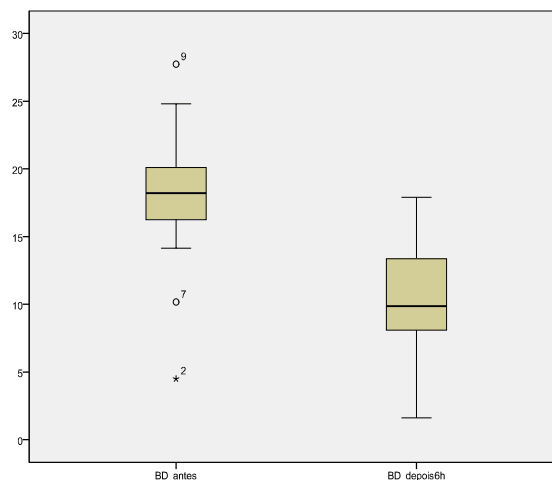


Figura 4- Bilirrubina directa

Variações no Score SOFA e MELD

SOFA

Os *scores* gerais como *SOFA* foram validados a partir de amostras representativas dos doentes internados em SCI. Entre os *scores* gerais, o *SOFA*, não tendo sido inicialmente validado como score de prognóstico em doentes com cirrose hepática, é aquele que revela maior valor como modelo preditivo do prognóstico dos doentes cirróticos admitidos em UCI²⁷.

Estudos anteriores, utilizando o *score SOFA* em doentes com cirrose hepática admitidos em SCI, verificaram a existência de uma correlação significativa entre o número de órgãos em falência e o respectivo prognóstico, com a taxa de mortalidade a variar entre os 6,4% em doentes sem falências orgânicas e os 96,7% nos doentes com falência de pelo menos três sistemas orgânicos³¹. Apresenta como limitação o facto de não incluir variáveis independentes manifestamente dotadas de valor prognóstico na cirrose hepática, nomeadamente o tempo de protrombina, o número de unidades eritrócitos transfundidos e a lactocidemia, variáveis nas quais o sistema de suporte hepático extracorporal pode interferir³²⁻³⁶.

Na amostra do presente estudo não se observaram variações no Score *SOFA* (Figura.5) sendo o valor médio na admissão de $9,31 \pm 3,62$ muito próximo do valor após a técnica $9,26 \pm 4,09$ ($p=0.927$). O facto de existir uma redução significativa dos valores de bilirrubina sem que exista repercussão no *SOFA*, poderá estar relacionado com o facto de todos os doentes apresentarem valores superiores a 12mg/dL 24h depois de realizarem a técnica de suporte, continuando a ser atribuído o score máximo no parâmetro de função hepática do *SOFA*.

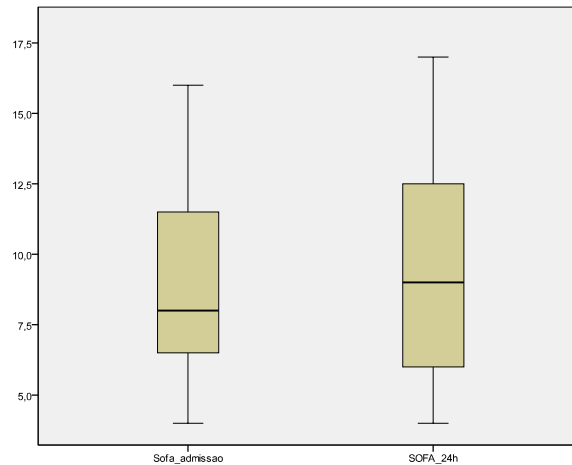


Figura 5- Variação do SOFA

MELD

Os scores específicos de cirrose hepática, nomeadamente o *MELD*, foram desenvolvidos para a avaliação da função hepática e consequente prognósticos em âmbitos distintos do intensivismo, mas a sua utilidade e excelente performance no contexto original suscitou a pesquisa de outras áreas de aplicação incluindo doentes cirróticos em SCI²⁷. As suas limitações resultam do facto de não incluir fatores de prognóstico relativos a elementos extra-hepáticos, nomeadamente no que diz respeito à função cardíaca, pulmonar equilíbrio acido-base e eletrolítico²⁷.

Apesar dos scores serem uma valiosa ferramenta na predição de prognóstico, é importante o conhecimento de todos os factores independentes de risco, em doentes cirróticos internados na UCI^{32,37-42}. A identificação dos factores independentes de risco, que permitam uma correcta seleção dos doentes que eventualmente possam beneficiar da técnica de suporte hepático é fulcral, uma vez que cerca de 37% dos custos totais envolvendo a prestação de cuidados a doentes com cirrose hepática em UCI são gastos com doentes que não sobrevivem^{43,44}.

Na amostra estudada não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0.05$) na diferença da média do score *MELD* calculado na admissão ($30,2 \pm 8.09$), 6h após o início da técnica de suporte (31.0 ± 6.095) e 24h após (31.85 ± 7.73). (Figura.6)

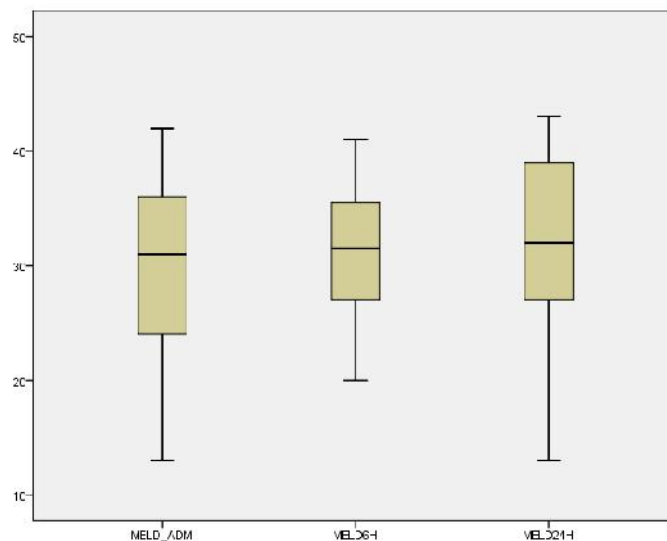


Figura 6- Variação do score MELD: Na Admissão; às 6h e às 24h

Sobrevivência por tipo de admissão

Na amostra verifica-se que, proporcionalmente, os doentes com $MELD > 30$ têm uma taxa de sobrevivência superior (66,7%), sendo uma das explicações possíveis, o facto de esta classe ($MELD > 30$) ter maior taxa de transplantes que as restantes (57%).(Fig.7-8)

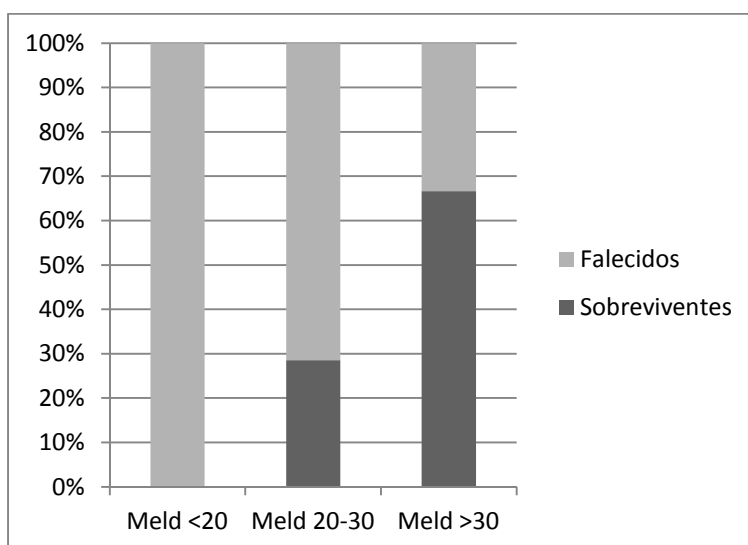


Figura 7- Mortalidade por Score MELD nos doente ACLF

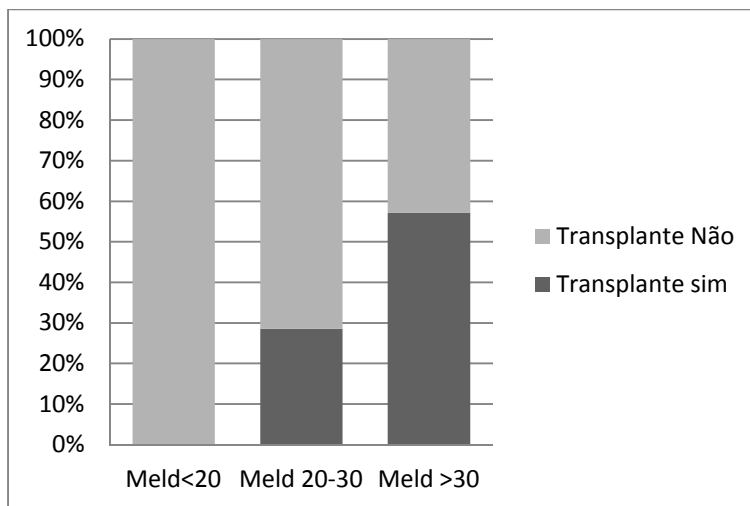


Figura 8- Percentagem de transplantados no grupo ACLF

Quando aplicamos o teste de qui-quadrado para as diferenças observadas, verificamos que não existe relação estatisticamente significativa ($p > 0,05$) que nos permita afirmar, que na amostra de 13 doentes estudados, aqueles pertencentes ao grupo *MELD* > 30 tenham uma taxa de sobrevida maior.

Conclusão:

Como observado em estudos anteriores, as técnicas de suporte hepático são eficazes na depuração de um certo número de substâncias tóxicas do plasma, mimetizando algumas das funções fisiológicas hepáticas. Este efeito poderá ter um benefício transitório para evitar a progressão da disfunção hepática a outros órgãos. No entanto este benefício é autolimitado e rapidamente ultrapassado pela gravidade do quadro clínico que se vai estabelecendo, particularmente se o transplante hepático não puder ser efectuado num curto espaço de tempo.

Perante esta evidência, quando se opta pela utilização de técnicas de suporte hepático existem vários factores a ter em consideração:

- As técnicas de suporte hepático estão longe de ter a capacidade de substituir a função hepática como acontece com outras técnicas de purificação, nomeadamente doentes em hemodiálise, que podem permanecer por longos períodos de tempo sem função renal.
- As técnicas de suporte hepático são dispendiosas e não estão isentas de complicações. Quando mal utilizadas podem provocar um aumento da mortalidade e morbidade destes doentes.
- É importante o desenvolvimento de um modelo que nos indique que doentes beneficiam da técnica, quando deve ser iniciada e quando deve ser suspensa a sua utilização. Como foi referido anteriormente apenas existe a evidência de que os doentes com agudização de doença hepática crónica (*ACLF*) e com *MELD* > 30 têm um aumento da sobrevivência a 28 e 90 dias ²⁷.
- Para finalizar deve-se ter sempre em consideração que estas técnicas só deverão ser utilizadas em centros que permitam a realização de um transplante hepático a curto prazo, uma vez que na maioria das situações o quadro clínico só terá resolução através de um transplante.

Referências bibliográficas

1. Evren Sentuk, F. Esen, Kinan Rifai et al. *The treatment of acute Liver Failure With Fractionated Plasma Separation and Absorption System*. Journal of Clinical Apheresis (2010).25:195-201
2. Rahman, T.M. and H.J. Hodgson, *Review article: liver support systems in acute hepatic failure*. Aliment Pharmacol Ther, (1999). (10): p. 1255-72.
3. O’Grady JG, Gimson AE, O’Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R. *Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure*. Gastroenterology (1988) ; 94:1186-1192.
4. Kamohara Y, Rozga J, Demetriou AA. *Artificial liver: review and Cedars-Sinai experience*. J Hepatobiliary Pancreat Surg (1998); 5:273–285.
5. Stange, J., et al., *Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins*. Artif Organs, (1993). 17(9): p. 809-13.
6. McKenzie, T.J., J.B. Lillegard, and S.L. Nyberg, *Artificial and bioartificial liver support*. Semin Liver Dis, (2008). 28(2): p. 210-7.
7. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KL. *Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis*. Liver Transpl (2004);10:1099–1106
8. Camus, C., et al., *Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation*. Intensive Care Med, (2006). 32(11): p. 1817-25.
9. Doria, C., et al., *Fulminant hepatic failure bridged to liver transplantation with a molecular adsorbent recirculating system: a single-center experience*. Dig Dis Sci (2006). 51(1): p. 47-53.

10. Di Campli, C., et al., *The decrease in cytokine concentration during albumin dialysis correlates with the prognosis of patients with acute on chronic liver failure*. *Transplant Proc*, (2005). 37(6): p. 2551-3.
11. Sorkine, P., et al., *Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure*. *Crit Care Med*, (2001). 29(7): p. 1332-6.
12. Tsai, M.H., et al., *Extracorporal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with hepatitis B-associated fulminant hepatic failure*. *Int J Clin Pract*, (2005). 59(11): p. 1289-94.
13. Falkenhagen, D., et al., *Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances*. *Artif Organs*, (1999). 23(1): p. 81-6.
14. Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. *Population-based surveillance for acute liver failure*. *Am. J. Gastroenterol*. 102(11), 2459–2463 (2007).
15. Khashab M, Tector AJ, Kwo PY. *Epidemiology of acute liver failure*. *Curr.Gastroenterol. Rep*. 9(1), 66–73 (2007)
16. S. Kumar Sarin, Ashish Kumar, Jonh A. Almeida, et al. *Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of Asian Pacific Association for study of the liver*. *Hepatology Int* (2009) 3:269-283
17. Khashab, M., A.J. Tector, and P.Y. Kwo, *Epidemiology of acute liver failure*. *Curr Gastroenterol Rep*, (2007). 9(1): p. 66-73
18. Ostapowicz, G., et al., *Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States*. *Ann Intern Med*,(2002). 137(12): p. 947-54.
19. Lee WM, Seremba E. *Etiologies of acute liver failure*. *Curr. Opin. Crit. Care* 14(2),198–201 (2008).
20. Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ et al. *Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure*. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 6(3), 339–345 (2008).

21. Jalan R, Williams R (2002) *Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options*. Blood Purif 20: 252-261
22. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C et al. Gut 59(11), 1561–1569 (2010).
23. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A et al. *Detoxifying capacity and kinetics of Prometheus – an new extracorporeal system for the treatment of liver failure*. Blood Purif. 23(5), 349–358 (2005).
24. Sen S, Mohensi S, Sjodin L et al. (2004) *Baseline SOFA score and its lack of early improvement accurately predicts mortality in patients with acute-on-chronic liver failure*. Hepatology 40 (Suppl 1): 489A
25. Stauber R, Stadlbauer V, Struber G, Kaufmann P (2006) *Evaluation of four prognostic scores in patients with acute-on-chronic liver failure*. J Hepatol 44: S69-S70
26. Oppert M, Rademacher S, Petrasch K, Jörres A. *Extracorporeal liver support therapy with Prometheus in patients with liver failure in the intensive care unit*. Ther. Apher. Dial. 13(5), 426–430 (2009).
27. P. Freire, José M Romãozinho, et al. *The cirrhotic Patient in intensive Care Unit: Evaluation of Prognosis*. *Jornal Português de gastroenterologia*. Vol.18- p75-76 (2011).
28. A Kribben, G Gerken, S Haag, et al. *Effects of Fractionated Plasma Separation and Absorption on Survival in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure*. J.Gastroenterology. 2011.12.156 (2012)
29. Rifai K, Tetta C, Ronco C. *Liver support with fractionated plasma separation and absorption and Prometheus®*. Vicente JI, editor (2008) yearbook of intensive care and Emergency Medicine. Springer: Berlin, Heidelberg. 2008. Pp 777-785.
30. R. E. Stauber, P. Krisper: *MARS and Prometheus in Acute-on-Chronic Liver Failure: Toxin Elimination and outcome*. TransplantationMed:333-338 (2010)
31. Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, et al. *Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems*. Hepatology (2001);34:255-261.

32. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, et al. *Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit.* Aliment Pharmacol Ther (2006);23:883-893.
33. Le Moine O, Adler M, Bourgeois N, et al. *Factors related to early mortality in cirrhotic patients bleeding from varices and treated by urgent sclerotherapy.* Gut (1992);33:1381-1385.
34. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. *Clinical and statistical Validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics.* Hepatology (1987);7:660-664.
35. Ferro D, Saliola M, Quintarelli C, et al. *1-year survey of patients with advanced liver cirrhosis. Prognostic value of clinical and laboratory indexes identified by the Cox regression model.* Scand J Gastroenterol (1992);27:852-856.
36. Lee H, Hawker FH, Selby W, et al. *Intensive care treatment of patients with bleeding esophageal varices: results, predictors of mortality, and predictors of the adult respiratory distress syndrome.* Crit Care Med (1992);20:1555-1563.
37. Wong LL, McFall P, Wong LM. *The cost of dying of end-stage liver disease.* Arch Intern Med (1997);157:1429-1432.
38. Cholongitas E, Betrosian A, Senzolo M, et al. *Prognostic models in cirrhotics admitted to intensive care units better predict outcome when assessed at 48h after admission.* J Gastroenterol Hepatol (2008);23:1223-1227.
39. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine.* Crit Care Med (1998);26:1793-1800.
40. du Cheyron D, Bouchet B, Parienti JJ, et al. *The attributable mortality Of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis.* Intensive Care Med (2005);31:1693-1699.

41. Arabi Y, Ahmed QA, Haddad S, et al. *Outcome predictors of cirrhosis patients admitted to the intensive care unit*. Eur J Gastroenterol Hepatol (2004);16:333-339.
42. Aggarwal A, Ong JP, Younossi ZM, et al. *Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU*. Chest (2001);119:1489-1497.
43. Tsai MH, Peng YS, Lien JM, et al. *Multiple organ system failure in critically ill cirrhotic patients. A comparison of two multiple organ dysfunction/failure scoring systems*. Digestion (2004);69:190-200.
44. Tsai MH, Chen YC, Ho YP, et al. *Organ system failure scoring system can predict hospital mortality in critically ill cirrhotic patients*. J Clin Gastroenterol (2003);37:251-257.