Fernando Mendes Paschoal Júnior

**Autorregulação encefálica na insuficiência hepática
fulminante antes e após transplante hepático**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo,
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências

São Paulo

2016

Fernando Mendes Paschoal Júnior

**Autorregulação encefálica na insuficiência hepática
fulminante antes e após transplante hepático**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo,
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências

Programa de Neurologia
Orientador: Prof. Dr. Edson Bor-Seng Shu
Coorientador: Dr. Ricardo de Carvalho
Nogueira

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Paschoal Júnior, Fernando Mendes

Autorregulação encefálica na insuficiência hepática fulminante antes e após
transplante hepático / Fernando Mendes Paschoal Júnior. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Edson Bor-Seng Shu.

Coorientador: Ricardo de Carvalho Nogueira.

Descritores: 1.Insuficiência hepática aguda 2.Ultrassonografia Doppler
transcraniana 4.Transplante de fígado 5.Encefalopatia hepática 6.Hipertensão
intracraniana

USP/FM/DBD-072/16

Dedicatória

- A Deus, por ser essencial em minha vida.
- Aos meus pais, Fernando, “in memoriam”, e Ruth, pelo carinho dispensado em minha criação e pelo exemplo de suas vidas.
- Aos meus irmãos, Eric e Vanessa, pela companhia e amizade ao longo desses anos.
- Aos meus sobrinhos e sobrinhas, pela alegria que trouxeram em minha vida.
- Ao meu cunhado e cunhadas (Daniel, Jacqueline e Aline), pelo apoio quando precisei.
- A todos os familiares, que não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

- Dedico esta tese a minha esposa Joelma, fonte de minha inspiração, por ter me dado coragem, pela paciência, força, carinho e amor, para que concluísse este projeto profissional em minha vida.

Agradecimentos

- Ao Prof. Dr. Edson Bor-Seng Shu, pela amizade, conselhos e por todos os ensinamentos, não apenas sobre a hemodinâmica encefálica e neurossonologia, assuntos que domina como poucos, mas sobre os mais diversos temas na neurologia e neurocirurgia, e, principalmente, pelos ensinamentos de vida. Exemplo raro de um grande médico, professor e pesquisador. Obrigado por ter me dado a oportunidade de ser seu eterno aluno.
- Ao Dr. Marcelo de Lima Oliveira, pela amizade e ensinamentos, e principalmente pela disponibilidade em ajudar e ensinar, contribuindo bastante para o sucesso desta pesquisa.
- Ao Dr. Ricardo de Carvalho Nogueira, pelos ensinamentos de neurologia vascular e neurossonologia, assim como pela experiência no estudo da autorregulação encefálica que contribuiu para esta pesquisa.
- Ao Prof. Dr. Ronney Panerai cujas referências, assim como os ensinamentos repassados e compartilhados com o Prof. Dr. Edson Bor-Seng Shu e Dr. Ricardo de Carvalho Nogueira, foram de extrema valia para este estudo, apesar de não ter a oportunidade de conhecê-lo pessoalmente.
- Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pela oportunidade de participar das visitas médicas e reuniões da clínica neurocirúrgica durante o estágio de

complementação especializada que foram fundamentais para inspirar o interesse pela pesquisa.

- Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, por ter autorizado esta pesquisa no setor do Serviço de Transplante e Cirurgia do Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), o que contribuiu para que este estudo fosse realizado.
- À doutoranda Karla de Almeida Lins Ronconi, por seu incentivo, amizade e companheirismo durante o curso de complementação especializada, e pela disponibilidade em auxiliar-me durante a coleta dos dados da pesquisa.
- À Dra. Ivana Schmidt Bauer, aos médicos plantonistas e a toda a equipe de médicos residentes da Unidade de Terapia Intensiva do transplante de fígado do HC-FMUSP, que foram fundamentais para o sucesso desta pesquisa.
- À equipe de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva do transplante de fígado, pela disponibilidade e auxílio durante a coleta dos dados deste estudo.
- Aos amigos do Grupo da Neurossologia da Divisão Neurocirúrgica do Departamento de Neurologia do HC-FMUSP: Keila Narimatsu, Felipe Gustavo Vilar Silva, Leandro Gama Cerqueira, Karen Andrade Norremose, Artur Fernandes, Aida Esteves, pelo conhecimento que adquirimos juntos e pela contribuição nesta pesquisa.

- À Dra. Cristiana Borges Pereira, pela minha formação neurológica no Hospital Servidor Público Estadual de São Paulo, por ter tido paciência e compreensão, além de ensinar-me a superar minhas dificuldades e enriquecer meu conhecimento.
- À Dra. Ana Paula Pena Dias, pelos ensinamentos na minha formação como neurologista, e pela honra em ter trabalhado ao seu lado no complexo Hospitalar da Faculdade de Medicina do ABC.
- Ao Dr. Ozir Scarantes, pelos ensinamentos fundamentais em neurologia durante a minha formação no Hospital Servidor Público Estadual de São Paulo.
- Ao amigo José dos Anjos, por sua amizade, incentivo e contribuição ortográfica neste estudo.
- À Gianni Mara Silva dos Santos, por seu conhecimento e empenho na realização da análise estatística, além de sua disponibilidade em sempre ajudar.
- À secretaria do Departamento da Neurologia do HC-FMUSP e a todos que de alguma forma contribuíram em minha formação médica e nesta pesquisa.

“Para obter algo que você nunca teve, precisa fazer algo que nunca fez.”
Chico Xavier (1977)

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de Tabelas

Lista de Quadros

Lista de Figuras

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
3. REVISÃO DE LITERATURA	6
3.1 Insuficiência Hepática Fulminante: definições	7
3.2 Aspectos epidemiológicos	8
3.3 Aspectos etiológicos	9
3.4 Fisiopatologia da Insuficiência Hepática Fulminante	11
3.4.1 Fisiopatologia da Hipertensão intracraniana	12
3.4.2.1 Tumefação encefálica decorrente de citotoxicidade.....	12
3.4.2.2 Tumefação encefálica decorrente de alteração na barreira hematoencefálica	13
3.4.2.3 Fisiopatologia das alterações na hemodinâmica encefálica	14
3.5 Apresentação Clínica da Insuficiência Hepática Fulminante	16
3.6 Complicações da Insuficiência Hepática Fulminante	18
3.7 Diagnóstico e Abordagem Inicial	20
3.8 Tratamento	22
3.9 Métodos complementares para monitoração encefálica na Insuficiência Hepática Fulminante	25
3.9.1 Monitoração invasiva da Pressão Intracraniana	25
3.9.2 Monitoração não invasiva da Pressão Intracraniana	25
3.9.2.1 Ultrassom do nervo óptico	26
3.9.2.2 <i>Duplex</i> transcraniano codificado a cores	28
3.9.2.3 Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada	29
3.9.3 Monitoração do Fluxo Sanguíneo Encefálico	29
3.9.4 Monitoração Neurofisiológica	35
3.9.4.1 Eletroencefalograma	35
3.9.4.2 Índice Biespectral	37
3.9.5 Monitoração da Oxigenação Encefálica	37
3.9.5.1 Oximetria do Bulbo Jugular	38

3.9.5.2 Pressão Parcial de Oxigênio Tecidual Cerebral	39
3.9.5.3 Espectroscopia de Infravermelho Próximo	40
3.9.6 Monitoração Metabólica	41
3.10 Autorregulação Encefálica: definições.....	45
3.10.1 Autorregulação Encefálica na Insuficiência Hepática Fulminante	51
 4. MÉTODO	 53
4.1 Casuística	54
4.2 Descrição das características gerais da amostra	54
4.3 Desenho do estudo	55
4.3.1 Critérios de inclusão	58
4.3.2 Critérios de exclusão	58
4.4 Coleta de dados	58
4.4.1 Variáveis intracranianas	58
4.4.2 Variáveis sistêmicas	59
4.5 Avaliação Clínica	59
4.6 Exame complementar	59
4.6.1 Ultrassom Doppler Transcraniano	59
4.7 Técnicas de mensuração	60
4.7.1 Pressão Arterial Média	60
4.7.2 Autorregulação Encefálica	61
4.8 Aspectos éticos	62
4.9 Análise estatística	62
 5. RESULTADOS	 64
 6. DISCUSSÃO	 75
6.1 Comportamento da Autorregulação Encefálica	76
6.2 Comportamento da Autorregulação Encefálica entre circulação anterior e posterior	81
6.3 Comportamento da Pressão Parcial de Gás Carbônico e da Hemoglobina ..	83
6.4 Limitações da Pesquisa	84
6.5 Perspectivas	85
 7. CONCLUSÕES	 87
 8. ANEXOS	 89
 9. REFERÊNCIAS	 103

Lista de abreviaturas e símbolos

AASLD	Associação Americana de Estudos de Doenças do Fígado
AB	Artéria basilar
ACM	Artéria cerebral media
ALT	Alanina aminotransferase
AQPs	Aquaporinas
AR	Autorregulação
ARE	Autorregulação encefálica
AST	Asparto de transaminase
ATPase	Adenosinatrifosfatases
AVDO₂	Diferença arteriovenosa de oxigênio
AVE	Acidente vascular encefálico
BIS	Índice Biespectral
BHE	Barreira hematoencefálica
CMRGlic	Taxa metabólica de consumo de glicose cerebral
CMRO₂	Taxa metabólica de consumo de oxigênio cerebral
cm/s	Centímetros por segundo
DBNO	Diâmetro da bainha do nervo óptico
DLM	Desvio da linha média
DTC	Doppler transcraniano
DTCC	<i>Duplex</i> transcraniano codificado a cores
EEG	Eletroencefalograma
EH	Encefalopatia hepática
FSE	Fluxo sanguíneo encefálico
GABA	Ácido gama aminobutírico
GLN	Glutamina
GLU	Glutamato
GS	Glutamina sintetase
Hb	Hemoglobina
H₂	Receptores histamínicos tipo 2

HIC	Hipertensão intracraniana
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
Hz	Hertz
IARE	Índice de autorregulação encefálica
IHF	Insuficiência hepática fulminante
INR	índice internacional normalizado
IP	Índice de pulsatilidade
IR	Índice de resistência
Kg	Quilograma
L/P	Relação lactato / piruvato
µL/min	Microlitro por minuto
MD	Microdiálise
mg/dL	Miligrama por decilitro
Mm	Milímetros
Mmol/L	Milimol por litro
mmHg	Milímetros de mercúrio
NIRS	Espectroscopia de infravermelho próximo
NKCC₁	Na-K-Cl co-transportador 1
NMDA	N-metil-D-Aspartato
nNOS	Óxido nítrico sintetase neuronal
ON	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PAM	Pressão arterial média
PCO₂	Pressão parcial de gás carbônico
PET	Tomografia por emissão de pósitrons - oxigênio 15
PO	Pós-operatório
PPE	Pressão de perfusão encefálica
PtiO₂	Pressão parcial de oxigênio tecidual cerebral
RCV	Resistência cerebrovascular
RM	Ressonância Magnética
rFVIIa	Fator VII recombinante ativado

Tx	Transplante
SjVO₂	Saturação venosa jugular de oxigênio
SNC	Sistema nervoso cerebral
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
Tc-99	Tecnécio-99
TP	Tempo de protrombina
VDF	Velocidade Diastólica Final
VFS	Velocidade de fluxo sanguíneo
VFSE	Velocidade de fluxo sanguíneo encefálico
VM	Velocidade média
VPS	Velocidade de Pico Sistólico

Lista de tabelas

Tabela 1 – Classificação de encefalopatia hepática.....	18
Tabela 2 – Análise laboratorial inicial.....	22
Tabela 3 – Condutas terapêuticas nas diferentes manifestações clínicas da IHF	24
Tabela 4 – Critérios “ <i>King’s College</i> ” e outros para o transplante hepático	27
Tabela 5 – Distribuição das características gerais dos pacientes com insuficiência hepática fulminante.....	56
Tabela 6 – Medidas-resumo do IARE considerando a velocidade de fluxo sanguíneo da artéria cerebral média (direita, esquerda e máxima) e basilar, segundo o momento de tempo	66
Tabela 7 – Resultados das comparações múltiplas variáveis pelo método de Bonferroni entre os momentos de tempo do IARE.....	70
Tabela 8 – Distribuição do tempo que os pacientes levaram para atingir a normalidade do IARE nas artérias cerebrais médias (máxima) e basilar.....	71
Tabela 9 – Medidas-resumo dos níveis da pressão parcial de CO ₂ (gás carbônico) no sangue arterial (mmHg) e hemoglobina (mg/dL), segundo momento de tempo.....	72

Lista de Quadros

Quadro 1 – Principais causas de insuficiência hepática fulminante	10
--	----

Lista de figuras

Figura 1. Exame de DTC que mostra o espectro de onda em cada momento de tempo: (A) pré-transplante hepático; (B) 1º pós-operatório e (C) 72 horas após transplante hepático.....	35
Figura 2. Fluxograma mostrando o esquema geral do estudo.....	57

Lista de gráficos

Gráfico 1 – Perfil médio com erro padrão do IARE considerando a velocidade média da artéria cerebral média à direita, segundo momento de tempo.....	65
Gráfico 2 – Perfil médio com erro padrão do IARE considerando a velocidade média da artéria cerebral média à esquerda, segundo momento de tempo.....	67
Gráfico 3 – Perfil médio com erro padrão do IARE considerando a velocidade média da artéria cerebral média máxima, segundo momento de tempo.....	68
Gráfico 4 – Perfil médio com erro padrão do IARE considerando a velocidade da artéria basilar, segundo momento de tempo.....	69
Gráfico 5 – Perfil médio com erro padrão dos níveis da pressão parcial de CO ₂ (gás carbônico) no sangue arterial (mmHg), segundo momento de tempo.....	73
Gráfico 6 – Perfil médio com erro padrão dos níveis de hemoglobina (mg/dL), segundo momento de tempo.....	74

Lista de Anexos

Anexo A. Correlação dos valores das variáveis de acordo com o tempo de monitoração pelo DTC.....	90
Anexo B. Dados demográficos levando em consideração tempo cirúrgico/tempo anestésico, volume ascítico e balanço hídrico.....	91
Anexo C. Medidas-resumo da velocidade média (direita, esquerda e máxima) e basilar, segundo momento de tempo.....	92
Anexo D. Resultados das comparações de múltiplas variáveis pelo método de Bonferroni entre os momentos de tempo da velocidade média da artéria cerebral média	93
Anexo E. Dados demográficos em relação ao grau de encefalopatia antes do transplante e ao termino da avaliação da AR.....	94
Anexo F. IARE em cada momento de tempo.....	95
Anexo G. Correlações (Pearson e Spearman) entre variáveis sistêmicas, hemodinâmicas e laboratoriais.....	96
Anexo H. Correlações (Pearson e Spearman) entre variáveis sistêmicas, hemodinâmicas e laboratoriais.....	97
Anexo I. Termo de Consentimento livre e esclarecido.....	98
Anexo J. Parecer do Comitê de Ética.....	102

Resumo

Paschoal Júnior FM. *Autorregulação encefálica na insuficiência hepática fulminante antes e após transplante hepático* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

O presente estudo avaliou a autorregulação encefálica (ARE) em doentes com insuficiência hepática fulminante (IHF) antes e após transplante hepático. Foram avaliados 25 pacientes com diagnóstico de IHF, 17 foram avaliados antes e após o transplante hepático, sendo seis (24,0%) do sexo masculino e 19 (76,0%) feminino. A média de idade foi de 33,8 anos, que variou de 14 a 56 anos, com desvio padrão de 13,1 anos. A hemodinâmica encefálica foi avaliada pela velocidade de fluxo sanguíneo encefálico (VFSE) nas artérias cerebrais médias e artéria basilar (AB), que usou o ultrassom Doppler transcraniano (DTC), dispositivo de dois canais, com transdutores de 2 mega Hertz (MHz). A autorregulação encefálica foi mensurada pelo índice de autorregulação (IARE) estática que leva em conta os efeitos do aumento da pressão arterial média (PAM) sobre a VFSE. Para isso, promoveu-se o aumento da PAM (20 mmHg a 30 mmHg) com infusão de noradrenalina.. Ao se avaliar o IARE considerando a velocidade de fluxo sanguíneo em quatro momentos (pré-transplante, 1º, 2º e 3º dia após o transplante), observou-se que houve diferença estatística em artéria cerebral média (ACM) à direita ($p=0,008$), esquerda ($p=0,007$), máxima ($p=0,005$), e AB ($p=0,006$); assim como na análise em cada tempo do IARE, observou-se diferença estatística em ACM à direita ($p=0,012$), esquerda ($p=0,009$), máxima ($p=0,006$), e AB ($p=0,011$). A análise categórica do IARE na artéria cerebral média e basilar descreveu que a maioria dos doentes reestabeleceu a AR no 2º dia em ACM e 3º na AB (índice $>0,6$), enquanto com o índice $>0,8$ em ambas as artérias a ARE reestabeleceu no 2º dia. As variáveis sistêmicas como pressão parcial de CO_2 e hemoglobina nos tempos da avaliação não apresentaram diferença estatística $p=0,100$ e $p=0,093$ respectivamente. Os resultados obtidos apontam para o comprometimento da ARE antes e após transplante hepático, tanto em circulação anterior como posterior, e que tende a ser reestabelecido entre 48 a 72 horas. Os achados deste estudo favorecem o manejo adequado de doentes nestas fases (antes e após transplante) e podem evitar a evolução para complicações neurológicas, como tumefação encefálica e hipertensão intracraniana, que indicam prognóstico ruim para a evolução clínica destes doentes. Estudos futuros necessitam ser realizados para que se consolide o uso da monitoração contínua com métodos não invasivos como o DTC para direcionar o manejo hemodinâmico encefálico na IHF.

Descritores: insuficiência hepática aguda; ultrassonografia Doppler transcraniana; transplante de fígado; encefalopatia hepática; hipertensão intracraniana.

Abstract

Paschoal Júnior FM. *Cerebral autoregulation in fulminant hepatic failure before and after liver transplantation* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

This study evaluated cerebral autoregulation in patients with fulminant hepatic failure (FHF) before and after liver transplantation. A total of 25 patients comprising six (24.0%) males and 19 (76.0%) females with FHF were evaluated. Seventeen patients were evaluated both before and after liver transplantation. Mean age of the patients was 33.8 years, with a range of 14-56 years and standard deviation of 13.1 years. Brain hemodynamics was assessed by cerebral blood flow velocity in the middle cerebral arteries (MCA) and basilar artery (BA) using transcranial Doppler ultrasound on a two-channel device with 2 MHz transducers. Cerebral autoregulation was measured by static cerebral autoregulation index (SCAI), which accounts for the effects of increase in mean arterial blood pressure (ABP) on cerebral blood flow velocity. An increase in ABP (20 mmHg to 30 mmHg) was induced with norepinephrine infusion. Evaluation of SCAI based on blood flow velocity (BVF) at four timepoints (pre-transplant and on 1st, 2nd and 3rd days post-transplant) revealed a statistical difference in the MCA right ($p = 0.008$) left ($p = 0.007$), maximum ($p = 0.005$) and the BA ($p = 0.006$). In addition, analysis by timepoint showed a statistical difference in MCA ($p = 0.012$), left ($p = 0.009$), maximum ($p = 0.006$) and in the BA ($p = 0.011$). Categorical analysis of autoregulation in the MCA and BA showed that most patients reestablished autoregulation in the MCA on the 2nd day post-transplant and in the BA (index > 0.6) on the 3rd day, while autoregulation was reestablished in both arteries (index > 0.8) on the 2nd day. On the assessment by timepoint, the systemic variables CO₂ partial pressure and hemoglobin showed no statistically significant differences ($p = 0.100$ and $p = 0.093$, respectively). The results reveal impaired SCAI before and after liver transplantation, both in anterior and posterior circulation, with a tendency to reestablish at 48 to 72 hours. The findings of this study can help improve management of patients at these stages (pre and post transplantation), preventing neurological complications such as brain swelling and intracranial hypertension, associated with poor prognosis for the clinical course. Future studies should be conducted to consolidate the use of continuous monitoring with noninvasive method (TCD), to provide more accurate information to guide brain hemodynamic management in FHF.

Descriptors: liver failure, acute; ultrasonography, Doppler, transcranial; liver transplantation; hepatic encephalopathy; intracranial hypertension.

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

A insuficiência hepática aguda, também conhecida como insuficiência hepática fulminante (IHF), é uma síndrome clínica causada pela destruição súbita e maciça dos hepatócitos ou por insultos que inibem significativamente a capacidade de os hepatócitos desempenharem suas funções normais (Lee *et al.*, 2008; Bernal *et al.*, 2010).

A IHF é caracterizada pelo desenvolvimento de encefalopatia hepática e coagulopatia, em pacientes sem a preexistência de doença hepática. (Trey e Davidson, 1970; Lee *et al.*, 2008; Bernal *et al.*, 2010).

A taxa de mortalidade é elevada na IHF e pode estar associada à tumefação encefálica e hipertensão intracraniana (HIC) que ocorrem na maioria dos doentes (50-80%) (Blei, 2005; Lee *et al.*, 2011). Estas são decorrentes do acúmulo de glutamina, citocinas, produtos de necrose hepática e do comprometimento da autorregulação encefálica (ARE).

A perda de autorregulação do fluxo sanguíneo encefálico (FSE) torna o encéfalo mais predisposto e vulnerável à tumefação e à hipertensão intracraniana (Blei, 2005; Detry *et al.*, 2006). Por esta razão, a monitoração da pressão intracraniana (PIC) em doentes com IHF tem sido recomendada em diretrizes das sociedades internacionais, apesar de as técnicas de mensuração de PIC serem invasivas, com risco de hemorragia intracraniana, principalmente naqueles com dificuldade de coagulação sanguínea (O'Grady, 2007).

O advento do ultrassom Doppler transcraniano (DTC) possibilitou a avaliação não invasiva da hemodinâmica encefálica; contudo, este método foi pouco utilizado no estudo da ARE na IHF. Publicações existentes restringem-se à avaliação da ARE em

circulação encefálica anterior de animais experimentais ou à pequena amostra de doentes com IHF (Larsen *et al.*, 1996; Strauss *et al.*, 1997).

Frente a este cenário, é importante o estudo da ARE antes e após transplante hepático de indivíduos com IHF. Adicionalmente, existe a necessidade de avaliar se as alterações descritas para a circulação anterior repetem-se na circulação posterior. Um melhor entendimento da fisiopatologia da IHF possibilitará o manejo mais adequado destes doentes.

2. OBJETIVOS

2. Objetivos

2.1 Primário

- Avaliar a autorregulação encefálica (ARE) em doentes com IHF antes e após transplante hepático.

2.2 Secundário

- Verificar se existe diferença de comprometimento da autorregulação (AR) entre a circulação anterior e posterior.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3. Revisão da Literatura

3.1 Insuficiência hepática fulminante: definições

A IHF é definida como o rápido desenvolvimento de lesão hepática aguda grave, com alteração da função sintética e desenvolvimento de encefalopatia, em pacientes sem alterações hepáticas prévias. Existem, na literatura, diferentes definições para a sua instalação, mas a mais aceita foi idealizada em 1970 e apresenta os seguintes critérios (Trey e Davdison, 1970):

- Aparecimento de encefalopatia em oito semanas ou menos da manifestação de sintomas de hepatopatia, em pacientes sem alterações hepáticas prévias;
- Aparecimento de encefalopatia menos de duas semanas depois da manifestação de icterícia, mesmo em pacientes com história prévia de alterações hepáticas.

A IHF é uma doença multissistêmica complexa que evolui após um insulto hepático catastrófico, que tem como manifestação o desenvolvimento de coagulopatia e encefalopatia dentro de um curto período de tempo. A IHF é uma condição heterogênea que agrega uma variedade de síndromes clínicas, principalmente, determinada pela etiologia subjacente, idade do paciente e a duração da evolução da doença (Raghavan e Marik, 2006).

A literatura reserva ainda o termo insuficiência hepática subfulminante para pacientes que desenvolvem encefalopatia em até 26 semanas do aparecimento de sinais de insuficiência hepática. A Associação Americana de Estudo das Doenças do Fígado (AASLD) utiliza para definição a alteração do INR (Índice Internacional Normalizado) acima de 1,5 e qualquer alteração mental que caracteriza a encefalopatia hepática.

Pacientes com doença de Wilson, vírus da hepatite B adquirida verticalmente, ou hepatite autoimune podem ser incluídos, apesar da possibilidade de cirrose, se estas forem reconhecidas antes de 26 semanas (Lee *et al.*, 2011).

As diferentes formas (fulminante e subfulminante) apresentam complicações e prognósticos distintos: os pacientes com IHF frequentemente apresentam evolução mais rápida para encefalopatia (até 2 semanas), com maior incidência de tumefação encefálica e alta taxa de mortalidade em curto período de tempo, no entanto, estes pacientes apresentam maior recuperação sem necessidade de transplante hepático. Por outro lado, os pacientes com insuficiência hepática subfulminante apresentam maior incidência de insuficiência renal e de hipertensão portal, com a instalação da encefalopatia mais tardiamente (entre 2 a 12 semanas) (Bernuau *et al.*, 1986).

Posteriormente, a síndrome foi reclassificada por O'Grady *et al.* (1993), que determinou 3 termos para caracterizar a falência hepática: hiperaguda (< 7 dias), aguda (7 a 21 dias) e subaguda (> 21 dias e < 26 semanas), de acordo com o tempo decorrido entre a icterícia e o início da encefalopatia.

A classificação de O'Grady *et al.* (1993) inclui no grupo dos pacientes com a forma subaguda tanto pacientes com a classificação de insuficiência hepática fulminante como a forma chamada subfulminante, o que demonstra como é complexo realizar a definição desta síndrome.

3.2 Aspectos epidemiológicos

Nos Estados Unidos, estima-se a incidência de 2.000 casos por ano de IHF, enquanto no Reino Unido 1 a 8 casos por milhão de habitantes. A IHF, geralmente, acomete pessoas jovens e apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade. Antes do

advento do transplante hepático a taxa de sobrevida era inferior a 15% (Hoofnagle *et al.*, 1995; Lee *et al.*, 2008). Atualmente, a sobrevida em curto período de tempo (12 meses), incluindo aqueles pacientes submetidos ao transplante hepático, é superior a 65%. Devido a baixa incidência da IHF, existem poucos estudos randomizados e controlados com relação à terapêutica e, portanto, os padrões de cuidados intensivos para esta condição não foram estabelecidos; atualmente existem apenas diretrizes que fornecem algumas orientações gerais para o manejo desta patologia (Lee *et al.*, 2011; O'Grady, 2007).

3.3 Aspectos etiológicos

Varia de acordo com a localização geográfica e as características da população (Quadro 1). Nos Estados Unidos e no Reino Unido, as intoxicações e reações idiossincráticas por medicações, em particular o acetaminofeno, são as principais causas; enquanto na França, Índia e Japão, a principal causa é a infecção aguda pelo vírus B. Tanto a hepatite A como a hepatite aguda B podem evoluir para IHF em percentuais variáveis, geralmente < 1% dos casos. A hepatite E, rara em nosso país, pode provocar IHF, sobretudo em gestantes. Os vírus, por si só, não parecem causar lesão hepática, e a evolução mais grave da infecção parece ser consequência da resposta imunológica mais vigorosa do hospedeiro (Locarnini e Mason, 2006).

No Brasil, não há dados sobre a incidência de insuficiência hepática fulminante, mas uma pequena série de casos sugere que a maior causa seja medicamentosa. Entretanto, em uma recente pesquisa promovida pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) sobre pacientes que foram submetidos ao transplante

hepático, não foi possível determinar que o paracetamol (acetaminofeno) seja causa relevante de IHF (Strauss, 2012).

Outras causas pouco frequentes, como doença de Wilson, síndrome de Budd-Chiari ou infiltração maligna do fígado, precisam também ser investigadas, antes de se classificar a IHF como de causa indeterminada. No entanto, a investigação criteriosa de todos os possíveis agentes etiológicos da IHF nem sempre é bem-sucedida, e cerca de 40% a 50% dos casos ficam sem etiologia determinada (Acharya *et al.*, 1996).

Quadro 1 – Principais causas de insuficiência hepática fulminante.

Infecciosas	Rifampicina
Hepatites virais: A, B e associações	Tetraciclina
Citomegalovírus	Dissulfiram
Herpes simples	Síndrome de Reye (ácido acetilsalicílico)
Epstein-Barr	Cetoconazol
Paramixovírus	Anti-inflamatórios não hormonais
Adenovírus	Antitireoidianos, hidantoínas, alfametildopa.
Dengue	Isquêmicas / hipóxia
Febre amarela	Doença venoclusiva
Metabólicas	Disfunção primária hepática pós-transplante
Doença de Wilson	Choque hepático isquêmico
Deficiência de α -1-antitripsina	Insuficiência cardíaca
Galactosemia	Miscelâneas
Tirosinemia	Hepatite autoimune
Exposição a drogas e toxinas	Doença de Still do adulto
a) Relacionada à dose	Linfoma
Acetaminofeno	Metástases hepáticas (melanoma, pulmão)
Tetracloreto de carbono (CCI ₄)	Esteatose aguda na gravidez
Amanita phalloides	Hipertermia
Fósforo amarelo	Hepatectomia parcial
b) Idiossincrásica	Criptogenética
Halotano / Isoniazida	

3.4 Fisiopatologia da Insuficiência Hepática Fulminante

A IHF ocasiona a deficiência funcional grave do fígado, com alteração de todo o seu metabolismo. A capacidade de metabolização de substâncias endógenas, como hormônios, bilirrubinas, vitaminas e mesmo medicamentos, encontra-se exaurida, necessitando de extrema precaução na prescrição de fármacos para estes pacientes, principalmente aqueles dependentes de passagem e metabolização hepática ou potencialmente hepatotóxicos. O aumento dos níveis cerebrais do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), quando presente, eleva a sensibilidade desses pacientes a benzodiazepínicos nos receptores cerebrais, o que contraindica a utilização deste grupo de medicamentos em pacientes hepatopatas agudos ou crônicos (Jones e Skolnick, 1990).

O acúmulo de substâncias tóxicas também está envolvido na fisiopatologia da IHF, sendo a amônia uma das substâncias mais implicadas neste processo. Várias comprovações experimentais atestam que a amônia é uma substância neurotóxica, que pode produzir convulsões, coma e óbito. A hiperamoniemia possui sinergismo tóxico com todas as alterações metabólicas descritas na descompensação hepática. O sinergismo tóxico destas diferentes substâncias resulta na inibição da adenosina-trifosfatase (ATPase) de Na^+ e K^+ , que exerce importante papel na transmissão dos impulsos nervosos (Mas e Rodes, 1997). Adicionalmente, o mau funcionamento das células de Kupffer na IHF permite o livre trânsito de micro-organismos e endotoxinas provenientes do intestino, que alcançam a circulação sanguínea, piorando as funções metabólicas, e favorecendo a instalação de infecções e a liberação de citocinas com graves consequências circulatórias, agravando ainda mais a doença (Shawcross *et al.*, 2004).

Por fim, diversos fatores da coagulação sanguínea, sintetizados no fígado e de meia-vida curta, também estão diminuídos na IHF, como o fator V e a atividade da protrombina (Shawcross *et al.*, 2004).

3.4.1 Fisiopatologia da Hipertensão Intracraniana

A HIC é uma complicação em, aproximadamente, 75 a 80% dos pacientes com grau III ou IV de encefalopatia na IHF, sendo uma das principais causas de morte (Tabela 1). Atualmente, os mecanismos que produzem a HIC na IHF parecem ser multifatoriais, mas pouco compreendidos (Blei, 2005). Possíveis mecanismos que contribuem para esta grave complicação neurológica incluem, a tumefação encefálica decorrente de citotoxicidade das substâncias não depletadas na IHF (ex. amônia, glutamina e outros aminoácidos) e a tumefação encefálica decorrente do edema vasogênico devido à quebra da barreira hematoencefálica (BHE). Independente da causa, a tumefação encefálica acontece em função do edema astrocitário, que é um achado comum em estudos neuropatológicos (autópsias) de material encefálico de pacientes com IHF. A tumefação afeta, predominantemente, os astrócitos localizados na massa cinzenta. (Matkowskyj *et al.*, 1999; Gove *et al.*, 1997).

Adicionalmente, a hiperemia decorrente de uma disfunção da bomba sódio-potássio-ATPase e associada ao prejuízo da autorregulação do FSE tem sido implicada como fator coadjuvante na HIC (Butterworth, 2003).

3.4.1.1 Tumefação encefálica decorrente de citotoxicidade

A principal molécula determinante envolvida no edema dos astrócitos é a amônia. Nos astrócitos, a glutamina sintetase (GS) desempenha papel de desintoxicação da amônia, por amidação do glutamato (Glu) em glutamina (GLN). Em condições de hiperamonemia, a GLN está aumentada nos astrócitos, o que favorece o edema

astrocitário. Em estudo com ratos que apresentavam hiperamonemia, observou-se que o edema astrocitário diminuiu quando um inibidor da GS, metionina sulfoximina, foi administrado (Dixit e Chang, 1990; Kallaras *et al.*, 1994). Isso poderia explicar por que o edema ocorre, principalmente, nos astrócitos, pois os neurônios e vasos capilares, e outras membranas em geral do sistema nervoso cerebral (SNC), não têm, geralmente, baixa permeabilidade de água (Aitken *et al.*, 1998). A Glutamina poderia ter um papel relevante no estresse oxidativo / nitrosativo como um fator crítico na lesão celular induzida pela amônia. O acúmulo da glutamina isolada, contudo, não fornece uma explicação completa para o desenvolvimento da tumefação encefálica, sendo que outros elementos podem ser implicados nesta complicação. Uma possibilidade seria o envolvimento de outros osmoles orgânicos, tais como alanina. A alanina pode ser gerada a partir da transaminação da glutamina, que também está aumentada no cérebro de ratos modelos com IHF (Norenberg *et al.*, 2004; Häussinger *et al.*, 2005). Notavelmente, enquanto a glutamina aumenta rapidamente nos primeiros estágios da encefalopatia hepática (EH) e permanece elevada, na mesma medida, nas fases de coma, a alanina continua a aumentar progressivamente em paralelo com agravamento da EH. Outros osmoles orgânicos, tais como mio-inositol ou taurina, parecem ser inalterados ou diminuíram ligeiramente em modelos experimentais com IHF (Swain *et al.*, 1992; Cordoba *et al.*, 1996).

3.4.1.2 Tumefação encefálica decorrente de alteração na barreira hematoencefálica

Os astrócitos são componentes importantes da barreira hematoencefálica (BHE). Qualquer alteração nos astrócitos é, também, uma alteração potencial na integridade da BHE. Além disso, três principais causas da tumefação dos astrócitos são

consideradas: edema celular; edema vasogênico; e aquaporinas (AQPs). Destes três, as mais tardias são as AQPs, que foram descritas, em 1992, como canais de água, e, desde então, a maioria das isoformas foi identificada (Vaquero *et al.*, 2003). A AQP₄ é a mais importante das AQPs para o desenvolvimento da tumefação encefálica que se observa na IHF; esta é altamente expressa na membrana plasmática dos astrócitos e abundante nas células dos astrócitos que fazem fronteira com o espaço subaracnoide, ventrículos e vasos sanguíneos (Vaquero *et al.*, 2003; Amiry-Moghaddam e Ottersen, 2003).

Os altos níveis de AQP₄ foram observados em áreas nas quais os astrócitos entram em contato direto com os capilares, camada endotelial e pial. Além disso, a membrana basolateral das células endoteliais, que revestem o órgão subfornical, é positiva para AQP₄. Os locais de expressão da AQP no encéfalo sugerem um papel no movimento da água por meio da BHE e, assim, na dinâmica cefalorraquidiana e na formação da tumefação encefálica (Amiry-Moghaddam e Ottersen, 2003).

Os canais iônicos, trocadores e transportadores estão relacionados com o edema vasogênico, e são fatores importantes na regulação do volume celular. As alterações nesses sistemas podem resultar em perda da homeostase iônica e acúmulo subsequente de água intracelular (Perazzo *et al.*, 2012). Estes transportadores incluem permutadores de íons e de Na-K-Cl-1 cotransportador (NKCC1) que desempenham um papel importante no edema celular / tumefação encefálica. Jayakuma *et al.* (2008) relatam que a ativação da NKCC1 é importante no edema astrocitário pela amônia, e esta ativação é mediada pelo NKCC1, bem como por sua oxidação / nitratação e fosforilação. As alterações da permeabilidade da BHE, se presentes, parecem desempenhar mais um papel secundário e / ou facilitador do que ser o determinante central do acúmulo de água no encéfalo em indivíduos com IHF (Perazzo *et al.*, 2012).

3.4.1.3 Fisiopatologia das alterações na hemodinâmica encefálica

Existem evidências prévias de que o aumento do fluxo sanguíneo encefálico (FSE) com consequente aumento do volume sanguíneo intracraniano é de fundamental importância para o desenvolvimento da HIC em indivíduos com IHF (Wendon *et al.*, 1994; Jalan *et al.*, 2004; Aggarwal *et al.*, 1994). Apesar de alguns estudos descreverem diminuição do FSE em pacientes com IHF, a maioria das pesquisas relata uma elevação do FSE associada à hipertensão intracraniana (Larsen *et al.*, 1994; Larsen *et al.*, 1995; Larsen *et al.*, 2001). Esta associação é sugestiva de alguma correlação entre estas duas alterações e está relacionada ao pior prognóstico (Aggarwal *et al.*, 1994; Wendon *et al.*, 1994). É possível que o prejuízo da ARE possa ser o responsável por esse aumento no FSE e consequente aumento do volume sanguíneo encefálico (Larsen *et al.*, 1994; Larsen *et al.*, 1995; Larsen *et al.*, 2001).

O prejuízo da autorregulação encefálica com consequente desenvolvimento de hiperemia cerebral, edema e EH é, tipicamente, observado durante o curso tardio da encefalopatia (Larsen *et al.*, 1995; Larsen *et al.*, 1994). Dentro deste contexto, a vasodilatação cerebral e, conseqüentemente, o distúrbio da ARE, pode resultar de substâncias que são produzidas dentro do próprio encéfalo (Paulson *et al.*, 1990; Vaquero *et al.*, 2004). O óxido nítrico (ON) é uma das substâncias sugeridas como causa, mas se acredita que o aumento do ON cerebral de pacientes com IHF seja secundário ao aumento do FSE, e não um evento primário (Yang e Chang, 1998). O aumento da ativação do N-metil-D-aspartato (NMDA), como consequência da toxicidade da amônia, aumenta o ON sintetase neuronal (nNOS) e a produção do ON (Larsen *et al.*, 2001; Jalan *et al.*, 2004). Os marcadores de inflamação [Interleucina-1 (IL) beta, Fator de Necrose Tumoral (TNF) alfa e IL-6] e de resposta inflamatória

sistêmica também têm sido associados com o aumento do FSE e da PIC na IHF (Reichemberg *et al.*, 2001).

Por outro lado, a regulação prejudicada do FSE pode estar também relacionado com os produtos da necrose hepática aguda nos indivíduos com IHF. A observação de que a tumefação encefálica e a HIC são complicações da IHF e não da doença hepática crônica leva à hipótese de que estes fenômenos possam resultar, em parte, de produtos da lesão aguda necrótica do fígado. Entretanto, o real papel destes produtos na tumefação encefálica e elevação da PIC ainda é desconhecido (Jalan *et al.*, 2004; Vaquero *et al.*, 2004).

Em resumo, a HIC é decorrente da tumefação encefálica (aumento do volume encefálico) secundária ao efeito citotóxico e de quebra da BHE; adicionalmente, a hiperemia cerebral (aumento no volume de sangue) secundária à perda da ARE, possivelmente, contribuem para HIC que leva à herniação do tronco encefálico e consequente morte encefálica de indivíduos com IHF (Willard-Mack *et al.*, 1996; Takahashi *et al.*).

Por fim, é importante ressaltar que durante todos estes fenômenos da IHF, o encéfalo pode responder com a alteração da expressão de genes que codificam várias proteínas, que exercem um papel importante para algumas funções do sistema nervoso central, incluindo a manutenção da neurotransmissão e do volume celular (Willard-Mack *et al.*, 1996; Takahashi *et al.*, 1991; Vaquero *et al.*, 2004).

3.5 Apresentação Clínica da Insuficiência Hepática Fulminante

A maioria das manifestações é inespecífica e semelhante aos quadros encontrados nas hepatites agudas. Os pacientes geralmente apresentam icterícia, dor em

hipocôndrio direito e fígado aumentado; com a evolução da doença existe a tendência de diminuição do tamanho hepático. A presença de anorexia, náuseas e vômitos também é frequente. O sintoma neurológico mais exuberante é a encefalopatia, que pode aparecer antes ou depois da icterícia (Hoofnagle *et al.*, 1995). Vários fatores extra-hepáticos podem contribuir para a encefalopatia, como hipoglicemia, hiponatremia, uremia, hipóxia e sepse. A EH é uma síndrome neuropsiquiátrica que surge devido a disfunções hepáticas na IHF. A evolução da encefalopatia é, classicamente, descrita em quatro estágios (Tabela 1), iniciando-se com alterações de comportamento, distúrbios do sono-vigília e desorientação têmporo-espacial. As alternâncias de um grau para outro podem ocorrer em horas, evoluindo para estágios mais avançados, como o pré-coma e o coma hepático. Os critérios de West Haven são frequentemente utilizados para avaliar a gravidade da encefalopatia (Conn *et al.*, 1977; Mohsenin, 2013). É importante o diagnóstico diferencial com causas não hepáticas de distúrbios neurológicos, como, por exemplo, a meningite, ou, então, a intoxicação por barbitúricos ou benzodiazepínicos (Conn *et al.*, 1977; Mohsenin, 2013).

Em concomitância com o desenvolvimento de alterações neuropsíquicas próprias da encefalopatia hepática, é comum a instalação de infecções, insuficiência renal e hemorragias, sendo possível caracterizar a síndrome de falência de múltiplos órgãos. Além desses dados inespecíficos, o surgimento da tumefação encefálica é esperado na IHF, sendo causa frequente de mortalidade (Lee, 1993).

Tabela 1 – Classificação de encefalopatia hepática.

Grau	Estado Mental
I	Mudanças no comportamento com mínima alteração no nível de consciência.
II	Desorientação, sonolência, possivelmente asterixis, comportamento inadequado.
III	Confusão marcada; discurso incoerente, dormindo a maior parte do tempo, mas desperta a estímulos vocais.
IV	Comatoso, insensível à dor, postura em decorticação ou descerebração

Adaptado de Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, Levy LL. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. Gastroenterology 1977;72:573-583.

3.6 Complicações da Insuficiência Hepática Fulminante

A tumefação encefálica e a falência de múltiplos órgãos são as principais causas de mortalidade na IHF. A tumefação encefálica ocorre em cerca de 50 a 60% dos indivíduos e manifesta-se clinicamente quando a PIC excede 30 mmHg, acompanhada de hipertensão arterial em surtos ou sustentada e hipertonía muscular,. Tardamente, poderemos encontrar postura de descerebração, dilatação pupilar pouco reativa à luz, papiledema, cefaleia, vômitos e opistótono. Ressalta-se que os sinais motores podem estar ocultos pelo uso de bloqueadores neuromusculares (Lee, 1993; Wang *et al.*, 2013).

Os pacientes podem ainda apresentar importantes distúrbios da coagulação, que são descritos entre 50 e 70% dos casos, e aumentam o risco de sangramento espontâneo (Schiodt *et al.*, 2003); dos tipos de sangramento, o gastrointestinal é mais frequente nesta população e podem ser prevenidos pelo uso de sondagem gástrica com monitoração do pH, sobretudo nos pacientes intubados. Neste caso, pacientes com pH gástrico diminuído podem ser tratados com bloqueadores H₂ ou de bloqueadores de bombas de prótons (Stravitz *et al.*, 2011). O uso de vitamina K para repor os fatores de coagulação vitamina K-dependentes é benéfico; entretanto, a reposição de plasma para

pacientes com coagulopatia é mais controversa e sem evidência comprovada através de estudos clínicos (Pereira *et al.*, 2005). Outra complicação possível é o consumo de fatores de coagulação e aumento da fibrinólise, mais comum em pacientes que evoluem com insuficiência de múltiplos órgãos (Munoz *et al.*, 1989).

O tratamento da deficiência do fator de coagulação deve ser realizado quando houver sangramento clinicamente significativo, ou em antecipação a um procedimento de alto risco, como, por exemplo, a inserção de cateter de pressão intracraniana para monitoração. A infusão apenas de plasma, frequentemente, não corrige adequadamente a elevação do INR acentuada e aumenta o risco de sobrecarga de volume. Neste contexto, deve-se considerar a plasmaférese ou o fator VII recombinante ativado (rFVIIa) como terapia (Stravitz *et al.*, 2007).

As infecções estão presentes em 80% dos casos, sendo decorrentes da deficiência de função das células de Kupffer, translocação bacteriana intestinal, disfunção dos leucócitos, diminuição da opsonização do complemento, assim como da liberação de endotoxinas e citocinas imunossupressoras. Procedimentos invasivos, como cateteres venosos e entubações nos pacientes com IHF, constituem uma importante porta de entrada para as diferentes infecções (Rolando *et al.*, 1990; Rolando *et al.*, 1993).

Vários distúrbios metabólicos são comuns na IHF. A alcalose e acidose podem ocorrer na IHF. É necessário identificar e tratar a causa subjacente para melhor manejo. A hipoglicemia deve ser monitorada com contínuas infusões de glicose, uma vez que os sintomas podem ser obscurecidos na presença da encefalopatia. A hipoglicemia ocorre em 40% dos pacientes com IHF e tem etiologia multifatorial, podendo ser relacionada à liberação diminuída da glicose hepática, gliconeogênese hepática alterada e elevação da

concentração sérica de insulina na doença hepática grave (Jain *et al.*, 2000). Os níveis de fosfato, magnésio e de potássio são, frequentemente, baixos e podem necessitar de repetidas suplementações ao longo do período de internação hospitalar (Naylor *et al.*, 1989).

A falência de múltiplos órgãos, uma das principais contraindicações para o transplante hepático, manifesta-se por hipotensão com vasodilatação periférica, edema pulmonar, necrose tubular aguda e coagulação intravascular disseminada. A insuficiência renal ocorre, com frequência, na IHF, sendo, por vezes, difícil diferenciar entre uma simples depleção de volume intravascular e a necrose tubular aguda, própria da falência de múltiplos órgãos (Jain *et al.*, 2000).

3.7 Diagnóstico e Abordagem Inicial

Todos os pacientes com evidência clínica ou laboratorial de IHF devem ter a mensuração imediata do tempo de protrombina (TP) e avaliação cuidadosa para alterações sutis no estado mental. Se o TP estiver prolongado de 4-6 segundos ou mais (≥ 1.5 INR) e não houver qualquer evidência de alteração sensorial, o diagnóstico da IHF é estabelecido e a admissão hospitalar é mandatória (Khandelwal *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2011). Uma vez que a doença pode progredir rapidamente, os pacientes com qualquer grau de encefalopatia devem ser transferidos para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e a equipe médica deve fazer contato com um centro de transplante para avaliar a viabilidade de transferência. A transferência precoce é importante, pois os riscos envolvidos com o transporte do paciente podem aumentar ou, até mesmo, evitar que a transferência ocorra quando evolui para os estágios III ou IV de encefalopatia (Lee *et al.*, 2011).

A anamnese deve incluir a revisão cuidadosa de possíveis exposições à infecção viral ou drogas e outras toxinas. Em caso de encefalopatia a história pode ser fornecida pelos acompanhantes ou estar indisponível. O exame físico deve incluir a avaliação do estado mental e uma busca por estigmas de doença hepática crônica. A icterícia é frequente, mas nem sempre vista na apresentação, como por exemplo, nos casos de intoxicação pelo acetaminofeno (Khandelwal *et al.*, 2011).

O exame laboratorial inicial deve ser extenso, a fim de avaliar tanto a etiologia quanto a gravidade da IHF (Tabela 2). O teste inicial deve incluir bioquímica de rotina (especialmente a glicose, como a hipoglicemia pode estar presente e necessita de correção), medições da gasometria arterial, hemograma, tipagem sanguínea, o nível sérico de acetaminofeno, e para outras drogas e toxinas, assim como sorologias virais, testes para a doença de Wilson, autoanticorpos, e um teste de gravidez em mulheres (Clemmesen *et al.*, 1999). A amônia plasmática, de preferência, arterial pode também ajudar nesta avaliação (Clemmesen *et al.*, 2000).

Os pacientes com IHF costumam apresentar elevações dramáticas dos níveis de transaminases, que, com frequência, superam 40 vezes o valor da normalidade. Estes níveis não parecem apresentar correlação com o prognóstico, mas a diminuição rápida dos valores das transaminases, com queda maior que 60% de seus valores em 24 horas, é sinal de falência hepática (Hoofnagle *et al.*, 1995).

Uma vez na unidade de transplante, a adequação do paciente para o transplante deve ser avaliada. A avaliação do transplante deve iniciar o mais precocemente possível, antes mesmo do surgimento da encefalopatia. As considerações sociais e financeiras são inevitavelmente ligadas à avaliação clínica global caso o paciente seja contemplado com o transplante; é importante também informar a família ou outro parente próximo do

potencial mau prognóstico do paciente e incluí-los no processo da tomada de decisão (O'Grady *et al.*, 1989).

Tabela 2 – Análise laboratorial inicial.

Tempo de protrombina/INR
Bioquímica
sódio, potássio, cloro, bicarbonato, cálcio, magnésio, fosfato, glicose, Aspartato de Transaminase (AST), Alanina Aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, Gama Glutamil Transferase (GT), bilirrubina totais e frações, proteínas totais e frações, creatinina, ureia.
Gasometria arterial
Lactato Arterial
Hemograma completo
Tipagem sanguínea
Nível sérico de acetaminofeno
Triagem toxicológica
Sorologias para hepatites virais
Nível de Ceruloplasmina
Teste de gravidez (mulheres)
Amônia (se possível arterial)
Marcadores autoimunes
Anticorpo antinuclear (ANA), anticorpo antimúsculo liso (ASMA), níveis de Imunoglobulinas
Anti - HIV-1, HIV-2
Amilase e lipase sérica

3.8 Tratamento

O tratamento da IHF consiste de medidas específicas e medidas globais. A terapia específica só pode ser instituída a partir da identificação etiológica da IHF (Tabela 3). Na intoxicação pelo acetaminofeno, o uso de N-acetilcisteína deve ser o mais precoce possível, nas primeiras 10-24 horas.

Em pacientes com intoxicação por fungos, como por exemplo a *Amanita phalloides*, parece haver benefício do uso de penicilina G e silimarina, que parecem funcionar como antídoto nestas situações, sendo a dose recomendada da penicilina de 300.000 a 1.000.000 unidades/Kg/dia (Lee *et al.*, 2011).

Em pacientes com IHF secundária a medicações, deve ser descontinuada a medicação que, presumivelmente, levou à lesão hepática (Lee *et al.*, 2011; O’Grady *et al.*, 1989).

Os pacientes com infecção viral aguda beneficiam-se do uso de lamivudina (em doses habituais), embora outros antivirais de ação rápida (ex. entecavir) tenham se mostrado promissores; a terapia deve ser continuada por 6 meses em casos de hepatite B aguda. Os pacientes com infecção pelo herpes vírus ou varicela como causa presumível da IHF devem receber aciclovir. Pacientes com hepatite autoimune devem receber 40 a 60 mg de prednisona (Polson e Lee, 2005).

A correção dos fatores que possam levar à piora da lesão hepática e da encefalopatia, como hemorragias, hipóxia, alterações hemodinâmicas, hidroeletrólíticas ou do metabolismo acidobásico, é urgente e mandatória. O tratamento destes pacientes é função multidisciplinar, abrangendo diferentes profissionais, além do hepatologista e cirurgiões de transplante hepático. Na Tabela 3, encontramos o conjunto de medidas terapêuticas a serem tomadas na IHF (Dhiman *et al.*, 2007; Patton *et al.*, 2012).

O transplante hepático é o tratamento definitivo, capaz de, efetivamente, salvar a vida desses pacientes com risco iminente de morte. Entretanto, é muito difícil julgar o momento adequado para a indicação do transplante. Existem inúmeros critérios de prognóstico que são utilizados em todo o mundo. Os critérios do *King’s College* são os mais utilizados (Tabela 4). Vale lembrar que os pacientes que preenchem estes critérios apresentam baixas chances de sobrevida com o tratamento clínico; assim, existe indicação imediata de transplante (Dhiman *et al.*, 2007; Patton *et al.*, 2012).

Tabela 3 – Condutas terapêuticas nas diferentes manifestações clínicas da IHF.

Complicações	Terapêutica
Encefalopatia hepática	Encefalopatia hepática Dieta hipoproteica (AA CR* ou proteínas vegetais) Evitar sedativos Lavagem intestinal Lactulose - <i>evitar em caso de edema cerebral</i>
Tumefação encefálica	Monitorar pressão intracraniana Evitar movimentos Evitar aspiração nasotraqueal Cabeceira a 45° Manitol
Hipoglicemia	Controle constante da glicemia Soro glicosado em perfusão contínua
Insuficiência renal	Diálise Hemofiltração
Insuficiência respiratória	Monitorar gases arteriais Intubação orotraqueal Ventilação mecânica
Hipotensão	Dopamina
Infecção	Culturas frequentes Antibioticoterapia
Hemorragia	Plasma fresco/plaquetas Fatores de coagulação Bloqueadores H ₂ / Inibidores de bomba de prótons
Crítérios do King's College	Transplante hepático

* AACR – aminoácidos de cadeia ramificada; H₂ – receptores histamínicos tipo 2.

Em algumas doenças, como as metabólicas, doença de Wilson e deficiência de alfa₁-antitripsina, o transplante hepático tem caráter, efetivamente, curativo (Patton *et al.*, 2012).

As infecções ativas e não controladas, o edema cerebral irreversível, falência de múltiplos órgãos, idade muito avançada ou trombozes venosas extensas que inviabilizem o procedimento são contraindicações absolutas ao transplante hepático (Lee *et al.*, 2011; O'Grady *et al.*, 1989).

3.9 Métodos complementares para monitoração encefálica na Insuficiência Hepática Fulminante

3.9.1 Monitoração invasiva da Pressão Intracraniana

A monitoração da PIC é indicada para a tumefação encefálica de pacientes com IHF; utilizam-se cateteres que possam ser implantados em espaço subdural, epidural, subaracnoide ou intraventricular por meio de um orifício feito por trepanação (Hanid *et al.*, 1980; Frühauf *et al.*, 2011). Os cateteres recentes permitem, em tempo real, a aquisição de dados da PIC continuamente. O objetivo da monitoração da PIC é manter tanto a PIC abaixo de 20 mmHg como também manter a pressão de perfusão encefálica adequada (PPE), que representa a diferença da pressão arterial média (PAM) e da PIC ($PPE = PAM - PIC$). Para o valor ideal da PPE, devem-se levar em conta dados metabólicos e hemodinâmicos encefálicos para evitar que ocorra a acentuação da hiperemia encefálica que ocorre quando há o desacoplamento do fluxo sanguíneo encefálico e metabólico (Hanid *et al.*, 1980).

Apesar da falta de evidência de que o tratamento da PIC com níveis elevados possa melhorar a taxa de sobrevivência de pacientes com IHF, acredita-se que os pacientes com grau III e IV de encefalopatia, especialmente aqueles que aguardam transplante hepático, devam ser submetidos à monitoração da PIC (Hanid *et al.*, 1980; Frühauf *et al.*, 2011). As pressões intracranianas maiores que 40 mmHg e a $PPE < 50$ mmHg estão fortemente associadas com pior recuperação neurológica em pacientes com IHF e são, tradicionalmente, maus candidatos para o transplante hepático (Donovan *et al.*, 1992).

A mensuração da PIC contínua no pré-operatório tem sido associada com uma taxa de sobrevivência da IHF de 54% a 74% (Hwang *et al.*, 2010).

A monitoração da PIC invasiva é, geralmente, perigosa em pacientes com coagulopatia na IHF, nos quais a incidência de hemorragia intracraniana devido à colocação do cateter varia de 5% a 22% (Hwang *et al.*, 2010; Davies *et al.*, 1994). A utilização do rFVIIa antes da implantação do cateter de PIC parece diminuir o risco de hemorragia intracraniana (Shami *et al.*, 2003).

3.9.2 Monitoração não invasiva da Pressão Intracraniana

3.9.2.1 Ultrassom do nervo óptico

O nervo óptico tem uma bainha que é contínua com a dura-máter do encéfalo. O espaço subaracnoide da bainha do nervo óptico se comunica com o espaço subaracnoide encefálico e, por isso, o diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO) pode ser influenciado por alterações da pressão do fluido cerebrospinal no interior da cavidade craniana. O DBNO tem sido cada vez mais utilizado para o monitoramento da PIC em muitos ambientes clínicos (Kim *et al.*, 2013; Soldatos *et al.*, 2009).

O DBNO é mensurado por uma sonda de ultrassom colocada sobre os olhos (Soldatos *et al.*, 2009). Estudos demonstram uma correlação linear entre a mensuração da PIC e DBNO além de uma redução significativa do DBNO após a drenagem de fluido cerebrospinal (Kim *et al.*, 2013; Soldatos *et al.*, 2009).

O valor de corte sugerido de DBNO para prever uma PIC maior que 20 mmHg foi 5,2 mm (Moretti *et al.*, 2009). No entanto, existem poucas informações quanto ao uso da mensuração do DBNO como método não invasivo para estimar a PIC em pacientes submetidos ao transplante hepático.

Tabela 4 – Critérios *King's College* e outros para o transplante hepático.

Critérios	Etiologia	Critérios para transplante hepático
<i>King's College</i>	APAP	- pH arterial < 7,30 ou Todos dos seguintes: - Creatinina > 3,4 mg/dL - TP > 100 segundos (INR > 6,5) - Grau de encefalopatia III ou IV
	Não APAP	- TP > 100s (INR > 6,5) ou 3 dos seguintes critérios: - Idade < 10 ou > 40 anos; - Etiologia: hepatite nem A e nem B, hepatite por halotano; - Reação a drogas idiossincráticas; - Atraso entre a icterícia e a encefalopatia > 7 dias; - TP > 50 s (INR > 3.5); - Bilirrubina > 17,4 mg /dL.
Fator V	Viral	Encefalopatia Grau III ou IV - Nível de Fator V < 20% (pacientes com < 30 anos) - Nível de Fator V < 30% (qualquer idade)
Fator VIII/V relação	APAP	Relação fator VIII/V > 30
Biópsia hepática	Várias etiologias	Necrose de hepatócitos > 70%
Fosfato arterial	APAP	> 1,2 mmol/L
Lactato arterial		> 3,5 mmol/L
Amônia arterial	Várias etiologias	> 150-200 µmol/L
Pontuação APACHE II	APAP	Pontuação > 15
MELD/ΔMELD	APAP	MELD pontuação > 33 ΔMELD pontuação > -0,4
Pontuação da BiLE	Várias etiologias	- Nível de bilirrubina (mmol/L) /100 + nível de lactato (mmol/L) + etiologia (+ 4 etiologias indeterminadas, síndrome de Budd-Chiari, ou toxicidade pelo fenprocoumon; + 2 toxicidade por APAP; + 0 todas as outras etiologias - Pontuação > 6,9 preditivo de morte ou necessidade de transplante hepático

APAP: acetaminofeno; APACHE II: avaliação da fisiologia aguda e da saúde crônica II; BiLE: bilirrubina-lactato etiologia; MELD: Modelo para doença hepática terminal. *Adaptado de Patton H et al. Acute liver failure in adults: an evidence-based management protocol for clinicians. Gastroenterology & Hepatology 2012;8(3):161-171.*

Kim *et al.* (2013) descreveram que os pacientes submetidos ao transplante hepático estão susceptíveis a distúrbios de coagulação grave e elevação da PIC durante o transplante, e, por isso, relataram dois casos de doentes que foram submetidos ao transplante hepático em fases distintas, sendo mensurado o DBNO: um caso antes do

transplante hepático com encefalopatia grave, cujo valor do DBNO foi de 6,4 mm, e outro após reperfusão do enxerto, o valor do DBNO foi de 5,7 mm. Estes dados demonstram que a mensuração do DBNO trata-se de um método promissor para avaliação de doentes com IHF que serão submetidos ao transplante hepático.

3.9.2.2 Duplex transcraniano codificado a cores

O desvio da linha média (DLM) é um fator prognóstico conhecido para o resultado desfavorável após o desenvolvimento de hemorragia intracraniana em indivíduos com lesão encefálica grave (Hallevy *et al.*, 2002). Na prática clínica, a repetição da tomografia computadorizada de crânio é, na maioria das vezes, utilizada para monitorar o DLM. Entretanto o exame leva ao aumento da exposição à radiação e requer o transporte de pacientes criticamente enfermos, o que está associado ao aumento da morbidade e mortalidade destes doentes (Voigt *et al.*, 2009; Waydhas, 1999). O *duplex* transcraniano codificado a cores (DTCC) oferece uma alternativa não invasiva à beira do leito entre os métodos radiológicos. As mensurações por DTCC são válidas para o diagnóstico e acompanhamento de diversas doenças neurológicas, incluindo a hemorragia intracraniana (Schlachetzki *et al.*, 2012; Perez *et al.*, 2009). Além disso, a monitoração por DTCC do DLM prediz com segurança a mortalidade precoce e o prognóstico do tratamento clínico conservador de acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico hemisférico (Gerriets *et al.*, 2001). Ao contrário do AVE isquêmico, o DLM na hemorragia intracraniana é ocasionado tanto pelo volume do hematoma como pela formação do edema, o que pode dificultar a previsão dos resultados (Gerriets *et al.*, 2001). Os pacientes com IHF que evoluem com tumefação encefálica e HIC podem se beneficiar deste método, apesar de ainda não ter sido descrito na literatura.

3.9.2.3 Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada

As imagens do encéfalo têm utilidade tanto no diagnóstico de acidentes cerebrovasculares como na abordagem inicial de alterações do estado mental (Prakash e Mullen, 2010). Uma tomografia computadorizada (TC) não contrastada do encéfalo pode demonstrar a tumefação encefálica, compressão de cisternas basais, hidrocefalia, efeito de massa e desvio da linha média, o que pode ser indicativo de aumento da PIC; entretanto, a ausência destes achados não exclui a presença de tumefação encefálica. (Mohsenin, 2013). Para este fim ressonância magnética (RM) de encéfalo apresenta maior sensibilidade para o diagnóstico da tumefação encefálica em pacientes com EH (Prakash e Mullen, 2010).

As anormalidades clássicas na RM incluem alta intensidade do sinal nos globos pálidos nas imagens ponderadas em T1, provavelmente, um reflexo do aumento das concentrações de manganês tecidual, e um pico elevado de glutamina / glutamato associado a sinais de diminuição do sinal de mio-inositol e colina na espectroscopia protônica por RM, o que representa distúrbios na homeostase do volume celular secundário à hiperamonemia encefálica (Rovira *et al.*, 2008). As medidas da proporção de transferência da magnetização, em sequências rápidas de inversão-recuperação atenuada de líquido (FLAIR), e imagens ponderadas por difusão podem ser usadas para detectar anormalidades na substância branca, que refletem o aumento das concentrações de amônia no sistema nervoso central, que facilitam o diagnóstico da tumefação encefálica em pacientes com IHF (Rovira *et al.*, 2008).

3.9.3 Monitoração do Fluxo Sanguíneo Encefálico

Em indivíduos saudáveis o FSE é mantido constante frente a amplas variações da PPE, o que é definido como autorregulação. Os mecanismos da regulação da fluxo

encefálico são extremamente complexos e a sua avaliação somente através da relação entre a medida da PIC e a medida da pressão arterial pode não ser suficiente para a mensuração da real PPE.(Robertson *et al.*, 1992). (Panerai, 2003). Além do mais, em pacientes com lesão encefálica grave com prejuízo da AR a monitoração direta do FSE pode dar informações uteis para o manejo clínico do paciente.

Dentre os métodos de avaliação do FSE, a técnica de Kety-Schmidt constitui-se no padrão-ouro. Esta técnica envolve a mensuração direta das concentrações venosa e arterial de um indicador inerte, difusíveis livremente, tais como o óxido nitroso, sendo os cálculos do FSE global obtidos a partir da taxa de absorção do indicador no tecido encefálico (Kety *et al.*, 1946; Cook *et al.*, 1995).

O FSE pode ser estimado com o uso de radioisótopos, tais como o criptônio-85 e xenônio-133 combinado com microprocessadores e detectores compactos, e, ainda em desenvolvimento, com a técnica da diluição de corante verde de indocianina, que usa um método não invasivo, como a espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS), e o método da termodiluição (Obrist *et al.*, 1975; Keller *et al.*, 2003). O princípio da espectroscopia consiste na aplicação da luz no comprimento de onda do infravermelho-próximo para avaliar, de forma quantitativa e qualitativa, os componentes moleculares relacionados à oxigenação tecidual. Baseada na relação das concentrações da deoxiemoglobina e da oxiemoglobina no tecido, a NIRS é um método não invasivo, que obtém informações para o cálculo da oxigenação tecidual. As mensurações do FSE por termodiluição são baseadas em registros à beira do leito da diferença da temperatura entre o local compatível da injeção de um fluido sanguíneo constante a menor temperatura no bulbo jugular, sendo obtidos 25 mm abaixo do local da injeção (Melot *et al.*, 1996).

Outras técnicas que avaliam o FSE incluem: a TC com xenônio, TC por emissão de fóton único (SPECT), tomografia por emissão de pósitrons (PET) de oxigênio-15, TC perfusão, ou a imagem de perfusão por RNM (Yonas *et al.*, 1995; Latchaw, 2004). Entre estes métodos, descreve-se o SPECT que estuda a distribuição espacial do radioativo tecnécio Tc-99 e seu metabolismo local no encéfalo. Pelo fato de estes radionucleotídeos serem incomuns para o corpo humano, a ligação do Tc-99 ou metabolização pode não ser idêntica à da molécula nativa e, portanto, as dificuldades na interpretação dos resultados podem ocorrer (Lammertsma, 2001). O SPECT fornece apenas mensuração relativa da radioatividade e permite a comparação de parâmetros fisiológicos, como o fluxo sanguíneo em diferentes áreas do encéfalo (O'Carroll, 1991; Catafau, 2000).

Outro método que pode ser utilizado para a mensuração do FSE é o DTC; trata-se de método não invasivo que utiliza a velocidade de fluxo sanguíneo encefálico (VFSE) como indicador de FSE. O acesso das ondas de ultrassom ao ambiente intracraniano é possível por meio das “janelas ultrassônicas”, a saber: janelas temporais, orbitais, suboccipitais e submandibulares. Assim, encostando-se um transdutor nas janelas ultrassônicas, podem-se obter os espectros de velocidade de fluxo sanguíneo, em função do tempo, de algumas artérias encefálicas (Ringelstein, 1989):

- Janelas temporais: artérias cerebrais médias, anteriores e posteriores (segmentos P1 e P2, respectivamente, porções pré e pós-artérias comunicantes posteriores), porção distal intracraniana das artérias carótidas (na região da bifurcação intracraniana), artérias comunicantes anteriores e posteriores.

- Janelas orbitárias: artérias oftálmicas, sífões carotídeos (porções parasselares, supraclinoideas e do genu) e artérias cerebrais anteriores contralaterais ao lado abordado.
- Janelas suboccipitais: segmentos distais extracranianos das artérias vertebrais, segmentos intracranianos das artérias vertebrais, artérias cerebelares pósteroinferiores e artéria basilar.
- Janelas submandibulares: segmentos retromandibulares das artérias carótidas internas cervicais e porções distais extracranianas das artérias carótidas internas (próximas à base do crânio).

As artérias previamente citadas podem ser avaliadas a cada 1 ou 2 mm de suas extensões, graças à emissão pulsada de ondas ultrassônicas, que possibilita a modulação controlada da profundidade da área de amostragem (McCartney *et al.*, 1997). O examinador deve obter sinais audíveis os mais intensos possíveis e os melhores espectros de velocidade de fluxo sanguíneo, ao ajustar a posição e a angulação do transdutor, de modo que o ângulo de incidência entre o feixe emitido de ultrassom e o vaso sanguíneo seja próximo a zero (Torbey *et al.*, 2001). Deste modo, as medidas da velocidade do fluxo sanguíneo tornam-se mais precisas.

O DTC revelou-se um método valioso nos estudos da hemodinâmica encefálica devido à sua alta resolução temporal, por não ser invasivo, e pela portabilidade e capacitação de mensuração, em tempo real, da VFSE. A VFSE representa, indiretamente, o FSE, se considerarmos que a área de secção transversal do vaso se mantém inalterada frente às oscilações da pressão arterial. Existem evidências de que, mesmo com variações da PA, o calibre do vaso não se modifica significativamente

(Newell *et al.*, 1994; Serrador *et al.*, 2000), o que valida o método para o uso clínico em situações específicas.

A resistência cerebrovascular, de acordo com Davies *et al.* (1994), tende a diminuir durante a evolução da IHF e pode ser influenciada pela utilização de agentes farmacológicos (sedativos e inotrópicos). Estudos prévios (Davies *et al.*, 1994; Nielsen *et al.*, 2003) têm mostrado o aumento do fluxo sanguíneo nos gânglios basais de pacientes com o mínimo EH, que sugere aumento da oferta de amônia para estas áreas, e resulta de disfunção dos astrócitos e comprometimento cognitivo (Davies *et al.*, 1994).

Nielsen *et al.* (2003) avaliaram o FSE dos pacientes com IHF, pelo método NIRS, os autores detectaram alterações na pressão de perfusão encefálica e concluíram ser um método não invasivo, que, em conjunto com o ultrassom Doppler transcraniano, pode detectar a hiperperfusão encefálica antes da manifestação da hipertensão intracraniana.

O DTC pode fornecer informações indiretas do FSE e da PIC em pacientes com IHF (Mohsenin, 2013). As mudanças da forma da onda espectral diastólica podem ser um sinal precoce de HIC e prejuízo da pressão perfusão encefálica (Figura 1). Além disso, os estágios finais da HIC podem levar à grande atenuação da velocidade de fluxo sanguíneo (VFS) diastólica (Kudo, 2001). Outros índices derivados do método DTC são os de pulsatilidade e resistência ($PI = \text{velocidade de pico sistólico (VPS)} - \text{velocidade diastólica final (VDF)} / \text{velocidade média}$ e $RI = \text{VPS} - \text{VDF} / \text{VDF}$), que são calculados a partir da forma da onda do fluxo sanguíneo das artérias intracranianas insonadas (Kawakami *et al.*, 2010). Ao contrário da VFS, os índices de pulsatilidade e resistência são amplamente aceitos como índices de resistência vascular (Kawakami *et al.*, 2010), e podem ser obtidos sem correlação com o ângulo de insonação, obtendo-se um índice

tecnicamente mais confiável de FSE e com melhor reprodutibilidade do que a VFSE isoladamente (Kawakami *et al.*, 2010; Abdo *et al.*, 2003). O índice de resistência cerebral é significativamente aumentado em pacientes com ascite, quando comparados com pacientes sem ascite ou controles saudáveis. Supõe-se que a vasoconstrição cerebral está relacionada com a hipotensão arterial e com a atividade dos sistemas vasoconstritores que apresentam atividade aumentada em doentes com cirrose e ascite. Estudos anteriores (Kawakami *et al.*, 2010; Abdo *et al.*, 2003) demonstraram que o IP e IR podem estar associados com a gravidade da doença e com o prognóstico clínico em pacientes com IHF (ex. $PI \geq 1,6$ está associada a um prognóstico ruim).

A autorregulação encefálica está prejudicada nos pacientes com IHF e tem sido descrita por se correlacionar com a PIC na IHF (Mohsenin, 2013). Abdo *et al.* (2003) avaliaram a VFS pelo DTC em cinco pacientes com IHF e compararam com um grupo-controle que tinha condições neurológicas críticas não associados com IHF. Apesar das limitações do estudo, os autores concluíram que os pacientes com IHF podem ter um predomínio do padrão de hipoperfusão encefálica, com velocidades médias inferiores aos valores normais e aumento do índice de pulsatilidade, possivelmente decorrente de um aumento da PIC; os autores concluem que a monitoração por este método auxilia na implementação de medidas a fim de melhorar a perfusão encefálica e evitar a hipóxia nestes doentes. Outro estudo que utiliza o DTC demonstrou que a AR do FSE foi reestabelecida após o início da melhora da EH em doentes com IHF (Strauss *et al.*, 1997).

Figura 1. Exame de DTC que mostra o espectro de onda em cada momento de tempo de paciente com IHF: (A) pré-transplante hepático; (B) 1º pós-operatório e (C) 72 horas após transplante hepático.

3.9.4 Monitoração Neurofisiológica

3.9.4.1 Eletroencefalograma

O eletroencefalograma (EEG) é um método não invasivo que analisa a atividade elétrica cerebral espontânea, e é realizado por meio da colocação de eletrodos no couro cabeludo, com o auxílio de uma pasta condutora que, além de fixá-los, permite a aquisição adequada dos sinais elétricos que constituem a atividade elétrica cerebral. Inicialmente, é feito um registro espontâneo da atividade elétrica cerebral durante a vigília (paciente acordado). Se possível, essa atividade é registrada também durante a sonolência e o sono. O registro em todos esses estados aumenta a sensibilidade do método na detecção de diversas anormalidades na atividade elétrica cerebral (Frühauf *et al.*, 2011; Ellis *et al.*, 2000).

O vídeo EEG contínuo (EEGc) fornece o monitoramento prolongado da atividade elétrica cerebral em doentes críticos com alteração do estado mental e em pacientes com risco de isquemia secundária após lesão encefálica aguda. As indicações para o EEGc incluem: (1) a detecção de crises não convulsivas ou estado epilético em pacientes com flutuação do estado mental inexplicável e após estado de mal convulsivo;

(2) caracterização do significado de súbitas posturas, rigidez, tremores, mastigação, espasmos, nistagmo, desvio ocular, agitação e alterações inexplicáveis na frequência cardíaca e pressão arterial; (3) a avaliação do nível de consciência durante a sedação e paralisia, incluindo a identificação de eventos clinicamente silenciosos, manejo de surto-supressão no coma anestésico; (4) determinação do prognóstico neurológico (Frühauf *et al.*, 2011; Ellis *et al.*, 2000). As alterações do EEG na encefalopatia hepática podem variar de ritmo de baixa frequência alfa (8 Hz) misturado com a atividade theta bilateral, que pode, mais tarde, evoluir para theta-delta com desaceleração ao longo de ambos os hemisférios, com ou sem ondas trifásicas. Com o aumento do estupor, se desintegra a atividade sono. No coma grave, a atividade delta arritmica diminui, tanto em frequência quanto em amplitude, e evolui para o silêncio eletrocerebral (Prakash e Mullen, 2010).

A presença de convulsão subclínica é, na maioria das vezes, pouco reconhecida em pacientes com grau III e IV de EH, e enfatiza a importância da monitorização por EEG nesses pacientes. A isquemia cerebral tem sido, muitas vezes, conhecida por preceder o aparecimento das convulsões em pacientes com IHF (Ellis *et al.*, 2000). As convulsões são susceptíveis à hipóxia cerebral e contribuem para o desenvolvimento e a perpetuação da tumefação encefálica. Durante a IHF, o aumento das concentrações de glutamato cerebral extracelular predispõe os doentes à atividade epilética (Butterworth, 1997; Prakash e Mullen, 2010). Apesar de não haver recomendações definitivas que possam ser feitas neste momento, a morbidade da crise subclínica não tratada deve ser considerada, sendo prudente a administração de drogas antiepiléticas até que estudos adicionais sejam estabelecidos.

3.9.4.2 Índice Biespectral

O Índice Biespectral (BIS) é um sistema de monitoração neurofisiológica que, continuamente, analisa electroencefalogramas para determinar o nível de consciência de pacientes submetidos à anestesia geral. A "profundidade anestésica" está associada à formação de experiências ou memórias durante uma cirurgia ou mesmo ao acordar durante uma anestesia geral. Embora o EEG seja o padrão-ouro usado para determinar atividade elétrica em pacientes comatosos, o monitoramento padrão do EEG pode não ser viável para todos os pacientes que requerem cuidados intensivos no pré-transplante (Vivien *et al.*, 2002; Dahaba *et al.*, 2008).

Estudos demonstram que a monitoração por BIS, que foi desenvolvido para ajudar na avaliação clínica do grau de hipnose com anestesia, é útil para o monitoramento dos casos de IHF (Vivien *et al.*, 2002; Dahaba *et al.*, 2008). O monitor do BIS usa o sinal do EEG derivado de eletrodos localizados na região frontal, que fazem o monitoramento contínuo. Embora a monitoração por BIS tenha sido desenvolvida para avaliar o nível de consciência durante a anestesia, este método também parece ser útil para avaliar o grau de recuperação da consciência em conjunto com a melhora da função hepática após o transplante hepático. Hwang *et al.* (2010) demonstraram que a monitoração por BIS pode ser útil para avaliar o estado do nível de consciência peritransplante, e que pode ser útil também durante os cuidados intensivos peritransplante para pacientes com IHF que desenvolveram EH.

3.9.2 Monitoração da Oxigenação Encefálica

A monitoração da oxigenação encefálica após lesão encefálica pode levar à detecção ou prevenção de injúrias isquêmicas. Existem alguns métodos de mensuração da oxigenação encefálica como: a oximetria do bulbo jugular ($SjvO_2$), mensuração da

pressão parcial de oxigênio tecidual direta e espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS) (Latchaw, 2004).

3.9.5.1 Oximetria do Bulbo Jugular

A cateterização do bulbo capilar e a obtenção de amostras de sangue venoso permitem uma estimativa do fluxo sanguíneo e do metabolismo cerebral. A monitoração da saturação de oxigênio de sangue venoso cerebral permite uma estimativa da demanda metabólica global em relação ao consumo de oxigênio. O parâmetro usado pode ser o próprio conteúdo venoso jugular de oxigênio, assim como a diferença arteriovenosa de oxigênio. É aconselhável cateterizar a veia jugular interna dominante para avaliar corretamente a oxigenação cerebral global. A veia jugular interna dominante pode ser determinada por compressão de cada veia jugular interna, observando o maior aumento da PIC, se a monitoração da PIC estiver presente. A ponta do cateter deve ser posicionada no bulbo jugular e o seu posicionamento confirmado por radiografia lateral de crânio. Após a inserção, a cada 8 a 12 horas, o cateter necessita de calibragem (Lewis *et al.*, 1995).

A oximetria do bulbo jugular (S_{jvO_2}) é o resultado da diferença entre o oxigênio cerebral (fornecimento de entrega) e a taxa metabólica cerebral de oxigênio (demanda), assumindo-se que a saturação arterial de oxi-hemoglobina, concentração de hemoglobina, e a curva de dissociação da hemoglobina permanecem estáveis. A S_{jvO_2} fornece uma medida indireta do FSE; se for baixa (< 50% por mais de 10 minutos de duração), indica hipoperfusão (diminuição da oferta) ou um aumento no metabolismo cerebral (aumento da demanda). A diferença arteriovenosa no suprimento de oxigênio ($AVDO_2 = CMRO_2 / FSE$, $CMRO_2$ = taxa metabólica do consumo cerebral de oxigênio) é a melhor estimativa do equilíbrio entre o metabolismo cerebral e o FSE (Robertson *et*

al., 1992). Este método é limitado pela mudança no conteúdo de oxigenação arterial, hemodiluição, adequada posição do cateter do bulbo jugular, necessidade de calibração frequente, e infrequentes complicações relacionadas à inserção do cateter, tais como infecção, aumento da PIC, trombose e pneumotórax (Lewis *et al.*, 1995). A oximetria do bulbo jugular reflete a oxigenação global e não detecta a isquemia regional em pequenas regiões do cérebro, ipsilateral ao cateter ou no hemisfério contralateral (Feldman *et al.*, 1997).

3.9.5.2 Pressão Parcial de Oxigênio Tecidual Cerebral

A tensão tecidual de oxigênio cerebral da região de interesse pode ser mensurada continuamente com um pequeno microcateter inserido no parênquima cerebral. O valor pressão parcial de oxigênio tecidual cerebral (P_{tiO_2}) é um marcador do equilíbrio entre a oferta de oxigênio regional e o consumo. O dispositivo dependendo se for de PIC ou temperatura ou de pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) e pH, pode ser monitorado em conjunto com o da P_{tiO_2} (Frühauf *et al.*, 2011; Sarrafzadeth *et al.*, 2003). Alguns tipos de cateter mensuram a oxigenação tecidual pela técnica de polarografia por meio de eletrodos, enquanto outros usam “luminescência ideal” para mensurar o pH, PCO_2 , e P_{tiO_2} . O cateter pode ser inserido diretamente na região de interesse à análise. O cateter pode tanto ser encapsulado após a craniotomia ou colocado por meio de um parafuso de duplo ou triplo lúmen. O volume do tecido mensurado é, aproximadamente, de 17 mm^3 . O valor normal da P_{tiO_2} varia dependendo da região a ser mensurada, apresentando níveis mais altos nas regiões com população densa de neurônios, como córtex e hipocampo, e menores na substância branca (Sarrafzadeth *et al.*, 2003).

Com base em estudos, o valor “*cutoff point*” para isquemia cerebral com a monitoração de PtiO₂ parece estar no intervalo de 8 a 25 mmHg (Sarrafzadeth *et al.*, 2003; Tolias *et al.*, 2004). A monitoração da PtiO₂ pode fornecer, em tempo real, informações sobre a regulação do fluxo sanguíneo encefálico, e tem sido demonstrado de forma clara o impacto destes dados sobre o manejo de pacientes com lesões encefálicas graves como: traumatismo cranioencefálico (TCE) e infartos hemisféricos, assim como nos quadros de tumefação encefálica e HIC de pacientes com IHF (Tolias *et al.*, 2004)

3.9.5.3 Espectroscopia de Infravermelho Próximo

Como descrito anteriormente, o NIRS é uma técnica não invasiva que serve para mensurar a saturação de oxigênio cerebral regional, e que analisa a diferença de espectros de absorção de hemoglobina oxigenada e desoxigenada (Jobsis, 1977).

Estudos em paciente com IHF demonstram que a monitoração da oxigenação encefálica fornece valiosos dados para o manejo clínico desta população. Strauss *et al.* (2003) descreveram que o consumo de glicose e oxigênio cerebral são, proporcionalmente, diminuídos em pacientes com IHF investigados antes dos sinais clínicos de tumefação encefálica. Em outro estudo (Aggarwal *et al.*, 2005), evidenciaram que a diminuição da CMRO₂ estava presente em todos os doentes com IHF. Não houve evidência de isquemia cerebral como indicado por aumento da AVDO₂. Neste estudo, concluíram também que a hiperemia, por si só ocorreu mais frequentemente no momento de elevações da PIC e, portanto, estava relacionada com a presença de hipertensão intracraniana maligna (Aggarwal *et al.*, 2005).

Nielsen *et al.* (2003) relataram que tanto a PPE quanto a saturação de oxigênio arterial foram mantidas durante a infusão de noradrenalina. Além disso, a concentração

de hemoglobina no fluxo sanguíneo não foi comprometida. A oxigenação cerebral arterial é capaz de detectar alterações de perfusão encefálica durante a infusão de noradrenalina em pacientes com insuficiência hepática aguda. Os autores sugerem que a NIRS pode ser valiosa para o monitoramento de mudanças críticas na oxigenação cerebral e no volume de sangue destes doentes.

3.9.6 Monitoração Metabólica

O metabolismo cerebral pode ser avaliado por PET e espectroscopia por RM, saturação de oxigênio da jugular, monitoramento do FSE e pela microdiálise. O PET-*scan* fornece dados relativos ao metabolismo da glicose, e a espectroscopia por RM demonstra o conteúdo de lactado de uma estrutura cerebral. A taxa metabólica de oxigênio cerebral representa o produto do FSE e $AVDO_2$, e pode ser obtida pelo registro simultâneo do FSE hemisférico (calculado como a média de 16 regiões do hemisfério cerebral que usa o método de lavagem de xenônio-133 intracarotídeo) e $AVDO_2$ (obtido pela monitoração da saturação de oxigênio da jugular) (Cold, 1986). A relação entre $CMRO_2$ e FSE permite estimação do balanço entre metabolismo cerebral e fluxo sanguíneo, mas não oferece a oportunidade para a avaliação contínua simples em tempo real do metabolismo cerebral (Feldman *et al.*, 1997).

Aggarwal *et al.* (2003) avaliaram a possibilidade do metabolismo cerebral de oxigênio estar preservado na IHF e de existir alguma influência da hiperventilação; selecionaram pacientes com IHF e cirrose hepática. A coleta de sangue foi concomitante a um cateter arterial e a um cateter na jugular, e a mensuração do fluxo sanguíneo encefálico foi efetivada pela técnica do xenônio-133, que permitiu o cálculo da captação de glicose cerebral (CMR_{glic}) e oxigênio ($CMRO_2$). Neste estudo, ambos estavam diminuídos (CMR_{glic} e $CMRO_2$) em pacientes com IHF em comparação com aqueles

com cirrose e indivíduos saudáveis. Concluíram que a glicose cerebral e o consumo de oxigênio são proporcionalmente diminuídos nos pacientes com IHF, antes dos sinais clínicos de tumefação encefálica; sugerem que o metabolismo oxidativo é retido neste estágio da doença sem ser comprometido pela hiperventilação.

Com a introdução da microdiálise (MD), tornou-se possível monitorar neurotransmissores (glutamato), substratos (glicose), metabólitos (lactato, piruvato), e outras substâncias neuroquímicas extracelulares (glicerol, acetilcolina, colina) no espaço extracelular de regiões específicas cerebrais, em intervalos de hora, à beira do leito. A MD fornece informações sobre a produção de energia, a liberação de aminoácidos excitatórios e integridade da membrana celular no cérebro. Com a microdiálise, um cateter largo de 0,62 mm revestido com uma membrana de diálise de poliamida na ponta é colocado no cérebro e perfundido com solução de ringer ou solução salina normal a taxas de fluxo ultrabaixas (0,1-2,0 $\mu\text{L}/\text{min}$) em uma bomba de infusão precisa (Johnston e Gupta, 2002; Ungerstedt e Rostani, 2004). As moléculas abaixo do tamanho de corte da membrana semipermeável (geralmente 10.000-20.000 daltons) difundem-se do espaço extracelular para o fluido de perfusão, o qual é recolhido em frascos. A difusão de glicose, lactato, piruvato, glutamato, acetilcolina, colina e glicerol, a partir do tecido cerebral circundante para dentro do fluido de perfusão, é de, aproximadamente, 70% com taxa de fluxo de 0,3 $\mu\text{L}/\text{min}$ (Johnston e Gupta, 2002; Ungerstedt e Rostani, 2004). Os frascos são trocados a cada 10 a 60 minutos e analisados por espectrofotometria de enzima ou cromatografia líquida de alta eficiência à cabeceira do doente. A recuperação de metabólitos cerebrais dialisados é maximizada por aumento do comprimento da membrana, reduzindo a taxa de fluxo, e por aumento do tamanho de poros da membrana. As membranas semipermeáveis com um limite superior ao tamanho

(100,000-300,000 daltons) também permitem a passagem de proteínas e polipéptidos a partir do espaço extracelular, tais como as citocinas, antibióticos, e fenitoína livre. As taxas de recuperação para marcadores bioquímicos, de relevância pequena, por meio de uma membrana com um corte maior, podem ser semelhantes às obtidas com o cateter de microdiálise padrão (“*cutoff*” de 20000 daltons). Contudo, uma microdiálise de proteínas maiores exige taxas mais lentas de fluxo tampão, grandes sondas de poros e atenção para a perda de água a partir da sonda. O cateter de microdiálise pode ser colocado no parênquima cerebral encapsulado sob o couro cabeludo por meio de uma craniotomia local, por um orifício de trepanação ou diretamente por um parafuso fixo ao crânio (Rosenbloom *et al.*, 2005).

A determinação das concentrações de glicose, lactato e piruvato no fluido extracelular cerebral reflete a produção de energia de forma aeróbica e anaeróbica (Rosenbloom *et al.*, 2005). O piruvato está no final da glicólise e no ponto de entrada do ciclo do ácido tricarboxílico. O aumento na concentração de lactato e da relação lactato-piruvato (L / P) é fiel indicador do aumento do metabolismo anaeróbico. A hiperatividade do metabolismo anaeróbico pode resultar de isquemia ou hipóxia em que os substratos necessários para sustentar o metabolismo aeróbico não estão, simplesmente, disponíveis, ou quando existe falha da fosforilação oxidativa mitocondrial. A isquemia pode ocorrer devido à pressão de perfusão encefálica inadequada, elevação da PIC ou doenças sistêmicas que conduzem à perfusão sanguínea inadequada, à capacidade de ventilação ou ao transporte de oxigênio (Bor-seng-Shu *et al.*, 2013; de Lima Oliveira *et al.*, 2014a; de Lima Oliveira *et al.*, 2014b). A concentração de glutamato fornece o entendimento sobre o meio aminoácido do cérebro. Uma vez que os aminoácidos são libertados de forma incontrolável durante a falha de

energia, o glutamato funciona como um marcador de insuficiência de energia celular. O glicerol é liberado pela clivagem enzimática de triglicéridos da membrana celular e indica lesão da membrana celular como resultado da falência da energia (Bor-seng-Shu *et al.*, 2013).

Todas as substâncias passam o espaço intersticial entre as células e capilares sanguíneos. O monitoramento dos fluidos intersticiais fornece informações importantes sobre a bioquímica dos neurônios e da glia, que estão continuamente sujeitos à isquemia, à hiperemia, ao trauma, a convulsões, à hemorragia e a intervenções médicas e neurocirúrgicas (Bellander *et al.*, 2004).

A tumefação encefálica, predominantemente de células gliais, é, frequentemente, relatada como uma complicação séria da IHF. O edema de astrócitos pode resultar em elevação da PIC e síndrome da herniação cerebral em doentes com IHF. As anormalidades metabólicas responsáveis pelo desenvolvimento da tumefação encefálica e elevação da PIC nestes doentes não são totalmente compreendidas (Tofteng e Larsen, 2002a). Tofteng e Larsen (2002a) descreveram na MD as alterações químicas cerebrais em um jovem com insuficiência hepática aguda grave e tumefação encefálica no transplante de fígado, e concluíram que tanto os níveis de glutamato extracelular quanto o glicerol estavam, consideravelmente aumentados antes do transplante de fígado, tendendo a diminuir após a enxertia. Estes resultados indicam alterações na neurotransmissão do glutamato, metabolismo do ácido araquidônico, e fluxo de lactato por meio da BHE em doentes com IHF. Em outro estudo, Tofteng *et al.* (2002b) investigaram se o aumento da concentração de glutamato e lactato extracelulares cerebrais precedem episódios de elevação da PIC em pacientes com IHF (7 mulheres e 3 homens; faixa etária de 20 a 55 anos) por meio da inserção de cateteres de MD e PIC no

cérebro. Um total de 352 amostras de MD foram coletadas durante 3 dias e permitiu análises de, aproximadamente, 1.760 amostras dialisadas à beira do leito. Foi demonstrado que os pacientes com IHF apresentavam concentrações de glutamato e lactato extracelulares cerebrais elevadas, no entanto, níveis elevados de glutamato não estão correlacionados com a hipertensão intracraniana, enquanto os níveis elevados de lactato precedem os episódios de elevação da PIC. A hiperglicólise com acúmulo de lactato está implicada na vasodilatação microvascular cerebral e elevação da PIC em doentes com IHF. Conclui-se que a MD cerebral à beira do leito pode ser uma ferramenta valiosa no acompanhamento destes doentes.

3.10 Autorregulação Encefálica: definições

Como relatado anteriormente a autorregulação encefálica representa a manutenção do FSE, relativamente constante, apesar das variações da PPE. Esta resposta fisiológica tem por objetivo preservar o encéfalo contra os efeitos nocivos decorrentes (ou seja, de isquemia ou hiperemia) de grandes oscilações da pressão de perfusão. Lassen (1959) descreveu o termo "autorregulação" para explicar os valores do fluxo sanguíneo, relativamente constante, que encontrou durante a indução de hipotensão. No entanto, desde então, a autorregulação se confunde com outros processos de regulação dinâmica. No sentido estrito, a autorregulação se refere apenas à resposta vascular encefálica a mudanças na PPE e é, por vezes, referida especificamente como autorregulação da pressão. Os vasos encefálicos também dilatam ou contraem como resposta fisiológica à atividade metabólica celular, mas este fato não deve ser, apropriadamente, denominado de autorregulação. A influência do metabolismo neuronal

ao FSE deve ser denominada de regulação metabólica ou acoplamento do fluxo-metabolismo (Lassen, 1959; Mackenzie *et al.*, 1976).

Três mecanismos foram propostos para explicar as respostas cerebrovasculares a mudanças na pressão de perfusão. Na teoria miogênica é relatado que as mudanças na pressão intravascular alteram forças de estiramento sobre as células do músculo liso vascular, e essas células do músculo contraem ou expandem, intrinsecamente, em resposta aos diferentes graus de alongamento. A teoria neurogênica propõe que os centros cerebrais específicos têm conexões arteriais diretas e indiretas, e as respostas vasculares são mediadas por meio dessas conexões. Finalmente, a teoria metabólica atribui a regulação do FSE aos produtos do metabolismo como alguns neuropeptídeos, óxido nítrico, adenosina e potássio (Kogure *et al.*, 1970; Kuschinsky *et al.*, 1972). No entanto, essas teorias originais podem não ser mutuamente exclusivas; uma vez que a autorregulação da pressão é um processo dinâmico, que pode envolver uma combinação de mecanismos.

Existem dois métodos para avaliar o estado de autorregulação encefálica: o estático e o dinâmico. A diferença entre ARE estática e dinâmica está no modo de avaliação desse complexo fenômeno da circulação encefálica (Greenfield *et al.*, 1984; Panerai *et al.*, 1995; Tiecks *et al.*, 1995). A primeira definição sobre AR, idealizada por Lassen (1964), baseou-se no gráfico da curva do FSE em função da pressão arterial (PA), no qual a AR foi considerada um fenômeno estacionário, ou seja, não se considerou a variável tempo na relação entre FSE e PA. Esta curva mostra uma fase inicial que é quase plana, correspondendo a um FSE constante mediante mudanças na PAM ao longo de um intervalo fisiológico (60-160 mmHg). Posteriormente à publicação desse trabalho pioneiro, o enfoque, denominado de ARE estática,

disseminou-se na literatura científica e dominou as pesquisas nesta área durante décadas (Lassen, 1964; Paulson *et al.*, 1990). A maioria dos investigadores de ARE para a avaliação do método estático analisou a relação do estado estacionário entre FSE e PA sem considerar o curso de tempo de mudanças no fluxo mediante alterações da pressão. Neste método, é necessária a mensuração dos valores basais da PA e VFSE (ou do FSE); após, é realizado um estímulo que cause variação da PA (20 a 30 mmHg) e o FSE é mensurado novamente e comparado aos valores basais. A elevação da PA pode ser induzida por agentes farmacológicos, como a fenilefrina, noradrenalina e angiotensina, enquanto a redução da PA, por nitroprussiato e trimetafano (Bown, 1978; McDowall, 1982). As variações da PA podem, igualmente, ser induzidas por modificações do decúbito do corpo (Wilson *et al.*, 2003), hipotermia corpórea (Panerai *et al.*, 2001), manobra de preensão manual (Panerai *et al.*, 2001; Nogueira *et al.*, 2013), entre outros.

Os métodos mais utilizados para estimar mudanças na perfusão encefálica são: ultrassom DTC, *clearance* de xenônio-133 e TC, que demonstram FSE estável. Outras técnicas refletem a perfusão tecidual e estimam as mudanças do FSE, como a diferença de oxigênio arteriovenoso jugular (AVDO₂), medidores de vazão eletromagnéticos, espectroscopia de infravermelho próximo, a Doppler fluxometria a laser, e pletismografia de oclusão venosa (Ragel-Castilla *et al.*, 2008).

Inicialmente, a mensuração do FSE era demorada, limitando a análise a uma ou duas aferições da ARE estática (Meyer *et al.*, 1973; Lou *et al.*, 1979). Além disso, as tentativas de se reproduzir a curva clássica da ARE não foram bem-sucedidas, pois a obtenção de uma curva satisfatória depende de um mecanismo de *feedback* sensível, não representativo da fisiologia humana (Heistad, 1983). Assim, grande parte da avaliação

da ARE estática consistia apenas em determinar se a autorregulação estava preservada e se havia deslocamento de sua curva. O modelo matemático inicial fundamenta-se na regressão linear simples, baseada na inclinação da correlação linear entre FSE e PA. Com a evolução das técnicas, particularmente com o advento do DTC, exame de alta resolução temporal, tornou-se possível calcular um índice para a ARE estática (Panerai, 1998), o qual correlaciona a resistência cerebrovascular à pressão arterial, segundo fórmula a seguir (Tiecks *et al.*, 1995): $\Delta RCV\% / \Delta PPE\%$ (RCV – resistência cerebrovascular, PPE – pressão de perfusão encefálica, PIC – pressão intracraniana; presume-se que a $PPE = PA - PIC$, sendo o valor da PIC desprezível e, portanto, a PA substitui a PPE).

Entretanto, o caráter das estimativas, a necessidade de procedimentos invasivos para modificar a PA, o risco inerente de expor o doente à exaustão da reserva autorregulatória e o surgimento de novos métodos de estudo da ARE dinâmica reduziram a utilização do método estático na avaliação da ARE nos estudos clínicos (Aaslid, 2006; Panerai, 1998).

A partir do desenvolvimento de novos métodos para monitoração do FSE, constatou-se que a ARE não pode ser analisada somente em termos de fenômeno estacionário, com padrão de resposta “tudo ou nada”. Na realidade, quando existem oscilações bruscas da PA, o FSE se modifica quase que imediatamente, contudo, retorna aos níveis basais após um curto intervalo de tempo (Early *et al.*, 1974; Greenfield *et al.*, 1984). Aaslid *et al.* (1989), em seu trabalho intitulado “Dinâmica da autorregulação cerebral em humanos”, utilizaram o termo “resposta transitória” para descrever as modificações súbitas e transitórias do FSE causadas pelas variações da PA induzidas pelo teste do manguito femoral (*thigh-cuff test*). Desde então, este método de avaliação,

conhecido como ARE dinâmica, passou a ser mais utilizado que o método da ARE estática.

A ARE dinâmica é usada para descrever as alterações transitórias do FSE após rápidas alterações na PA. De acordo com este procedimento, existe um atraso de 2 segundos de partida, tendo-se 10-15 segundos para que o mecanismo de barorreflexo possa restaurar a pressão para o nível anterior. No encéfalo normal, o volume do FSE volta ao seu nível basal muito mais cedo do que a PA, e a velocidade de recuperação sofre influência dos níveis de pressão parcial de gás carbônico (PCO_2). Com o método dinâmico, é possível caracterizar a interação entre a autorregulação da pressão e de outras variáveis, tais como PCO_2 e agentes farmacológicos (Puppo *et al.*, 2008). Na análise da ARE dinâmica, a modificação da PA pode ser provocada pelo teste do manguito femoral (Aaslid *et al.*, 1989), entretanto, outras técnicas incluem: flutuações espontâneas da PA (Panerai *et al.*, 1995), manobra de Valsalva (Tiecks *et al.*, 1996), teste da inclinação da mesa (*tilt table test*) (Schondort *et al.*, 1997), compressão carotídea (Smielewski *et al.*, 1998), métodos da variação do CO_2 (Birch, 1995) e preensão manual (Panerai *et al.*, 2001; Nogueira *et al.*, 2013).

É possível classificar o comportamento da VFSE às oscilações da PA por meio da simples visualização dos gráficos, o que não é recomendado quando se trata de um sistema complexo. Para o refinamento da análise, foram criados modelos matemáticos com o objetivo de (Panerai *et al.*, 1999):

- Reduzir os efeitos dos ruídos acerca de dados;
- Caracterizar o padrão temporal das alterações da PA e FSE;
- Avaliar o papel dos fatores que influenciam a ARE, como PCO_2 sanguínea;

- Quantificar a capacidade da ARE;
- Aumentar a sensibilidade e especificidade da análise.

Os modelos matemáticos permitem processar o sinal (*input*) e prever o comportamento do sistema (*output*). Como nas demais áreas da Medicina em que se realiza processamento de sinais, existem dois modelos de análise do sinal gerado pelo *input* – linear e não linear (Panerai *et al.*, 1999, 2001), dos quais o linear é o mais utilizado por ser mais simples e viável, e por permitir a descrição das principais características da função autorregulatória (Panerai *et al.*, 2008, 2009; Nogueira, 2012).

Aaslid *et al.* (1989) descreveram o primeiro modelo de ARE dinâmica, que consistia em redução brusca e transitória da PA por meio da técnica do manguito femoral, com consequente diminuição da VFSE. Estes autores compararam a taxa de recuperação da VFSE em relação à PA, para determinar se a ARE estava preservada ou comprometida. Alguns anos depois, Tiecks *et al.* (1995) propuseram uma análise, que consistia de um índice de autorregulação encefálica (IARE). Por meio de uma equação de segunda ordem, foi possível obter a resposta da VFSE em relação à PA e compará-la a outras 10 “curvas-padrão” de resposta, que variavam de zero (ausência de AR) a nove (AR máxima). Assim, a curva que melhor se ajustava à VFSE mensurada corresponderia ao valor do IARE (0 a 9). Posteriormente, este índice passou a ser empregado nas avaliações da ARE que utilizam as oscilações espontâneas da PA (Panerai, 1998), entre outras técnicas (Panerai, 2001).

Outra maneira de se avaliar a ARE dinâmica é por meio da análise de função de transferência. Quando se processa um sinal (por exemplo, da velocidade de fluxo sanguíneo e pressão arterial), este pode ser analisado em função do tempo ou da frequência. A função de transferência analisa o sinal através da frequência; este método

é vantajoso porque necessita de oscilações menores da PA para a análise e pode ser aplicado, por exemplo, com flutuações espontâneas da PA. Por outro lado, a análise em função da frequência não permite avaliar as alterações dinâmicas que ocorrem com ARE durante o tempo. A fim de tentar contornar esta deficiência, Panerai *et al.* (2003) propuseram um método que, através da análise em função da frequência do IARE, poderia fornecer os valores deste índice no tempo. Basicamente, o modelo consiste em cálculo, por meio de complexa equação matemática, de múltiplos valores de IARE calculados em função da frequência, durante intervalo de tempo e, com o auxílio de uma janela móvel, criar múltiplos valores do IARE que representam a evolução temporal desta variável. Portanto, diferentemente dos outros métodos descritos previamente, é possível avaliar a variabilidade que ocorre do IARE durante um intervalo de tempo.

3.10.1 Autorregulação Encefálica na Insuficiência Hepática Fulminante

A lesão hepática maciça é, frequentemente, associada com o desenvolvimento da tumefação e herniação encefálica, mas a natureza destas graves complicações ainda é pouco explorada. A maioria dos esforços para desvendar as características fisiopatológicas da tumefação encefálica tem incidido sobre alterações no FSE, porque os estudos demonstram graves perturbações na autorregulação encefálica (O'Grady, 2007). Nos estágios mais avançados de IHF, antes de a HIC se manifestar, a hiperemia cerebral, na maioria das vezes, prevalece e parece preceder à herniação cerebral (Larsen 1996; Hanid *et al.*, 1980). Portanto, o início da hiperemia cerebral pode ser de importância crucial não apenas para elucidar a razão de a tumefação encefálica ocorrer com tanta frequência, mas também para garantir o manejo adequado dos doentes críticos com falência hepática. A resistência cerebrovascular normal é considerada de fundamental importância para a manutenção da autorregulação encefálica, pois a

vasodilatação ou vasoconstrição reativa dos vasos de resistência é que garantem a perfusão encefálica adequada (Frühauf *et al.*, 2011).

A perda de autorregulação pode ser explicada pela presença de vasodilatação de arteríolas cerebrais como descrito anteriormente, mas o mecanismo fisiopatológico do prejuízo da autorregulação do FSE na IHF permanece desconhecido na literatura. Acredita-se que poderia ser causado por substâncias tóxicas liberadas a partir do fígado necrótico (Larsen *et al.*, 1994, 1995, 1999). A perda da AR do FSE em pacientes com IHF é de importância fisiopatológica no desenvolvimento da EH e tumefação encefálica, assim como se deve presumir que a AR do FSE seja restabelecida logo após a recuperação da função hepática. Recentemente, pesquisas relataram que há menor fluxo de sangue nas regiões frontais e gânglios basais de doentes com IHF em comparação com outras áreas encefálicas (Strauss *et al.*, 1997).

Larsen *et al.* (1995) demonstraram, claramente, que a autorregulação do FSE está comprometida em doentes com IHF. Neste estudo, analisaram, de forma estacionária, a AR, ou seja, sem considerar a variável tempo. Mais recentemente, Zheng *et al.* (2012) realizaram a monitoração contínua da AR do FSE em pacientes submetidos ao transplante hepático e demonstraram que a AR está prejudicada mesmo na ausência de IHF, sendo reestabelecida após recuperação da função hepática, portanto, nos pacientes com risco de complicações neurológicas, pode-se permitir uma intervenção, que inclui o manejo pressórico adequado nesta fase.

4. MÉTODOS

4. Métodos

4.1 Casuística

Foram avaliados 30 doentes com provável diagnóstico de IHF internados na Unidade de Terapia Intensiva do Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Destes, 25 doentes preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados ao estudo.

4.2 Característica da amostra

A amostra selecionada nesta pesquisa foi composta por 25 pacientes com insuficiência hepática fulminante com indicação ao transplante hepático, sendo seis (24,0%) homens e 19 (76,0%) mulheres. A idade média destes 25 pacientes foi de 33,8 anos, variando de 14 a 56 anos, com desvio padrão de 13,1 anos (Tabela 5).

A maioria dos pacientes apresentou etiologia desconhecida para a insuficiência hepática fulminante: 19 (76,0%). Os demais pacientes apresentaram como etiologia: doença de Wilson (dois pacientes), chá do Santo Daime (um paciente), fenitoína (um paciente), propiltiouracil (um paciente), e rifampicina e isoniazida (um paciente).

Dos 17 pacientes que realizaram TC de crânio, 11 (44,0%) apresentaram-se dentro da normalidade e seis (24,0%) tinham tumefação encefálica. Oito (32,0%) pacientes não realizaram este exame.

Antes do transplante, dois (8,0%) pacientes tinham grau I de encefalopatia, outros dois (8,0%) pacientes tinham grau II, 14 (56,0%) pacientes tinham grau III e sete (28,0%) tinham grau IV. Após o transplante, o grau da encefalopatia pôde ser avaliado em nove pacientes, sendo seis (66,7%) com grau I e três (33,3%) com grau II.

Foram 17 (64,0%) pacientes a óbito, sendo 12 pacientes por choque séptico isoladamente, três pacientes por choque hemorrágico e refratário, um paciente por choque misto, e um paciente por choque hipovolêmico e séptico.

4.3 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, unicêntrico e prospectivo (coorte) constituído de três etapas (Figura 2). Na primeira etapa, foram coletados dados demográficos e dados clínicos (grau de encefalopatia). O estudo teve por base o diagnóstico de IHF e o manejo intensivo dos doentes selecionados de acordo com normas internacionais de terapia intensiva (Lee *et al.*, 2011).

Na segunda etapa, foram selecionados os pacientes com diagnóstico confirmado de IHF. Dos 30 pacientes iniciais, cinco foram excluídos por óbito no pré-transplante hepático ou por não preencherem os critérios de IHF.

Na terceira etapa, todos os 25 pacientes do estudo foram submetidos à realização do ultrassom DTC para análise hemodinâmica da velocidade de fluxo nas artérias intracranianas. Esta etapa foi composta por dois avaliadores, um responsável pela execução do exame de DTC, e o outro responsável pelo registro dos parâmetros sistêmicos e hemodinâmicos em planilha (Anexo A). Os 25 casos confirmados de IHF tiveram indicação de transplante (Tx) hepático e foram monitorizados no pré-transplante e no pós-operatório (PO) hepático (aqueles que foram submetidos ao transplante), com desfecho primário para saber em quanto tempo há recuperação da autorregulação encefálica, e se o desfecho secundário foi o óbito ou a alta hospitalar dos pacientes.

Tabela 5 – Distribuição das características gerais dos pacientes com insuficiência hepática fulminante.

Gênero	Masculino	6	24,0%
	Feminino	19	76,0%
	Total	25	100,0%
Idade (anos)	N	25	
	Média	33,8	
	Mediana	33,0	
	mínimo-máximo	14-56	
	desvio padrão	13,1	
Etiologia	Desconhecida	19	76,0%
	Fenitoína	1	4,0%
	Chá santo daime	1	4,0%
	Doença de Wilson	2	8,0%
	Propiltiouracil	1	4,0%
	rifampicina e isoniazida	1	4,0%
	Total	25	100,0%
Tomografia do crânio	Normal	11	44,0%
	Tumefação encefálica	6	24,0%
	Não realizou	8	32,0%
	Total	25	100,0%
Grau de encefalopatia pré-transplante	Grau I	2	8,0%
	Grau II	2	8,0%
	Grau III	14	56,0%
	Grau IV	7	28,0%
	Total	25	100,0%
Grau de encefalopatia pós-transplante	Grau I	6	66,7%
	Grau II	3	33,3%
	Total	9	100,0%
Óbito	Sim	16	64,0%
	Não	9	36,0%
	Total	25	100,0%
Causa do óbito	Choque séptico	12	70,6%
	Choque hemorrágico e refratário	3	17,6%
	Choque misto	1	5,9%
	Choque hipovolêmico e séptico	1	5,9%
	Total	17	100,0%

Fonte: Prontuário do HC-FMUSP.

Figura 2. Fluxograma mostrando o esquema geral do estudo.

Demais dados demográficos, como tempo cirúrgico / anestésico e balanço hídrico no intraoperatório, estão descritos nos anexos B e E.

4.3.1 Critérios de inclusão

- Pacientes em qualquer faixa etária;
- Sexo feminino ou masculino;
- Paciente: satisfaz os critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais para insuficiência hepática fulminante pela Associação Americana de Estudo das Doenças do Fígado (AASLD) submetidos ou não ao transplante hepático (Lee *et al.*, 2011);
- Respectivos responsáveis apresentassem condições cognitivas para entender o termo de consentimento e as explicações fornecidas pelo grupo de pesquisadores.

4.3.2 Critérios de exclusão

- Pacientes em condições clínicas inviáveis para realização do exame de ultrassom DTC.
- Doença hepática preexistente;
- Não preencham os critérios clínicos e laboratoriais para IHF.

4.4 Coleta de dados

4.4.1 Variáveis intracranianas

- Os parâmetros da hemodinâmica encefálica avaliados pelo DTC foram: velocidades do fluxo sanguíneo (sistólica, diastólica e média), o índice de pulsatilidade (IP) e o índice de resistência (IR) da artéria cerebral média e artéria basilar foram

mensurados e registrados, utilizando-se equipamento de Doppler transcraniano de dois canais, com transdutores de 2 MHz (Companion da EME/Nicolet®).

4.4.2 Variáveis sistêmicas

- Frequência cardíaca;
- Pressão arterial média (PAM);
- Pressão parcial de CO₂ expirado (ETCO₂) e/ou pressão parcial de CO₂ arterial (PCO₂);
- Saturação arterial de oxigênio (SatO₂);
- Temperatura corporal;
- Taxa de hemoglobina e hematócrito.

4.5 Avaliação Clínica

A avaliação clínica dos pacientes baseou-se no exame neurológico que incluiu o grau de encefalopatia (grau I – IV) que foi avaliado e registrado, diariamente, durante o tempo da admissão ao completo desaparecimento da encefalopatia hepática durante o estudo hemodinâmico (Tabela 1).

4.6 Exame complementar

4.6.1 Ultrassom Doppler transcraniano

Todos os pacientes foram submetidos ao exame de ultrassom Doppler transcraniano realizado por um profissional especializado na execução deste exame complementar.

O exame de DTC obedeceu à técnica estabelecida por Aaslid *et al.* (1982). Os parâmetros hemodinâmicos (velocidades do fluxo sanguíneo cerebral nas artérias

cerebrais) O método de realização dos exames e os critérios técnicos adotados para identificar os sinais de ultrassom oriundos das artérias obedeceram à descrição de Hirsch (1995). Para a simplificação na demonstração dos resultados, foram expostos somente os valores obtidos nas artérias cerebrais médias e na artéria basilar, pela representatividade hemodinâmica de ambas. A artéria cerebral média (ACM) é responsável pela irrigação de grande parte dos hemisférios cerebrais, incluindo as áreas relacionadas a funções motoras, sensitivas e nervosas superiores, enquanto a artéria basilar (AB) seria responsável pela irrigação da circulação posterior; sendo também considerada a velocidade máxima de FSE, entre os hemisférios cerebrais, para melhor representação da circulação anterior.

Os valores das velocidades médias (VM) do fluxo sanguíneo em cada artéria avaliada, assim como os dos respectivos índices de pulsatilidade, foram automaticamente calculados e fornecidos pelo próprio aparelho de DTC, com base na média da área do espectro de velocidade de fluxo em função do tempo. Quando o sinal do ultrassom era inadequado, devido à janela óssea inadequada ou ao ruído de fundo, os cálculos realizados automaticamente pelo aparelho poderiam ser imprecisos; nestas condições, eles foram realizados manualmente com base nas seguintes fórmulas.

$$VM = \frac{(VPS - VDF) + VDF}{3}$$

$$IP = \frac{(VPS - VDF)}{VM}$$

4.7 Técnicas de mensuração

4.7.1 Pressão Arterial Média

Os valores da pressão arterial média (PAM) foram mensurados manualmente ou por cateterização da artéria radial.

4.7.2 Autorregulação encefálica

A avaliação da autorregulação encefálica foi baseada nos estudos de Tiecks *et al.* (1995), os quais propuseram o índice de autorregulação estática, que levaram em consideração os efeitos do aumento da PAM sobre a velocidade do fluxo sanguíneo encefálico. Para isso, promoveu-se aumento da PAM (em 20 mmHg a 30 mmHg) com infusão de noradrenalina na dose de 5 a 15 $\mu\text{g min}^{-1}$.

A autorregulação estática foi calculada pela variação percentual da resistência cerebrovascular (eRCV) em relação às modificações da PAM ao longo do período necessário para um aumento de seus valores basais.

Cálculo do índice de autorregulação encefálica estática (IARE_e):

$$\text{IARE} = \% \Delta \text{eRCV} / \% \Delta \text{PAM} \times 100$$

$$\% \Delta \text{eRCV} = (\text{eRCV}_2 - \text{eRCV}_1) / \text{eRCV}_1 \times 100$$

$$\% \Delta \text{PAM} = (\text{PAM}_2 - \text{PAM}_1) / \text{PAM}_1 \times 100.$$

Este índice expressa a mudança das resistências como uma percentagem da capacidade autorreguladora completa. O índice de autorregulação estática varia de zero (0%) a um (100%). Um valor de zero significa que a autorregulação está completamente ausente, enquanto um valor de um significa autorregulação intacta. Um valor normal é de $0,7 \pm 0,2$ [Aaslid (1989); Strebel *et al.* (1995); Panerai (1998)]. Nesta pesquisa, consideramos valores acima de 0,6 e 0,8 para recuperação da autorregulação encefálica. Em condições fisiológicas em humanos (autorregulação intacta), varia de 0,85 a 0,95 [Bouma e Muizelaar (1992); Matta e Stow (1996); Puppo *et al.* (2008)].

As estimativas da resistência cerebrovascular (eRCV) foram calculadas conforme a fórmula:

$$\text{eRCV} = \text{PAM} / \text{VFSE}$$

4.8 Aspectos éticos

O estudo obteve aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa Médica da Universidade de São Paulo (Parecer número 0750/10). Todos os responsáveis concordaram em participar do estudo assinando um termo de consentimento livre e esclarecido, e um termo de assentimento (anexo I). Todos os resultados dos exames foram liberados e com orientação adequada para o profissional da Unidade de Terapia Intensiva no momento do exame (anexo J).

4.9 Análise estatística

A análise estatística de todas as informações coletadas nesta pesquisa foi inicialmente feita de forma descritiva, por meio da média, da mediana, dos valores mínimo e máximo, do desvio padrão, das frequências absoluta e relativa (porcentagem); além de gráficos de perfis médios com erro padrão em cada momento de tempo (linhas).

As análises inferenciais empregadas com o intuito de confirmar ou refutar evidências encontradas na análise descritiva foram:

- Análise de Variância (ANOVA) em Blocos (Neter *et al.*, 1996) na comparação dos momentos pré-transplante, 1º PO, 2º PO e 3º PO com relação a:
 - IARE considerando a velocidade média entre as artérias cerebrais médias (direita, esquerda e máxima) e artéria basilar;

- Velocidade média da ACM (direita, esquerda e máxima) e AB em cm/s (Anexo C);
- Pressão parcial de CO₂ (gás carbônico) no sangue arterial (mmHg) e hemoglobina (mg/dL).
- Comparações de múltiplas variáveis de Bonferroni (Bussab e Morettin, 2006) e Spearman (Siegel, 2006) na correlação entre:
 - IARE da ACM e AB;
 - VM da ACM e AB em cm/s (ver anexo D).
- Correlação linear de Pearson (Bussab e Morettin, 2006) e Spearman (Siegel, 2006) na correlação entre (Anexo G e H):
 - Parâmetros hemodinâmicos, laboratoriais e IARE da ACM e AB;
 - Parâmetros hemodinâmicos, laboratoriais e VM da ACM e AB em cm/s.

Em todas as conclusões obtidas, por meio das análises inferenciais, foi utilizado o nível de significância α igual a 5%.

Os dados foram digitados em planilhas do Excel 2010 for Windows para o adequado armazenamento das informações. As análises estatísticas foram realizadas com o programa estatístico R versão 2.15.2.

5. RESULTADOS

5. Resultados

A Tabela 6 e os Gráficos de 1 a 4 trazem o comportamento do índice de autorregulação encefálica (IARE) estática considerando as velocidades médias entre as artérias cerebrais médias (direita, esquerda e máxima) e basilar. É importante dizer que a linha nos gráficos 1 a 4 representa o perfil médio com erro padrão do IARE segundo momento de tempo.

O IARE estática foi mensurado nos pacientes em quatro distintos momentos de tempo: pré-transplante, 1º dia após transplante (1º PO), 2º dia após transplante (2º PO) e 3º dia após transplante (3º PO). Vale lembrar que, no 1º PO, foram avaliados 17 pacientes, no 2º PO, foram avaliados 13 pacientes e, finalmente, no 3º PO, apenas 11 pacientes foram avaliados.

Gráfico 1 – Perfil médio com erro padrão do IARE considerando a velocidade média da artéria cerebral média à direita, segundo momento de tempo.

Tabela 6 – Medidas-resumo do IARE considerando a velocidade de fluxo sanguíneo entre as artérias cerebral média (direita, esquerda e máxima) e basilar, segundo momento de tempo.

	Artéria cerebral média			Artéria basilar
	Direita	Esquerda	Máxima	
Pré-transplante (n=25)				
média	41,8	42,5	44,8	36,7
mediana	33,3	40,5	40,5	31,0
mínimo-máximo	2,4-100,0	2,6-95,7	2,6-100,0	3,2-100,0
desvio padrão	25,8	25,7	25,4	26,1
1º PO (n=17)				
média	43,2	40,8	44,3	35,9
mediana	34,8	36,4	37,5	30,4
mínimo-máximo	10,0-96,2	8,6-94,7	10,3-96,2	5,0-84,6
desvio padrão	27,0	25,4	26,3	28,3
2º PO (n=13)				
média	53,4	50,7	54,0	47,4
mediana	45,5	42,9	45,5	33,3
mínimo-máximo	20,8-90,9	12,5-95,8	20,8-95,8	5,0-100,0
desvio padrão	26,2	29,5	27,1	31,4
3º PO (n=11)				
média	61,6	65,0	66,8	60,9
mediana	68,2	68,4	68,4	60,0
mínimo-máximo	21,7-100,0	22,7-100,0	25,0-100,0	8,7-100,0
desvio padrão	32,5	31,6	30,5	28,3
p	0,008 ^a	0,007 ^a	0,005 ^a	0,006 ^a

^aUtilizou-se a transformação matemática raiz quadrada para o adequado uso da ANOVA em Blocos.

Gráfico 2 – Perfil médio com erro padrão do IARE considerando a velocidade média da artéria cerebral média à esquerda, segundo momento de tempo.

Gráfico 3 – Perfil médio com erro padrão do IARE considerando a velocidade média da artéria cerebral média máxima, segundo momento de tempo.

Gráfico 4 – Perfil médio com erro padrão do IARE considerando a velocidade da artéria basilar, segundo momento de tempo.

Os resultados inferenciais revelaram que o IARE na ACM direita ($p=0,008$) e esquerda ($p=0,007$), além da máxima ($p=0,005$), e também da artéria basilar ($p=0,006$) não apresentou o mesmo comportamento ao longo dos momentos de tempo (ver detalhes na Tabela 6). De maneira resumida, temos que:

- IARE no 3º PO foi maior quando comparado ao pré-transplante para todas as artérias avaliadas;
- IARE no 3º PO foi maior quando comparado ao 1º PO para as artérias cerebrais médias (esquerda e máxima) e basilar.

É importante destacar a tendência de o IARE no 3º PO ser maior quando comparado ao 1º PO para a ACM à direita ($p=0,062$).

Tabela 7 – Resultados das comparações múltiplas variáveis pelo método de Bonferroni entre os momentos de tempo do IARE.

ACM direito		ACM esquerdo		ACM máxima		Basilar	
	P		P		p		P
pré = 1º PO	>0,999	pré = 1º PO	>0,999	pré = 1º PO	>0,999	pré = 1º PO	>0,999
pré = 2º PO	0,106	pré = 2º PO	0,474	pré = 2º PO	0,215	pré = 2º PO	0,308
pré < 3º PO	0,012	pré < 3º PO	0,009	pré < 3º PO	0,006	pré < 3º PO	0,011
1º PO = 2º PO	0,472	1º PO = 2º PO	0,774	1º PO = 2º PO	0,529	1º PO = 2º PO	0,427
1º PO = 3º PO	0,062	1º PO < 3º PO	0,017	1º PO < 3º PO	0,018	1º PO < 3º PO	0,017
2º PO = 3º PO	>0,999	2º PO = 3º PO	0,606	2º PO = 3º PO	0,873	2º PO = 3º PO	0,990

Ao analisar o IARE antes do transplante hepático, observam-se valores do índice maiores que 0,6: 4 % (1/25) para ACM e 12% (3/25) para AB. Com valores acima de 0,8, observaram-se achados semelhantes em ambas as artérias: 8% (2/25).

Ao se considerar outra abordagem após o transplante, os pacientes com valores de IARE (ACM e artéria basilar) maiores que 60% são considerados normais após o 1º PO. Notou-se que, dos 17 pacientes avaliáveis, destes 12 foram classificados como normais, considerando ambas as artérias: média e basilar (ver Tabela 8).

Alterando-se este critério em que pacientes com valores do IARE (artérias cerebrais médias e basilar) maiores que 80% são considerados normais após o 1º PO,

notamos que, dos mesmos 17 pacientes avaliáveis, destes 11 foram classificados como normais, considerando a artéria média; e apenas sete pacientes foram classificados como normais, considerando a artéria basilar.

Conforme mostra a Tabela 8, ao considerar o valor de 60%, notamos que, dos 12 pacientes que normalizaram o IARE para a artéria cerebral média, três (25,0%) pacientes conseguiram já no 1º PO, cinco (41,7%) conseguiram no 2º PO e quatro (33,3%) conseguiram no 3º PO. Considerando este mesmo critério para a artéria basilar, dos 12 pacientes que normalizaram o IARE, quatro (33,3%) pacientes conseguiram já no 1º PO, três (25,0%) conseguiram no 2º PO e cinco (41,7%) conseguiram no 3º PO.

Tabela 8 – Distribuição do tempo que os pacientes levaram para atingir a normalidade do IARE nas artérias cerebrais médias (máxima) e basilar.

Tempo até normalidade	IARE > 60%		IARE > 80%	
	ACM	Artéria basilar	ACM	Artéria basilar
1º PO	3 (25,0%)	4 (33,3%)	3 (27,2%)	2 (28,6%)
2º PO	5 (41,7%)	3 (25,0%)	4 (36,4%)	3 (42,8%)
3º PO	4 (33,3%)	5 (41,7%)	4 (36,4%)	2 (28,6%)
Total	12 (100,0%)	12 (100,0%)	11 (100,0%)	7 (100,0%)

A Tabela 9 e os Gráficos 5 e 6 trazem o comportamento dos níveis da pressão parcial de CO₂ (gás carbônico) no sangue arterial (mmHg), assim como também os níveis de hemoglobina (mg/dL). É importante dizer que as linhas nos Gráficos 9 e 10 representam o perfil médio ao longo dos momentos de tempo.

Estas informações foram mensuradas nos pacientes em quatro distintos momentos de tempo: pré-transplante, 1º dia após transplante (1º PO), 2º dia após transplante (2º PO) e 3º dia após transplante (3º PO). Vale lembrar que, no 1º PO, foram avaliados 17 pacientes, no 2º PO, foram avaliados 13 pacientes e, finalmente, no 3º PO, apenas 11 pacientes foram avaliados.

Tabela 9 – Medidas-resumo dos níveis da pressão parcial de CO₂ (gás carbônico) no sangue arterial (mmHg) e hemoglobina (mg/dL), segundo momento de tempo.

		Pressão parcial de CO ₂ (mmHg)	Hemoglobina (mg /dL)
Pré-transplante (n=25)	Média	36,3	10,1
	Mediana	34,9	10,1
	mínimo-máximo	24,1-57,0	6,0-15,6
	desvio padrão	8,8	2,4
1º PO (n=17)	Média	39,6	9,4
	Mediana	38,3	9,2
	mínimo-máximo	27,3-64,9	6,0-13,6
	desvio padrão	8,8	2,0
2º PO (n=13)	Média	40,4	10,1
	Mediana	37,1	10,2
	mínimo-máximo	33,3-64,0	6,8-13,6
	desvio padrão	8,1	1,8
3º PO (n=11)	Média	38,2	9,0
	Mediana	37,9	8,7
	mínimo-máximo	32,0-46,0	5,7-11,3
	desvio padrão	4,2	1,8
P		0,100 ^a	0,093 ^b

^aFriedman, ^bANOVA em Blocos.

Os resultados inferenciais não evidenciaram diferença estatisticamente significativa dos níveis da pressão parcial de CO₂ (gás carbônico) no sangue arterial (p=0,100) e hemoglobina (p=0,093) ao longo dos momentos de tempo.

Gráfico 5 – Perfil médio com erro padrão dos níveis da pressão parcial de CO₂ (gás carbônico) no sangue arterial (mmHg), segundo momento de tempo.

Gráfico 6 – Perfil médio com erro padrão dos níveis de hemoglobina (mg/dL), segundo momento de tempo.

6. DISCUSSÃO

6. Discussão

A AR do FSE está comprometida na IHF (Larsen *et al.*, 1994, 1995, 1999) e parece preceder o desenvolvimento da elevação da PIC (Larsen *et al.*, 1996; Strauss *et al.*, 1997). Teoricamente, o prejuízo da ARE durante a IHF pode ser causado por substâncias que são liberadas do fígado necrótico e que representam a perda do tecido hepático, ou acúmulo de substâncias tóxicas no sangue, como, por exemplo, amônia e glutamina.

A década de 90 foi marcada por inúmeros trabalhos relacionados à autorregulação encefálica, destacando-se a análise pelo DTC de forma estacionária e dinâmica (Aaslid *et al.*, 1989; Tiecks *et al.*, 1995). Neste mesmo período, as pesquisas em relação ao comprometimento da autorregulação encefálica em doentes com IHF foram também descritas (Larsen *et al.*, 1996; Strauss *et al.*, 1997).

6.1 Comportamento da Autorregulação Encefálica

Em nossa pesquisa, ao se avaliar o IARE estática e ao se considerar a velocidade média de fluxo sanguíneo na ACM e AB, em quatro momentos distintos de tempo, observou-se diferença estatística na ACM e AB. O IARE no 3º PO foi maior quando comparado ao pré-transplante para todas as artérias avaliadas.

Quando o IARE foi avaliado de forma categórica com valores de índices maiores que 0,6 ou 0,8 (ARE preservada) e menores (ARE comprometida), houve tendência a se reestabelecer a AR entre o 2º e 3º PO.

Ao se correlacionar o pré-transplante ao 3º PO do transplante hepático, houve diferença estatística em circulação anterior e posterior, ou seja, com 72 horas, houve

reestabelecimento da ARE nos indivíduos avaliados. Quando utilizamos os valores categóricos do IARE (0,6 e 0,8), observamos que os valores acima de 0,6 foram obtidos em 48 horas na ACM e 72 horas na AB após o transplante hepático. Ao considerar o $IARE > 0,8$, se conseguiu 48 horas após transplante hepático tanto em ACM como em AB. Os achados estão de acordo com estudos anteriores que descrevem que a ARE pode ser reestabelecida, dentro de um curto período de tempo, tanto após transplante hepático (24-48 horas) como após regeneração espontânea do fígado (72-96 horas) (Strauss *et al.*, 1997). Esta diferença de tempo poderia ser explicada por uma depuração mais rápida de substâncias tóxicas pelo enxerto do que pela regeneração hepática. Outra possibilidade seria que a ARE prejudicada é resultado da liberação de componentes tóxicos da falência hepática. De acordo com esta teoria, espera-se que a hepatectomia total possa restaurar a ARE rapidamente (Ejlersen *et al.*, 1994).

Dethloff *et al.* (2008) utilizaram quatro grupos de ratos para a avaliação da autorregulação encefálica por perda da massa do fígado, cada grupo representado com aspectos diferentes de insuficiência hepática aguda: intoxicação por galactosamina representada por necrose hepática, hepatectomia de 90% representada por redução na massa hepática, anastomose portocava representada por *shunting* de toxinas / sangue para dentro da circulação sistêmica, portanto, mimetizando *shunting* intra-hepático na insuficiência hepática aguda, fornecendo informações adicionais sobre os efeitos da hiperamonemia. O índice de AR do FSE em ambos os grupos (intoxicação por galactosamina + hepatectomia 90%) teve diferença significativa em relação ao grupo-controle. Contrariamente, a ARE estava intacta no grupo das anastomoses portocava, apesar do aumento da amônia, concentração elevada de glutamina, e elevação do FSE e PIC. Os autores concluíram que o prejuízo na ARE não é causado pela tumefação

encefálica / HIC, assim como as anastomoses portocava não prejudicam a ARE. No entanto, a necrose hepática maciça e a redução da massa hepática estão associadas com perda da ARE. Os achados desta pesquisa estão de acordo com a maioria das pesquisas que relaciona o prejuízo da ARE, principalmente, decorrente das substâncias tóxicas liberadas pelo fígado necrótico na IHF. No presente estudo foi observado que as VFSE apresentavam valores menores no pré-transplante em relação ao pós-operatório, assim como a ARE estava comprometida.

Este achado também foi obtido por Larsen *et al.* (1994), que descreveram o comprometimento da autorregulação em um modelo experimental de cinco ratos com insuficiência hepática induzida por tioacetamida. O mesmo grupo, em publicação posterior, (Larsen *et al.* 1995) demonstraram que a autorregulação encefálica estava ausente nos doentes com IHF e sugeriram que o fluxo sanguíneo encefálico poderia ser fixado dentro da faixa fisiológica normal pela manipulação da pressão arterial sanguínea, a fim de evitar a hipóxia e / ou hipertensão intracraniana induzida pela tumefação encefálica.

Estudos prévios demonstram que o valor do índice de ARE estática é considerado normal na faixa de $0,7 \pm 0,2$ (Aaslid, 1989; Strebel *et al.*, 1995; Panerai, 1998). Outros estudos consideram que, em condições fisiológicas em humanos (autorregulação intacta), varia de 0,85 a 0,95 [Boumaa e Muizelaar (1992); Matta e Stow (1996); Puppo *et al.* (2008)]. No presente estudo, valores acima de 0,6 e 0,8 foram considerados para integridade da ARE, dado interessante por não ter sido avaliado em estudos prévios de doentes com IHF.

Zheng *et al.* (2012) realizaram um estudo em que testaram a viabilidade de monitorar a ARE com DTC e NIRS em pacientes submetidos ao transplante hepático e

avaliaram as mudanças que podem ocorrer no perioperatório. Nesta pesquisa, foram avaliados nove pacientes consecutivos, submetidos ao transplante hepático, destes, a ARE estava prejudicada em um doente durante todas as fases da cirurgia, em dois pacientes, na fase não hepática e, em um, na fase de reperfusão. O prejuízo na ARE esteve associado a convulsões e acidente vascular encefálico no pós-operatório. Os resultados daquele estudo foram que a ARE está prejudicada em pacientes submetidos ao transplante hepático, mesmo na ausência de insuficiência hepática fulminante; diferentemente deste nosso estudo, em que foram avaliados apenas indivíduos com IHF.

Strauss *et al.* (1997), ao estudarem 10 doentes com IHF, utilizaram a variável hemodinâmica da velocidade de fluxo sanguíneo em ACM para avaliação da ARE, em que consideraram a elevação maior que 10% da VFS, após a infusão de norepinefrina, para se detectar o prejuízo da ARE. Demonstraram que a perfusão encefálica, determinada pela velocidade de fluxo sanguíneo na ACM, aumenta em resposta à elevação da PAM. Este efeito de elevação da PAM e VFS média possibilita a avaliação da curva de AR, conseqüentemente. Com base nestas variáveis, descreveram que a ARE está comprometida nestes doentes e que o seu reestabelecimento dependeu do tipo de tratamento proposto. Estudos prévios relatam que o comprometimento do FSE por falência hepática pode ser reversível e melhorar com o tratamento por plasmaférese (Larsen *et al.* 1995; 1996) ou transplante hepático (Sidi e Mahla, 1995). O índice de pulsatilidade maior que 1 pode indicar o momento para o transplante hepático em doentes com IHF. O padrão de hipoperfusão encefálica e o aumento do IP têm sido relatados nestes doentes antes do transplante hepático (Kawakami *et al.*, 2010).

A avaliação da perfusão encefálica pelo DTC que utiliza a VFSE na ACM e pela AVDO₂ foi descrita previamente com o estudo de sete doentes com diagnóstico de

IHF, que demonstrou aumento da VFS de 68 (30-134) a 108 (48-168) cm/s e AVDO₂ 46 (10-82) % após a elevação em 20 mmHg da PAM. Ambos foram correlacionados à pressão arterial média ($p < 0,001$). Naquele estudo, sugeriu-se que o FSE não está autorregulado em pacientes com IHF (Larsen *et al.*, 1995).

Aggarwal *et al.* (2005) descreveram o perfil fisiológico cerebral obtido de 26 pacientes dentro de seis dias do diagnóstico de IHF. A PIC foi continuamente mensurada por monitor de fibra óptica extradural. A avaliação do fluxo sanguíneo encefálico global foi obtida por técnicas de *clearance* de xenônio e a AVDO₂, esta última aferida por cateteres na veia jugular e artéria periférica para o seu cálculo, sendo extraída a taxa metabólica cerebral para oxigênio (CMRO₂). Naquela pesquisa utilizaram o critério de cinco fases para descrever o perfil hemodinâmico cerebral (fase 1 ($p\text{CO}_2 < 30$ mmHg) e 2 ($p\text{CO}_2 \geq 30$ mmHg) com $\text{PIC} \leq 25$; e fases 3 ($p\text{CO}_2 \geq 30$ mmHg), fase 4 ($p\text{CO}_2$ entre 10 a 29 mmHg) e fase 5 ($p\text{CO}_2 < 10$ mmHg) com $\text{PIC} > 25$ mmHg. Os autores utilizaram assim como o presente estudo o uso da variável resistência vascular cerebral obtidos pelos valores da PPE e FSE. Observaram que a RCV foi menor nas fases de aumento do FSE (fase 2 e 3) justificado pela vasodilatação cerebral, a PAM não modificou nas cinco fases, mas necessitou de droga vasoativa para manutenção de valores acima de 80 mmHg nas fases 3, 4 e 5, evidenciaram também que a PPE foi abaixo de 80 mmHg em todas as fases, e que foi progressivamente diminuindo da fase 1 a 4, e estava ausente na fase 5.

A diminuição da CMRO₂ na pesquisa descrita por Aggarwal *et al.* (2005) foi encontrada em todos os 16 de um total de 26 pacientes que foram avaliados ao longo dos 6 dias do diagnóstico de IHF. Não houve evidência de isquemia encefálica como indicativo de elevação da AVDO₂, ao invés disso, 65% dos doentes apresentaram

hiperemia. Oito doentes dos 26 foram submetidos ao transplante hepático ortotópico. Todos tiveram melhora neurológica, mesmo que seis tenha havido elevação da PIC, hipertensão intracraniana maligna, que foi precedida por hiperemia. Os resultados do respectivo estudo reforçam os achados da presente pesquisa em que se observou diminuição da VFSE no pré-transplante seguido de uma fase de hiperemia no pós-transplante (Anexo C), e que o manejo inadequado nestas fases favorece a evolução clínica desfavorável. No estudo de Aggarwal *et al.* (2005) a fase 5 representou os óbitos de nove pacientes que evoluíram para morte encefálica.

6.2 Comportamento da Autorregulação Encefálica entre Circulação Anterior e Posterior

Outro dado de importância da atual pesquisa foi que não houve diferença de reestabelecimento da autorregulação encefálica após o transplante hepático entre ACM e AB, nem relato de estudos prévios que descrevessem a avaliação da ARE em circulação posterior nesta população. Certas entidades clínicas, tais como a síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível e eclâmpsia, são condições que afetam, predominantemente, a substância branca na região parieto-occipital do encéfalo e sugerem que a circulação posterior possa ser mais vulnerável a mudanças na pressão de perfusão quando comparada com a circulação anterior. Pesquisas prévias que usaram o DTC demonstraram prejuízo da AR na artéria cerebral posterior (ACP) quando comparada à ACM (Haubrich *et al.*, 2005). Algumas teorias sugerem que o prejuízo da ARE possa ser causado por diferenças na inervação simpática da parede dos vasos (Edvinsson *et al.*, 1976). No entanto, não existem evidências diretas que liguem a extensão da inervação vascular simpática e a resposta autorregulatória da circulação

posterior. Como hipótese alternativa, pode ser que a AR seja diferente entre os territórios da ACP e ACM porque são operados por estados metabólicos diferentes.

Estudos anteriores mostraram que os leitos vasculares dilatados têm a AR atenuada quando se compara com os leitos vasculares sob constrição (Aaslid, 1987; Vafaee *et al.*, 1998). Isto ocorre porque a atividade neuronal está intimamente relacionada com o fluxo sanguíneo encefálico, um fenômeno denominado acoplamento neurovascular (Aaslid, 1987; Vafaee *et al.*, 1998). A influência do metabolismo neuronal ao FSE deve ser denominada de regulação metabólica ou acoplamento do fluxo-metabolismo (Lassen, 1959; Mackenzie *et al.*, 1976), sendo considerados os leitos vasculares mais dilatados quando estão metabolicamente ativos. Srivastava e Gottstein (1993) demonstraram que a queda do FSE está acoplada à redução no metabolismo encefálico, ou seja, o desacoplamento fluxo metabólico é também responsável pelo prejuízo da ARE nos doentes com IHF e pode ser diferente entre os territórios vasculares anterior e posterior encefálico.

Sorond *et al.* (2005) avaliaram pacientes idosos de olhos abertos, na transição da posição sentada para ortostática, houve declínio significativo na VFS da ACP quando comparado com a ACM. Nakagawa *et al.* (2009) avaliaram a VFS na ACP e ACM em conjunto com PAM continuamente e concluíram a importância do estado metabólico na função da ARE. A transferência de funções de ganho no território da ACP foi maior quando comparada ao território da ACM com os olhos abertos; esta diferença não ocorreu com os olhos fechados. No presente estudo, os pacientes que foram avaliados após o transplante hepático encontravam-se sedados e intubados na sua grande maioria, o que justifica o fato de não ter havido diferença entre os achados da ARE e da VFS entre ACM e AB. Em contrapartida, alguns indivíduos avaliados antes de serem

submetidos ao transplante hepático não apresentavam comprometimento da ARE. Ao se utilizar valores de índice acima de 0,6, detectou-se integridade da AR em 4% (1/25) na ACM e 12% (3/25) na AB. Com valores acima de 0,8, observaram-se achados semelhantes em ambas as artérias 8% (2/25) (ver Anexo E e F). Destes pacientes que apresentavam ARE preservada, a avaliação clínica demonstrava um grau I ou II de encefalopatia, o que talvez justifique o não comprometimento da AR no momento do exame de DTC. Outro achado interessante é que, com valores de índice acima de 0,6, 12% representavam a circulação posterior. Neste caso, os olhos abertos podem ser a resposta para esta diferença entre circulação anterior e posterior, como foi explicado previamente.

6.3 Comportamento da Pressão Parcial de Gás Carbônico e da Hemoglobina

Em condições fisiológicas, sabe-se que as flutuações da PCO_2 e hemoglobina, comumente avaliadas nos doentes com IHF, podem modificar a elasticidade dos vasos sanguíneos, e, por isso, comprometer a interpretação do ultrassom DTC, que leva a uma superestimação ou subestimação das alterações do FSE. Ambas variáveis podem influenciar nos resultados do IARE. No presente estudo, em conjunto com a avaliação da VFS, registraram-se os valores da hemoglobina e PCO_2 . Estas informações foram mensuradas nos pacientes em quatro distintos momentos de tempo: pré-transplante, 1º dia após transplante (1º PO), 2º dia após transplante (2º PO) e 3º dia após transplante (3º PO). Vale lembrar que, no 1º PO, foram avaliados 17 pacientes, no 2º PO, foram avaliados 13 pacientes e, finalmente, no 3º PO, apenas 11 pacientes foram avaliados. Os resultados inferenciais não demonstraram diferença estatisticamente significativa dos níveis da pressão parcial de CO_2 (gás carbônico) no sangue arterial ($p=0,100$) e

hemoglobina ($p=0,093$) ao longo dos momentos de tempo. Este achado mostra que não houve interferência destas variáveis nos resultados da ARE durante o período de avaliação. Macías-Rodriguez *et al.* (2014) realizaram um estudo interessante, que utilizou o DTC, para avaliar indivíduos com cirrose hepática e EH, cirrose hepática sem EH e indivíduos-controle. Os autores avaliaram a reatividade microcirculatória ao CO_2 pelo teste da apneia (“Breath Holding Test”) e a integridade estrutural cerebrovascular pelo índice de pulsatilidade. Os resultados foram de aumento do IP em doentes cirróticos descompensados quando comparados com cirróticos compensados e indivíduos-controle. Os indivíduos com cirrose e EH mostraram IP mais elevado e menor índice ao teste da apneia [1,05 (1,00-1,16) e 0,89 (0,59-1,15)], respectivamente, quando comparados aos doentes sem EH [0,96 (0,83-1,13) e 1,00 (0,60-1,53)] ou indivíduos-controle [0,87 (0,78-0,96) e 1,28 (1,06-1,68)]. Este estudo demonstra que a hemodinâmica encefálica está alterada em indivíduos com cirrose hepática, principalmente em relação à gravidade da doença e presença da EH.

6.4 Limitações da pesquisa

Os pacientes avaliados neste estudo foram representados por uma amostra pequena, que pode provocar questionamentos quanto aos resultados desta pesquisa, mas, se levarmos em consideração as pesquisas anteriores, em ratos ou em seres humanos, o número foi bem menor em relação a esta pesquisa. Vale ressaltar que se trata de uma entidade clínica grave e que alguns indivíduos procedem de outros centros médicos antes de serem internados na unidade em que se realizou a pesquisa. A demora em realizar o transplante hepático, seja por falta do órgão seja por incompatibilidade, e as infecções são fatores que influenciam no desfecho de grande parte dos doentes que

foram avaliados nesta pesquisa, o que justifica o número menor de doentes ao final da avaliação. Neste estudo, a avaliação da ARE foi realizada de forma estática, que não utiliza a variável tempo como os métodos dinâmicos que avaliam a AR, o que tornaria o método mais sensível a detecção do comprometimento da ARE neste grupo de doentes. Outra limitação é a não avaliação da PIC de forma direta, que daria valores mais precisos da hemodinâmica quando comparados com os achados do DTC, porém isso se explica pela falta de PIC para inserção no momento da chegada ao Hospital, ou pelo risco maior de estes indivíduos desenvolverem coagulopatia e necessitarem de rVIIa para a realização deste procedimento.

6.5 Perspectivas

A funcionalidade da autorregulação encefálica é governada por múltiplos mecanismos de lesão secundária, que incluem: isquemia, hiperemia, hipertensão intracraniana e hipóxia. A ARE estática e a dinâmica referem-se à regulação da vasculatura encefálica para manter o FSE constante. Ambos os componentes são mutuamente correlacionados na maioria dos cenários clínicos.

O monitoramento contínuo é preferível a avaliações intermitentes, dada a variabilidade dos índices de autorregulação ao longo do tempo.

Futuras pesquisas nesta área devem se concentrar em medidas seletivas para identificar o comprometimento da ARE (drogas, suporte de pressão, ventilação, etc.), com estudos prospectivos sobre PPE, terapias otimizadas que orientem a PAM em doenças como a IHF e que levem em consideração a faixa etária, e viabilidade de metodologias não invasivas (ex.: baseado em NIRS, com DTC) para que se consiga a PAM ideal em patologias com repercussão neurológica, como a IHF, e que poderão

favorecer um melhor desfecho para aqueles indivíduos que serão submetidos ao transplante hepático ou que terão recuperação espontânea da função hepática.

7. CONCLUSÕES

7. Conclusões

- O transplante hepático associou-se com reestabelecimento da autorregulação encefálica dentro de 48 a 72 horas após a cirurgia.
- As circulações encefálicas anterior e posterior apresentaram capacidade de autorregulação do fluxo sanguíneo semelhantes antes e após o transplante hepático.

8. ANEXOS

Anexo A. Correlação dos valores das variáveis de acordo com o tempo de monitorização pelo DTC.

VARIÁVEIS	Valores basais				APÓS INFUSÃO			ANTES INFUSÃO		
Dose da droga vasoativa										
	ACMD	ACME	AB		ACMD	ACME	AB	ACMD	ACME	AB
PAS										
PAD										
PAM										
FC										
PIC										
TEMP										
ETCO2/PaCO2										
VFS ACMD (IP)	VS	VM	VD		VS	VM	VD	VS	VM	VD
VFS ACME (IP)										
VFS AB (IP)										

ACMD: artéria cerebral média direita; ACM E: artéria cerebral média esquerda; AB: artéria basilar; IP: índice de pulsatilidade; ETCO2: taxa de extração de gás carbônico; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VFS: velocidade de fluxo sanguíneo; VS: velocidade sistólica; VM: velocidade média; VD: velocidade diastólica.

Anexo B. Dados demográficos levando em consideração tempo cirúrgico / tempo anestésico, volume ascítico e balanço hídrico.

	Autoregulação	N	Média	Desvio Padrão	
Idade (anos)	<0,8	13	35,46	14,42	0,296
	>=0,8	4	27,25	7,04	
Tempo anestésico (minutos)	<0,8	13	600,85	141,09	0,779
	>=0,8	4	578,75	107,73	
Tempo cirúrgico (minutos)	<0,8	13	429,23	94,09	0,897
	>=0,8	4	436,25	90,13	
Volume ascítico drenado (ml)	<0,8	13	1108,08	1348,40	0,508
	>=0,8	4	1650,25	1577,62	
Balanço hídrico intraoperatório	<0,8	13	824,62	1424,05	0,824
	>=0,8	4	995,00	769,65	

Não houve diferença entre os dados pré-operatório (idade, tempo cirúrgico e anestésico, volume de líquido ascítico drenado e balanço hídrico intraoperatório) nos pacientes com LARE<0,8 no pós-operatório e aqueles com valor acima de 0,8 ($p>0,05$).

Anexo C. Medidas-resumo da velocidade média (direita, esquerda e máxima) e basilar, segundo momento de tempo.

	ACM			Artéria basilar
	Direito	Esquerda	Máxima	
Pré-transplante (n=25)				
média	63,1	63,2	66,2	38,3
mediana	60,0	61,0	61,0	36,0
mínimo-máximo	16-111	19-105	19-111	14-72
desvio padrão	23,5	22,2	22,2	14,6
1º PO (n=17)				
média	79,9	81,6	84,4	53,6
mediana	71,0	70,0	72,0	50,0
mínimo-máximo	28-135	27-139	28-139	13-106
desvio padrão	35,1	37,2	37,2	26,2
2º PO (n=13)				
média	82,8	81,5	89,3	51,1
mediana	75,0	83,0	85,0	53,0
mínimo-máximo	44-151	44-120	44-151	20-88
desvio padrão	31,6	26,2	32,8	18,7
3º PO (n=11)				
média	81,5	80,9	84,8	42,1
mediana	82,0	81,0	88,0	40,0
mínimo-máximo	48-121	47-111	48-121	23-70
desvio padrão	24,9	21,4	24,2	13,2
p	0,008 ^a	0,015 ^a	0,018 ^b	0,076 ^b

^a Utilizou-se a transformação matemática logarítmica para o adequado uso da ANOVA em Blocos.

^b ANOVA em Blocos com os dados originais.

Anexo D. Resultados das comparações múltiplas variáveis pelo método de Bonferroni entre os momentos de tempo da velocidade média em artéria cerebral média.

VM direita		VM esquerda		VM máxima	
	p		P		P
pré = 1° PO	0,236	pré = 1° PO	0,219	pré = 1° PO	0,162
pré < 2° PO	0,025	pré = 2° PO	0,053	pré < 2° PO	0,037
pré < 3° PO	0,016	pré < 3° PO	0,029	pré = 3° PO	0,064
1° PO = 2° PO	>0,999	1° PO = 2° PO	>0,999	1° PO = 2° PO	>0,999
1° PO = 3° PO	>0,999	1° PO = 3° PO	>0,999	1° PO = 3° PO	>0,999
2° PO = 3° PO	>0,999	2° PO = 3° PO	>0,999	2° PO = 3° PO	>0,999

Anexo E. Dados demográficos em relação ao grau de encefalopatia antes do transplante e ao término da avaliação da AR.

PACIENTE	SEXO	IDADE	GRAU DE ENCEFALOPATIA	PRÉ-IX	GRAU DE ENCEFALOPATIA	FINAL
1	F	53		IV		
2	M	33		III		
3	F	20		III		
4	F	20		IV		
5	F	47		IV		
6	F	46		III		
7	F	30		III		I
8	F	39		IV		
9	F	29		IV		
10	M	41		III		
11	F	25		III		
12	F	14		I		
13	F	16		III		
14	F	49		III		
15	F	33		III		I
16	F	29		I		I
17	F	47		III		I
18	F	17		II		I
19	M	50		IV		
20	M	34		IV		
21	F	23		III		II
22	F	22		III		II
23	F	56		III		II
24	M	50		III		
25	M	22		II		I

F: feminino; M: masculino

Anexo F. IARE em cada momento de tempo.

PACIENTE	SEXO	IDADE	IARE pré-ix		IARE 1º PO-ix		IARE 2º PO-ix		IARE 3º PO-ix	
Nº		Anos	ACM	AB	ACM	AB	ACM	AB	ACM	AB
1	F	53	43,48%	43,48%	34,48%	13,79%	20,83%	33,33%	40,90%	54,54%
2	M	33	44,73%	27,02%						
3	F	20	27,02%	3,22%						
4	F	20	45,45%	40,91%	31,82%	43,48%	95,83%	86,96%		
5	F	47	25,93%	15,38%	33,33%	47,83%	28,57%	22,22%	92,31%	60,00%
6	F	46	54,54%	64,00%						
7	F	30	27,78%	5,56%	86,96%	73,08%				
8	F	39	26,31%	48,27%	28,00%	70,83%	82,60%	75,00%	55,00%	47,61%
9	F	29	32,26%	14,70%	96,15%	81,81%				
10	M	41	40,54%	80,00%	20,83%	30,43%				
11	F	25	17,24%	6,45%	10,34%	14,28%	22,85%	28,00%	95,45%	81,81%
12	F	14	95,65%	72,00%						
13	F	16	17,65%	17,86%	26,47%	5,88%	30,00%	30,00%	36,36%	55,56%
14	F	49	44,44%	30,95%						
15	F	33	23,81%	15,79%	10,26%	11,54%	61,11%	100,00%	100,00%	100,00%
16	F	29	93,33%	100,00%						
17	F	47	15,79%	16,12%	18,18%	14,28%	36,84%	19,04%	93,75%	100,00%
18	F	17	78,57%	81,81%	95,45%	84,61%				
19	M	50	2,63%	45,83%	37,50%	8,70%	58,33%	5,00%	22,73%	23,81%
20	M	34	33,33%	51,28%						
21	F	23	51,85%	25,00%	47,37%	5,00%	90,63%	87,50%		
22	F	22	44,74%	38,24%	50,00%	44,00%	83,33%	55,00%	94,44%	65,00%
23	F	56	90,32%	32,43%	40,00%	10,34%	42,86%	56,52%	68,42%	72,73%
24	M	50	29,03%	17,24%						
25	M	22	70,59%	23,53%	54,55%	50,00%	42,11%	17,65%	27,27%	8,70%

Anexo G. Correlações (Pearson e Spearman) entre variáveis sistêmicas, índices de autorregulação encefálica e laboratoriais.

Tempo	Variáveis correlacionadas		Tipo de correlação
Pré	IARE _{ACM}	Bilirrubina	Crescente
Pré	IARE _{AB}	IR _{ACM}	Decrescente
Pré	IARE _{AB}	IP _{ACM}	Decrescente
1ºPO	IARE _{ACM}	PAM _{ACM}	Crescente
1ºPO	IARE _{ACM}	IR _{AB}	Decrescente
1ºPO	IARE _{ACM}	IP _{AB}	Decrescente
1ºPO	IARE _{ACM}	ALT	Decrescente
1ºPO	IARE _{ACM}	AST	Decrescente
1ºPO	IARE _{AB}	ETCO ₂	Decrescente
1ºPO	IARE _{AB}	ALT	Decrescente
1ºPO	IARE _{AB}	Fator V	Crescente
2ºPO	IARE _{AB}	Fator V	Crescente
3ºPO	IARE _{ACM}	TP	Crescente

As correlações significantes, em conclusão demonstram-se de acordo com o "tipo de correlação" significa dizer que o par de variáveis tem correlação crescente (quando uma cresce a outra também cresce) ou decrescente (quando uma cresce a outra decresce) entre variáveis sistêmicas, hemodinâmicas e laboratoriais.

Anexo H. Correlações (Pearson e Spearman) entre variáveis sistêmicas, velocidade média e laboratoriais.

Tempo	Variáveis correlacionadas		Tipo de correlação
Pré	VM _{ACM}	IR _{ACM}	Decrescente
Pré	VM _{ACM}	IP _{ACM}	Decrescente
Pré	VM _{ACM}	RCV _{ACM}	Decrescente
Pré	VM _{ACM}	RCV _{AB}	Decrescente
Pré	VM _{ACM}	Creatinina	Crescente
Pré	VM _{ACM}	Hb	Decrescente
Pré	VM _{AB}	RCV _{ACM}	Decrescente
Pré	VM _{AB}	RCV _{AB}	Decrescente
Pré	VM _{AB}	Lactato	Crescente
1ºPO	VM _{ACM}	FC _{ACM}	Crescente
1ºPO	VM _{ACM}	FC _{AB}	Crescente
1ºPO	VM _{ACM}	RCV _{ACM}	Decrescente
1ºPO	VM _{ACM}	RCV _{AB}	Decrescente
1ºPO	VM _{AB}	RCV _{ACM}	Decrescente
1ºPO	VM _{AB}	RCV _{AB}	Decrescente
1ºPO	VM _{AB}	AST	Crescente
2ºPO	VM _{ACM}	IR _{ACM}	Decrescente
2ºPO	VM _{ACM}	IP _{ACM}	Decrescente
2ºPO	VM _{ACM}	RCV _{ACM}	Decrescente
2ºPO	VM _{AB}	RCV _{AB}	Decrescente
2ºPO	VM _{AB}	PCO ₂	Decrescente
2ºPO	VM _{AB}	ALT	Decrescente
3ºPO	VM _{ACM}	RCV _{ACM}	Decrescente
3ºPO	VM _{AB}	PAM _{ACM}	Crescente
3ºPO	VM _{AB}	PAM _{AB}	Crescente
3ºPO	VM _{AB}	IR _{AB}	Decrescente
3ºPO	VM _{AB}	IP _{AB}	Decrescente
3ºPO	VM _{AB}	RCV _{AB}	Decrescente

Anexo I.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:

.....
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

APTO:

BAIRRO:

CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL**LEGAL**

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº

APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD
(.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Autorregulação encefálica na insuficiência hepática fulminante.

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira

CARGO/FUNÇÃO: INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HC-FMUSP: Departamento de Neurologia

Prof. Dr. Edson Bor-Seng-Shu

CARGO/FUNÇÃO: INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N°

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Neurologia

3. PESQUISADOR EXECUTANTE:

Fernando Mendes Paschoal Jr.

CARGO/FUNÇÃO: Médico especializando da Neurosonologia INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N° 126853

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Neurologia

4. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

5. DURAÇÃO DA PESQUISA : dois anos (2)

Este estudo se propõe a avaliar a hemodinâmica e autorregulação encefálica em pacientes com diagnóstico de insuficiência hepática fulminante antes e após a realização de transplante hepático. A insuficiência hepática fulminante consiste em um quadro de falência da função hepática (fígado) de maneira súbita levando o paciente a um quadro grave com a necessidade da realização de transplante hepático para sobrevivência do paciente.

A maioria dos doentes evolui para o estado de coma (encefalopatia hepática), ou seja, estado em que o paciente fica sem resposta ao ambiente, além de apresentar instabilidade da circulação sanguínea, inchaço cerebral e aumento da pressão dentro do cérebro.

Durante a internação será realizado um exame denominado de Doppler transcraniano, o qual se trata de um método que utiliza ultrassom para visualizar como está a circulação cerebral na vigência do quadro hepático. Este método também contribuirá para a condução do tratamento clínico instituído.

O exame consiste na colocação de uma sonda no crânio do paciente externamente, portanto, método não invasivo e isento de riscos, podendo eventualmente causar um desconforto mínimo, como qualquer método em que há manipulação do doente. Tem como benefícios e vantagens uma avaliação da circulação cerebral, promovendo assim, uma intervenção precoce no manejo clínico do doente.

Você terá direito a sair em qualquer etapa do estudo, terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Dr. Fernando Mendes Paschoal Júnior** que pode ser encontrado no endereço: AV. Dr. Enéas de Carvalho. 5º andar do HC-FMUSP, Departamento de Neurologia; Sala do Doppler transcraniano; nº 5139. Telefone: 30696000; RAMAL: 7224. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Você terá direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Como não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas, também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador utilizará os dados coletados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação da hemodinâmica e autorregulação encefálica na insuficiência hepática fulminante”.

Eu discuti com o Dr. Fernando Mendes Paschoal Júnior sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de

confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha _____ Data ____/____/____

Para os casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

Anexo J. **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08/12/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0750/10**, intitulado: "**AValiação DA HEMODINÂMICA E AUTOREGULAÇÃO ENCEFÁLICA NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA FULMINANTE**" apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof.Dr. Manoel Jacobsen Teixeira / Dr. Edson Bor-Seng-Shu**

Pesquisador (a) Executante: **Fernando Mendes Paschoal Júnior**

CAPPesq, 13 de Dezembro de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

9. REFERÊNCIAS

9. Referências

Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke* 1987;18:771-5.

Aaslid R. Cerebral autoregulation and vasomotor reactivity. *Front Neurol Neurosci* 2006;21:216-28.

Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989;20:45-52.

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-74.

Abdo A, Lopez O, Fernandez A, *et al.* Transcranial Doppler sonography in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 2003;35:1859-60.

Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TL, *et al.* Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology* 1996;23:1448-55.

Aggarwal S, Kramer D, Yonas H, *et al.* Cerebral hemodynamic and metabolic changes in fulminant hepatic failure: a retrospective study. *Hepatology* 1994;19:80-7.

Aggarwal S, Obrist W, Yonas H, *et al.* Cerebral hemodynamic and metabolic profiles in fulminant hepatic failure: relationship to outcome. *Liver Transpl* 2005;11:1353-60.

Aitken PG, Borgdorff AJ, Juta AJ, Kiehart DP, Somjen GG, Wadman WJ. Volume changes induced by osmotic stress in freshly isolated rat hippocampal neurons. *Pflugers Arch* 1998;436:991-8.

Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:991-1001.

Bellander BM, Cantais E, Enblad P, *et al.* Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. *Intensive Care Med* 2004;30:2166-9.

Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190-201.

Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.

Birch AA, Dirnhuber MJ, Hartley-Davies R, Iannotti F, Neil-Dwyer G. Assessment of autoregulation by means of periodic changes in blood pressure. *Stroke* 1995;26:834-7.

Blei AT. The pathophysiology of brain edema in acute liver failure. *Neurochem Int* 2005;47:71-7.

Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993;341:157-8.

Bor-Seng-Shu E. Modificações da hemodinâmica cerebral avaliadas pelo Doppler transcraniano em doentes com tumefação encefálica pós-traumática submetida à craniectomia descompressiva [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2004.

Bor-Seng-Shu E, Figueiredo EG, Fonoff ET, Fujimoto Y, Panerai RB, Teixeira MJ. Decompressive craniectomy and head injury: brain morphometry, ICP, cerebral hemodynamics, cerebral microvascular reactivity, and neurochemistry. *Neurosurg Rev* 2013;36:361-70.

Bouma GJ, Muizelaar JP. Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Neurotrauma* 1992;9 Suppl 1:S333-48.

Brown FD, Crockard HA, Johns LM, Mullan S. The effects of sodium nitroprusside and trimethaphan camsylate on cerebral blood flow in rhesus monkeys. *Neurosurgery* 1978;2:31-4.

Bussab W, Morettin P. Estatística Básica. São Paulo: Saraiva, 2006.

Butterworth RF. Hepatic encephalopathy and brain edema in acute hepatic failure: does glutamate play a role? *Hepatology* 1997;25:1032-4.

Butterworth RF. Molecular neurobiology of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2003;23:251-8.

Catafau AM, Kulisevsky J, Bernal L, *et al.* Relationship between cerebral perfusion in frontal-limbic-basal ganglia circuits and neuropsychologic impairment in patients with subclinical hepatic encephalopathy. *J Nucl Med* 2000;41:405-10.

Clemmesen JO, Kondrup J, Ott P. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure. *Gastroenterology* 2000;118:1131-9.

Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999;29:648-53.

Cold GE. The relationship between cerebral metabolic rate of oxygen and cerebral blood flow in the acute phase of head injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:453-7.

Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, Levy LL. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72(4 Pt 1):573-83.

Cook DJ, Anderson RE, Michenfelder JD, *et al.* Cerebral blood flow during cardiac operations: comparison of Kety-Schmidt and xenon-133 clearance methods. *Ann Thorac Surg* 1995;59:614-20.

Cordoba J, Gottstein J, Blei AT. Glutamine, myo-inositol, and organic brain osmolytes after portocaval anastomosis in the rat: implications for ammonia-induced brain edema. *Hepatology* 1996;24:919-23.

Dahaba AA, Worm HC, Zhu SM, *et al.* Sensitivity and specificity of bispectral index for classification of overt hepatic encephalopathy: a multicentre, observer blinded, validation study. *Gut* 2008;57:77-83.

Davies MH, Mutimer D, Lowes J, Elias E, Neuberger J. Recovery despite impaired cerebral perfusion in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1994;343:1329-30.

De Lima Oliveira M, Kairalla AC, Fonoff ET, Martinez RC, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Cerebral microdialysis in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage: state of the art. *Neurocrit Care* 2014a;21:152-62.

De Lima Oliveira M, Paiva W, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Brain metabolic crisis in traumatic brain injury: what does it mean? *J Neurotrauma* 2014b;31:1750-1.

Dethloff TJ, Knudsen GM, Larsen FS. Cerebral blood flow autoregulation in experimental liver failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:916-26.

Detry O, De Roover A, Honore P, Meurisse M. Brain edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2006;12:7405-12.

Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, *et al.* Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl* 2007;13:814-21.

Dixit V, Chang TM. Brain edema and the blood brain barrier in galactosamine-induced fulminant hepatic failure rats. An animal model for evaluation of liver support systems. *ASAIO Trans* 1990;36:21-7.

Donovan JP, Shaw BW, JR., Langnas AN, Sorrell MF. Brain water and acute liver failure: the emerging role of intracranial pressure monitoring. *Hepatology* 1992;16:267-8.

Early CB, Dewey RC, Pieper HP, Hunt WE. Dynamic pressure-flow relationships of brain blood flow in the monkey. *J Neurosurg* 1974;41:590-6.

Edvinsson L, Owman C, Siesjö B. Physiological role of cerebrovascular sympathetic nerves in the autoregulation of cerebral blood flow. *Brain Res.* 1976 Dec 3;117(3):519-23.

Ejlertsen E, Larsen FS, Pott F, Gyrtrup HJ, Kirkegaard P, Secher NH. Hepatectomy corrects cerebral hyperperfusion in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1994;26:1794-5.

Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology* 2000;32:536-41.

Feldman Z, Robertson CS. Monitoring of cerebral hemodynamics with jugular bulb catheters. *Crit Care Clin* 1997;13:51-77.

Frühauf NR, Radunz S, Grabellus F, Laube T, Uerschels AK, Kaiser GM. Neuromonitoring in a porcine model of acute hepatic failure. *Lab Anim* 2011;45:174-8.

Geocadin RG, Razumovsky AY, Wityk RJ, Bhardwaj A, Ulatowski JA. Intracerebral hemorrhage and postpartum cerebral vasculopathy. *J Neurol Sci* 2002;205:29-34.

Gerriets T, Stolz E, König S, *et al.* Sonographic monitoring of midline shift in space-occupying stroke: an early outcome predictor. *Stroke* 2001;32:442-7.

Gove CD, Hughes RD, Ede RJ, Williams R. Regional cerebral edema and chloride space in galactosamine-induced liver failure in rats. *Hepatology* 1997;25:295-301.

Greenfield JC, JR., Rembert JC, Tindall GT. Transient changes in cerebral vascular resistance during the Valsalva maneuver in man. *Stroke* 1984;15:76-9.

Hallevy C, Ifergane G, Kordysh E, Herishanu Y. Spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. Criteria for short-term functional outcome prediction. *J Neurol* 2002;249:1704-9.

Hanid MA, Davies M, Mellon PJ, *et al.* Clinical monitoring of intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Gut* 1980;21:866-9.

Haubrich C, Wendt A, Diehl RR, Klotzsch C. Dynamic autoregulation testing in the posterior cerebral artery. *Stroke* 2004;35:848-52.

Häussinger D, Gorg B, Reinehr R, Schliess F. Protein tyrosine nitration in hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005;20:285-94.

Heistad D, Kontos H. Cerebral circulation. In: Shepherd J, Abboud F, eds. *Hand book of physiology*. Bethesda: America Physiological Society, 1983.

Hirsch R. A contribuição do Doppler transcraniano para investigação do acidente vascular cerebral isquêmico [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1995.

Hoofnagle JH, Carithers RL, JR., Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995;21:240-52.

Hwang S, Lee SG, Park JI, *et al.* Continuous peritransplant assessment of consciousness using bispectral index monitoring for patients with fulminant hepatic failure undergoing urgent liver transplantation. *Clin Transplant* 2010;24:91-7.

Jain S, Pendyala P, Varma S, Sharma N, Joshi K, Chawla Y. Effect of renal dysfunction in fulminant hepatic failure. *Trop Gastroenterol* 2000;21:118-20.

Jalan R, Olde Damink SW, Hayes PC, Deutz NE, Lee A. Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflammation, ammonia and cerebral blood flow. *J Hepatol* 2004;41:613-20.

Jayakumar AR, Liu M, Moriyama M, *et al.* Na-K-Cl Cotransporter-1 in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling. *J Biol Chem* 2008;283:33874-82.

Jobsis FF. Non-invasive, infra-red monitoring of cerebral O₂ sufficiency, bloodvolume, HbO₂-Hb shifts and bloodflow. *Acta Neurol Scand Suppl* 1977;64:452-3.

Johnston AJ, Gupta AK. Advanced monitoring in the neurology intensive care unit: microdialysis. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:121-7.

Jones EA, Skolnick P. Benzodiazepine receptor ligands and the syndrome of hepatic encephalopathy. *Prog Liver Dis* 1990;9:345-70.

Kallaras C, Anogianakis G, Apostolakis M, *et al.* Ultrastructural alterations of the rabbit sciatic nerve, spinal cord and cerebellum, following methionine sulfoximine administration. *Histol Histopathol* 1994;9:105-12.

Kawakami M, Koda M, Murawaki Y. Cerebral pulsatility index by transcranial Doppler sonography predicts the prognosis of patients with fulminant hepatic failure. *Clin Imaging* 2010;34:327-31.

Keller E, Nadler A, Alkadhi H, Kollias SS, Yonekawa Y, Niederer P. Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow and regional cerebral blood volume by near-infrared spectroscopy and indocyanine green dye dilution. *Neuroimage* 2003;20:828-39.

Kety SS, Schmidt CF. Measurement of cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in man. *Fed Proc* 1946;5:264.

Khandelwal N, James LP, Sanders C, Larson AM, Lee WM. Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure. *Hepatology* 2011;53:567-76.

Kim YK, Seo H, Yu J, Hwang GS. Noninvasive estimation of raised intracranial pressure using ocular ultrasonography in liver transplant recipients with acute liver failure -A report of two cases. Korean J Anesthesiol 2013;64:451-5.

Kogure K, Scheinberg P, Reinmuth OM, Fujishima M, Busto R. Mechanisms of cerebral vasodilatation in hypoxia. J Appl Physiol 1970;29:223-9.

Kudo M. Cerebral vascular resistance in hepatic insufficiency. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:845-7.

Kuschinsky W, Wahl M, Bosse O, Thurnau K. Perivascular potassium and pH as determinants of local pial arterial diameter in cats. A microapplication study. Circ Res 1972;31:240-7.

Lammertsma AA. PET/SPECT: functional imaging beyond flow. Vision Res 2001;41:1277-81.

Larsen FS. Cerebral circulation in liver failure: Ohm's law in force. Semin Liver Dis 1996;16:281-92.

Larsen FS, Ejlersen E, Strauss G, *et al.* Cerebrovascular metabolic autoregulation is impaired during liver transplantation. Transplantation 1999;68:1472-6.

Larsen FS, Gottstein J, Blei AT. Cerebral hyperemia and nitric oxide synthase in rats with ammonia-induced brain edema. *J Hepatol* 2001;34:548-54.

Larsen FS, Knudsen GM, Paulson OB, Vilstrup H. Cerebral blood flow autoregulation is absent in rats with thioacetamide induced hepatic failure. 1994;21:491-495.

Larsen FS, Olsen KS, Ejlersen E, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM. Cerebral blood flow autoregulation and transcranial Doppler sonography in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:730-6.

Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959;39:183-238.

Lassen NA. Autoregulation of Cerebral Blood Flow. *Circ Res* 1964;15:SUPPL:201-4.

Latchaw RE. Cerebral perfusion imaging in acute stroke. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:S29-46.

Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993;329:1862-72.

Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD Position Paper: The management of Acute Liver Failure Update 2011. Disponível em:
https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/alfenhanced.pdf.

Lee WM, Squires RH, JR., Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401-15.

Lewis SB, Myburgh JA, Reilly PL. Detection of cerebral venous desaturation by continuous jugular bulb oximetry following acute neurotrauma. *Anaesth Intensive Care* 1995;23:307-14.

Locarnini S, Mason WS. Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance. *J Hepatol* 2006;44:422-31.

Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr* 1979;94:118-21.

Macias-Rodriguez RU, Duarte-Rojo A, Cantu-Brito C, *et al.* Cerebral haemodynamics in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2015;35:344-52.

Mackenzie ET, Strandgaard S, Graham DI, Jones JV, Harper AM, Farrar JK. Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Circ Res* 1976;39:33-41.

Mas A, Rodes J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997;349:1081-5.

Matkowskyj KA, Marrero JA, Carroll RE, Danilkovich AV, Green RM, Benya RV. Azoxymethane-induced fulminant hepatic failure in C57BL/6J mice: characterization of a new animal model. *Am J Physiol* 1999;277:G455-62.

Matta BF, Stow PJ. Sepsis-induced vasoparalysis does not involve the cerebral vasculature: indirect evidence from autoregulation and carbon dioxide reactivity studies. *Br J Anaesth* 1996;76:790-4.

McCartney JT-L, KM; Gomez,CR. Handbook of transcranial Doppler. New York: Springer-Verlag, 1997.

McDowall DG. Drugs and cerebral autoregulation. *Eur J Clin Invest* 1982;12:377-8.

Melot C, Berre J, Moraine JJ, Kahn RJ. Estimation of cerebral blood flow at bedside by continuous jugular thermodilution. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:1263-70.

Meyer JS, Shimazu K, Fukuuchi Y, Ouchi T, Okamoto S, Koto A. Impaired neurogenic cerebrovascular control and dysautoregulation after stroke. *Stroke* 1973;4:169-86.

Mohsenin V. Assessment and management of cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure. *J Crit Care* 2013;28(5):783-91.

Moretti R, Pizzi B, Cassini F, Vivaldi N. Reliability of optic nerve ultrasound for the evaluation of patients with spontaneous intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009;11:406-10.

Munoz SJ, Ballas SK, Moritz MJ, *et al.* Perioperative management of fulminant and subfulminant hepatic failure with therapeutic plasmapheresis. *Transplant Proc* 1989;21:3535-6.

Nakagawa K, Serrador JM, Larose SL, Moslehi F, Lipsitz LA, Sorond FA. Autoregulation in the posterior circulation is altered by the metabolic state of the visual cortex. *Stroke* 2009;40:2062-7.

Naylor CD, O'rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;97:1033-42.

Neter J, Kutner M, Nachtsheim C, Wasserman W. *Applied linear statistical models.* Boston: Irvin, 1996.

Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke* 1994;25:793-7.

Nielsen HB, Tofteng F, Wang LP, Larsen FS. Cerebral oxygenation determined by near-infrared spectrophotometry in patients with fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 2003;38:188-92.

Nogueira RC. Autorregulação encefálica durante manobra de preensão manual avaliada pela técnica de autorregulação de médias móveis pelo Doppler transcraniano [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2012.

Nogueira RC, Bor-Seng-Shu E, Santos MR, *et al.* Dynamic cerebral autoregulation changes during sub-maximal handgrip maneuver. *PLoS One* 2013;8(8):e70821.

Norenberg MD, Jayakumar AR, Rama Rao KV. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:313-29.

Obrist WD, Thompson HK, JR., Wang HS, Wilkinson WE. Regional cerebral blood flow estimated by 133-xenon inhalation. *Stroke* 1975;6:245-56.

O'carroll RE, Hayes PC, Ebmeier KP, *et al.* Regional cerebral blood flow and cognitive function in patients with chronic liver disease. *Lancet* 1991;337:1250-3.

O'grady J. Modern management of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2007;11:291-303.

O'grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.

O'grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet 1993;342:273-5.

Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans--a review of measurement methods. Physiol Meas 1998;19:305-38.

Panerai RB. The critical closing pressure of the cerebral circulation. Med Eng Phys 2003;25:621-32.

Panerai RB. Cerebral autoregulation: from models to clinical applications. Cardiovasc Eng 2008;8:42-59.

Panerai RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. Clin Auton Res 2009;19:197-211.

Panerai RB, Dawson SL, Eames PJ, Potter JF. Cerebral blood flow velocity response to induced and spontaneous sudden changes in arterial blood pressure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;280:H2162-74.

Panerai RB, Dawson SL, Potter JF. Linear and nonlinear analysis of human dynamic cerebral autoregulation. Am J Physiol 1999;277:H1089-99.

Panerai RB, Kelsall AW, Rennie JM, Evans DH. Cerebral autoregulation dynamics in premature newborns. *Stroke* 1995;26:74-80.

Patton H, Misel M, Gish RG. Acute liver failure in adults: an evidence-based management protocol for clinicians. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012;8:161-212.

Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2:161-92.

Perazzo JC, Tallis S, Delfante A, *et al.* Hepatic encephalopathy: An approach to its multiple pathophysiological features. *World J Hepatol* 2012;4:50-65.

Pereira SP, Rowbotham D, Fitt S, Shearer MJ, Wendon J, Williams R. Pharmacokinetics and efficacy of oral versus intravenous mixed-micellar phylloquinone (vitamin K1) in severe acute liver disease. *J Hepatol* 2005;42:365-70.

Perez ES, Delgado-Mederos R, Rubiera M, *et al.* Transcranial duplex sonography for monitoring hyperacute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009;40:987-90.

Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-97.

Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:515-25.

Puppo C, Lopez L, Caragna E, Biestro A. One-minute dynamic cerebral autoregulation in severe head injury patients and its comparison with static autoregulation. A transcranial Doppler study. *Neurocrit Care* 2008;8:344-52.

Raghavan M, Marik PE. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care* 2006;4:179-89.

Rangel-Castilla L, Gasco J, Nauta HJ, Okonkwo DO, Robertson CS. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2008;25:E7.

Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, *et al.* Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:445-52.

Ringelstein E. A practical guide to transcranial Doppler sonography, 1989.

Robertson CS. Management of cerebral perfusion pressure after traumatic brain injury. *Anesthesiology* 2001;95:1513-7.

Robertson CS, Contant CF, Gokaslan ZL, Narayan RK, Grossman RG. Cerebral blood flow, arteriovenous oxygen difference, and outcome in head injured patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:594-603.

Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993;17:196-201.

Rolando N, Harvey F, Brahm J, *et al.* Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;11:49-53.

Rosenbloom AJ, Sipe DM, Weedn VW. Microdialysis of proteins: performance of the CMA/20 probe. *J Neurosci Methods* 2005;148:147-53.

Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR Imaging Findings in Hepatic Encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 2008; 29:1612–21.

Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Unterberg AW. Neuromonitoring: brain oxygenation and microdialysis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:517-23.

Schiodt FV, Balko J, Schilsky M, Harrison ME, Thornton A, Lee WM. Thrombopoietin in acute liver failure. *Hepatology* 2003;37:558-61.

Schlachetzki F, Herzberg M, Holscher T, *et al.* Transcranial ultrasound from diagnosis to early stroke treatment: part 2: prehospital neurosonography in patients with acute stroke: the Regensburg stroke mobile project. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:262-71.

Schondorf R, Benoit J, Wein T. Cerebrovascular and cardiovascular measurements during neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *Stroke* 1997;28:1564-8.

Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke* 2000;31:1672-8.

Shami VM, Caldwell SH, Hespenheide EE, Arseneau KO, Bickston SJ, Macik BG. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003;9:138-43.

Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:247-54.

Sidi A, Mahla ME. Noninvasive monitoring of cerebral perfusion by transcranial Doppler during fulminant hepatic failure and liver transplantation. *Anesth Analg*. 1995;80(1):194-200.

Siegel S. Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Smielewski P, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick P. Assessment of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery disease using near-infrared spectroscopy. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:263-5.

Soldatos T, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A. Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury. *Emerg Med J* 2009;26:630-4.

Sorond FA, Khavari R, Serrador JM, Lipsitz LA. Regional cerebral autoregulation during orthostatic stress: age-related differences. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1484-7.

Strauss E. Falência Hepática Aguda. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hepatologia 2012. Disponível em: http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/fasc_hepato_27_final.pdf.

Strauss G, Hansen BA, Kirkegaard P, Rasmussen A, Hjortrup A, Larsen FS. Liver function, cerebral blood flow autoregulation, and hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1997;25:837-9.

Strauss GI, Moller K, Larsen FS, Kondrup J, Knudsen GM. Cerebral glucose and oxygen metabolism in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2003;9:1244-52.

Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, *et al.* Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007;35:2498-508.

Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, *et al.* Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 2011;56:129-36.

Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1995;83:66-76.

Swain M, Butterworth RF, Blei AT. Ammonia and related amino acids in the pathogenesis of brain edema in acute ischemic liver failure in rats. *Hepatology* 1992;15:449-53.

Takahashi H, Koehler RC, Brusilow SW, Traystman RJ. Inhibition of brain glutamine accumulation prevents cerebral edema in hyperammonemic rats. *Am J Physiol* 1991;261:H825-9.

Tiecks FP, Douville C, Byrd S, Lam AM, Newell DW. Evaluation of impaired cerebral autoregulation by the Valsalva maneuver. *Stroke* 1996;27:1177-82.

Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke* 1995;26:1014-9.

Tofteng F, Jorgensen L, Hansen BA, Ott P, Kondrup J, Larsen FS. Cerebral microdialysis in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 2002a;36:1333-40.

Tofteng F, Larsen FS. Monitoring extracellular concentrations of lactate, glutamate, and glycerol by in vivo microdialysis in the brain during liver transplantation in acute liver failure. *Liver Transpl* 2002b;8:302-5.

Tolias CM, Reinert M, Seiler R, Gilman C, Scharf A, Bullock MR. Normobaric hyperoxia--induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe head injury: a prospective historical cohort-matched study. *J Neurosurg* 2004;101:435-44.

Torbey MT, Hauser TK, Bhardwaj A, *et al.* Effect of age on cerebral blood flow velocity and incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001;32:2005-11.

Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282-98.

Ungerstedt U, Rostami E. Microdialysis in neurointensive care. *Curr Pharm Des* 2004;10:2145-52.

Vafae MS, Marrett S, Meyer E, Evans AC, Gjedde A. Increased oxygen consumption in human visual cortex: response to visual stimulation. *Acta Neurol Scand* 1998;98:85-9.

Vaquero J, Chung C, Blei AT. Cerebral blood flow in acute liver failure: a finding in search of a mechanism. *Metab Brain Dis* 2004;19:177-94.

Vaquero J, Polson J, Chung C, *et al.* Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003;125:755-64.

Vivien B, Paqueron X, Le Cosquer P, Langeron O, Coriat P, Riou B. Detection of brain death onset using the bispectral index in severely comatose patients. *Intensive Care Med* 2002;28:419-25.

Voigt LP, Pastores SM, Raoof ND, Thaler HT, Halpern NA. Review of a large clinical series: intrahospital transport of critically ill patients: outcomes, timing, and patterns. *J Intensive Care Med* 2009;24:108-15.

Wang DW, Yin YM, Yao YM. Advances in the management of acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2013;19(41):7069-77.

Waydhas C. Intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care* 1999;3:R83-9.

Wendon JA, Harrison PM, Keays R, Williams R. Cerebral blood flow and metabolism in fulminant liver failure. *Hepatology* 1994;19:1407-13.

Willard-Mack CL, Koehler RC, Hirata T, *et al.* Inhibition of glutamine synthetase reduces ammonia-induced astrocyte swelling in rat. *Neuroscience* 1996;71:589-99.

Wilson TD, Serrador JM, Shoemaker JK. Head position modifies cerebrovascular response to orthostatic stress. *Brain Res* 2003;961:261-8.

Yang ST, Chang HH. Nitric oxide of neuronal origin mediates NMDA-induced cerebral hyperemia in rats. *Neuroreport* 1998;9:415-8.

Yonas H, Jungreis C. Xenon CT cerebral blood flow: past, present, and future. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:219-20.

Zheng Y, Villamayor AJ, Merritt W, *et al.* Continuous cerebral blood flow autoregulation monitoring in patients undergoing liver transplantation. *Neurocrit Care* 2010;17:77-84.