



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

PAULO SÉRGIO ARRUDA MASSINHA

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA PORTO-SISTÉMICA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR PEDRO FIGUEIREDO**

Dezembro/2010

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA PORTO-SISTÉMICA

ARTIGO DE REVISÃO

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Pólo III, Ciências da Saúde –
Azinhaga de Santa Comba, Celas – 3000-548 Coimbra – Portugal

Paulo Sérgio arruda Massinha

Tlm: +351 914718355

Email: massinha@iol.pt



The Doctor - Samuel Luke Fildes

"A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original."

By Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

A realização desta tese de mestrado, ainda que apresentada em nome individual, baseia-se na sinergia de muitos factores, para ela contribuindo a colaboração de um amplo conjunto de pessoas que, a título científico ou por incentivo pessoal, me ajudaram.

Agradecer é um processo potencialmente injusto, o autor incorre sempre no risco de inadvertidamente omitir alguém, para que tal não aconteça, fica aqui registado a minha gratidão a todos aqueles que, das mais diversas formas, me ajudaram ao longo de todo o percurso para a realização deste trabalho. No entanto houve pessoas de importância crucial em todo o processo, e aos quais serei eternamente grato.

Ao Professor Doutor Pedro Figueiredo, orientador desta tese, pelo seu apoio, competência e rigor, e pela disponibilidade e confiança depositada

Ao Professor Doutor Carlos Sofia, pela disponibilidade e simpatia que sempre revelou e que contribuíram para este trabalho.

Aos meus colegas de curso e amigos, pela amizade e companheirismo sempre presente.

À minha família, especialmente aos meus pais, meus irmãos e minha cunhada, pelo carinho, incentivo e paciência que têm para comigo, ajudando-me mais uma vez a concretizar mais uma etapa importante da minha vida.

ÍNDICE

Resumo	1
Abstract	2
Lista de abreviaturas.....	3
1-Encefalopatia Hepática	4
2-Fisiopatologia da Encefalopatia Hepática.....	6
2.1-Teoria da Amónia.....	7
2.2-Teoria do Manganésio	9
2.3-Teoria das alterações nos neurotransmissores.....	11
2.3.1-Glutamato.....	11
2.3.2-Serotonina.....	13
2.3.3-Benzodiazepinas endógenas.....	14
2.3.4-Sistema opióide.....	15
3-Epidemiologia e impacto económico da EH	15
4-Factores precipitantes.....	17
5-Clínica	19
6-Diagnóstico	20
6.1-Diagnóstico clínico.....	22
6.2-Diagnóstico bioquímico.....	23
6.3-Diagnóstico neuropsicológico.....	25
6.4-Diagnóstico neurofisiológico.....	27
6.5-Diagnóstico neuroimagiológico.....	29
7-Tratamento.....	31
7.1-Identificação e reversão dos factores precipitantes.....	31
7.2-Dieta.....	33

7.3-Dissacarídeos não absorvíveis.....	36
7.4-Terapia antibiótica.....	38
7.5-Ornitina-L-aspartato.....	40
7.6-Zinco.....	41
7.7-Outras terapias farmacológicas.....	41
7.8-Probióticos.....	43
7.9-Suporte artificial hepático.....	44
7.10-Transplante hepático.....	45
Conclusão	47
Bibliografia	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Metabolismo da amónia em paciente saudável e no cirrótico.....	8
Figura 2 - Representação esquemática do ciclo glutamato-glutamina no S.N.C.....	12
Figura 3 – Caracterização do grau da EH.....	22
Figura 4 - RM de um paciente com EH. Hiperintensidade do sinal T1 do globus pallidus.....	30

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - West Haven critérios for semi-quantitative grading of mental status.....	5
--	----------

RESUMO

A encefalopatia hepática é uma das principais complicações da doença hepática crónica e pode estar presente em 50 a 70% de todos os pacientes cirróticos, incluindo aqueles com alterações demonstráveis apenas por testes psicométricos, sendo uma complicação de grande relevância clínica. Na insuficiência hepática aguda, os doentes podem sucumbir a uma morte neurológica, com edema cerebral e hipertensão intracraniana.

A sobrevida em pacientes com doença hepática crónica depende da avaliação dos critérios da classificação de Child-Pugh que reconhece a importância prognóstica da encefalopatia hepática.

Esta complicação da doença hepática, aguda ou crónica, resulta da diminuição da actividade hepática com incapacidade marcada de eliminação de determinadas toxinas do organismo. Hoje sabe-se que os astrócitos, nomeadamente as células de Alzheimer tipo II, tem um papel importante na fisiopatologia da encefalopatia hepática.

A epidemiologia e a fisiopatologia da encefalopatia hepática permanecem ainda apenas parcialmente esclarecidas, tornando este tema fonte importante de estudos constantes.

O trabalho proposto tem como objectivo uma actualizada revisão bibliográfica, centrando-se nos últimos avanços científicos sobre esta alteração neuropsiquiátrica.

Com este trabalho, propõe-se estudar os diferentes métodos de diagnóstico, indicações das diferentes opções terapêuticas, comparando-as entre si, identificar o impacto económico e social da encefalopatia hepática, assim como perceber os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para esta grave alteração.

PALAVRAS CHAVE: Encefalopatia hepática ; Amónia; Doença hepática

ABSTRACT

Hepatic encephalopathy is one of the main complications of chronic liver disease and can occur in 50 to 70% of all cirrhotic patients, including those with alterations demonstrated only through psychometric tests, being a complication of great clinical relevance. In severe liver failure, patients can perish due to neurological death, with brain swelling and intracranial hypertension.

Chronic liver disease patients' survival time depends on the evaluation of Child-Pugh classification criteria that recognizes the prognostic importance of hepatic encephalopathy.

This liver disease complication, chronic or severe, is a result of the reduction of liver activity with marked incapacity to eliminate certain toxins from the organism. Today it is known that astrocytes, namely Alzheimer type II cells, have an important role in hepatic encephalopathy physiopathology.

The epidemiology and physiopathology of hepatic encephalopathy still remain partially clarified, becoming this subject an important source of constant studies.

The main goal of this study is to make an actualized bibliographical revision, grounded on the last scientific advances on this neuropsychiatric abnormality.

Through this work, one considers studying the different diagnostic methods, the different therapeutic option indications, by comparing them, identifying the economic and social impact of hepatic encephalopathy, as well as understanding the physiopathological mechanisms that contribute for this serious abnormality.

KEYWORDS: Hepatic encephalopathy; Ammonia; Hepatic disease,

LISTA DE ABREVIATURAS

EH- Encefalopatia hepática

BACII- Blood Ammonia Checker II

NCT- Number Connection Test

PHES- Psicometric Hepatic Encephalopathy Score

EEG- Electroencefalograma

TC- Tomografia Computadorizada

RM- Ressonância Magnética

PET- Tomografia por emissão de positrões

SPECT- Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

GABBA- Ácido gama-aminobutírico

NMDA- N-metil-D-aspartato

EAAT- Excitatory Amino Acid Transporters

EAAC- Excitatory Aminoacid Carrier

5-HIAA- ácido 5-hidroxi-indolacético

MAO-A- Monoamine oxidase A

SNC- Sistema Nervoso Central

TIPS- Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

ELADs- Extracorporeal Liver Assist Devices

MARS- Molecular adsorbent reticulating system

SPAD- Single Pass ALbumin Dialysis

1-ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A encefalopatia hepática (EH) é uma desordem grave e progressiva, com um abrangente espectro de anormalidades neuropsiquiátricas e alterações motoras que podem ir desde uma alteração mínima da cognição e função motora até coma e morte. É uma das principais complicações da doença hepática grave e/ou Shunt porto-sistémico do sangue proveniente do sistema gastrointestinal. (FERENCE et al., 2002)

Apesar de variados subgrupos terem sido identificados, as definições desta enfermidade têm sido alvo de grande discussão no mundo médico. Uma conferência realizada em Viena em 1998, desenvolveu uma classificação com o objectivo de estandardizar as diferentes subclasses de EH. De acordo com essa classificação, EH é catalogada e dividida em 3 tipos; A, B e C. O tipo A refere-se à EH associado com a Insuficiência Hepática aguda. O tipo B tem como principal etiologia a presença de um shunt porto-sistémico sem doença hepática intrínseca associada. O tipo C ocorre em pacientes com cirrose e hipertensão portal ou shunt porto-sistémico. Em complemento, tendo em conta a duração e as características da EH, esta foi classificada em episódica, persistente e em EH subclínica. A EH episódica é a forma mais comum de EH clínica apresentando-se com curtos períodos de alterações da consciência que podem ir de horas a dias, geralmente regredindo ao estado mental normal com o tratamento. Estes episódios de EH geralmente têm como precipitantes condições clínicas reversíveis relacionadas com complicações da doença hepática, como hemorragia gastrointestinal e infecção ou efeitos adversos da terapia, como por exemplo a desidratação e a hipocaliémia. EH recorrente é referida como uma forma de EH caracterizada pela ocorrência de 2 episódios de EH espontânea ou precipitada ocorrendo num ano. Na EH persistente, apesar de flutuações no estado de consciência, os pacientes não regressam à normalidade. (FERENCE et al., 2002)

Na clínica, é geralmente mais utilizada uma classificação mais simples e prática, classificação esta baseada nos “West Haven criteria for semi-quantitative grading of mental status”, abrangendo o nível de déficit da autonomia, alterações da consciência, função intelectual, comportamento e a dependência na terapia, (tabela 1), contudo é uma classificação sujeita a uma grande subjectividade e a viéses de observação. (Cash et al. 2010)

grau	Consciência	Cognição e Comportamento	Alterações Neurológicas
0	Normal	Normal	Exame normal
1	Alteração do sono	Redução na atenção; adição e subtracção prejudicada ; euforia, depressão ou irritabilidade	Tremor ou flapping leve
2	Letargia; desorientação ligeira	Desorientado; comportamento inadequado	Flapping evidente; fala arrastada; ataxia; reflexos hipoactivos
3	Sonolência; semi-estupor	Desorientação severa; comportamento bizarro	Rigidez muscular e clonus; hiperreflexia; nistagmo; Babinski positivo
4	Coma	Coma	Postura de descerebração; Pupilas dilatadas

Tabela 1- “West Haven criteria for semi-quantitative grading of mental status” (adaptado de: Munoz, 2008)

O termo EH subclínica refere-se a pacientes com cirrose sem alterações clinicamente evidentes, mas que em estudos neuropsicológicos são encontrados défices cognitivos. A EH subclínica tem um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes,

dado que afecta as suas aptidões sociais, produtividade no trabalho e nas actividades como a condução segura. (Dhiman et al., 2009)

2-FISIOPATOLOGIA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

O mecanismo exacto da EH no paciente com doença hepática crónica permanece ainda pouco compreendido. É muito provável que seja multifactorial, e as suas variáveis interdependentes.

Neuropatologicamente, a EH é caracterizada por alterações dos astrócitos em vez de neuronais. Estudos neuropatológicos de secções do cérebro de pacientes cirróticos que morreram em coma hepático, mostram a presença de alterações nos astrócitos conhecidas como Alzheimer tipo II astrocitose em que os astrócitos ficam edemaciados, com um núcleo pálido aumentado, um nucléolo proeminente e marginalização do padrão da cromatina. (Alan et al., 1999) (Shawcross et al., 2005)

Estudos utilizando técnicas não invasivas continuam a dar importantes pistas para a patogénese da EH. Por exemplo, estudos utilizando a PET, usando a 18F-fluorodeoxiglicose, revelam uma diminuição significativa da utilização de glicose no córtex cerebral com aumentos concomitantes no tálamo, núcleo caudado e cerebelo de pacientes cirróticos. A glicose cerebral está particularmente diminuída no girus cingulado destes mesmos pacientes, uma observação de grande interesse após o conhecimento de que lesões bilaterais desta estrutura resultavam em confusão desorientação e perda de memória. (Alan et al., 1999)

O fígado normal é o responsável pela metabolização e “clearance” de substâncias proteicas neurotóxicas de origem intestinal. Essas substâncias em consequência da redução da massa de hepatócitos funcionantes como ocorre na cirrose e /ou existência

de anastomoses porto sistémicas, circulam livremente, ultrapassando a barreira hematoencefálica causando alterações cerebrais. (Shawcross et al., 2005)

A amónia continua como o factor mais importante na patogénese da EH, e a maioria das terapias actuais baseiam-se na modulação da concentração desta toxina. Distúrbios na neurotransmissão devidos ao aumento do ácido gama-aminobutírico (GABA), aumentando a neuroinibição, redução do glutamato, reduzindo a neuroexcitação e aumento de benzodiazepinas e neuroesteroides, têm-se mostrado importantes na procura de explicar a fisiopatologia da EH. Contudo, há ainda um longo caminho a ser percorrido, antes de ser esclarecida toda a patogenia da EH. Hipóteses surgem e desaparecem sendo logo substituídas por outras (Shawcross et al., 2005).

Em seguida, irão ser abordadas algumas das teorias mais importantes na fisiopatologia da EH

2.1-TEORIA DA AMÓNIA

A hipótese mais popular para a fisiopatologia da EH é a teoria da amónia (Faint, 2006). Para melhor perceber essa hipótese, é necessário conhecer o papel da amónia no organismo, principalmente em relação ao fígado.

Um dos papéis do fígado é sintetizar ureia a partir de amónia e outras substâncias azotadas. (Gilham et al., 1997). A amónia por si só aumenta a partir da mucosa intestinal através da acção da glutaminase sobre a glutamina, pelo catabolismo de proteínas no lúmen intestinal, a partir da actividade de bactérias da flora intestinal e a partir da desaminação da glutamina nos rins. A amónia restante pode ser destoxificada por outros órgãos como o cérebro e os músculos, contudo, estes órgãos, não têm um ciclo da ureia e dependem apenas da formação de glutamina para destoxificar a amónia.

Infelizmente como este é um processo cíclico, a glutamina, criada a partir da amónia, é novamente convertida pela mucosa intestinal e rins em amónia. (fig.3) (Faint, 2006)

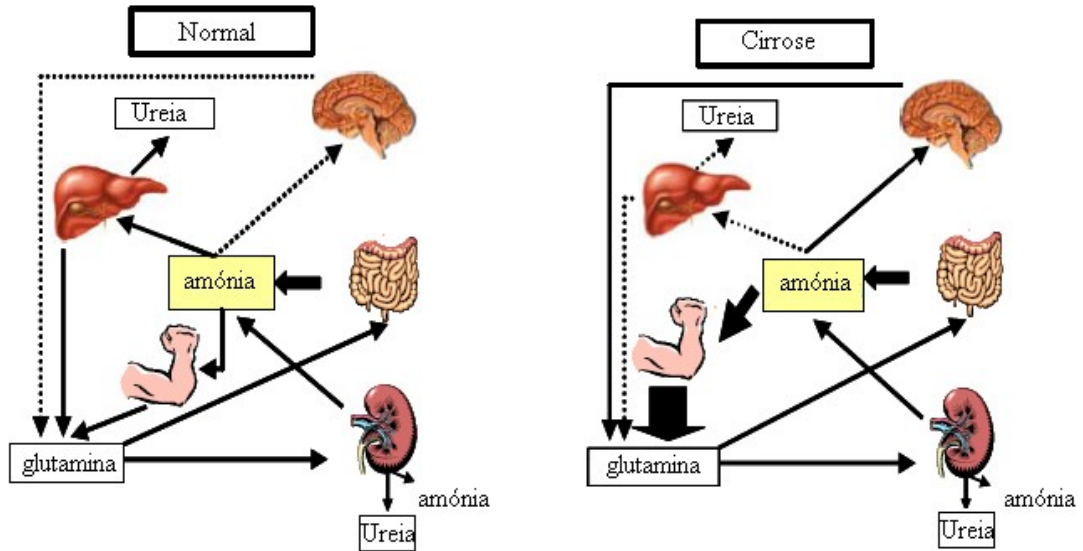


Fig.1-Metabolismo da amónia em paciente saudável e no cirrótico. (Adaptado de: Morgan et al., 2007)

A hipótese da amónia teoriza que na insuficiência hepática, o fígado já não é capaz de detoxificar a amónia resultando em hiperamonémia. (Faint, 2006)

Concentrações elevadas de amónia no cérebro, conseqüentemente levam a disfunção do SNC e encefalopatia. A amónia acumula-se a níveis tóxicos no cérebro aumentando durante condições hiperamonémicas, verificadas em grande número de patologias incluindo insuficiência hepática e erros congénitos do ciclo da ureia (Bosoi et al., 2009)

A amónia como um gás (NH_3) é solúvel em lípidos, entrando no cérebro por difusão, contudo sob a forma de ião NH_4^+ , tem propriedades muito semelhantes ao K^+ , permitindo ao NH_4^+ competir com o K^+ nos canais de K^+ (Bosoi et al., 2009).

O excesso de amónia é tóxico para o SNC pois o cérebro não produz ureia a partir de amónia, a sua excreção baseia-se exclusivamente na glutamina sintetase, basicamente

localizada nos astrócitos. Tem sido demonstrado em vários estudos que os iões de amónia participam activamente na interacção metabólica neurónio-astrócito, especificamente no funcionamento do ciclo glutamato/glutamina seguida por distúrbios osmóticos no cérebro, disfunção mitocondrial com stress oxidativo e alterações do metabolismo da glicose. (Bosoi et al., 2009)

Os efeitos tóxicos da amónia actuam inibindo as enzimas do ciclo do ácido tricarboxílico, cetoglutarato hidrogenase e estímulo de enzimas glicólíticas no tecido cerebral. (Bosoi et al., 2009)

A amónia inibe potenciais pós sinápticos produzindo conseqüentemente uma depressão generalizada do SNC. (Bosoi et al., 2009)

Gorg et al. (2008) identificou a oxidação de RNA cerebral como uma consequência ainda não conhecida da intoxicação aguda por amónia. A oxidação de RNA pode afectar a expressão de genes e síntese local de proteínas, podendo assim adicionar uma relação entre os efeitos da amónia e as espécies reactivas de O₂.

Bai et al. (2001), propôs que a amónia induz uma permeabilidade mitocondrial em astrócitos em cultura, que pode ser um factor contributivo na disfunção mitocondrial associado à EH.

2.2-TEORIA DO MANGANÉSIO

Imagens de ressonância magnética constantemente mostram uma hiperintensidade no globus pallidus em T1 em aproximadamente 80% dos pacientes cirróticos, compatível com deposição de manganésio. (Kulisevsky et al., 1992)

O manganésio é excretado por via hepatobiliar. Concentrações sanguíneas de manganésio estão aumentadas durante a fase activa de hepatite aguda, assim como na cirrose, existindo uma relação significativa entre manganésio sanguíneo e actividade de

enzimas hepáticas em pacientes com cirrose (Versieck et al., 1974). Medições directas em amostras do globus pallidus obtidas em pacientes cirróticos que morreram em coma hepático, revelou um aumento várias vezes superior ao normal da concentração de Manganésio. (Layrargues et al., 1995)

Estudos recentes, têm mostrado que a exposição a manganésio, diminui a recaptação do glutamato em culturas de astrócitos e aumenta a expressão de enzimas glicolíticas, sugerindo que este metal pode influenciar tanto o sistema glutaminérgico como o metabolismo cerebral na EH. (Hazell et al., 1997; Hazell et al., 1999)

A grande capacidade dos astrócitos para acumulação de manganésio sugere que a sua deposição nestas células pode ter um papel importante no desenvolvimento dos astrócitos tipo II, a marca neuropatológica da EH. (Aschner et al., 1992)

Em adição a este conceito, a intoxicação por manganésio em primatas resultou na formação de astrócitos tipo II, indicando que a exposição a manganésio pode em adição à amónia, contribuir para as mudanças na função e morfologia dos astrócitos, características da EH (Pentschew et al., 1963).

Apesar de não haver relação entre a concentração plasmática de manganésio e a EH, a similaridade entre as manifestações clínicas da intoxicação por manganésio e os sinais extrapiramidais presentes em alguns pacientes com EH sugere que estes podem dever-se à acumulação de manganésio. (Córdoba et al., 2002).

Contudo, considerando que a regressão da EH acontece muito mais rapidamente que a clearance do manganésio do parênquima cerebral, representado pela diminuição do sinal na RM após a transplantação de fígado, a deposição de manganésio não parece ser a causa principal da EH. (Weissenborg et al., 2004)

2.3-TEORIA DAS ALTERAÇÕES NOS NEUROTRANSMISSORES

A EH tal como outras patologias metabólicas e degenerativas é caracterizada por alterações de vários neurotransmissores. (Shawcross et al., 2005)

Estudos em autópsias demonstram alterações dos mecanismos glutamatérgicos, serotoninérgicos e GABAérgicos entre outros. (Shawcross et al., 2005)

2.3.1-GLUTAMATO

Há uma evidência cada vez maior para as alterações das funções do glutamato, estarem envolvidas na patogênese da EH. O glutamato é um importante metabolito do SNC e um neurotransmissor excitatório major no cérebro dos mamíferos. (Lamberg et al., 2009)

O glutamato libertado na fenda sináptica, através da estimulação dos terminais pré sinápticos, activa os receptores do glutamato (metabotrópicos, NMDA e não-NMDA), no neurónio pós-sináptico. A recaptação do glutamato é mediada pelos transportadores do glutamato. (Lamberg et al., 2009) A libertação do glutamato pelo terminal nervoso pré-sináptico é inactivada principalmente pela recaptação nos astrócitos, onde é transformado em glutamina pela acção da glutamina sintetase, utilizando a amónia. (Ferenci, 2009). A glutamina é libertada e volta aos neurónios, onde o glutamato é regenerado. Os passos chave para a síntese, libertação e inactivação do glutamato estão representados na fig 4. (Lamberg et al., 2009)

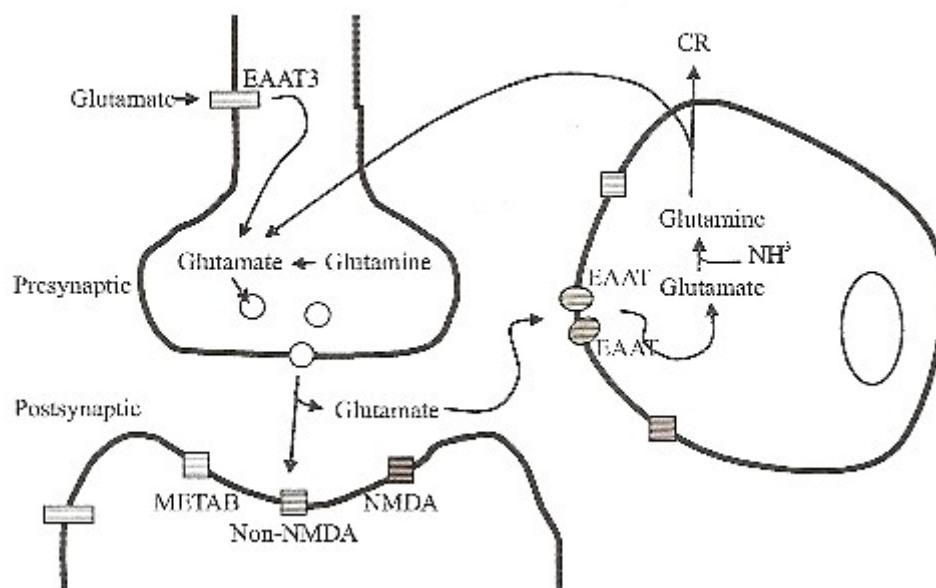


Fig. 2- Representação esquemática do ciclo glutamato-glutamina no S.N.C. (Adaptado de: Lamberg et al., 2009)

A concentração total de glutamato num paciente com insuficiência hepática está diminuída. Esta diminuição é presumivelmente devida à formação da glutamina durante o processo de destoxificação da amónia. Em contraste, a concentração extracelular de glutamato está elevada na EH. Este efeito pode ser devido à libertação excessiva de glutamato dos neurónios despolarizados pela amónia ou por recaptação alterada pelos neurónios e células da glia. (Ferenci, 2009)

Smicht et al. (1990) estudaram hipocampos de pacientes cirróticos que morreram em coma hepático e descobriram que estes pacientes apresentavam alterações na recaptação do glutamato, aumentando a actividade do mesmo.

Vários mecanismos estão envolvidos na recaptação do glutamato, Suarez et al. (2000) reportou que anastomose porto-cava em ratos diminuiu a expressão de vários transportadores de glutamato EAAT1, EAAT2, EAAT3 e EAAC1)

Também, Bender e Noremborg (1996) mostraram que a exposição de amónia em culturas de astrócitos, produziu uma diminuição da recaptação de glutamato.

Usando diferentes modelos de lesão hepática, a concentração de glutamato foi encontrada aumentada no tecido cerebral e no líquido cefalorraquidiano (Lamberg et al., 2009). Curiosamente hipotermia moderada em ratos, preveniu iniciação de encefalopatia e edema cerebral com uma diminuição de glutamato extracelular. (Lamberg et al., 2009)

A alteração no metabolismo do glutamato resulta em alterações neurológicas, especialmente aquelas encontradas em doenças neurodegenerativas, o efeito tóxico do glutamato produz dano cerebral como acontece na isquemia cerebral, anóxia ou trauma. (Lamberg et al., 2009)

2.3.2-SEROTONINA

Muitos dos sintomas neuropsiquiátricos iniciais da EH, como alterações do padrão do sono, são sintomas, que classicamente têm sido atribuídos às modificações na neuroquímica da serotonina. A concentração no LCR de L-triptofano está aumentada em pacientes cirróticos, em coma e concentrações aumentadas do metabolito da serotonina, *ácido 5 hidroxí-indolacético* (5-HIAA), têm sido constantemente descritas tanto no LCR, como também no tecido cerebral de pacientes e animais com EH severa. (Begtsson et al., 1991)

Mais recentemente, estudos em autópsias revelaram actividade aumentada da enzima metabolizadora da serotonina MAO-A, sugerindo o aumento da oxidação da serotonina em vez do aumento do turnover da serotonina, o que pode ser a explicação para concentrações aumentadas de (5-HIAA) na EH. (Rao et al., 1993)

Contudo, estudos sobre agonistas ou antagonistas da serotonina na evolução da EH, não suportam o papel fisiopatológico da serotonina na EH. (Alan et al., 1999)

2.3.3-BENZODIAZEPINAS ENDÓGENAS

No início dos anos 80, foi introduzido o conceito que sugeria que efeitos neuroinibitórios aumentados provocados pelo GABA, tinham um importante papel na função motora alterada e estado de alerta diminuído que são características da EH. Nesta hipótese considera-se que o GABA com origem intestinal, em virtude da sua remoção diminuída a nível hepático e a sua consequente entrada no cérebro podia contribuir para uma inibição neural característica da EH. Contudo estudos em humanos não suportavam esta hipótese. Não foram encontradas alterações significativas do GABA ou enzimas relacionadas com o GABA nos pacientes com EH. (Ferenci et al., 2009)

Contudo por outro lado a possibilidade de agonistas dos receptores benzodiazepínicos centrais, componentes do GABBA_A, poderem potencializar os efeitos do GABA, actuando como benzodiazepinas endógenas, ganhou atenção. Isso levou ao isolamento e caracterização parcial de substâncias de extractos cerebrais de humanos e animais experimentais com insuficiência hepática crónica ou aguda (Basile et al.,1989). Com base nessas descobertas, seria esperado que, com a administração de antagonistas benzodiazepínicos, a redução do efeito GABAérgico aumentado, observado na EH. Num estudo subsequente sobre a acção do flumazenil em pacientes com EH de grau IV, um subgrupo de pacientes manifestou melhoria dos sintomas neurológicos, contudo, não há relação entre resposta clínica do flumazenil e a presença de benzodiazepinas no sangue destes pacientes, sugerindo que o efeito benéfico não foi o resultado da inibição de substâncias com características benzodiazepínicas. Em adição o efeito do flumazenil foi transitório e incompleto, sugerindo que outros factores também contribuam para a patogénese da EH. Actualmente o mecanismo preciso, responsável pelo efeito benéfico do flumazenil ainda não foi estabelecido. (Layragues et al., 1992)

2.3.4-SISTEMA OPIÓIDE

O sistema opióide endógeno do cérebro pode também estar implicado na mediação de alguns efeitos neuropsiquiátricos da doença hepática crónica na função do SNC. Pacientes cirróticos são hipersensíveis à morfina (Laidlaw et al., 1961) , concentrações aumentadas do opióide endógeno, metencefalina, têm sido reportadas em pacientes com cirrose (Thorton et al., 1988), e extractos cerebrais obtidos a partir de animais experimentais com doença hepática crónica provocada, contêm concentrações anormais de B endorfina, um péptido opioide endógeno, com propriedades analgésicas potentes, que é sintetizado principalmente em neurónios do núcleo arqueado do hipotálamo com axónios projectados para várias partes do cérebro, incluindo núcleos envolvidos na modulação da dor e memória. (Khachaturian H. et al., 1985)

3-EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO ECONÓMICO DA EH

A EH é uma complicação comum da cirrose avançada, e pode estar presente em 50 a 70% de todos os pacientes cirróticos, incluindo aqueles com alterações demonstráveis apenas por testes psicométricos e entre 10 a 50% de todos os pacientes submetidos a TIPS. Em 2003, aproximadamente 40 000 pacientes foram hospitalizados nos Estados Unidos pelo diagnóstico de EH, resultando numa despesa de 932 milhões de dólares. Contudo estima-se que os internamentos por EH quase que duplicaram na última década, com duração entre 5 a 7 dias. (Leevy, 2007)

Devido à subjectividade e dificuldades no diagnóstico da EH, acredita-se que o verdadeiro impacto da EH esteja significativamente subestimado, quer a nível da prevalência quer a nível dos custos relacionados com o seu tratamento, não tendo em conta ainda, os custos relacionados com absentismo e da baixa de produtividade. Assim sendo, há uma necessidade acrescida de estudos mais aprofundados sobre esse assunto,

de forma a quantificar de forma mais específica e detalhada o impacto da EH. Contudo obter dados correctos e sem viéses para estes estudos é uma tarefa particularmente desafiante. A razão é simples, dado que a EH raramente é utilizada como diagnóstico primário, vários são os termos utilizados para classificar doentes com EH, por exemplo pacientes com EH são comumente diagnosticados como cirrose alcoólica ou não alcoólica, hipertensão portal, encefalopatia inespecífica, sendo a EH negligenciada nos registos clínicos. (Poordard, 2006)

Um paciente com EH subclínica experiencia manifestações subtis de encefalopatia, detectadas apenas por testes neuropsicométricos e psicológicos. Apesar desta complicação não estar associada a morbilidade significativa ou a grande utilização dos cuidados de saúde, a EH pode interferir na actividade social e profissional dos doentes, a EH subclínica também tem a capacidade de reduzir a capacidade de condução segura do doente. (Dhiman, 2009)

O impacto económico associado à EH subclínica ainda não está determinado, contudo alterações no estado mental, físico e actividades diárias determinam certamente custos substanciais devido à diminuição da performance profissional, a baixos ordenados e à reforma antecipada. (Poordard, 2006)

Os custos totais, directos ou indirectos, da EH ainda não foram formalmente quantificados, havendo várias dificuldades para a sua correcta determinação, como a subjectividade do diagnóstico, assim como as diferentes nomenclaturas para diagnóstico, assim torna-se fundamental a realização de mais estudos que os definam e quantifiquem. (Poordard, 2006)

Informação específica sobre o impacto económico da EH pode ajudar a estimar futuras despesas de saúde e melhorar a qualidade e eficácia dos cuidados dos doentes com EH.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, estima-se que em Portugal, no ano de 2002 morreram 18,9 pessoas/ 100000 habitantes por cirrose hepática, valor relativamente elevado em comparação com outros países europeus, como por exemplo o Reino Unido (10,9), Espanha (12,6), França (15,8), Dinamarca, (16,6). Apesar de não existirem valores específicos para a EH em Portugal, podemos deduzir, pelos valores apresentados acima, que a sua incidência também será elevada no nosso país.

4- FACTORES PRECIPITANTES

É importante reconhecer que a EH, aguda ou crónica, é reversível e que um factor precipitante, em vez de um agravamento da função hepática, pode ser identificado na maioria dos pacientes. (Munoz, 2008)

Vários são os factores que podem ocorrer simultaneamente num dado paciente. O médico deve estar atento a estes factores, de forma a identifica-los e se possível corrigi-los (Eroglu et al., 2009). Os principais factores precipitantes de EH em pacientes com doença hepática crónica serão a seguir comentados.

A hemorragia digestiva alta ocorre frequentemente em cirróticos, sendo esta um importante factor precipitante, dado que quando aproximadamente 100 ml de sangue atingem o lúmen intestinal destes pacientes, cerca de 15 a 20 g de proteínas são produzidas, gerando após a sua degradação pelas enterobactérias, substâncias neuroactivas como amónia e outras actuantes depressoras do SNC. São pacientes que apresentam hipovolémia, baixa perfusão renal e elevação dos níveis séricos de ureia, facilmente transformada em amónia. (Fitz, 1998).

Septicemia ou peritonite bacteriana espontânea, tipicamente causadas por bactérias gram negativas, desenvolvem-se em 48 horas em cerca de metade dos pacientes cirróticos com child-pugh classe C com hemorragia gastrointestinal. A redução da

atividade imunológica nas doenças hepáticas crônicas leva ao desenvolvimento de infecções principalmente das vias urinárias, respiratórias, do peritoneu e, em menor frequência do S.N.C.. Nesta situação, acentuam-se o catabolismo proteico e a produção de substâncias nitrogenadas com o aumento da ureia e amônia, causas de EH. (Munoz; 2008)

Hiponatremia, hipocaliemia e alcalose sistêmica são complicações do uso de agentes diuréticos no tratamento da ascite em pacientes cirróticos e podem levar ao aumento da produção renal da amônia e aumento da difusão de amônia através da barreira hematoencefálica. (Wright et al., 2007)

A Obstipação intestinal é uma alteração com grande prevalência nos pacientes cirróticos com ascite e edema de ansas intestinais, mostrando-se uma condição favorável à maior produção entérica de substâncias neurotóxicas e inibidoras do SNC. (Ferenci P., 2009)

Hipnóticos e ansiolíticos são drogas que não sofrem adequada metabolização hepática, em consequência da redução da reserva funcional hepática e intensa circulação colateral que ocorre em cirróticos. Essas drogas portanto, possuem semivida mais longa, o que facilita sua ação GABAérgica, modificadora da neuroquímica cerebral e estabelecimento da EH. (Munoz, 2008)

Idade avançada é geralmente considerada como uma importante influência na prevalência e reversibilidade da EH. (Munoz, 2008)

O TIPS tornou-se o procedimento padrão no tratamento de varizes esofágicas em muitos centros, contudo este procedimento, está associado ao desenvolvimento de EH crônica em 25 a 30% dos pacientes, ocorrendo mais frequentemente em mulheres, pacientes com idade acima de 60 anos e pacientes com hipoalbuminemia marcada. Estes

desvios cirúrgicos facilitam o acesso das substâncias neurotóxicas, ao interior da barreira hematoencefálica. (Mullen et al., 2006)

5-CLÍNICA

Pacientes com EH geralmente têm doença hepática crônica avançada e conseqüentemente apresentam muita da semiologia típica da insuficiência hepática. A identificação de sinais físicos podem incluir atrofia muscular, icterícia, ascite, eritema palmar, edema, telangiectasias em aranha e fotor hepaticus. Algumas dessas características estão muitas vezes ausentes em doentes previamente saudáveis com insuficiência hepática fulminante, pois o seu aparecimento requer um período relativamente longo de disfunção hepática, temos como exemplo a atrofia muscular, telangiactasias em aranha e eritema palmar. (Ferenci et al., 2009)

O quadro clínico da EH é complexo e costuma afectar todas as partes do cérebro, existindo componentes neurológicas e psiquiátricas. A variabilidade entre os pacientes é um factor marcante. O paciente ou os seus familiares mais próximos podem descrever alterações cognitivas tais como diminuição da memória e capacidade de concentração, obnubilação, ou confusão ligeira. Com manifestações mais severas, um paciente pode rapidamente desenvolver alterações mentais como alterações grosseiras do comportamento, discurso incoerente e alterações marcadas da personalidade que podem progressivamente deteriorar em estupor ou coma. Isto pode levar à necessidade de hospitalização urgente para avaliação de AVC ou overdose de drogas. As convulsões são uma manifestação incomum da EH. (Munoz., 2008)

O paciente que desenvolve EH tipicamente não se apercebe das alterações no seu comportamento, personalidade e consciência, podendo resistir à avaliação clínica, havendo necessidade de ser abordado em função do seu estado mental. (Munoz , 2008)

Os “West Haven criteria for semi-quantitative grading of mental status” permitem uma classificação prática e simples da EH e é usada comumente na prática clínica, contudo está sujeita a vários vieses de observação e subjectividade (Munoz, 2008).

Distúrbios no padrão do sono (insónia e hipersonia) são comuns e tipicamente precedem sintomas neurológicos (ferenci et al., 2009). Os sintomas neurológicos mais avançados incluem bradicinésia, asterixis, reflexos dos tendões profundos hiperactivos e menos frequentemente postura descerebrada transitória. Alterações neurológicas focais podem estar também presentes, mas são pouco comuns, como nistagmo, sinal de Babinski, clonus, opistótono. Num estudo prospectivo, 17,4 % dos episódios de EH exibiam sinais neurológicos, hemiparésia e hemiplégia foram os sinais mais comuns. Convulsões foram mais comuns nos pacientes com sinais neurológicos focais. Os défices neurológicos focais resolveram-se sem sequelas, em paralelo com a resolução da EH. (Cadranel et al., 2001)

6-DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EH é um diagnóstico de exclusão, outras encefalopatias metabólicas devem ser excluídas, como por exemplo a deficiência de vitamina B1, hipoglicémia e hipotireoidismo, em adição, patologias intracranianas que podem coexistir com a patologia hepática e EH, devem também ser excluídas. Como exemplo temos o hematoma subdural, uma condição clínica que pode estar presente num paciente cirrótico com uma coagulopatia, depois de um traumatismo craniano, provocado por uma queda causada pela EH. Uma encefalopatia metabólica coexistente ou uma lesão cerebral, deve especialmente ser suspeitado, se o paciente não melhora após o tratamento adequado (Guillén et al., 2006). Outras síndromes neurológicas estão associadas com a insuficiência hepática, como a mielopatia hepática que é diagnosticada

como uma paraparésia e hiperreflexia sem perda sensorial que não melhora com a terapia para a EH mas pode resolver após o transplante hepático. Também, menos de 1% dos pacientes cirróticos, apresenta degeneração hepatolenticular com sintomas extrapiramidais e cerebelares, contudo ao contrário da mielopatia hepática, esta responde à terapia da EH.(Bajaj et al., 2009)

Um diagnóstico adequado da EH é essencial pois afecta a qualidade de vida do doente assim como o pronóstico, sendo várias as abordagens e métodos para o diagnóstico da mesma. Contudo o diagnóstico da EH, especialmente a subclínica, é difícil e subjectivo dado a dificuldade em identificar défices de atenção e memória subtis em cirróticos, e tendo em conta que estes não são sempre causados pela EH. (Mattarozzi et al., 2004).

A caracterização do grau da EH pode ser feito classificando os pacientes como normais, portadores de EH subclínica ou de EH clínica, através da clínica e aplicação de testes específicos. A importância da distinção entre grau 1 da EH e a EH subclínica, usando os Critérios de West Haven, é muitas vezes difícil devido à incapacidade das escalas clínicas para definir estes estádios de forma apurada. A classificação de grau 2, quando os pacientes começam a exibir desorientação é feita de forma mais fácil e com um maior grau de certeza (fig. 1). (Bajaj et al., 2009)

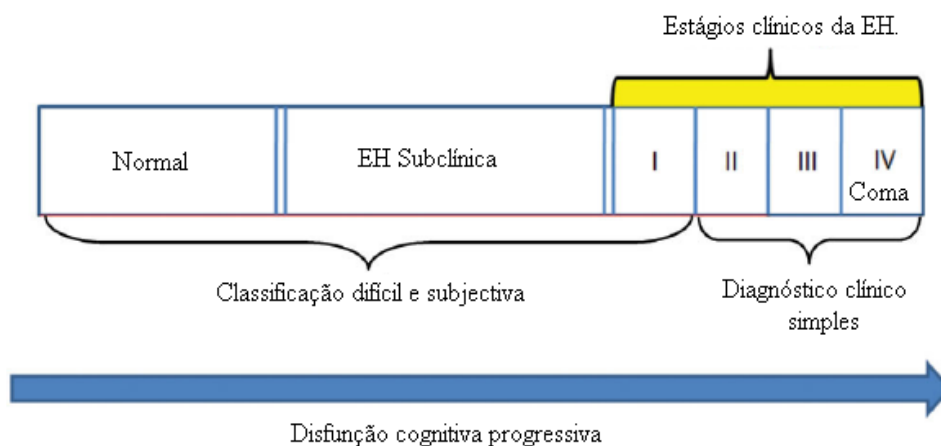


Fig.3 caracterização do grau da EH. (Adaptado de: Bajaj et al., 2009)

Com o objectivo de clarificar o diagnóstico diferencial, vários métodos são propostos, nomeadamente o diagnóstico clínico, bioquímico, neuropsicológico, neurofisiológico e imagiológico.

6.1-DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A EH pode ser classificada em 6 graus de severidade, indo desde um estado mental normal, grau 0, EH subclínica, até coma profundo, grau 4. O diagnóstico clínico é considerado o método de diagnóstico Gold Standard, devendo assim ser realizado com extremo cuidado através de uma história clínica cuidada e exame físico minucioso. Contudo o diagnóstico e classificação da EH não é feito tão facilmente como parece, pois os critérios usados para classificação da EH, são subtis e subjectivos, especialmente na EH subclínica e grau 1 (Eroglu et al., 2009) tal como esquematizado na fig. 1.

Na prática clínica, alguns pacientes cirróticos com défices de atenção subtis, não são diagnosticados como portadores de EH de baixo grau. Assim a presença de EH deve ser avaliada sistematicamente, avaliando a memória e a atenção (Weissenborn et al.

2005). A memória a curto prazo pode ser avaliada pedindo ao doente para repetir um número com 4 dígitos, a memória a médio prazo é avaliada testando se um paciente recorda uma frase simples ou 3 palavras após 10 minutos, a memória a longo prazo é avaliada perguntando por tópicos que afectam a população em geral, como nomes de presidentes, eventos desportivos ou actualidades. A atenção é avaliada pedindo ao doente para realizar um cálculo simples, o teste serial 7s, que consiste em subtrair 7 a 100, do número obtido, pedimos ao doente para subtrair 7, e do número obtido subtrair 7, continuando até ter efectuado 5 subtracções de 7 (100; 93;86;79;72;65). Um paciente com EH geralmente esquece o que lhe foi pedido quando atinge o número 93 ou 86. (Guillén et al., 2005)

Mesmo utilizando estes testes sistematicamente, nem todos os pacientes com EH de grau 1 vão ser diagnosticados, pelo que outras ferramentas de diagnóstico são necessárias, para uma maior sensibilidade do diagnóstico da EH. (Guillén et al., 2005)

6.2-DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

Não existindo um teste diagnóstico específico para a EH, anormalidades laboratoriais tipicamente incluem evidências de disfunção hepática e distúrbios electrolíticos como a hiponatrémia e a hipocaliémia que ocorrem como resultado de uma hipertensão portal e uso de diuréticos. As toxinas que desempenham um papel importante na etiologia da EH também podem ser determinadas, mas uma concentração elevada destas toxinas apenas representa uma “clearance” hepática diminuída e não necessariamente que o doente sofre de EH. . Não existe um valor padrão da concentração da toxina acima da qual o diagnóstico de EH pode ser determinado. Por exemplo um valor elevado de amónia nem sempre resulta em EH especialmente em jovens adultos. Uma possível explicação para essa diferença é que o cérebro do idoso é

mais susceptível à amónia devido à menor quantidade de astrócitos que destoxificam a amónia, convertendo o glutamato em glutamina. Apesar desta discrepância, testes bioquímicos devem ser considerados como ferramentas adicionais de suporte do diagnóstico de EH. (Guillén et al., 2005) .

Devido ao seu papel central na patogênese da EH, a determinação da amónia é o teste mais utilizado. Uma concentração normal de amónia num doente com alterações mentais severas não suporta o diagnóstico de EH, pelo contrário uma concentração elevada de amónia num paciente em coma não exclui condições coexistentes que possam contribuir para o estado mental anormal. Contudo concentrações de amónia moderadamente elevadas ($>150-200 \mu\text{mol/l}$), num paciente em coma, fazem aumentar fortemente a suspeita de EH. Níveis aumentados de amónia podem estar presentes em pacientes cirróticos sem EH. (Loochhood, 2004)

Desde há muito tempo que existe controvérsia sobre se a determinação de amónia deve ser realizada a nível venoso ou arterial algo que também é promovido pelo risco de realizar punções arteriais em pacientes cirróticos com coagulopatias. Em pessoas saudáveis, a concentração de amónia venosa é semelhante à arterial. Contudo em doentes hepáticos, os músculos tornam-se o órgão mais importante de destoxicação da amónia pela conversão de glutamato em glutamina, pelo que a concentração venosa de amónia reflecte não só a destoxificação realizada pelo fígado como também a clearance da amónia que ocorre nos músculos rins e cérebro. Como consequência, nesses pacientes a concentração venosa de amónia será sempre menor que a arterial. Por outro lado a isquémia induzida pelo torniquete ou a contracção muscular pode ter como consequência a libertação de amónia no sangue venoso resultando em valores falsamente aumentados. Por essa razão medições arteriais de amónia são mais lógicas. (Loochhood, 2004). Um estudo mostrou que aproximadamente um terço dos pacientes

com EH de grau 1 tinha uma concentração normal de amónia venosa em contraste com uma amónia arterial elevada em todos os casos. (Kramer et al., 2000)

Como tentativa de substituir as punções arteriais, métodos alternativos para determinação da amónia têm sido estudados. The blood ammonia checker II (BACII) tem a vantagem de necessitar apenas de 20 µl de sangue e determinar concentração de amónia capilar, obtido com uma picada no dedo. O BACII é relativamente barato e o seu tamanho é comparável a um medidor de glicose. Contudo usando este método a relação com a concentração de amónia arterial ou venosa é pobre e a reprodutibilidade das determinações capilares é baixa. (Quiero et al., 1995).

A determinação da concentração de amónia pode não só ser usada para diagnóstico da EH como também para prever o desenvolvimento desta síndrome neuropsiquiátrica. (Quiero et al. 1995). O teste da glutamina oral consiste na avaliação do aumento da concentração de amónia no sangue após a administração oral de glutamina. Pacientes cirróticos, com um aumento da amónia venosa acima de 75 µmol/l, 60 minutos depois da ingestão de 10g de glutamina, mostraram ter um risco de 25% para o desenvolvimento da EH. Este risco aumentou para 60% quando associado a testes psicométricos anormais. (Romero et al., 2002).

6.3-DIAGNÓSTICO NEUROPSICOLÓGICO

A maioria dos pacientes com cirrose mostra alterações na atenção, funções executivas, concentração e velocidade psicomotora, quer tenha ou não EH clínica. (Weissenborn et al. 2005). Vários testes ou sistemas de testes foram ao longo do tempo usados para identificar essas anormalidades. O primeiro a ser aplicado e amplamente utilizado, foi o teste denominado de “Number Connection Test” (NCT). Este teste mede as capacidades cognitivas e motoras do paciente, tendo estes de conectar números

impressos aleatoriamente num papel de forma consecutiva (de 1 a 25) e o mais rápido possível. Esse teste tem sido usado como referência para a introdução de ferramentas de diagnóstico e monitorização de alternativas para a EH. Contudo, o resultado deste teste está altamente dependente da idade, grau académico e provavelmente origem étnica e cultural, o que pode provocar resultados enviesados se aplicados a toda a população. (Amodio et al., 2005).

Tem havido várias tentativas para produzir baterias de testes psicométricos para a detecção e monitorização da EH. A bateria de testes mais recente inclui o NCT e mais quatro testes, a esta bateria de testes foi chamada “Psicometric Hepatic Encephalopathy Score” (PHES) sendo facilmente aplicada e mostrando uma grande especificidade para diagnóstico da EH. Contudo os resultados dos testes de referência foram validados para a população alemã, necessitando de ser ajustados para pacientes de outras nacionalidades. (O’Carroll R.E., 2007).

Várias são as baterias de testes criadas para diagnóstico da EH nomeadamente da EH subclínica. A presença de anormalidades psicométricas define a EH subclínica em pacientes com cirrose que aparentemente estão sem nenhuma alteração, contudo no presente não há consenso quanto ao melhor teste/ bateria de testes a serem utilizados. Apesar do PHES ter provado a necessidade de mais estudos é um dos recomendados pela Conferência de Vienna. (Ferenchak et al., 1998)

As vantagens dos testes psicométricos são óbvias: são testes baratos, facilmente aplicáveis e não requerem pessoal muito diferenciado. As desvantagens são que os seus resultados dependem da idade e educação dos pacientes, e são apenas aplicáveis na EH de baixo grau pois necessitam da cooperação do paciente (Amodio et al., 2005).

Apesar das vantagens dos testes psicométricos, estes não são geralmente usados na prática clínica. Uma explicação possível pode ser que os 20 minutos necessários para

a realização do PHES, ultrapassam largamente os 5 a 10 minutos que o clínico tem para examinar o paciente. Em geral apenas os clínicos com um interesse científico utilizam estes testes. (Amodio et al., 2005)

6.4-DIAGNÓSTICO NEUROFISIOLÓGICO

A investigação neurológica da encefalopatia hepática baseia-se no electroencefalograma (EEG), nos potenciais evocados e no flicker test (Amódio et al., 2005). A magnetoencefalografia, não vai ser considerada, dada ser uma técnica dispendiosa com aplicações limitadas.

A Eletroencefalografia é a técnica eletrofisiológica usada mais frequentemente para diagnóstico e monitorização das alterações neuropsiquiátricas em pacientes cirróticos. Alguma suspeita de EH pode ser obtida pelos resultados do EEG, apesar de serem inespecíficos e dependentes da gravidade da EH. De acordo com a literatura actual (Amódio et al. 1999; Niedermeyer, 1999) as alterações indicadoras de EH estão sumarizadas abaixo:

- Abrandamento do ritmo da onda α assim como a frequência. Quanto menor a reactividade do EEG ao abrir dos olhos, mais severa é a EH.
- Aparecimento das ondas θ e δ com o evoluir da EH, com ou sem ondas trifásicas.
- No coma severo, ondas delta arrítmicas diminuem tanto em frequência como amplitude até obtermos um EEG plano.

Contudo, estas alterações, não são específicas para a EH e o seu uso no diagnóstico da mesma é limitado, reflectindo apenas a condição de severidade clínica. (Amodio et al., 2004),

A ausência de uma alteração Gold Standard para o diagnóstico da EH torna difícil tirar conclusões sobre a sensibilidade do EEG nesta condição. Nos estudos revistos, a sensibilidade diagnóstica variava de 83 a 100% para a EH clínica, dependendo da técnica usada e dos pacientes estudados. Alterações no EEG foram também detectadas em 8 a 40 % dos pacientes com EH subclínica. (Amódio et al., 2005)

O verdadeiro e insubstituível papel do EEG é a exclusão da perda de consciência devido a ataques epiléticos não convulsivos tanto na doença hepática aguda como na crónica (Amodio et al. 2004). Este exame é a única forma de detectar actividade epilética subclínica no edema cerebral, sendo uma indicação para tratamento antiepilético caso esta esteja presente. (Ellis et al., 2000) O EEG pode ser também útil para reconhecer outras doenças que alteram o estado mental, como a encefalite herpética, e patológica cerebral focal. (Amodio et al., 2004)

Outra técnica que tem sido extensivamente estudada, são os potenciais evocados. Dentro desta técnica é o P300 que parece ter a sensibilidade mais elevada para detectar a EH, reportando uma prevalência de 58 a 78% de anormalidades na EH inicial. Esta alta sensibilidade em contraste com os potenciais evocados convencionais, pode ser explicada, sabendo que a técnica P300 não depende apenas das características físicas do estímulo como também do significado para o doente. Com o P300 os pacientes respondem a 24 estímulos diferentes, reflectindo alterações subtis nos processos cognitivos como a avaliação e discriminação do estímulo, não sendo adequado para doentes com EH severa, pois este teste requer a cooperação dos pacientes. (Guerit et al., 2009)

Outro teste de grande importância é o chamado critical flicker frequency. A presença de células anormais da glia, denominadas de células de Alzheimer do tipo II é patognómico de EH. Como células semelhantes são encontradas na retina o critical

flicker frequency pode ser usado para determinar a eficácia do aparelho visual do doente e eficiência funcional do córtex cerebral. Poucos artigos foram publicados sobre esta técnica de detecção da EH. Nesta técnica o paciente usa óculos escuros fechados, onde apenas vê uma luz vermelha de 60 HZ. A frequência dessa luz diminui gradualmente e o paciente pressiona um botão quando tem a sensação de notar uma luz intermitente que mantém a frequência inicial. Com essa técnica, foi possível concluir que pacientes com EH clínica detectavam a luz a uma frequência menor que 39 HZ enquanto que pacientes sem EH detectavam a luz a uma frequência mais elevada. A sensibilidade deste teste foi de apenas 55%, contudo com uma especificidade de 100%, além de ser simples, rápido (10 minutos para completar o teste) e relativamente barato, devemos também ter em conta que não é afectado pela idade, educação ou problemas de aprendizagem. Como a atenção do doente é necessária para a realização deste teste, este não é útil em pacientes com EH grau 3 ou 4. (Kircheis, 2002) Mais estudos devem ser realizados para confirmar o valor do critical flicker frequency, especialmente com o objectivo de analisar o follow up e prognóstico.

6.5- DIAGNÓSTICO NEUROIMAGIOLÓGICO

Nos últimos 10 a 15 anos tem havido grandes avanços na neurociência como resultado do desenvolvimento da TC, Ressonância Magnética, SPECT e PET. Essas técnicas permitem de forma relativamente rápida e não invasiva o estudo da estrutura cerebral.

Na prática clínica, a neuroimagem, geralmente TC ou RM, têm sido utilizadas simplesmente para excluir outras causas de disfunção cerebral em pacientes com cirrose, contudo na investigação científica, estas técnicas têm oferecido dados importantes para a compreensão da fisiopatologia da EH. (Weissenborn et al., 2003)

Apesar de a TC cerebral ser aparentemente normal nos doentes com EH, alterações subtis têm sido observadas em pacientes cirróticos como atrofia cortical e ligeiro edema generalizado. Estas alterações relacionam-se significativamente com os testes psicométricos e são confirmadas em autópsia (Bernthal, 1987)

Na RM, 70 % dos pacientes cirróticos apresentam hiperintensidade do globus pallidus em T1 (Fig.2), essa alteração é provavelmente devida à deposição local de manganésio. A hiperintensidade do globus pallidus não é específica para EH. Têm sido realizados inúmeros estudos tentando identificar alguma relação entre o grau de EH e as alterações no sinal de RM do cérebro dos pacientes, os resultados têm sido contraditórios (Morgan, 1998)

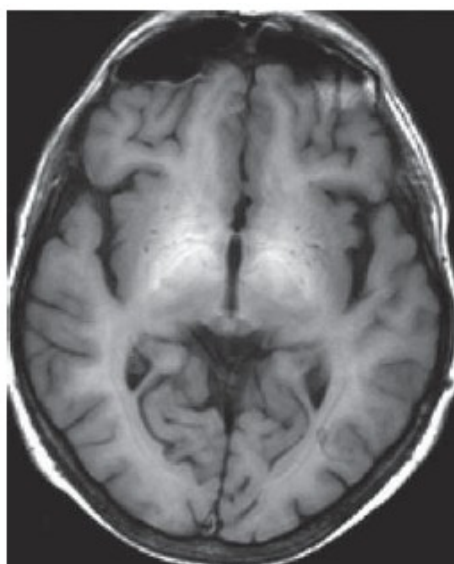


Fig.4- RM de um paciente com EH. Hiperintensidade do sinal T1 do globus pallidus. (Adaptado de: Mas, 2006)

Até agora a PET não desempenhou nenhum papel no diagnóstico da EH, contudo esta técnica tem um grande potencial para o estudo dos processos cerebrais e metabólicos na EH. Com o uso desta técnica, foi descrita uma diminuição do metabolismo da glicose na região frontal e parietal o que distinguia os doentes do grupo controlo. (Weissenborg et al.2004)

7-TRATAMENTO

Devido à abrangente apresentação clínica da EH e falta de grandes estudos randomizados e controlados, é difícil aplicar o conhecimento descoberto nestes estudos, em aplicações clínicas práticas. Contudo o papel central da amónia e dos factores precipitantes na progressão da EH influencia o melhor tratamento, que será salientado neste capítulo. (Morgan et al., 2007)

As terapias actuais para a EH são baseadas nas diferentes hipóteses fitopatológicas. Alguns tratamentos são baseados em observações clínicas, alguns na extrapolação de dados experimentais obtidos em modelos animais e um pequeno número baseados em estudos clínicos controlados. Há um número de problemas que interferem na interpretação dos resultados, entre eles temos o diagnóstico subjectivo da EH e a sua classificação. Como consequência os métodos para avaliar o resultado dos tratamentos são altamente variáveis. Não se sabe se o tratamento dos pacientes com EH clínica pode ser extrapolado para a EH subclínica e vice-versa. As amostras da maioria dos estudos são pequenas, a presença ou não de factores precipitantes pode enviesar os estudos. (Ferenci, 2009)

Os prós e contras das estratégias terapêuticas actuais e possíveis futuras terapêuticas serão abaixo abordadas.

7.1-IDENTIFICAÇÃO E TRATAMENTO DOS FACTORES PRECIPITANTES

É necessário identificar factores precipitantes e implementar terapia imediata, pois a sua acção nefasta pode levar a uma não reversão da EH.

Na obstipação, os enemas são benéficos como forma de expelir a flora produtora de amónia. Contudo a sua eficácia, não se tendo mostrado superior, em comparação com os laxantes orais, se as defecações forem superiores a 2 /dia, não haverá necessidade de enema. (Wright et al., 2007)

Acima mostrou-se a importância do potássio e do sódio no metabolismo da amónia. As alterações electrólíticas devem ser corrigidas. A hiponatremia severa (<125meq/l) pode contribuir para a EH, podendo assim ser necessária restrição de água e descontinuação dos diuréticos e até administração de sódio. A hipocaliémia deve ser vigorosamente corrigida com potássio parentérico na EH. (Wright et al., 2007)

Em pacientes cirróticos o tratamento precoce da infecção melhora o prognóstico. O aparecimento da EH requer paracentese diagnóstica num paciente com ascite, para análise do tipo de células, contagem celular, coloração de gram e cultura. Antibióticos de largo espectro, devem ser administrados após obter panculturas, quando a infecção é suspeita, em pacientes de grau III ou IV de EH. Após cultura e identificação do microrganismo, o paciente deve ser tratado com antibiótico adequado. (Mas, 2006)

O rápido tratamento da hemorragia intestinal é necessário, na reposição de volémia deve-se dar preferência ao sangue total ou plasma fresco, pois os mesmos quando armazenados por um período longo, têm um alto teor de amoníaco. (Mas, 2006)

A aplicação de TIPS pode induzir EH, especialmente nos primeiros meses. Profilaxia com lactulose (60g/dia) ou rifaxina (120 mg/dia), não está provado ser eficaz nos primeiros meses após TIPS, tornando-se assim importante uma cuidadosa selecção dos pacientes para aplicação do TIPS. (Mullen, 2006)

Desidratação devido a diurese excessiva, diarreia ou vômito é um comum e facilmente corrigível factor precipitante da EH. Pacientes com ascite severa podem estar com défice intravascular e desidratados. Sinais clínicos, creatinina sérica elevada e

outros testes de hemoconcentração estabelecem o diagnóstico. A desidratação é reversível pela descontinuação de diuréticos, infusão intravenosa de solução salina e terapia para a causa subjacente da perda de fluídos. (Wright et al., 2007)

O uso de psicofármacos como as benzodiazepinas e narcóticos deve ser questionado e descontinuado se possível. Um exame toxicológico pode ser necessário. O uso de clordiazepóxido e outros sedativos em pacientes cirróticos que estão em risco de delirium tremens, deve ser limitado às concentrações mínimas possíveis e retirado completamente se existir algum sinal de deteriorização na sua condição, sugerindo o desenvolvimento de EH. (Wright et al., 2007)

EH precipitada por uma dieta com aporte excessivo de proteínas, gradualmente resolve por si só, sendo apenas necessário cuidados de suporte e terapia farmacológica específica para a EH. (Wright et al., 2007)

7.2-DIETA

Desde há muito tempo que a relação entre dieta e EH tem sido provada. Em cães com um shunt porto-cava, a alimentação com carne, mostrava causar sintomas neurológicos. Mais tarde foi notado que a encefalopatia dos cães com shunt melhorava quando estes animais eram alimentados com um tipo diferente de proteínas (pão e leite em vez de carne). Em 1954, Sherlock et al, reportaram pela primeira vez em pacientes cirróticos, controle da sintomatologia da EH quando uma dieta pobre em proteínas, contendo 20 g de proteínas/dia, era introduzida. Com base nessas observações, cuidados dietéticos ganham relevância na EH e a restrição do aporte proteico em pacientes cirróticos tornou-se prática comum. Deve ser salientado que a restrição proteica era um dos poucos tratamentos da época.

Nas últimas décadas, o maior conhecimento sobre a deterioração progressiva do estado nutricional na cirrose hepática e a maior compreensão das alterações metabólicas na doença hepática crónica tem feito questionar a adopção da restrição proteica de forma severa e prolongada no tratamento da EH. Tanto o tecido muscular como a massa gorda podem estar diminuídos em pacientes cirróticos mal nutridos, contudo devido à diferença de género, a depleção de tecido adiposo é mais frequente nas mulheres, enquanto o tecido muscular está frequentemente mais afectado nos homens. (Teperman et al., 2010)

A presença de alterações nutricionais não deve ser considerada apenas como consequência da doença hepática crónica, pois pode acelerar a história natural da doença e afectar o prognóstico do paciente. Estudos prospectivos com um largo número de pacientes cirróticos mostraram que a malnutrição severa, assim como a presença de diminuição de tecido muscular representam um factor prognóstico independente na sobrevida de pacientes com cirrose hepática. (Teperman et al., 2010)

È já sabido que a resistência à insulina em pacientes cirróticos afecta principalmente o depósito de glicose não oxidativa, que é a síntese de glicogénio. Com a incapacidade do fígado obter glicose a partir do glicogénio através da glicogenólise, mesmo após um longo período de jejum, para produzir glicose através da neoglicogénese, alanina e glicerol são mobilizados do músculo e tecido adiposo, causando assim catabolismo desses mesmos tecidos. (Teperman et al., 2010). Swart et al. (1989), mostraram que uma dieta pobre em proteínas, contendo apenas 40 g de proteínas/dia era insuficiente para atingir um balanço de nitrogénio positivo em pacientes cirróticos, sugerindo até que as necessidades de proteínas em pacientes cirróticos estavam aumentadas. É assim facilmente perceptível como nestes pacientes,

um regime crónico de restrição proteica, favorecendo uma depleção progressiva de proteínas, pode ser nefasta.

Outra razão para preservarmos a massa muscular, através de uma dieta proteica adequada é sugerida por estudos mais recentes do metabolismo da amónia. Em pacientes cirróticos, devido à incapacidade de síntese da ureia no fígado, o músculo pode ter uma função importante na destoxificação da amónia. O músculo pode remover amónia da circulação e libertá-la como glutamina. Este ciclo metabólico contudo não resulta numa permanente eliminação de amónia, pois quando a glutamina atinge a mucosa intestinal, é convertida novamente em glutamato e amónia. Ao mesmo tempo, uma dieta pobre em proteínas pode induzir um catabolismo aumentado de proteínas com a libertação de aminoácidos do músculo, esta carga nitrogenada, pode também determinar um aumento nos níveis de amónia, atrofia muscular e catabolismo proteico em pacientes cirróticos, deve assim ser evitada, e um aporte nutricional adequado, para manter a sua massa muscular, implementada. (Seymour et al., 2009)

Em 1997, a Sociedade Europeia de Nutrição Entérica e Parentérica, publicou guidelines específicas para a nutrição na doença hepática e transplante, tendo em conta vários estudos. Estas guidelines pela primeira vez determinaram o valor mais alto das necessidades proteicas em pacientes cirróticos e recomendaram uma dieta que incluísse pelo menos 1,2 g/kg/dia de proteínas. (Seymour et al., 2009)

Foi determinado que a presença de EH não deve ser factor de impedimento para atingir um conteúdo proteico de 1,0 a 1,5 g/kg/ dia. Assim se alguma restrição proteica é necessária, esta deve ser transitória. Contudo parece que as crenças sobre a necessidade de restrição proteica na EH ainda estão difundidas nos médicos e nos nutricionistas. A maioria deles sente, de facto, que a restrição proteica é recomendável não só durante o tratamento da EH, mas que deve ser continuado como uma estratégia

de longo prazo, argumentando que isto é um preço a pagar pela melhoria dos sintomas neurológicos. Contudo se a melhoria a curto prazo está provada, ainda surgem dúvidas do impacto na EH, de medidas como a restrição proteica a longo prazo. (Seymour et al., 2009)

Estudos randomizados têm sugerido que uma alimentação com proteínas vegetais pode resultar numa melhoria substancial do balanço nitrogenado sem precipitar ou agravar a EH, podendo ser vantajosa nos pacientes em que a tolerância diária de proteínas na dieta é menor que 1g/kg dia, dado estas proteínas vegetais serem menos amoniogénicas. O efeito benéfico pode ser devido a maior quantidade de fibras contidas na dieta vegetal em relação à dieta animal, com uma quantidade igual de nitrogénio. As fibras aceleram o trânsito alimentar através do intestino e baixam o pH do lúmen colónico como resultado da fermentação realizada pelas bactérias do cólon. Dados de estudos randomizados, comprovam que a EH melhorou levemente no grupo que recebeu proteínas vegetais e houve melhorias significativas nos testes psicométricos, embora tenham permanecido anormais. (Bianchi et al., 1993)

Contudo, o avanço clínico através das proteínas vegetais é controverso, pois tem sido reportado por alguns estudos mas não por outros (Teperman et al., 2010). Em adição, devido à distensão abdominal, flatulência e saciedade precoce, as dietas vegetarianas são frequentemente mal toleradas a longo termo. (Bianchi et al., 1993)

7.3-DISSACARÍDEOS NÃO ABSORVÍVEIS

O primeiro dissacarídeo não absorvível (lactulose), foi introduzido em 1966 e é provavelmente o fármaco mais usado no tratamento da EH, sendo recomendado como terapêutica nas guidelines actuais. O Lactitol foi introduzido na prática clínica no início dos anos 80. (Bass, 2006)

Os dissacarídeos, não são absorvidos no intestino delgado, chegando ao cólon inalterados, onde são metabolizados por bactérias da flora colónica, primeiro nos seus monossacarídeos, e depois em ácidos gordos de cadeia curta. Os seus benefícios reflectem a sua habilidade de reduzir a produção/absorção de amónia, o que é atingido sobre três formas (Conn and Lieberthal, 1979):

- Efeito laxante: O metabolismo desses açúcares no cólon resulta num aumento da formação de gás intraluminal, num aumento de osmolaridade intraluminal e numa diminuição do tempo de trânsito intestinal que reduz o tempo para a absorção de amónia.
- Absorção de amónia pelas bactérias: As alterações do pH resultam numa remoção da amónia do sangue para o cólon, as bactérias da flora colónica usam os ácidos gordos de cadeia curta como substratos e como consequência proliferam, incorporando a amónia como uma fonte de nitrogénio para a síntese proteica. O aumento do número de bactérias adicionalmente aumenta o volume das fezes e contribui para o efeito catártico.
- Redução da produção de amónia pelo intestino delgado: dissacarídeos não absorvíveis interferem directamente com a absorção da glutamina pela parede intestinal e o seu metabolismo subsequente gera amónia.

A lactulose geralmente é prescrita como um xarope, a dose é ajustada para garantir 2 dejectões de fezes semi-sólidas por dia, doses típicas variam de 15 a 30 ml duas a quatro vezes por dia. Aproximadamente 30 % dos pacientes desenvolve aversão ao seu sabor e pode desenvolver anorexia, flatulência e desconforto abdominal, nas primeiras semanas de tratamento, contudo a intolerância tende a melhorar com o tempo. Melhoria na sintomatologia neuropsiquiátrica é observada em 67 a 87% dos pacientes com uma

crise de EH aguda, apesar do tratamento dos factores precipitantes se identificados, poder confundir a interpretação desses resultados. A lactulose também é eficaz quando administrada por via rectal (250ml de lactulose em 750 ml de água). Existe muito pouca informação sobre a eficácia da lactulose a longo prazo (Morgan et al., 2007).

O lactitol é um dissacarídeo de segunda geração facilmente produzido na forma de cristal e transformado em pó. Parece ser tão eficaz quanto a lactulose no tratamento da EH, e por ser pó, pode ser usado como agente adoçante, sendo mais conveniente que a lactulose. Possui a vantagem de ter um sabor mais tolerável, associado à baixa incidência de efeitos colaterais como diarreia e flatulência. A dose de lactitol necessária para garantir a passagem de 2 dejectões semi sólidas por dia varia de 90 a 110 g. Não há equivalência entre a dose efectiva de lactulose e lactitol. (Blanc et al., 1992)

Apesar dos dissacarídeos não absorvíveis serem usados como terapia de primeira linha (Als et al. 2004), concluíram no seu estudo de revisão que não havia evidências suficientes da eficácia dos dissacarídeos não absorvíveis para os recomendar ou os refutar e que em consequência disso, não deviam ser usados como terapia standard até ser provado o seu beneficio sobre o placebo.

Apesar desta revisão sistemática muitos médicos estão convencidos da sua eficácia devido à prática clínica, outros são mais cépticos e ressaltam a necessidade de mais estudos, estudos esses que estão em curso. (Morgan et al., 2007).

7.4-TERAPIA ANTIBIÓTICA

A Neomicina, antibiótico aminoglicosídeo pouco absorvido, foi o tratamento standard e realmente o único tratamento disponível para a EH desde 1957 até à introdução da lactulose em 1966 (Bass et al., 2006).

A Neomicina é um antibiótico não absorvível que produz bacteriostase, com inibição do desdobramento da ureia e esterilização bacteriana, tem actividade principal

contra bacilos gram negativos e estafilococos e tem acção limitada contra estreptococos e anaeróbios em geral. A eficácia da neomicina é semelhante à eficácia da lactulose e aproximadamente 70 a 80 % dos pacientes com EH aguda apresenta melhoria. No entanto uma pequena percentagem desta droga é realmente absorvida a nível gastrointestinal e pode causar efeitos ototóxicos e nefrotóxicos no tratamento a longo prazo. Em adição a Neomicina deve ser usada com cuidado particular nos pacientes com insuficiência renal, a dose diária de neomicina varia de 2 a 6 g, dividida em 4 tomas, durante 5 a 7 dias e pode ser administrada por via oral, por sonda nasogástrica ou por via rectal como enema. (Bass et al., 2006).

Dados avaliados sugerem que lactulose e a neomicina possuem um efeito aditivo na redução da produção intestinal de amónia, acompanhado por uma resposta clínica favorável na maioria dos pacientes que tem resposta inadequada à lactulose isolada. Apesar da associação parecer paradoxal, pois enquanto a lactulose necessita das bactérias para fixar o nitrogénio, a neomicina elimina-as, e dos mecanismos sinérgicos não estarem esclarecidos, a associação destes fármacos pode ser feita e traz benefícios. Contudo, um aumento do pH fecal após a adição de um antibiótico, sugere que as bactérias intestinais metabolizadoras dos dissacarídeos foram erradicadas, e a terapia combinada deve então ser descontinuada (Weber et al., 1982).

É grande a dúvida sobre a eficácia da neomicina, pois vários são os estudos com resultados contraditórios. (Bass et al., 2006).

Outros antibióticos, como o metrodinazol, vancomicina e rifamixina, têm mostrado ser eficazes em pequenos estudos e são mais bem tolerados que a neomicina, contudo, são necessários estudos que mostrem a eficácia destes de forma evidente. Também todos os antibióticos podem causar alterações da flora intestinal o que contribui para síndromes de crescimento bacteriano excessivo, assim sendo o seu uso é

tipicamente limitado a pacientes que não toleram ou são resistentes aos dissacarídeos. (Bass et al., 2006).

7.5- L-ORNITINA-L-ASPARTATO

A L-ornitina-L-aspartato é um sal estável de 2 aminoácidos L-ornitina e L-aspartato, tendo-se demonstrado que tem propriedades de baixar a concentração de amónia no sangue. A ornitina activa a transferase carbamoil ornitina e carbamoil fosfato sintetase e actua como um substrato para a ureogénese. O aspartato, promove a síntese de glutamina hepática, diminuindo assim a concentração de amónia. Os dados disponíveis são mistos, mas sugerem que em pacientes com encefalopatia hepática moderada e cirrose, L-ornitina-L-aspartato pode ser mais eficaz do que o placebo, contudo mais estudos são necessários. (Jalan et al., 2007)

Num estudo realizado foram demonstrados como efeitos adversos alterações gastrointestinais moderadas, noutro não foram encontrados nenhuns. Essas descobertas apontam assim a L-ornitina-L-aspartato como um tratamento promissor da EH que merece uma melhor avaliação. (Jalan et al., 2007)

É difícil comentar sobre a eficácia da L-ornitina-L-aspartato, com base nos estudos até à data, parece que a L-ornitina-L-aspartato é mais eficaz quando dada por infusão venosa a pacientes com encefalopatia hepática severa, isto pode dever-se ao facto de quando administrado por essa via, tanto a ornitina como o aspartato estão disponíveis, enquanto que por via oral a maioria do aspartato sofre transaminação na mucosa intestinal. (Jalan et al., 2007)

7.6-ZINCO

O Zinco é um elemento essencial e é um componente de muitas metaloenzimas e metaloproteínas, como por exemplo a metalotioneína. Tem um papel importante na regulação do metabolismo proteico, na integridade da membrana e na resposta imune. (Riggio et al., 1992)

A deficiência de Zinco é comum em pacientes com cirrose e EH. O Zinco está contido nas vesículas dos terminais pré-sinápticos dos neurónios e pode modular a função dos canais iónicos e a neurotransmissão. Além disso o Zinco pode aumentar a conversão hepática de aminoácidos em ureia. (Bass et al., 2006)

Um pequeno número de estudos, debruçaram-se até à data, para examinar a eficácia do zinco. Os resultados são conflituosos, os estudos feitos até à data não demonstram evidência clara do efeito benéfico da suplementação de zinco em pacientes com encefalopatia hepática, sendo assim necessário mais estudos para permitir a recomendação do zinco na prática clínica. (Bass et al., 2006)

7.7- OUTRAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

O antagonista do receptor benzodiazepínico, flumazenil, tem sido usado no tratamento da EH em muitos estudos controlados, com sucesso limitado. O flumazenil, parece ter pequeno ou nenhum benefício em pacientes com EH subclínica ou grau I. Num estudo internacional, que avaliou os efeitos do flumazenil em pacientes não comatosos com EH leve a moderada, houve melhoria clínica relevante em 35% dos pacientes, comparado com 0% do grupo placebo. (GYR et al, 1996). Os estudos sugerem que pode haver um grupo de pacientes com EH severa que venha a experimentar melhoria clínica quando o flumazenil for adicionado ao tratamento com lactulose. Entretanto dado o pequeno número de pacientes na maioria dos estudos e a

variabilidade dos critérios de selecção e grau da EH, não é possível fazer uma afirmação definitiva da eficácia do flumazenil em pacientes com EH crónica. (ALS-Nielsen et al., 2004)

Uma alternativa para a eliminação da amónia é a utilização de benzoato. O benzoato reage com a glutamina para formar fenacetil glutamina. Para cada mole de benzoato utilizado, uma mole de nitrogénio é gasto e excretado na urina. Contudo são limitados os dados que suportam os benefícios do benzoato. Um estudo prospectivo comparou a eficácia do benzoato com a lactulose em pacientes com cirrose ou anastomose porto-sistémica que apresentavam uma crise de EH. A melhoria dos parâmetros analisados através de testes de memória e inteligência para a EH e a coexistência de efeitos colaterais foi similar em ambos os grupos, evidenciando que o benzoato de sódio pode ser tão efectivo quanto a lactulose no tratamento da EH. A dose recomendada é 5 g duas vezes por dia, mas o benzoato apresenta-se em cápsulas de 500mg, e os pacientes raramente toleram mais que 2 g duas vezes por dia, tanto pelo número de cápsulas como pelos efeitos gastrointestinais. (Bass et al., 2006)

Pacientes com EH persistente mas com cirrose compensada podem beneficiar com o tratamento com o agonista dopaminérgico bromocriptina (Morgan et al., 1980). A dose é gradualmente aumentada de 2,5mg uma vez por dia, para um máximo de 5mg duas vezes por dia. Ototoxicidade tem sido reportada (Lanthier et al., 1984), devendo os pacientes tratados ser cuidadosamente monitorizados com audiogramas a cada 6 meses. O tratamento deve ser reservado para pacientes com doença hepática compensada, pois o uso em pacientes com ascite tem sido associado com a síndrome de secreção inadequada de ADH. (Marshall et al., 1982)

Observações clínicas, sugerem deposição de manganésio nos gânglios da base de pacientes com cirrose, conforme mostrado pela hiperintensidade do globus pallidus em

imagem de ressonância magnética. Essa sugestão é baseada nas similaridades entre aspectos de EH e intoxicação por manganésio e nos relatos de reversibilidade da EH e das anormalidades nas imagens de RM após transplante hepático. Entretanto estudos são necessários para investigar os possíveis efeitos terapêuticos de agentes quelantes, como nova opção terapêutica na prevenção ou reversão da EH crônica. (Riordan et al., 1997)

Em adição à produção de amónia no lúmen intestinal, a amónia produzida no estômago, por acção do helicobater pylori, bactéria produtora de urease, tem recentemente sido sugerida como contribuidora substancial na elevação dos níveis sanguíneos de amónia, especialmente na presença de hipocloridria gástrica, precipitando ou exacerbando a EH em pacientes cirróticos. Embora a importância do Helicobacter pylori como factor de risco para a EH permaneça incerto, e a eficácia da terapia de erradicação não tenha sido provada em estudos controlados, a prática de alguns autores na erradicação deste organismo em pacientes com cirrose e história de EH tem sido satisfatória na grande maioria dos casos. (Riordan et al., 1997)

Num estudo que avaliou o efeito de antagonistas opióides em ratos com EH de grau III, mostrou que a naltrexona, mas não a naloxona, aumentou significativamente a actividade motora dos mesmos. (yurdaydin et al., 1995)

7.8-PROBIÓTICOS

Teoricamente, povoando o intestino com bactérias não produtoras de urease, poderia-se diminuir a carga de amónia absorvida. Macbeth et al. em 1965 primeiro sugeriu num estudo não controlado que altas doses de Lactobacillus acidophilus poderiam ter um efeito benéfico em pacientes cirróticos que tenham EH.

Administração oral de *Enterococcus faecium* mostrou reduzir os valores de amónia sistémica e foi tão eficaz como a lactulose em pacientes já com uma dieta moderadamente restritiva em proteínas 1g/kg/dia. As bactérias foram administradas por 3 períodos de 4 semanas, com um intervalo de 2 semanas. Nenhum efeito adverso foi reportado. (Longuercio et al., 1995)

Recentemente investigadores checos têm investigado os efeitos da *Echerichia coli* Nissle Mutaflor na colonização intestinal, valores de amónia, estado neurológico e função hepática e EH subclínica. O grupo tratado mostrou melhorias significativas da colonização intestinal e uma tendência para a redução da amónia com melhoria da função hepática avaliada pela classificação de Child Pugh durante um follow up de 3 meses. (Lata et al., 2006)

7.9- SUPORTE ARTIFICIAL HEPÁTICO

A incompatibilidade que existe entre dador de origem e hospedeiro tem levado à plétora de aparelhos de suporte hepático extracorpóreos. (Extracorporeal liver assist devices; ELADs) para substituir a função do fígado insuficiente (Wright et al. 2007).

Os ELADs podem ser: (Wright et al. 2007)

- Biológicos- usam culturas de hepatócitos imortalizados ou fígados de animais inteiros para mimificar a função excretora e sintética do fígado
- Não biológicos- usam purificação do sangue extracorpórea para diálise das substâncias ligadas à albumina (amónia, bilirrubina, ácidos gordos, etc).

Os aparelhos extracorpóreos em avaliação clínica incluem os seguintes (Wright et al. 2007):

- Molecular adsorbent reticulating system (MARS): realiza hemodiálise em contra corrente da albumina e dos circuitos do bicarbonato.
- Single Pass Albumin Dialysis (SPAD): O sangue do paciente flui através de um circuito com um filtro fibroso de alto fluxo para hemodiálise, idêntico ao que se utiliza no Sistema MARS. No outro lado desta membrana está uma solução de albumina com fluxo em direcção contrária, a qual é eliminada após passar pelo filtro.
- Prometheus System : Fornece absorção directa da albumina, hemodiálise de grande fluxo após filtração selectiva da fracção da albumina através de um filtro específico.

Todos estes aparelhos removem com sucesso toxinas ligadas às proteínas, mas podem ter efeitos variáveis na hemodinâmica sistémica e piorar a coagulopatia. Actualmente o benefício clínico de tais aparelhos não está determinado, apesar destes oferecerem uma ponte ao transplante ou recuperação hepática (Wright et al., 2007).

7.10-TRANSPLANTE HEPÁTICO

O desenvolvimento de EH clínica em pacientes com cirrose está associada a uma sobrevivência menor que 50% a um ano, por esta razão a transplantação hepática deve ser considerada para estes pacientes. (Franklin et al., 1988)

A transplantação melhora a EH mesmo em pacientes com manifestações severas. As indicações para transplante hepático foram ampliadas com o aumento da sobrevida pós operatória e incluem pacientes com cirrose em estágio final, até mesmo pacientes idosos, e com outras manifestações de severa descompensação hepática. As contra indicações para transplante hepático incluem sépsis sistémica, abuso activo de álcool e

drogas ilícitas, doença maligna extra hepática e doença cardiopulmonar avançada. (Franklin et al., 1988)

A sobrevida após transplante de fígado aumentou de 30 para 90 % nos últimos 20 anos, portanto recomenda-se que os pacientes com doença hepática crônica sejam conduzidos a um programa de avaliação, para provável transplante hepático, já que esta é a única modalidade terapêutica curativa definitiva que pode ser oferecida aos doentes com EH permanente, e classificados com Child Pugh B ou C. (Cooper et al., 1997)

Estudos prospectivos, que têm avaliado a função neuropsicológica após transplantação, têm desafiado a noção de completa reversibilidade da EH. É possível que a EH cause algumas sequelas irreversíveis. Contudo, há muitos factores que podem afectar a cognição após o transplante hepático. Complicações neurológicas são frequentes especialmente no período pós-operatório. Cuidados especiais devem ser tomados para evitar a neurotoxicidade dos imunossupressores e para tratar factores de risco vasculares, como a diabetes mellitus e HTA, que são comuns após o transplante hepático. Pacientes que experimentaram a EH antes do transplante hepático são mais vulneráveis a desenvolver complicações neurológicas. O diagnóstico de alterações no estado mental a seguir a um transplante hepático é desafiante sendo necessário mais estudos sobre esta área. (Stewart et al., 2005).

CONCLUSÃO

A EH é uma complicação comum e séria da doença hepática aguda ou crónica. A identificação e correcção dos factores precipitantes continua a ser a base do tratamento, podendo a morbilidade e mortalidade ser reduzidas pela intervenção atempada.

Um diagnóstico adequado da EH é essencial, pois afecta a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes. Contudo o diagnóstico da EH de baixo grau é difícil e subjectivo, assim como défices subtis na memória e atenção em pacientes cirróticos, não são sempre causados pela EH.

As opções terapêuticas disponíveis são limitadas, enfatizando a segurança, a tolerância e a eficácia. Baseados no princípio que a acumulação de amónia contribui de forma importante na fisiopatologia da EH, a abordagem terapêutica tem como principal alvo a redução da produção de amónia e aumento da sua eliminação.

Os estudos clínicos revistos neste trabalho, devem ser considerados no contexto desafiante de realizar estudos sobre a EH, uma área caracterizada pela falta de critérios válidos para medição da gravidade dos sintomas clínicos, doentes em estudo com múltiplas comorbilidades e regimes terapêuticos.

Assim sendo, em adição à necessidade efectiva de terapia eficaz, segura e tolerada pelo paciente, mais estudos serão necessários nesta área, assim como um consenso internacional para determinação do método mais adequado para avaliação dos benefícios do tratamento em pacientes com EH.

BIBLIOGRAFIA

Alan S; Butterworth Roger; (1999) Hepatic encephalopathy: an update of pathophysiologic Mechanisms; Society for experimental Biology and medicine

- Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. (2004) Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ*;328:1046–1051.
- ALS-NIELSEN B. et al. (2004) Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane database Syst Rev*; (2): CD002798
- Amódio P. et al. (1999) Spectral versus visual EEG analyses in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.*; 110:1334-1344.
- Amodio, P. et al. (2004) Linea guida dell'associazione Italiana per lo studio del Fegato Sulla diagnosi e la terapia della encefalopatia epática.
- Amodio, Piero, Gatta, Angelo; (2005) Neuropsychological investigation of hepatic encephalopathy; *Metabolic Brain disease*, Vol, 20, No 4, December
- Amodio Piero; Gatta, Angelo (2005) Neuropsychological investigation of hepatic encephalopathy; *Metabolic brain disease*, vol 20, No. 4, December.

- Aschner M, Gannon M; (1992) Manganese uptake and efflux in cultured rat astrocytes. *J Neurochem* 58:730-735
- Bai, G., Rama Rao, K.V., Murthy, Ch. R.K., Panickar, K.S., Jayakumar, A.R., and Norenberg, M.D. (2001) Ammonia induces the mitochondrial permeability transition in primary cultures of rat astrocytes. *J. Neurosci.Res.* **66**: 981–991.
- Bajaj, Jasmohan S. et al. (2009) Spectrum of Neurocognitive Impairment in Cirrhosis: Implications for the Assessment of Hepatic Encephalopathy. wiley interscience DOI 10.1002/hep.23216
- Bass, N. M. (2006) The current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy; Journal compilation, Blackwell Publishing Ltd
- Basile A.S. et al. (1989) GABA_A receptor complex in a experimental model of encephalopathy: Evidence for elevated levels of a endogenous benzodiazepine receptor ligand. *JNeurochem* 53:1057-1063.
- Bender AS, Norenberg MD. (1996) Effects of ammonia on L-glutamate uptake in cultured astrocytes. *Neurochem Res*; 21: 567-573.
- Bengtsson et al. (1991) Brain tryptophan hydroxylation in the portal caval shunted rat: a hypothesis for the regulation of serotonin turnover in vivo. *J Neurochem* 56:1069-1074.

- Berthal P., et al. (1987) Cerebral CT scan abnormalities in cholestatic and hepatocellular disease and their relationship to neuropsychological test performance. *Hepatology*;7:107-14.
- Bianchi G.P. et al. (1993) Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy: a randomized cross-over comparison. *J Intern Med*; 233:385-92
- Blanc P. et al. (1992) Lactilol or lactulose in treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of meta-analysis. *Hepatology*.;15:222-8.

Bosoi Cristina R.; Rose Cristopher F. (2009); Identifying the directs effects of ammonia on the brain; *Metab Brain Dis.* 24:95-102

- Cadranel J.F.,et al.(2001) Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrotic patiens : understimeted entity. *Am J Gastroenterol*;96:515-8
- Cash W.J. (2010) Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy, *Q.J. Med.*; 103:9-16
- Conn H.O.; Lieberthal M.M. (1979) The hepatic coma syndromes and lactulose. Williams and Wilkins, Baltimore.

- Cooper G. Bellamy P. et al. (1997) A prognostic model for patients with end stage liver disease. *Gastroenterology*;113:1278-1288
- Córdoba J. et al. (2002) Magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. *Metab Brain Dis*:17:415-429.
- Dhiman, Radhma K; Chawla, Yogesh K. (2009) Minimal hepatic encephalopathy, *Indian J Gastroenterol*:28 (Jan-Fev): 5-16
- Ellis, A.J. et al.(2000) Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure : A controled clinical trial. *Hepatology* 32:536-541
- Eroglu, Yacement, Byrne William J. (2009) Hepatic Encephalopathy, *Emerg Med Clin N Am* 274001-414.

Faint Victoria; (2006) The pathophysiology of hepatic encephalopathy; *British Association of critical care Nurses, Nursing in Critical care: Vol 11 No 2.*

- Ference P., Looockwood A., Mullen K.,et al. (2002) Hepatic encephalopathy definition, nomenclature, diagnósis, and qualification: final report of the working party at the 11th World Congress of gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* ; 35:716-21

- Ferenci P. et al. (2009) Clinical manifestations and diagnosis of hepatic encephalopathy, uptodate
- Ferenci P. (2009) Treatment of hepatic encephalopathy; uptodate. ´
- Fitz G. (1998) Systemic complications of liver disease .Gastrointestinal and liver disease. 6. ed. Philadelphia: Sauders. 1334-1354
- Franklin H., Herlong M.D. (1988) Complications of Portal hypertension. In: Stobo O. The Principles and Practice of Medicine. 21. ed;;75.533-537

Görg Boris et al. (2008) Ammonia induces RNA oxidation in cultured astrocytes and brain; Hepatology. August. *Volume 48, Issue 2*, pages 567–579

- Guerit, jean et al., (2009) Neurophysiologic investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines liver international 1478-3223
- Guillén, Juan C. Quero, Gúttierez, Juan M. (2006) Diagnóstico methods in hepatic encephalopathy, Clínica Chimica Acta 1-8
- GYR K. et al. (1996) Evaluation of the efficacy and safety of flumazenil in the treatment of portal systemic encephalopathy: a double-blind, randomized, placebo

controlled multicenter double blind, randomized, placebo controlled, multicentre study. Gut; 39:319-324.

- Hazell AS. et al. (1997) Manganese decreases glutamate uptake in cultured astrocytes. Neurochem Res 22:1443-1447.
- Hazell AS et al. (1999) Increased expression of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in cultured astrocytes following exposure to manganese. Neurochem Int 35:11-17.
- Jalan R. et al. (2007) L-ornithine-phenylacetate (OP): A novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy. Med Hypotheses.
- Khachaturian H. et al. (1985) Anatomy of the CNS opioid systems. Trends Neurol Sci 10:111-119.
- Kircheis G, et al. (2002) Critical flicker frequency for quantification of low grade hepatic encephalopathy. Hepatology; 35:357-66
- Kramer L., Tribl B., Gendo A, et al. (2000) Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. Hepatology; 31:30-4.
- Kulisevsky J. et al. (1992) Pallidal hyperintensity on magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: Clinical Correlations. Hepatology 16:1382-1388

- Lai D et al. (1972) Intestinal microflora in patients with alcoholic cirrhosis: urea-splitting bacteria and neomycin resistance. *Gastroenterology* 62:275-279
 - Laidlaw J. et al (1961) Morphine tolerance in hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 40:389-396.
 - Lamberg Abraham, Maria Alejandra Fernández, (2009) Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine and oxidative stress. *Annals of Hepatology*, 8 (2): April-june:95-102
 - Lanthier P.L, et al. (1984) Bromocriptine-associated ototoxicity *J Laryngol Otol*, ;98 :399-404
- Lata J.** (2006) Effect of administration of *Escherichia coli* Nissle (Mutaflor) on intestinal colonisation, endo-toxemia, liver function and minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis; **Vnitr Lek.** Mar;52(3):215-9.
- Layrargues G.P. et al. (1992) Efficacy of Ro15-1788 in cirrhotic patients with hepatic coma: Results of a randomized, double-blind placebo-controlled crossover trial. *Hepatology* 16:311.
 - Layrargues G.P et al. (1995) Increased manganese concentrations in pallidum of cirrhotic patients. *Lancet* 345:735

- Leevy C. (2007) Economics impact of treatment options for hepatic encephalopathy, *Semin Liver Dis*; (suppl 2):26-31
- Loochhood AH, (2004) Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy, *Metabolic brain dis. Dec*; 19(3-4): 345-9
- Loguercio C, et al. (1995) Long term effects of enterococcus faecium SF68 versus lactulose in the treatment of patients with cirrhosis and grade 1-2 hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 23:39-46.
- Macbeth WA et al. (1965) Treatment of hepatic encephalopathy by alteration of intestinal flora with *Lactobacillus acidophilus*. *Lancet* 191:399-403
- Marshall AW Jakobovits AW et al. (1982) Bromocriptine associated hyponatremia in cirrhosis, *BmJ* 285:1534-1535
- Mas Antoni (2006) Hepatic Encephalopathy: From Pathology to treatment; *Digestion*; 73 (suppl 1): 86-93
- Mattarozzi et al. (2004); Minimal hepatic encephalopathy: longitudinal effects of liver transplantations, *Arch Neurology* Feb;61(2):242-7.
- Morgan MY et al. (1980) Successful use of bromocriptine in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 78:663-670 .

- Morgan M.Y. (1998) Cerebral Magnetic Resonance Imaging in patients with chronic liver disease. *Metab. Brain Dis.*13(4):273-290
- Morgan M et al. (2007) The treatment of hepatic encephalopathy; *Metab. Brain Dis* 22:389-405.
- Mullen K.D. et al. (2006) Prevention of first overt episode of hepatic encephalopathy after TIPS : no easy task, *Hepatology*, May ; 43(5) :1155-6
- Munoz SJ, (2008) Hepatic Encephalopathy, *Med clin. North Am.* jul;92 (4) : 795-812.
- Nierdermeyer E. (1999) Metabolic central nervous system disorders. In (E.Nierdermeyer and F.Lopes Da Silva, eds). *Electroencephalography, basic Principles, clinical applications, and related Fields.* Baltimore pp 149-173.
- O'Carroll R.E. (2008) Neuropsychological aspects of liver disease and its treatment, *Neurochem Res.*; 33:683-690
- Pentschew A. et al. (1963) Experimental manganese encephalopathy in monkeys: A preliminary report. *J Neuropathol Exp Neurol* 22:488-499.
- Poordard, F.F., (2006) The burden of hepatic encephalopathy, *Journal compilation, 2006 Blackwell Publishing Ltd* , (Suppl. 1), 3-9.

- Quero J.C. et al. (1995) Determination of ammonia in capillary and arterial blood simultaneously using the Blood Ammonia Checker II, *Advances in hepatic encephalopathy and nitrogen exchange* CRC Press, p. 414-9.
- Rao V.L. et al. (1993) Increased activities of MAO_A and MAO_B in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: *Brai Res* 621:349-352.
- Riordan S. et al. (1997) Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*;337:473-7.
- Romero- Gomez M et al, (2002) Altered response to oral glutamine challenge as prognostic factor for episodes in patients with minimal hepatic encephalopathy. *j. Hepatology*; 37:781-7.
- Schmidt w et al. (1990) Hepatic encephalopathy influences high-affinity uptake of transmitter glutamate and aspartate into the hippocampal formation. *Metab Brain Dis* 5:19-31.
- Seymour C.A. et al. (1999) Dietary management of hepatic encephalopathy. Too many myths persist. *Br Med J*.;318:1364-1365

Shawcross D.; Jalan R. (2005) The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: the central role for ammonia and inflammation; *CMLS; Mol Life Sci.* 62: 2295-2304

- Sherlock, S., Summerskill, W. H. J., White, L. P., Phear E. A. (1954). Portal-systemic encephalopathy: neurological complications of liver disease. *Lancet*, 2, 453-457
- Stewart, Charmaine A; Cerhan, Jane (2005) Hepatic Encephalopathy: A Dynamic or static Condition; *Metabolic Brain Disease*, Vol. 20 No.3. September
- Suarez I, Bodega G, Fernandez B. (2000) Modulation of glutamate transporters [GLAST, GLT-1 and EAAC1] in the rat cerebellum following portocaval anastomosis. *Brain Res*; 859: 293-302.
- Swart et al. (1989) Minimum protein requirements in liver cirrhosis determined by nitrogen balance measurements at three levels of protein intake. *Clin Nutri*; 8:329-336.
- Teperman L.W et al. (2010) Considerations on the impact of hepatic encephalopathy treatments in the pretransplants setting; *transplantation*. Apr 15;89(7):771-8
- Thorton J.R. (1988) Plasma methionine enkephalin concentration and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Br Med J* 297:1241-1242.
- Versieck J. et al. (1974) Manganese, Copper and Zinc concentrations in serum and packed blood cells during acute hepatitis, chronic hepatitis and hepatic cirrhosis. *Clin. Chem*20:1141-1145

- Weber F.L et al. (1982) Effects of lactulose and neomycin on urea metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology*;82:213-7
- Weissenborg, Karin et al. (2004) Functional Imaging of the brain in patients with liver Cirrhosis; *Metabolic Brain diseases*, Vol. 19, Nos,3/4, December.
- Weissenborn, Karin et al. (2005) Attention Memory, and Cognitive function in Hepatic encephalopathy, *Metabolic Brain Disease*, vol, 20, No,4
- Wright Gavin et al. (2007) Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best practice and Reseach clinical Gastroenterology* Vol. 21 No. I, pp 95-110.
- Yurdaydin, C. et al. (1995) Brain and plasma levels of opioid peptides are altered in rats with thioacetamide-induced fulminant hepatic failure: implications for the treatment of hepatic encephalopathy with opioid antagonists. *J. Pharmacol Exp Ther* 1995; 273:185
- **Figura 1-** Adaptado de: Morgan M et al. (2007) The treatment of hepatic encephalopathy; *Metab. Brain Dis* 22:389-405.

- **Figura 2-** Adaptado de: Lamberg Abraham, Maria Alejandra Fernández, (2009) Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine and oxidative stress. *Annals of Hepatology*, 8 (2): April-june:95-102

- **Figura 3-** Adaptado de: Bajaj, Jasmohan S. et al. (2009) Spectrum of Neurocognitive Impairment in Cirrosis: Implications for the Assessment of Hepatic Encephalopathy. wiley interscience DOI 10.1002/hep.23216

- **Figura 4-** Adaptado de: Mas Antoni (2006) Hepatic Encephalopathy: From Pathology to treatment; *Digestion*; 73 (suppl 1): 86-93

- **Tabela 1-** Adaptado de : Munoz SJ, (2008) Hepatic Encephalopathy, *Med clin. North Am.* jul;92 (4) : 795-812.