

# Índice

<b>1. RESUMO</b> .....	3
<b>2. ABSTRACT</b> .....	4
<b>3. INTRODUÇÃO</b> .....	6
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	10
<b>5. CARACTERIZAÇÃO</b> .....	12
<b>6. EPIDEMIOLOGIA</b> .....	15
<b>7. FISIOPATOLOGIA</b> .....	16
7.1 AMÔNIA E NEUROTRANSMISSÃO.....	16
7.2 RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA .....	23
7.3 MANGANÊS .....	24
<b>8. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA</b> .....	25
8.1 TESTES PSICOMÉTRICOS .....	28
8.1.1. Pequenas baterias - “Paper-pencil Tests”.....	29
8.1.2. Testes Psicométricos Computorizados .....	31
8.2 TESTES NEUROFISIOLÓGICOS.....	38
8.2.1 Teste de Frequência Crítica de Cintilação (CFF) .....	38
8.2.2 Electroencefalograma (EEG) .....	40
8.2.3 Potenciais Evocados .....	40
8.2.4 Ressonância Magnética (RM) .....	41
8.2.5 Tomografia Computorizada (TC).....	44
8.2.6 Tomografia por Emissão de Positrões (PET).....	44
8.3 OUTROS TESTES .....	44
<b>9. SIGNIFICADO CLÍNICO</b> .....	50
9.1 IMPACTO NA CONDUÇÃO .....	50
9.2 IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA .....	56
<b>10. EVOLUÇÃO DA EHM</b> .....	59

---

<b>11. TRATAMENTO</b> .....	61
11.1 MANIPULAÇÃO DA DIETA PROTEICA.....	61
11.2 DISSACARÍDEOS NÃO-ABSORVÍVEIS .....	64
11.3 PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS .....	65
11.4 OUTRAS TERAPIAS POTENCIAIS .....	70
11.4.1 Inibição da produção e absorção intestinal de amónia.....	70
11.4.2 Estimulação do metabolismo da amónia metabólica .....	70
11.4.3 Outros .....	71
11.5 TRANSPLANTE HEPÁTICO .....	72
<b>12. PROGNÓSTICO E SOBREVIVÊNCIA</b> .....	74
<b>13. DISCUSSÃO</b> .....	76
<b>14. CONCLUSÃO</b> .....	77
<b>15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	79

## 1. RESUMO

**Introdução:** A Encefalopatia Hepática Mínima (EHM) é a forma mais ligeira de Encefalopatia Hepática (EH). Tem sido denominada Encefalopatia Hepática subclínica por não ter manifestações clínicas, contudo apresenta défice cognitivo, psicomotor e alterações do ritmo circadiano. A prevalência da Encefalopatia Hepática Mínima é variável consoante os métodos de diagnóstico utilizados, situa-se entre 30 e 84% nos doentes com cirrose hepática. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à Encefalopatia Hepática Mínima e Encefalopatia Hepática parecem ser semelhantes. Pensa-se que coexistem vários fenómenos que interagem, nomeadamente hiperamoniémia, alterações na neurotransmissão, mecanismos inflamatórios e acção tóxica do manganês. A melhor forma de diagnosticar a Encefalopatia Hepática Mínima ainda não foi estabelecida, mas pressupõe um exame neurológico normal e/ou a exclusão de distúrbios neurológicos similares. Tem implicações significativas na qualidade de vida dos doentes, com impacto negativo no prognóstico.

**Objectivo:** Revisão dos conhecimentos actuais sobre Encefalopatia Hepática Mínima.

**Desenvolvimento:** Não existindo “gold standard” para diagnosticar Encefalopatia Hepática Mínima, recomenda-se a avaliação dos cirróticos com testes psicométricos, eventualmente complementados por estudo neurofisiológico. Os doentes evidenciam um declínio na qualidade de vida e no desempenho profissional, com perturbação da atenção, memória e controlo inibitório. Demonstram também maior propensão ao envolvimento em acidentes de viação e violações de trânsito. Portanto, esta entidade apresenta um impacto sócio-económico e na saúde pública que não deve ser ignorado. Além disso, demonstrou-se que têm probabilidade acrescida de desenvolverem Encefalopatia Hepática clínica. Uma vez que a amónia desempenha um papel

importante na patogênese da Encefalopatia Hepática Mínima, as estratégias terapêuticas estudadas incidem na redução da amoniemia. O tratamento com lactulose e probióticos tem evidenciado eficácia e segurança. Aparentemente o tratamento proporciona melhoria cognitiva e na qualidade de vida.

**Conclusão:** A Encefalopatia Hepática Mínima é uma entidade subclínica que deve ser diagnosticada e tratada, no sentido de minimizar o risco da sua expressão clínica, com benefícios na qualidade de vida e prognóstico.

**Palavras-Chave:** Encefalopatia Hepática Mínima, Encefalopatia Hepática Subclínica, Encefalopatia Hepática, cirrose hepática, amônia, testes psicométricos, lactulose, probióticos.

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is the mildest form of hepatic encephalopathy (HE). It has been known as subclinical hepatic encephalopathy because there are no clinical manifestations, but cognitive and psychomotor impairment and circadian rhythm sleep disorder. The prevalence of minimal hepatic encephalopathy is variable depending on the diagnostic method, between 30 and 84% of patients with liver cirrhosis. The pathophysiological mechanisms underlying Minimal Hepatic Encephalopathy and Hepatic Encephalopathy appear to be similar. It is thought that there is a complex phenomena, with hyperammonemia, changes in neurotransmission, inflammatory mechanisms and toxic action of manganese. The best way to diagnose minimal hepatic encephalopathy has not been established, but assumes a normal

neurological examination and/or exclusion of similar neurological disorders. The quality of life of patients is severely impaired with a negative impact on prognosis.

**Objective:** Reviewing the current literature on minimal hepatic encephalopathy.

**Development:** Without a gold standard to diagnose minimal hepatic encephalopathy, assessment of cirrhotic patients with psychometric tests has been recommended, complemented by neurophysiological study. Patients show decline in quality of life and professional performance, with impaired attention, memory and inhibitory control. They are also prone to traffic accidents and traffic violations. Therefore, the socio-economic and public health impact should not be ignored. It has been shown to have higher probability of developing overt hepatic encephalopathy. Once ammonia plays an important role in the pathogenesis of minimal hepatic encephalopathy, therapeutic strategies focus on reducing ammonia blood levels. Treatment with lactulose and probiotics has shown efficacy and safety. It seems that the treatment of minimal hepatic encephalopathy provides cognitive and quality of life improvement.

**Conclusion:** Minimal hepatic encephalopathy is a subclinical entity that has to be diagnosed and treated in order to minimize the risk of clinical expression, with improvement in quality of life and prognosis.

**Key-words:** Minimal Hepatic Encephalopathy, Subclinical Hepatic Encephalopathy, Hepatic Encephalopathy, liver cirrhosis, ammonia, psychometric tests, lactulose, probiotics.

### 3. INTRODUÇÃO

A Encefalopatia Hepática (EH) é uma afecção que se manifesta por um espectro de alterações neuropsiquiátricas potencialmente reversíveis. É causada por disfunção hepática e/ou shunt porto-sistémico, que provocam as anomalias metabólicas subjacentes à doença. Esta condição requer diversos cuidados e associa-se a um prognóstico reservado, nomeadamente a risco acrescido de morte. Clinicamente revela um compromisso marcado do estado de consciência, comportamento e funções motoras, contudo as suas manifestações são tão díspares de doente para doente, bem como no mesmo doente ao longo do tempo, que tornam o diagnóstico, avaliação e classificação difíceis. O diagnóstico pressupõe a exclusão de outras afecções com manifestações semelhantes [Dhiman e Chawla (2009)].

Em 1998 foram definidas recomendações para classificar a EH na prática clínica e em investigação. Foi proposto definir a EH relativamente a: 1) natureza da alteração hepática; 2) duração e características neurológicas. Deste modo, a EH classifica-se em três tipos: A – associada a falência hepática aguda, B – associada a bypass porto-sistémico sem lesão hepatocelular intrínseca e C – associada a cirrose, hipertensão portal ou shunt porto-sistémico. No tipo C consideram-se três subcategorias: Encefalopatia Hepática Episódica, Encefalopatia Hepática Persistente e Encefalopatia Hepática Mínima (EHM).

A EHM caracteriza-se por um défice neurocognitivo ligeiro, sem sinais clínicos evidentes de disfunção cerebral, e ocorre numa percentagem significativa de doentes com cirrose hepática. Vários domínios neurológicos podem ser atingidos: cognição, comportamento, emoção e ritmos biológicos. Inicialmente começa por afectar a atenção, velocidade de processamento da informação e capacidades motoras e de coordenação,

não perceptíveis ao exame neurológico. Estas alterações cognitivas parecem não englobar disfunções do sono ou inteligência, embora não exista consenso. A fisiopatologia da doença supõe-se ser semelhante à patogenia da EH, centrando-se no metabolismo da amónia e neurotransmissão.

Em 1957, Parsons-Smith et al. identificaram anomalias no electroencefalograma (EEG) em 43% dos cirróticos integrados num grupo sem evidência clínica de EH. Os autores não perceberam a importância dos seus achados, mas admitiram pela primeira vez a existência de uma condição pré-clínica ou latente de EH. Em 1970, Zeegan e colegas perceberam que doentes cirróticos podem desenvolver anomalias cognitivas mesmo na ausência de sintomas clínicos associados à EH. Em 1978, Rikkers et al. utilizaram o termo EH subclínica para descrever esta síndrome, caracterizada por indivíduos cirróticos sem manifestações clínicas de EH, mas com alterações nos testes psicométricos, neurofisiológicos ou de neuroimagem. Recentemente o termo EH subclínica tem sido criticado [Lockwood, (2000)] porque pode levar ao menosprezo da importância clínica da condição. A substituição desse termo [Ferenci et al. (2002)] por Encefalopatia Hepática Mínima, termo cunhado por Schomerus e Hamster (1998), tem sido advogada.

Permanecem por diagnosticar muitos doentes uma vez que os défices cognitivos não se traduzem em sintomas evidentes, podendo passar despercebidos ao médico, sendo essencial a colaboração do doente e familiares directos. Por outro lado, os critérios de diagnóstico da EHM ainda não estão totalmente definidos nem padronizados, não existe consenso quanto ao número de alterações necessárias à definição de EHM. Estes factos permitem inferir que os contornos desta entidade necessitam clarificação [Stewart e Smith, (2007)]. Considera-se que a EHM constitui

---

um extremo de um continuum, cuja dimensão máxima é o coma profundo. [Mardini e Saxby, (2008)].

A detecção precoce de EHM parece ser clinicamente relevante, uma vez que existe evidência da sua influência na qualidade de vida e actividades quotidianas destes doentes. Também parece ser responsável por dificuldades na condução, capacidade de planeamento, aumento de acidentes de viação e diminuição da produtividade no exercício profissional.

A identificação e tratamento precoce da EHM pode melhorar a qualidade de vida e teoricamente, impedir a progressão para estádios mais severos de EH, ou até permitir o retorno à normalidade.

Esta tese procurou rever a temática da Encefalopatia Hepática Mínima, quanto à patogenia, diagnóstico, impacto na qualidade de vida, evolução da doença, tratamento e prognóstico. A revisão destes aspectos tem como objectivo clarificar as características desta entidade e encontrar respostas para questões como: “Como se diagnostica EHM?”, “Quais as principais características desta entidade?”, “Vale a pena tratar? Como?”

Tipo	Descrição	Categoria (por duração e características)	Subcategoria (por duração e características)
A – Falência hepática aguda	EH associada a falência hepática aguda	Não aplicável	Não aplicável
B – Bypass	EH associada a bypass porto-sistêmico e sem doença hepática intrínseca		
C – Cirrose	EH associada a cirrose e hipertensão portal ou shunt porto-sistêmico	Episódico	Precipitado Espontâneo Recorrente
		Persistente	Ligeira Severa Tratamento-dependente
		Mínima	

**Tabela 1.** Classificação da Encefalopatia Hepática [Adaptado de Ferenci et al. (2002)]

## 4. METODOLOGIA

### **CrITÉRIOS de InclusÃO:**

Neste trabalho de revisão foram incluídos editoriais, ensaios controlados randomizados, análises sistemáticas, meta-análises, guidelines, comentários, pontos de vistas e artigos de opinião, que abordavam especificamente Encefalopatia Hepática Mínima e Encefalopatia Hepática. Os artigos seleccionados estavam publicados ou *in press*, sendo escolhidos em função do seu conteúdo científico, da sua relevância face ao trabalho em questão e relação com os objectivos do trabalho.

### **TÉCNICAS de Pesquisa Bibliográfica:**

As bases de dados PUBMED e ELSEVIER/SCIENCE DIRECT, disponíveis nos computadores da biblioteca dos Hospitais da Universidade de Coimbra, foram os meios utilizados para a pesquisa e selecção dos artigos que sustentam o trabalho. Parte da pesquisa na PUBMED realizou-se mediante o termo MESH “Hepatic Encephalopathy”, excluindo-se os restantes termos na árvore de conceitos, com selecção dos seguintes subcapítulos: classificação, fisiopatologia e diagnóstico. A pesquisa na PUBMED processou-se ainda através do termo “Minimal Hepatic Encephalopathy”, não existindo a opção MESH desta vez. Em ambos os casos, a pesquisa foi limitada a: textos integrais e resumos relativos a artigos de revisão, ensaios controlados e randomizados, comentários, ensaios clínicos, meta-análises e editoriais nos últimos 10 anos, em inglês, português ou espanhol, considerando apenas estudos em humanos. No SCIENCE DIRECT a pesquisa foi realizada com base no termo “Minimal Hepatic Encephalopathy”. Também foram incluídas outras fontes bibliográficas encontradas por iniciativa pessoal ou sugeridas pelo meu orientador, nomeadamente outros artigos,

capítulos de livros e resumos de comunicações apresentadas no “International Symposium on Hepatic Encephalopathy” ocorrido a 17-19 de Setembro de 2009, em Valencia, Espanha.

**Recolha/Organização das Referências Bibliográficas:**

A pesquisa bibliográfica decorreu entre os meses de Março de 2009 e Janeiro de 2010, tendo reunido 100 referências bibliográficas. O material bibliográfico foi integrado no programa Microsoft Word 2007, onde se processou a elaboração do trabalho e foi construída a base de dados bibliográfica.

## 5. CARACTERIZAÇÃO

O termo “encefalopatia” designa uma reacção aguda do cérebro a agentes nocivos, sem inflamação, ou define a deterioração da função cerebral face a um estado anterior [Churchill's Medicine Dictionary (1994)]. Quando hepática reflecte o efeito cerebral da falência hepatocelular e shunt porto-sistémico em doentes cirróticos, com as respectivas alterações da função neuronal e metabolismo, alterações nos astrócitos, deposição cerebral de manganês, edema cerebral, e possivelmente perda neuronal, mas nunca inflamação [Butterworth (1996), Córdoba et al. (2002)].

Clinicamente, a EH manifesta-se como uma síndrome neuropsicológica englobando um amplo espectro de anomalias motoras (rigidez, tremor em repouso e movimento, asterixis, hiporreflexia ou hiperreflexia, sinal de Babinsky, entre outros) e alterações cognitivas [Ferenci et al. (2002), Joebges et al. (2003)]. Os doentes com EH apresentam lentidão psicomotora, cuja origem é mais cognitiva do que motora, pois verifica-se maior atraso no tempo de reacção de escolha do que nos tempo de reacção simples. A memória visual é mais prejudicada do que a memória verbal. Os doentes cirróticos demonstram ainda disfunção na execução e incapacidade para manter a atenção. As capacidades verbais e de formação de conceitos parecem estar preservadas [Amodio et al. (2004)].

Para além destes aspectos, a EH também se caracteriza por anomalias na função neurofisiológica, neurotransmissão, homeostasia dos fluidos cerebrais e redução do fluxo sanguíneo cerebral. É portanto razoável considerar que tais alterações se traduzam em consequências sociais e comportamentais [Amodio et al. (2004)].

A EHM pode afectar múltiplos aspectos da função cerebral, como: sentimentos, motivação e ritmo circadiano [Córdoba et al. (1998)]. Os níveis basais de cortisol encontram-se reduzidos em doentes cirróticos sem EH clínica [Velissaris et al. (2008)] e o pico nocturno da melatonina está deslocado para mais tarde em doentes com EHM e a sua concentração plasmática durante o dia está aumentada, o que sustenta a hipótese de os distúrbios do sono na EHM serem comuns [Steidl et al. (1995)]. Contudo, são os défices cognitivos que mais têm sido estudados, correspondendo a defeitos de: memória, percepção visual, vigília, aprendizagem, execução de tarefas, resposta inibitória, expressão (linguagem, capacidades construtivas, controlo motor voluntário), velocidade psicomotora e actividade mental (atenção, velocidade mental) [Ortiz et al. (2005), Bajaj et al (2008c)]. Não há evidência definitiva do declínio da memória de longo prazo ou da função de linguagem em doentes com EHM, mas a última parece estar preservada com fluência verbal lenta, em relação com a diminuição da velocidade de processamento mental [Randolph et al. (2009)]. Segundo Weissenborn e colegas (2001b), os defeitos mais proeminentes na EHM são: prejuízo da atenção, diminuição da velocidade de processamento da informação e défices motores finos. A extensão dos défices é variável. O prejuízo na atenção pode comprometer várias funções cognitivas, inclusivamente condicionar distração e fadiga, com impacto negativo na produtividade, em doentes com função cognitiva normal [Ortiz et al. (2005)].

Segundo Zucco e colegas (2006) no espectro de alterações da EHM também parecem figurar alterações olfactivas relacionadas com a disfunção cognitiva. Os doentes com EHM integrados no seu estudo apresentaram maior dificuldade na identificação e reconhecimento de odores, comparativamente a controlos.

A EHM tradicionalmente associada a cirrose hepática, hipertensão portal ou shunt porto-sistémico, foi recentemente associada à obstrução da veia porta extra-

hepática (VPEH), com uma prevalência de 35,3 % [Sharma et al. (2008)]. Os défices cognitivos têm ainda sido demonstrados em doentes com hepatite crónica na ausência de cirrose, facto que se tem associado à severidade da fibrose hepática [Hilsabeck et al. (2002)]. A causa e importância deste défice são controversas [Córdoba et al. (2003)]. Actualmente, considera-se que o défice cognitivo na hepatite crónica não corresponde a EHM [Ortiz et al. (2005)]. Também em doentes com hepatites virais agudas (25%) têm sido relatados os défices neuropsicológicos da EHM. Este facto deve-se ao aumento dos níveis de amoniémia durante a fase icterica, que acaba por desaparecer com a resolução da hepatite de base [Dhiman e Chawla (2009)].

## 6. EPIDEMIOLOGIA

Não existem dados relativamente à incidência de EH, mas estima-se que cerca de 30-50% dos cirróticos acaba por desenvolver EH assim como 10-50% dos doentes com shunt porto-sistémico transjugular intrahepático (TIPS). Já a prevalência de EHM ronda os 30-84% em doentes com cirrose hepática, embora varie consoante os estudos, critérios de diagnóstico e população estudada. Considerando a severidade da doença hepática, os cirróticos com boa função hepática (Child A) têm prevalência baixa (<15%), sendo maior (cerca de 50%) em doentes com doença avançada (Child B/C) [Groeneweg et al. (2000)].

Para além da gravidade da doença hepática, a presença de alguns factores pode aumentar a prevalência da EHM: idade avançada, etiologia alcoólica, presença de varizes esofágicas, episódio de EH no passado. A presença de TIPS ou shunt porto-sistémico cirúrgico também são factores que influenciam a prevalência da EHM.

## 7. FISIOPATOLOGIA

A EHM é considerada uma extremidade do espectro clínico da EH, presumindo-se que a fisiopatologia subjacente seja semelhante. Embora ainda em estudo, sabe-se que se relaciona com várias hipóteses que podem coexistir [Stewart et al. (2007)]:

- Hiperamoniémia;
- Alterações na neurotransmissão: neurotransmissão inibitória dos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) no Sistema Nervoso Central (SNC), outros neurotransmissores centrais e amino-ácidos circulantes;
- Alterações do metabolismo cerebral;
- Manganês;
- Inflamação.

Outros factores podem contribuir: hipocaliémia, hiponatrémia, hipoxémia, citocinas pró-inflamatórias.

### 7.1 AMÓNIA E NEUROTRANSMISSÃO

A patogenia da EH em doentes com cirrose hepática é amplamente aceite que seja devida à incapacidade do fígado em depurar os produtos tóxicos provenientes do intestino. Quais as toxinas envolvidas neste processo ainda não é sabido, mas a amónia parece desempenhar um papel importante. O efeito tóxico da amónia pode ser potenciado por mercaptanos e ácidos gordos de cadeia curta, estando outros factores implicados na fisiopatologia da EH. A concentração plasmática da amónia é influenciada pelo pH. A maioria da amónia está ionizada a pH fisiológico, sendo apenas a amónia não ionizada que atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) por difusão. Contudo, cerca de 20% da amónia ionizada acaba por passar a BHE por transporte

activo. Assim, as diferenças de pH sanguíneo e cerebral podem explicar as diferentes concentrações da amónia sanguínea e no SNC, e algumas lacunas na relação entre amoniémia e EH [Córdoba e Mínguez (2008)].

A amónia é produzida através do catabolismo de proteínas, aminoácidos, purinas e pirimidinas e aminas biogénicas. Quarenta por cento da produção da amónia no tracto gastrointestinal está relacionado com o metabolismo de substâncias nitrogenadas realizado por bactérias intestinais. Os restantes 60% são originados pela digestão de proteínas da dieta, do catabolismo das proteínas musculares e do metabolismo da glutamina circulante no intestino delgado.

Em condições normais, o fígado metaboliza a amónia convertendo-a em ureia e glutamina, através do ciclo da ureia, existe também um sistema depurador no cérebro (principalmente astrócitos) que utiliza a glutamina sintetase para obter glutamina através da amónia e glutamato. O músculo esquelético funciona como tampão da amónia que é produzida no intestino e não é metabolizada pelo fígado [Córdoba e Mínguez (2008)]. O rim excreta ureia na urina e produz amónia. De um modo geral, existem vários mecanismos que contribuem para o aumento dos níveis de amónia encontrados no cérebro de doentes com cirrose e/ou shunt porto-sistémico:

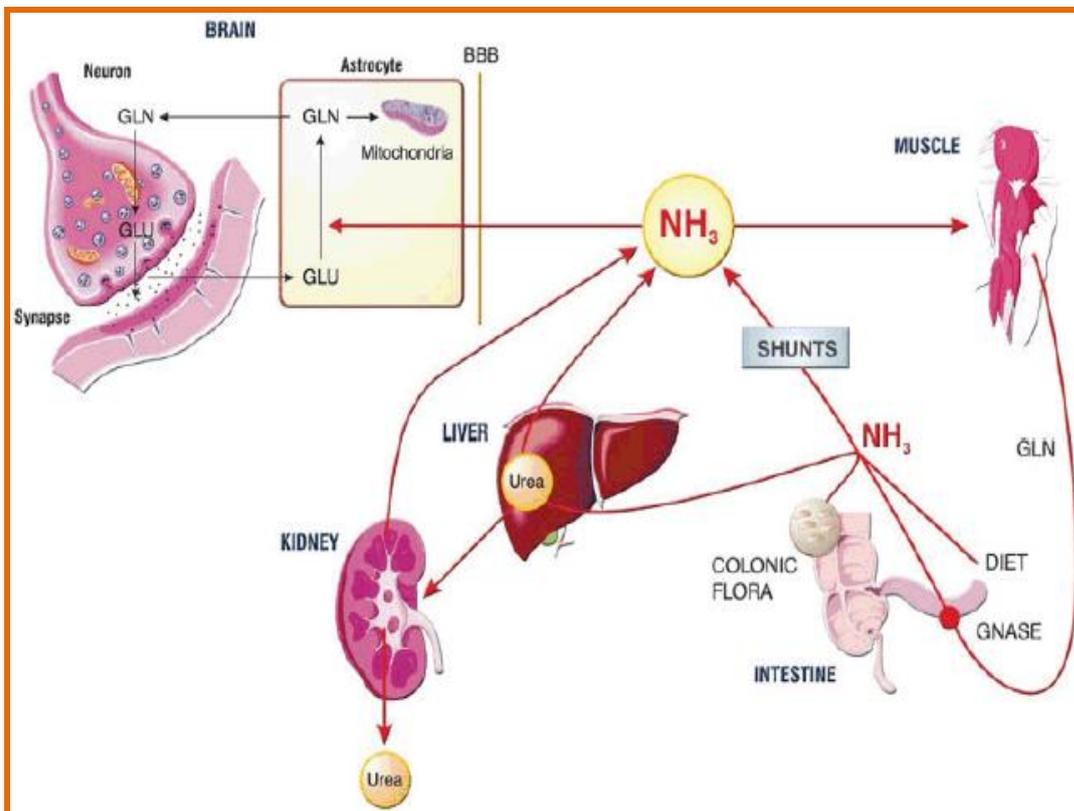
- 1) a amónia tem acesso à circulação sistémica através de shunts porto-sistémicos, ultrapassando assim o sistema depurador portovenoso e perivenoso;

- 2) alterações na flora bacteriana intestinal aumentam a produção de amónia por bactérias produtoras de urease no trato gastrointestinal e, além disso, verifica-se um aumento na produção de amónia por glutaminases intestinais (enzimas que convertem glutamina em glutamato e amónia);

3) os músculos esqueléticos de doentes com cirrose tendem a ficar atrofiados, facto que diminui o seu papel na síntese de glutamina e na redução dos níveis de amónia;

4) os doentes com cirrose mostram alguma incapacidade em depurar a amónia através do ciclo da ureia no fígado e sistema depurador dos hepatócitos perivenosos;

5) a amónia tem um acesso mais fácil ao cérebro em doentes com cirrose, devido ao aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica e mudanças no fluxo sanguíneo cerebral.



**Figura 1.** Metabolismo da amónia [Adaptado de Córdoba e Mínguez (2008)]

Relativamente à produção de amónia pela glutaminase intestinal, a hiper-glucagonémia parece ter alguma influência em doentes cirróticos. A circulação hiperdinâmica nestes doentes leva ao aumento de hormonas vasoconstrictoras que pode

estimular a expressão de glutaminase intestinal [Romero-Gómez et al. (2004a)]. A diminuição da função hepática e aumento do shunt porto-sistémico, aumentam os níveis de amónia na circulação sanguínea. Por outro lado, os músculos removem a amónia pela glutamina sintetase e exportam a glutamina para o sangue. A hiperperfusão esplâncnica pode aumentar a glutamina intestinal induzindo o aumento da actividade da glutaminase por aumento do substrato. Outros factores podem influenciar a actividade da glutaminase, como inflamação da mucosa, dieta, qualidade nutricional ou ingestão de glutamina, contudo, são necessárias mais investigações para apurar estes factos.

A EH manifesta-se como uma forma de gliopatia provocada por astrócitos Alzheimer tipo II. Os astrócitos apresentam alterações morfológicas e funcionais em cirróticos. Desenvolvem núcleos grandes com nucléolos alargados e marginação da cromatina, resultando na formação de astrócitos Alzheimer tipo II. Estes astrócitos perdem a sua capacidade em expressar proteínas importantes, como a glutamina sintetase e proteínas transportadoras. Desta forma, desde que a amónia aceda ao cérebro, a enzima responsável pela sua desintoxicação funciona mal e ocorre acumulação de mais amónia. Por outro lado, ao produzir-se glutamina a partir da desintoxicação da amónia, níveis elevados da primeira correlacionam-se com a gravidade da EH. Além disso, a glutamina tem estado envolvida no aumento da permeabilidade mitocondrial, facto que intervém no desenvolvimento de edema cerebral nestes doentes. O edema dos astrócitos pode ser exacerbado por factores que precipitam EH: mediadores inflamatórios, hiponatrémia e benzodiazepinas [Córdoba e Mínguez (2008)].

Os astrócitos apresentam ainda outras funções alteradas: manutenção da integridade da barreira hemato-encefálica e regulação do fluxo sanguíneo cerebral [Mardini et al. (2008)].

Verifica-se então aumento da glutamina por aumento do substrato e aumento da amónia por redução da actividade da glutamina sintetase.

Nos neurónios, o glutamato é produzido via glutaminase, com libertação de amónia, que por sua vez contribui para a formação de glutamina mediante a glutamina sintetase nos astrócitos. O glutamato libertado na sinapse deve ser captado por transportadores de aminoácidos excitatórios EAA1 e EAA2 para ser transportado aos astrócitos. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no cérebro dos mamíferos, por isso, quando o seu transporte falha acumula-se na fenda sináptica e os seus efeitos neuroexcitatórios perpetuam-se. Em cirróticos, essa captação é deficitária.

#### **Efeitos da hiperamoniémia:**

- Aumenta a síntese de glutamina (glutamina sintetase), responsável por edema nos astrócitos devido ao aumento da osmolaridade intracelular. O edema dos astrócitos parece ser um evento chave no desenvolvimento da EH, julga-se não ser suficiente para aumentar a pressão intracraniana, mas implica várias alterações na função neuronal [Haussinger et al (2000)].
- Induz stress oxidativo na mitocôndria, principalmente a amónia derivada da glutamina, que explica também o edema astrocitário. A glutamina funciona como um “cavalo de Tróia”, servindo como transportador da amónia para a mitocôndria [Albrecht e Norenberg (2006)].
- Aumenta a libertação do glutamato e impede a sua reabsorção.

- Aumenta o transporte de aminoácidos através da BHE.
- Altera a actividade eléctrica neuronal, inibindo potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios.
- Reduz a utilização da glicose em regiões cerebrais responsáveis por funções cognitivas importantes.
- Aumenta a permeabilidade da BHE, expondo o cérebro à acção de várias tóxicas que podem contribuir para o edema cerebral na EH.

#### **Efeitos na neurotransmissão:**

- A hiperamoniémia induz um efeito de modelação positiva nos receptores inibitórios GABAA-benzodiazepina. A activação dos receptores periféricos tipo benzodiazepinas (PTBR) aumenta a síntese de neuroesteróides com modelação positiva dos receptores GABAA. A activação dos receptores PTBR pode dever-se à exposição à amónia e manganês [Butterworth (1996)]. Podem ser responsáveis pelo padrão de inibição da função neuronal que caracteriza a EH [Córdoba e Mínguez (2008)].
- Diminuição do glutamato cerebral presumivelmente devido à formação da glutamina no processo de depuração da amónia. A concentração de glutamato extracelular está aumentada devido à sua libertação excessiva pelos neurónios despolarizados pela amónia ou à redução da sua entrada nos neurónios ou células da glia. Ocorre sobrestimulação dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), que induz a produção de óxido nítrico.

Esta via parece ligada à memória, aprendizagem e sono. Em cirróticos estas funções podem estar alteradas [Stewart e Smith, (2007)].

- Hiperamoniemia induz diminuição de norepinefrina no cérebro de animais. Embora as concentrações de dopamina pareçam normais na EH, os sintomas extrapiramidais podem dever-se à função dopaminérgica alterada (aumento dos níveis de ácido homovanílico, o principal metabolito da dopamina, e redução de receptores D2 no tecido cerebral de cirróticos), associada à acumulação de manganês nos gânglios da base [Montes et al.(2001) e Weissenborn (2003)]. Verificou-se aumento da monoamino-oxidase, enzima metabolizadora da serotonina, e dos receptores 5-HT-2 [Weissenborn (2003)]. Parece haver aumento do “turnover” da serotonina, sem aumento necessário da sua actividade.

Estes aspectos têm sido relacionados com alterações no metabolismo dos amino-ácidos. Na falência hepática crónica, as concentrações cerebrais e plasmáticas dos amino-ácidos aromáticos estão aumentadas, ao contrário dos amino-ácidos de cadeia ramificada. Os dois tipos partilham o mesmo transportador ao nível da BHE. Havendo redução dos amino-ácidos de cadeia ramificada, ocorre aumento do transporte de aminoácidos aromáticos para o cérebro. Portanto, o aumento da passagem pela BHE de fenilalanina, tirosina e triptofano pode afectar a síntese dos neurotransmissores referidos.

## 7.2 RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÉMICA

Pensa-se que a resposta inflamatória pode ter um papel na patogénese da EH. A exposição dos astrócitos a citocinas em cultura induz edema dos astrócitos, que é considerado o marcador neuropatológico da EH [Córdoba e Mínguez (2008)]. Alguns estudos compararam doentes cirróticos com uma infeção em curso com cirróticos com a infeção debelada, e mostraram que a indução de hiperamoniémia provocou deterioração nos resultados dos testes psicométricos apenas nos primeiros. Também evidenciaram que a presença e severidade de EHM se relacionava mais com os níveis dos marcadores inflamatórios do que com a severidade da doença hepática ou com os níveis de amónia [Shawcross et al. (2007)].

O facto de um episódio de sépsis poder precipitar o quadro de EH clínica sustenta a hipótese da componente inflamatória integrar a fisiopatologia da EH. Os mecanismos subjacentes relacionam-se com o aumento de citocinas pró-inflamatórias, geração de radicais livres de oxigénio com stress oxidativo e alterações no fluxo sanguíneo cerebral.

Montoliu et al. (2007) centrou a sua atenção nos níveis sanguíneos de cGMP (guanosina monofosfato cíclica), como potenciais marcadores de EHM. Sublinhou que o aumento do cGMP nos linfócitos, induzido por dadores de óxido nítrico (NO), é significativamente mais pronunciado em cirróticos com alterações no CFF (Critical Flicker Frequency) e em testes psicométricos típicos de EHM, em comparação com doentes que não tinham alteração nestes testes. Embora o mecanismo subjacente ao aumento do cGMP no plasma de doentes com EHM ainda não seja perfeitamente conhecido, o seu impacto na função cerebral merece consideração. O cGMP circulante modula a permeabilidade da BHE e pode alterar a proporção de diferentes factores que interferem na função neuronal. No entanto, ainda permanece indefinido o impacto destes factores no comportamento e alterações neurofisiológicas associadas à EHM.

Contudo, Albrecht (2007) procurou formular uma hipótese sobre a fisiopatologia subjacente: factores associados a cirrose hepática (citocinas, amónia) estimulam a produção de cGMP dependente de NO, e hipoteticamente, o cGMP é degradado nos linfócitos por fosfodiesterases, o transporte do cGMP dos linfócitos para o plasma é mediado por moléculas de ligação dependentes de ATP (adenosina trifosfato) e o cGMP acumula-se no plasma, proveniente de outras células e tecidos, para além dos linfócitos. O conseqüente aumento de cGMP na circulação pode afectar o transporte de moléculas através da BHE, envolvidas na patogénese da EHM.

### **7.3 MANGANÊS**

O manganês ingerido é depurado rapidamente pelo fígado e excretado pela bÍlis num ser humano normal. A eliminação do manganês via biliar está diminuída em doentes cirróticos, assim como a disponibilidade sistémica do manganês está aumentada devido ao shunt porto-sistémico. Níveis sanguíneos aumentados de manganês resultam na sua deposição cerebral com efeitos tóxicos. A exposição ao manganês resulta na alteração dos astrócitos em Alzheimer tipo II e alteração na expressão de várias proteínas chave astrocitárias. Os níveis de manganês correlacionam-se com a hiperintensidade do núcleo pálido na RM cerebral de doentes com cirrose [Dhiman e Chawla, (2009)], e a sua acumulação nos gânglios da base relaciona-se com sinais extrapiramidais [Jover et al. (2003)].

## 8. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

A EH pode classificar-se com base nos critérios de West-Haven em 4 graus ou com base na escala de avaliação clínica da encefalopatia hepática em 9 graus (CHES - Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale), mais objectiva do que a primeira.

Relativamente aos critérios de West Haven, a classificação do grau 0-2 é muito dependente do observador, subjectividade suficiente para provocar grandes clivagens entre estudos. Estes critérios apresentam falta de reprodutibilidade para além dos extremos dos estados de consciência. O estágio 0 abrange doentes com função cognitiva normal e EHM, ou seja, sem semiologia clínica. Além das dificuldades existentes quando se pretendem triar os doentes e encaixa-los no estágio 0 ou 1, a controvérsia é naturalmente maior em torno da divisão do estágio 0 em normal e EHM [Dhiman e Chawla (2009)]. Deste modo, Amodio e colegas (2004) propõem uma avaliação mais precisa, focando outras questões: alterações nas actividades da vida diária; alterações do estado mental (memória, concentração, cognição e consciência) e pesquisa de alterações motoras subtis no exame neurológico (disartria, aumento do tónus, velocidade reduzida ou dificuldade em alternar rapidamente movimentos executivos, ataxia). A presença de alterações sensoriais pode sugerir outro diagnóstico. Propõem a utilização da escala de West Heaven modificada (tabela 2).

**Tabela 2.** Sugestão de alteração dos critérios de West Haven para avaliação do estado mental em doentes cirróticos. [Adaptado de Amodio et al. (2004)]

Grau	Descrição	Proposta
0	▪ Sem anomalias detectáveis	
I	▪ Pequenas lacunas na atenção ▪ Euforia ou ansiedade ▪ Atenção ligeiramente diminuída ▪ Défices na adição e subtração	▪ Incapaz de completar o NCT-A em 120 seg. (indivíduos com $\geq 5$ anos de escolaridade) ou Nomear $\leq 7$ animais em 120 seg. ▪ Orientado no espaço e no tempo
II	▪ Letargia ou apatia ▪ Desorientação temporal ▪ Alterações de personalidade óbvias ▪ Comportamento inapropriado	▪ Desorientado no tempo ( $\geq 3$ itens incorrectos): - Dia da semana - Dia do mês - Mês - Ano ▪ Orientado no espaço
III	▪ Sonolência ou semi-estupor ▪ Responsividade a estímulos ▪ Confusão ▪ Desorientação grosseira ▪ Comportamento bizarro	▪ Desorientado no espaço ( $\geq 2$ itens incorrectos): - Estado/país - Região/país - Cidade - Localidade - Enfermaria ▪ Desorientado no tempo e ▪ Redução na escala de Glasgow (8-14)
IV	▪ Coma (impossível fazer teste mental)	▪ Não responde a estímulo doloroso (Glasgow $< 8$ )

**Tabela 3.** Escala de avaliação clínica da Encefalopatia Hepática (CHESS).

[Adaptado de Ortiz et al. (2007)]

CHESS		
Item	Score	
	0	1
1. O paciente sabe o mês em que está?	Sim	Não/não fala
2. O paciente sabe qual é o dia da semana?	Sim	Não/não fala
3. O paciente consegue fazer contagem decrescente de 10 até 1 sem se enganar ou parar?	Sim	Não/não fala
4. Se solicitado a fazer, o paciente consegue levantar os seus braços?	Sim	Não
5. O paciente compreende o que se lhe está a dizer? (com base nas respostas de 1-4)	Sim	Não/não fala
6. O paciente está acordado ou alerta?	Sim	Não/está sonolento ou adormece facilmente
7. O paciente adormece facilmente ou é difícil acordá-lo?	Sim	Não
8. Consegue falar?	Sim	Não/não fala
9. Consegue falar correctamente? O observador consegue entender tudo o que o paciente diz?	Sim	Não/não fala ou não fala correctamente
A pontuação total é a soma das 9 respostas. Pontuação mínima = 0; Pontuação máxima = 9		

O termo EHM aplica-se a uma população de doentes “cl clinicamente normais”, com anomalias cognitivas e neurofisiológicas variáveis [Amodio et al. (2004)]. Não se

manifesta por sintomas, nem é perceptível ao exame neurológico. A capacidade para detectar esses défices depende da perícia do examinador e será subjectiva na ausência de instrumentos de avaliação, o que facilita a existência de erros interobservador. Diversos métodos têm sido investigados e avaliados no sentido de perceber qual o melhor exame de diagnóstico da EHM. Vários testes psicométricos e neurofisiológicos têm sido utilizados na avaliação destes doentes, embora sensíveis e reprodutíveis de um modo geral, têm limitações, que serão exploradas abaixo. As estratégias diagnósticas focam-se nos domínios neuro-cognitivos alterados pela EHM.

Para o diagnóstico da EHM têm que estar presentes determinados requisitos: confirmação da doença de base que provoca EHM (cirrose ou shunt porto-sistémico); exclusão de um estado mental anormal ao exame físico; alteração da cognição e variáveis neuropsicológicas; exclusão de doença neurológica concomitante [Dhiman e Chawla (2009)]. Importa também recolher a história detalhada do doente [Amodio et al. (2004)].

Contudo, existem alguns obstáculos na avaliação da EHM que têm perturbado a obtenção de um “gold standard”, e relacionam-se com: a falta de consenso nos critérios de diagnóstico, os testes psicométricos consomem tempo na sua aplicação, falta de tabelas com valores padronizados para a idade e nível educacional de cada população, o custo elevado dos testes neurofisiológicos, a necessidade de pessoal experiente e material especializado [Romero-Gómez et al. (2007)]. Por outro lado, também se pretende que a abordagem diagnóstica de EHM seja exequível na prática clínica e não só em centros de investigação especializados.

Entre os vários instrumentos estudados para diagnosticar EHM salientam-se os testes neuropsicológicos e pequenas baterias de testes neuropsicológicos manuais e computadorizados e testes neurofisiológicos. Os dados obtidos por ressonância magnética

e PET (Tomografia por Emissão de Positrões) não se utilizam no diagnóstico, mas fornecem informações que permitem perceber a patogenia e, por ventura, servir de base à descoberta de melhores métodos de diagnóstico.

## 8.1 TESTES PSICOMÉTRICOS

Existem diversos testes psicométricos, contudo não têm sensibilidade para apurarem o diagnóstico de EHM isoladamente. Os “paper-pencil tests” são influenciados pela idade, nível educacional, cultural e ocupacional. O limite entre desempenho normal e anormal é muitas vezes arbitrário [Amodio et al. (2003)].

Teste	Descrição
Number Connection Test A (NCT-A)	Implica desenhar linhas que liguem consecutivamente círculos numerados de 1 a 25, no menor tempo possível. Avalia a velocidade de processamento mental e atenção. Tem duração de 30-120 seg. Não necessita de psicólogo. É pouco específico.
Number Connection Test B (NCT-B)	Faz a conexão alternada de números (1-13) e letras (A-N), por exemplo: 1-A-2-B-3-C... Avalia a velocidade de processamento mental, atenção, capacidades visuais e execução motora fina. Executa-se em 1-3 min. Necessita de psicólogo/neurologista. É mais específico que o anterior, mas não é patognomónico de nenhuma doença.
Figure Connection Test A (FCT-A) e B (FCT-B)	Faz a ligação de figuras, em vez de números ou letras. Substituem o NCT em iletrados.
Digit Symbol Test (DST)	Exige a ligação de números de 1 a 9 aos símbolos respectivos, de acordo com uma chave. O resultado é dado pelas respostas correctas em 90 segundos, comparação com valores normais para a idade. Mede a atenção e velocidade de processamento. Tem duração de 2 min. Necessita de psicólogo/neurologista. É muito sensível, e um indicador precoce.
Serial Dotting Test (SDT)	Mede o tempo que um indivíduo leva a colocar um ponto no centro de cada círculo (10 círculos em 10 filas). Avalia a velocidade de processamento. Dura cerca de 1-4 min. Não necessita de psicólogo. Apenas testa a velocidade psicomotora.
Line Tracing Test (LTT)	Avalia a capacidade de se desenhar uma linha contínua entre duas linhas paralelas, com detecção dos erros. Avalia a velocidade psicomotora e visuo-espacial. Tem duração de 10 min. Não necessita de psicólogo. Testa o equilíbrio entre a velocidade e precisão.
Block Design Test (BDT)	Consiste na construção com cubos baseada num desenho apresentado no livro dos testes. São 10 cubos, cada um tem 2 faces vermelhas, 2 faces brancas e 2 faces metade vermelhas-metade brancas. Avalia a práxis de construção, processamento visuoespacial e velocidade psicomotora. Decorre em 10-20 min. Exige a presença de psicólogo/neurologista. Também pode ser usado na demência.

**Tabela 4:** Descrição dos principais testes psicométricos “paper pencil”.

Para além destes, ainda existem testes psicométricos realizados no computador: Inibitory Control Tests (ICT), Computerized Drug Research (CDR) e Paradigma de Sternberg.

O desempenho nos testes psicométricos pode ser influenciado pelo consumo de álcool e drogas psicoactivas ou outros distúrbios neurológicos.

Os testes computadorizados têm a vantagem de dependerem menos de certas actividades motoras necessárias para a realização dos testes manuais. Para avaliar uma simples função motora parece ser melhor opção restringir a tarefa a pressionar uma tecla. Outra vantagem dos testes em computador relaciona-se com a sua capacidade em medir tempos de reacção e armazená-los. Segundo Iduru e Mullen (2008), estas vantagens podem tender a sobrepôr os testes computadorizados aos testes “paper-pencil”!

### **8.1.1. Pequenas baterias - “Paper-pencil Tests”**

São portáteis, facilmente traduzíveis e têm formas alternativas que evitam viés de aprendizagem. A principal bateria de testes é o PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score), tem sido extensivamente validada em Espanha e Alemanha, e realiza-se em 15-20 min. Este teste tem sido validado com 96% de sensibilidade e 100% de especificidade, mas somente em doentes não alcoólicos, porque aqueles que têm cirrose de origem etílica têm sido excluídos. Dhiman e Chawla (2009) validaram esta bateria na população indiana, com uma alteração: substituição do NCT B (Number Connection Test B) pelo FCT-A (Figure Connection Test A). Deste modo, a bateria ficou composta por 5 testes: NCT-A (Number Connection Test A), FCT-A, DST (Digit Symbol Test), SDT (Serial Dotting Test) e LTT (Line Tracing Test). De um modo geral, esta bateria avalia a velocidade e precisão motoras, orientação visuo-espacial,

percepção visual, construção visual, e em menor escala, a memória e capacidade de focalizar a atenção. Todos os testes têm valores padronizados consoante a idade e o nível de escolaridade. A pontuação total é a soma do número de desvios-padrão obtidos em cada teste ( $> -1$  e  $< -3$ ) relativos à média corrigida para a idade. Contagens entre  $-5$  a  $-18$  são consideradas anormais. Esta bateria foi validada na Europa, mas não tem normas para os E.U.A. Os investigadores nesta área recomendam o PHES, mas na sua ausência, o diagnóstico de EHM pode fazer-se caso 2 dos seguintes 4 testes apresentem resultados anormais: NCT-A, NCT-B, DST ou BDT (Block Design Test). Actualmente, BDT e DST estão disponíveis como componentes do Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) [Bajaj et al. (2009b), Dhiman e Chawla (2009)]. O SPT (Paper Pencil Standard Psychometric Test) é uma bateria composta pelos testes: NCT-A, NCT-B, DST, BDT. Considera-se um mau desempenho nesta bateria quando os resultados são superiores a 2 desvios-padrão em 2 dos componentes da bateria.

Os membros do ISHEN (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism) acordaram que uma bateria útil deve ser portátil, fácil de traduzir, demorar menos de 40 minutos, ter formas alternativas para minimizar os efeitos de aprendizagem, ser normalizada para idade e medir múltiplos domínios cognitivos, cujo resultado possa ser reavaliado de forma a detectar alterações [Randolph et al. (2009)]. Recomendaram o uso do PHES ou RBANS (Repeatable battery for Assessment of Neuro-Psychological Status). O primeiro tem a vantagem de ter sido desenvolvido com o objectivo de detectar EHM.

O RBANS analisa 5 domínios: a memória imediata, memória a longo prazo, linguagem, atenção e capacidade visuo-espacial [Randolph et al. (2009)]. Não apresenta viés de aprendizagem, a média é igual a 100 com desvio-padrão igual a 15 para 5 domínios. O RBANS tem sido usado na avaliação da demência, esquizofrenia,

doença bipolar e em cirróticos não seleccionados [Bajaj et al. (2009b)]. Este sistema acaba por medir também vários domínios implicados na EHM e consome cerca de 20-25 min. A sua vantagem é ter sensibilidade comprovada para outras patologias. Correlaciona-se com o MELD (Model for End-stage Liver Disease) e prevê de forma independente a severidade da doença hepática. Parece que o RBANS reúne as condições para ser o teste preferido nos E.U.A., após aplicação prévia de um teste de rastreio como o ICT, que revela um diagnóstico provável de EHM [Iduru et al. (2008)].

### **8.1.2. Testes Psicométricos Computorizados:**

Incluem 3 tipos de testes: o Inhibitory Control Test (ICT), a Computerized Drug Research (CDR) e paradigma de Sternberg. Têm a vantagem de ser automáticos, mas exigem alguma agilidade com computadores. A maioria avalia a velocidade de processamento mental (tempo de reacção e precisão), mas outros domínios cognitivos podem ser testados [Ortiz et al. (2005)].

O Cognitive Drug Research (CDR) utilizou-se na avaliação da função cognitiva de grupos com hepatite C em vários estudos. Reflecte 5 domínios cognitivos: capacidade de focalizar a atenção, atenção mantida, qualidade da memória episódica, qualidade da memória de trabalho e velocidade da memória. O CDR possibilita uma fácil detecção da doença, mas requer uma sessão de treino antes da aplicação.

Estudos recentes indicam que PHES e CDR podem utilizar-se como métodos “gold standard” para o diagnóstico de EHM [Bajaj et al. (2009b)], uma vez que ambos são fidedignos, podem ser aplicados num gabinete e avaliam os défices cognitivos característicos da EHM. Contudo, têm desvantagens como o acesso limitado e ausência

de padronização para várias populações [Bajaj et al. (2009b), Dhiman e Chawla (2009)]. Um estudo realizado por Mardini e Saxby (2008) comparou a utilização desses dois testes na avaliação da função cognitiva em doentes com EHM. Os testes foram aplicados num grupo de doentes cirróticos submetidos a transplantação hepática e noutro grupo de cirróticos 3 horas após uma prova ingestão oral de amino-ácidos (108g). O CDR não apresenta viés face à idade e nível educacional, ao contrário dos testes “paper-pencil”, que também podem apresentar resultados díspares com aplicações repetidas (13-67%). O CDR mostra boa validade teste-contrateste e elevada sensibilidade. Apesar de tudo, verificou-se elevada correlação entre os dois métodos de avaliação. Para além disso, este estudo evidenciou que a prova oral de amino-ácidos conduziu à duplicação do valor de amoniémia, o que se relacionou com a deterioração da memória episódica e de trabalho e défices na atenção. Por outro lado, a transplantação hepática traduziu-se na normalização dos valores de amónia no sangue, com melhoria nas funções psicométricas avaliadas pelo PHES e CDR.

Subteste CDR	Descrição
Tempo de Reacção Simples	Detecção de um estímulo simples repetido (a palavra "sim")
Vigilância de Dígitos	Resposta a um único dígito alvo, em séries de dígitos apresentadas rapidamente
Tempo de Reacção de Escolha	Acuidade de discriminação entre as palavras "sim" e "não"
Memória Espacial	Armazenamento e recuperação da informação visuoespacial na memória de trabalho, usando uma casa com uma janela escura e iluminada como estímulo
Memória Numérica de Trabalho	Discriminação de 5 dígitos alvo numa sequência de dígitos, utilizando a capacidade de articulação da memória de trabalho
Reconhecimento de Palavras	Acuidade na discriminação de 15 palavras apresentadas previamente, entre 15 novas palavras após um intervalo de tempo
Reconhecimento de Figuras	Acuidade na discriminação de 20 figuras apresentadas previamente, entre 20 novas figuras após um intervalo de tempo
<b>Domínio CDR</b>	<b>Derivação</b>
Poder da Atenção	Soma dos resultados dos tempos de reacção: Tempo de reacção simples + Vigilância de dígitos + Tempo de reacção de Escolha
Manutenção da Atenção	Soma dos resultados de acuidade: Tempo de reacção de escolha + Vigilância de dígitos – falsos alarme
Qualidade da Memória Episódica	Soma dos resultados de acuidade: Reconhecimento de Palavras + Reconhecimento de Figuras
Qualidade da Memória de Trabalho	Soma dos resultados de acuidade: Memória espacial + Memória Numérica de Trabalho
Velocidade da Memória	Soma dos resultados dos tempos de reacção: Memória episódica + subtestes da Memória de trabalho

**Tabela 5.** Cognitive Drug Research (CDR) [Adaptado de Mardini et al. (2008)]

O Teste de Controlo Inibitório (ICT) é um teste computadorizado de atenção contínua, resposta inibitória e memória de trabalho que tem sido usado para caracterizar anomalias com predomínio de défices de atenção, esquizofrenia e lesão cerebral traumática.

Consiste na apresentação de várias letras em intervalos de 500 milisegundos. No meio destas letras está o X e o Y. O indivíduo é instruído para responder quando o X e o Y estão alternados (chamados "targets") e não responder quando o X e o Y não estão alternados (chamados "lures"). Quando os 6 testes começam a correr durante cerca de 2

minutos, são administrados 40 “lures”, 212 “targets” e 1728 letras pelo meio. Poucas respostas erradas (“lure”), muitas respostas correctas (“target”), tempos de reacção “lure” e “target” curtos indicam um bom desempenho no teste, ou seja, diagnostica-se EHM quando há mais do que 5 “lures”. As respostas “lure” distinguem os cirróticos com ou sem disfunção cognitiva [Bajaj et al. (2009b)].

O ICT foi validado para ser método de diagnóstico nos EUA e mostrou ser fiável e sensível na detecção e follow-up de doentes com EHM [Bajaj et al. (2009b)]. Contudo, deve ser validado noutras populações. Também não é clara a forma como um mau desempenho no ICT reflecte um distúrbio na qualidade de vida dos doentes. O desempenho neste teste pode aferir sobre a probabilidade de desenvolvimento de EH clínica, piora com a colocação de TIPS e melhora após terapêutica adequada [Dhiman e Chawla (2009)].

Um estudo realizado por Bajaj et al. (2008c) pretendeu verificar a fiabilidade e validade do ICT no diagnóstico de EHM. Para este efeito utilizou uma bateria de testes psicométricos como “gold standard” para diagnosticar EHM em cirróticos. O ICT foi administrado 2 vezes para teste e contra-teste, antes e depois da colocação de TIPS e antes e depois de terapêutica para EHM. O estudo demonstrou que o ICT é simples de administrar, tem 88% de sensibilidade e 77% de especificidade no diagnóstico de EHM. É mais fiável como teste/contrateste para o diagnóstico de EHM do que a bateria de testes psicométricos, tendo-se obtido alta correlação entre repostas “lure” e “target” em administrações repetidas.

O ICT mede dois domínios cognitivos básicos afectados na EHM: resposta inibitória e atenção. A resposta inibitória é um aspecto essencial da função executiva do cérebro, que controla a capacidade de um indivíduo inibir uma resposta que poderá ser incorrecta em determinadas circunstâncias. O aumento do tempo de reacção é associado

à diminuição da velocidade de processamento e perturbação da função visuomotora. As respostas “lures” no ICT correlacionam-se negativamente com as respostas “target”, indicando que ambos os défices da atenção coexistem. A associação de defeitos da atenção e resposta inibitória tem efeitos na realização de actividades da vida diária em doentes com EHM [Bajaj et al. (2008c)]. O desempenho no ICT não se relaciona com a idade, ao contrário do descrito, e do que também acabou por se verificar neste estudo relativamente aos testes psicométricos. Deste modo, fica clara uma diferença entre os dois métodos de diagnóstico, ampliando a aplicabilidade clínica do ICT.

Para além disso, este teste mostrou boa fiabilidade ao ser repetido, ao contrário dos testes psicométricos onde os benefícios do tratamento podem confundir-se com efeitos de aprendizagem. Desta forma, a fiabilidade e validade do ICT apurada neste estudo [Bajaj et al. (2008c)], pode torná-lo um bom teste para utilizar em ensaios clínicos. Iduru e colegas (2007) apresentam o ICT como um instrumento com potencial a tornar-se o melhor método para diagnosticar EHM em todos os doentes com cirrose.

A investigação levada a cabo por Bajaj et al. (2008c) também demonstrou a capacidade do ICT em prever o desenvolvimento de EH clínica e sensibilidade a alterações no quadro clínico dos doentes. Parece ter capacidade equivalente ao SPT em prever o desenvolvimento do estágio clínico da doença [Bajaj et al.(2007a)].

Um inquérito realizado pela AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) salientou a simplicidade do teste [Bajaj et al. (2007c)], podendo ser aplicado na prática clínica. Este facto aumentaria as hipóteses de testar a EHM. Num estudo de Bajaj et al. (2008c) verificou-se que o tempo dispendido para administrar o teste por 2 médicos treinados foi inferior (14+/- 3 min) ao necessário para aplicar uma bateria de testes psicométricos (32+/-7min), e os custos associados foram inferiores. Adicionalmente, as baterias de testes psicométricos exigem a disponibilidade de um

psicólogo, enquanto o ICT pode ser realizado por médicos com uma pequena sessão de treino prévia. Devido à alta sensibilidade e facilidade de administração, o ICT pode constituir um bom teste de rastreio clínico para a EHM.

O ICT envolve o reconhecimento de letras específicas que podem ser identificadas mesmo por uma população que não fale inglês. Contudo, para ampliar a sua aplicabilidade, Bajaj et al.<sup>1</sup> desenvolveram uma forma alternativa do teste para os indivíduos não familiarizados com o alfabeto latino. Foi então desenvolvida uma versão do ICT com símbolos neutros do ponto de vista cultural, que substituem as letras. O X e o Y foram substituídos por □ e ●, respectivamente. As restantes letras também foram trocadas por símbolos diferentes dos referidos, com uma sequência idêntica à utilizada no ICT com letras. Os autores compararam o desempenho no ICT com letras com o ICT com símbolos, em controlos saudáveis com língua inglesa de base. Concluíram que não há diferença significativa entre ambos os testes, sendo comparáveis na avaliação cognitiva. No entanto, o ICT com símbolos necessita validação em controlos cuja língua primária não seja assente no latim e em doentes cirróticos.

Mesmo em testes de curta duração como o ICT, os cirróticos com EHM ou EH clínica estão propensos à fadiga, ao contrário dos doentes cirróticos sem EHM. Bajaj et al. (2009)<sup>2</sup> experimentaram uma versão encurtada do ICT apenas com 3 “runs” e obtiveram sensibilidade similar com o teste de curta duração (92% de sensibilidade para > 2 “lures”) e menores níveis de fadiga do que com o teste com 6 “runs” (88% de sensibilidade para > 5 “lures” em 6 “runs”). Uma vez que em testes de longa duração a

---

<sup>1</sup> “Experience with the symbol-based version of the Inhibitory Control Test”, comunicação oral no “International Symposium on Hepatic Encephalopathy” Setembro de 2009, em Valencia.

<sup>2</sup> “Can a shorter test counteract the effect of fatigue in the diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy?”, comunicação oral no “International Symposium on Hepatic Encephalopathy” Setembro de 2009, em Valencia.

fadiga pode constituir um factor de confusão, devem investigar-se testes de curta duração para diagnosticar EHM.

O Scan Test é um teste de reconhecimento de dígitos, baseado no paradigma de Sternberg, medindo o tempo de reacção médio e a percentagem de erros no reconhecimento de padrões de dígitos. Reconhece quando existe pelo menos um dígito comum num par de números, dispostos num ecrã de computador. Consome cerca de 10-15 minutos. É influenciado pela codificação do estímulo visual, memória de dígitos alterada, atenção contínua, e defeitos de processamento psicomotor. Este teste necessita de validação adicional [Bajaj et al. (2009b)].

<b>Métodos de diagnóstico na detecção de EHM</b>			
<b>Métodos</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>	<b>Facilidade de administração</b>
<b>Série de testes neuropsicológicos</b>	Teste temporizado, com significância clínica reconhecida	Consumidor de tempo	Não
<b>Testes computadorizados (CFF, ICT, tempos de reacção)</b>	Rápidos, fáceis de aplicar	Dados limitados com significância diagnóstica	Sim
<b>Testes neurofisiológicos (EEG, EEG espectral, potenciais evocados P300)</b>	Objectivo, permite repetir o teste	Precisa de equipamento especializado, dados limitados	Não
<b>Pequenas baterias</b>			
<b>PHEs</b>	Elevada sensibilidade com boa significância clínica, resultados rápidos	Acesso limitado, dados limitados a valores normalizados	Sim
<b>CDR</b>	Sensíveis, resultados rápidos	Acesso limitado, dispendioso, requer familiarização prévia	Sim

**Tabela 6.** Comparação de vários métodos de diagnóstico utilizados na EHM.

[Adaptado de Dhiman e Chawla (2009)]

## 8.2 TESTES NEUROFISIOLÓGICOS

Diversos testes neurofisiológicos têm sido utilizados com o intuito de caracterizar a disfunção cognitiva na cirrose. Estes testes apresentam vantagens (inexistência de efeitos de aprendizagem e especificidade relativa nas respostas), e são mais objectivos que os testes psicométricos. Contudo, necessitam de equipamentos dispendiosos, apresentam baixa sensibilidade e não se fazem acompanhar de normas de utilização [Romero-Gómez et al. (2007)], para além de não providenciar informação comportamental. Podem ser úteis na avaliação da disfunção cerebral em casos difíceis, cirróticos com sintomas cognitivos e várias comorbilidades ou baixo nível cultural, nos quais os testes psicométricos são difíceis de interpretar [Ortiz et al. (2005)].

**8.2.1 Teste de Frequência Crítica de Cintilação (CFF):** técnica neurofisiológica que mede a capacidade do SNC em detectar uma luz cintilante [Romero-Gómez et al. (2007)]. Detecta um espectro de anomalias neuropsicológicas entre o processamento de sinais visuais (gliopatia retiniana), funções cognitivas e défices da atenção. O CFF não avalia a função motora.

A turgescência de baixo grau dos astrócitos perturba a comunicação glioneural, um dos eventos terminais da patogénese da EH. Alterações semelhantes também ocorrem na retina, designando-se retinopatia hepática, na qual as células de Muller gliais da retina mimetizam alterações semelhantes aos astrócitos Alzheimer tipo II. A gliopatia retiniana pode servir como marcador da gliopatia cerebral na EH.

Alguns autores têm utilizado o CFF para o diagnóstico de EHM. Sharma et al. (2007) mediram o CFF através da aplicação de um estímulo intrafoveolar com um diodo luminoso. A frequência dos pulsos de luz diminuem a partir de 60Hz e o limiar do CFF

é determinado como a frequência a que essa luz se torna cintilante, ou seja, quando o doente deixa de perceber uma luz constante e passa a percebê-la como cintilante deve pressionar um botão. Ainda não está definido o “cut-off” apropriado para definir um CFF como anormal. No estudo anterior o “cut-off” aferido foi 39Hz. No ensaio de Romero-Gómez e colegas (2007) determinou-se maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de EHM utilizando o “cut-off” de 38Hz. Este valor relacionou-se de forma mais significativa com o risco de evolução para EH evidente do que o anterior [Romero-Gómez et al. (2007)]. O mesmo autor considerou que o CFF seria um método de diagnóstico da EHM complementar ao PHES.

Estudos recentes consideram o CFF fiável, simples e preciso no diagnóstico da EHM, independente da idade, educação, aprendizagem e variação inter-observador. Tendo sido validado na Europa e na Índia, os estudos do Dhiman e Chawla (2009) consideram que o desempenho no teste piora com a idade, sendo necessário um ajuste.

O CFF apresenta algumas limitações: o seu limiar depende da intensidade da fonte de luz e outros parâmetros físicos, exige a cooperação do doente e visão binocular. Pode ser influenciado por sedativos, cafeína, exercício, inibidores da recaptação da serotonina e outros fármacos psicoactivos.

**8.2.2 O Electroencefalograma (EEG)** simples tem valor no estágio avançado de EH com as características “ondas trifásicas” (alterações nas ondas teta e delta) [Amodio et al. (1999)]. A análise quantitativa do EEG é útil na previsão do desenvolvimento de EH evidente e morte associada a doença hepática, quando Child Pugh  $\geq 8$  [Amodio et al. (2001)]. A prevalência de alterações no EEG associa-se à severidade da cirrose, mas não com a sua etiologia.

A análise espectral do EEG permite avaliar a EHM pela redução da variabilidade inter-observador e fornecer parâmetros fiáveis em relação com o estado mental [Amodio et al. (1999)]. Na ausência de outras causas, alterações observadas no EEG em doentes cirróticos, são interpretadas como um reflexo da presença de EHM, desde que correlacionadas com a amoniémia ou outros indícios de disfunção hepática [Amodio et al. (2004)]. No entanto, o EEG tem concordância reduzida com PHES no diagnóstico de EHM, o que pode reflectir diferentes padrões da doença [Amodio et al. (2008)]. Segundo um estudo de Amodio et al. (2005) parece ser menos sensível do que os testes psicométricos no diagnóstico da EHM.

**8.2.3 Potenciais Evocados:** A latência entre a aplicação de um estímulo e a detecção cerebral pode ser medido através de potenciais evocados (PE). Os potenciais evocados podem ser exógenos quando reflectem respostas a um estímulo, ou endógenos quando são respostas eléctricas em relação a uma tarefa cognitiva activa ou passiva. Os últimos em princípio reflectem melhor a presença de EHM, desde que traduzam o fenómeno cognitivo em vez de reflectirem somente a condução do estímulo [Amodio et al. (2004)]. Os PEs específicos testados são visuais, somatossensoriais e auditivos. Os PE visuais padrão não são sensíveis a alterações nos estádios de EH e exigem uma

cooperação activa do doente, tornando-os úteis apenas em fases iniciais da EH [Bajaj et al. (2009b)].

**Potenciais Evocados - Evento-relacionados:** O P300 auditivo consiste na recepção de um estímulo infrequente incorporado numa série de estímulos frequentes de outro modo irrelevantes (paradigma “oddball”). O doente deve premir um botão ou manter uma contagem mental quando identifica estímulos raros (“oddball”). O cérebro mostra uma resposta tipicamente 300 milissegundos após o estímulo excêntrico. Atribui-se o significado de disfunção quando há um atraso na resposta do cérebro (isto é, após um hiato 300 milissegundos). Tem-se constatado que o P300 acústico tem bom potencial diagnóstico quando disponível para avaliar a função neuro-fisiológica na cirrose e pode ser utilizado como auxiliar diagnóstico, embora os resultados sejam inconsistentes. A maioria dos estudos têm incluído doentes com EH na fase I e com EHM, e a maioria das mudanças foram observadas em alcoólicos [Bajaj et al. (2009b)]. Por outro lado, Amodio e colegas (2005) consideraram que dados obtidos por EEG ou testes psicométricos são mais válidos no diagnóstico de EHM do que o P300, pois reflectem melhor a função hepática e as consequências cerebrais da disfunção hepática. Os autores consideram que o P300 não tem muita utilidade na avaliação clínica da EHM, apesar de terem evidenciado aumento significativo do tempo de latência P300 em cirróticos relativamente ao grupo controlo. Por outro lado, aconselha-se um ajustamento de acordo com a idade, em vez de utilizar um limite fixo.

**8.2.4 Ressonância Magnética (RM):** a Ressonância Magnética espectroscópica (MRS) tem sido considerada um possível instrumento no diagnóstico da EH e eventualmente no estudo da EHM. Alguns estudos têm investigado alterações no córtex visual, substância branca occipital, região parietal e gânglios da base, na MRS, tendo

encontrado aumento substancial da concentração de glutamina-glutamato e diminuição das concentrações da colina e inositol em doentes cirróticos com sintomas de EH [Mechtcheriakov et al. (2005)]. Os mesmos autores referem que as principais alterações centram-se no aumento do glutamato e N-acetilaspártato (NAA), sobretudo na substância cinzenta e não na substância branca de cirróticos com disfunção cerebral. Concluíram também que a EHM se relaciona com a diminuição da colina e aumento do N-acetilaspártato/colina na substância cinzenta do cingulado, mas não na substância branca circundante. As alterações no metabolismo da colina, glutamato-glutamina e NAA associam-se a sintomas de EHM. Também no grupo de doentes com EHM secundária a obstrução da veia porta extra-hepática [Saraswat et al. (2009)<sup>3</sup>] as evidências têm sido semelhantes na MRS: redução mais ténue nos níveis de colina e depleção de mioinositol equivalente aos cirróticos com EHM, embora pareça ser mais substancial no grupo de doentes com cirrose hepática.

A associação entre alterações metabólicas em diferentes regiões do cérebro com sintomas de EH ainda não está estabelecida. Apesar disso, estas descobertas apontam a MRS como um instrumento auxiliar com potencial no diagnóstico da disfunção cerebral associada a cirrose.

Um estudo de Sugimoto et al. (2008) procurou medir o coeficiente de difusão aparente (ADC) de água em várias regiões cerebrais de doentes cirróticos, e determinar o significado na quantificação de EH mínima, na previsão da evolução clínica e sobrevivência. O facto de se supor que existe edema cerebral ligeiro em doentes com

---

<sup>3</sup> “Minimal Hepatic Encephalopathy in liver cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction: a comparison using psychometric, critical flicker frequency and in-vivo cerebral proton magnetic resonance spectroscopy”, comunicação oral no “International Symposium on Hepatic Encephalopathy” Setembro de 2009, em Valencia.

hepatopatia crónica constitui o fundamento teórico subjacente a este estudo. O mecanismo envolvido pode relacionar-se com o aumento de níveis de glutamina nos astrócitos, degradação da amónia via glutamina sintetase, e depleção do mioinositol no sentido da osmorregulação dos astrócitos. O edema cerebral é devido ao aumento intracelular (astrócitos) e não extracelular. Observa-se edema extracelular quando há aumento da permeabilidade da BHE [Córdoba e Mínguez (2008)].

Neste estudo [Sugimoto et al. (2008)] observou-se que a média dos valores de ACD estava aumentada na substância branca de doentes cirróticos com EHM relativamente a doentes sem EH ou controlos. A destriça entre doentes com EHM e EH utilizando este método revelou uma sensibilidade de 70-90% e especificidade 85-90%. Os valores de ACD correlacionaram-se com os resultados dos testes psicométricos. Deste modo, Sugimoto et al. (2008) aferiram o ACD como um instrumento fiável na quantificação de EH mínima, podendo prever o desenvolvimento de EH clínica. ACD é então outro parâmetro que permite diagnosticar EHM sem viés relacionado com efeitos de aprendizagem ou nível de escolaridade, tal como acontece nos outros testes neurofisiológicos.

**8.2.5 Tomografia Computorizada (TC):** Nos doentes cirróticos verificou-se hipoperfusão no giro frontal superior e médio, e lóbulo parietal inferior. Estas áreas incluem parte das áreas pré-motora e parietal do córtex. Entre os cirróticos, os doentes com EHM apresentam hipoperfusão no giro cingulado bilateralmente, em comparação com doentes sem EHM (na TC por emissão de fotões). Estas descobertas podem relacionar-se com algumas alterações neuropsicológicas nos doentes com cirrose e EHM [Nakagawa et al. (2004)].

A TC helicoidal e a RM também são úteis na avaliação da circulação porto-sistémica de doentes com manifestações neurológicas compatíveis com EH mas com função hepática normal [Córdoba e Mínguez (2008)].

**8.2.6 Tomografia por Emissão de Positrões (PET):** Esta técnica tem demonstrado alterações no fluxo sanguíneo cerebral relacionadas com a EH e testes neuropsicológicos. As áreas anatómicas determinadas pela PET responsáveis pelos distúrbios neuropsiquiátricos são: giro cingulado (aumento), núcleo caudado, córtex frontal e parietal (aumento) e o tálamo (diminuição), que explicam então os défices motores, na atenção e memória [Yazgan et al. (2003)].

### 8.3 OUTROS TESTES

Uma vez que emerge a necessidade de desenvolver uma estratégia fácil, acessível, rápida e objectiva na avaliação da EHM, os marcadores metabólicos presentes no sangue periférico constituem o instrumento mais desejado.

Os parâmetros de inflamação, como a IL-6 e IL-18, podem ser úteis para confirmar a presença de EHM. Em estudos recentes, todos os doentes com EHM

apresentavam aumento dos níveis de IL-6 ( $> 11\text{ng/ml}$ ), ao contrário de doentes sem EHM (IL-6  $< 1\text{ng/ml}$ ) [Montoliu et al. (2009)]. Num estudo de Shawcross et al. (2007) verificou-se que a presença e a severidade da EHM eram independentes da gravidade da doença hepática e da concentração de amónia, mas os marcadores inflamatórios estavam significativamente mais elevados naqueles que tinham EHM, em comparação com os que não tinham. Verificou-se que uma avaliação psicométrica anormal no início do estudo coincidia com parâmetros inflamatórios aumentados (Proteína C reactiva, óxido nítrico, contagem de leucócitos, IL-6), sem inflamação activa. A indução de hiperamoniémia provocou deterioração nos testes neuropsicológicos, com maior expressividade nos indivíduos que tinham marcadores inflamatórios elevados. Assim, sugere-se que a inflamação seja um parâmetro importante e determinante na presença e severidade da EHM. O mecanismo através do qual a inflamação e stress oxidativo modulam a função neuropsicológica permanece por explicar. Estes dados sugerem que a presença e severidade da EHM é independente do grau de hiperamoniémia e severidade da doença hepática, mas existe um papel sinérgico da inflamação na modelação dos efeitos neuropsicológicos da amónia.

Estes dados associado às descobertas de Montoliu et al. (2007) acerca do aumento dos níveis plasmáticos de cGMP em doentes com EHM, sustentam a hipótese de uma etiologia inflamatória na EHM. Esperam-se estudos adicionais que avaliem os marcadores inflamatórios como instrumentos objectivos e práticos no diagnóstico da EHM.

Considerando que a EHM resulta de um défice da função hepática, por vezes devido a um distúrbio primário do fígado, produzindo efeitos neurológicos secundários, seria expectável que os testes de análise da função cerebral se relacionassem com a

severidade da disfunção hepática, e na verdade, Mardini et al. (2008) verificaram que a variável independente MELD pode ser previsível pelos testes psicométricos. Contudo, doentes com shunts porto-cava espontâneos e boa função hepática também desenvolvem episódios de EH. Segundo Mardini e colegas (2008) a concentração da amónia é o factor mais importante, indicativo de disfunção hepática, para o desenvolvimento de EHM.

Apesar do referido, o papel da função hepática permanece indefinido no diagnóstico da EHM. Com o intuito de colmatar esta lacuna, recentemente foi realizado um estudo<sup>4</sup> onde se testou a função hepática, através do teste respiratório da <sup>13</sup>C-metacetina, e se relacionou com os resultados da avaliação psicométrica em cirróticos não alcoólicos. Constatou-se que 70% dos indivíduos com prejuízo na metabolização hepática de <sup>13</sup>C-metacetina tinham EHM. São necessários estudos adicionais para confirmar que um défice precoce na função de reserva hepática aumenta a suspeita de EHM.

**Blended Scales para EH:** são escalas que enquadram medições psicométricas/neurofisiológicas com medições clínicas.

- Índice PSE (Porto-Systemic Encephalopathy) - inclui a avaliação clínica do estado mental, NCT, EEG, asterixis, e amónia arterial. No entanto, este tem sido criticada por falta de padronização dos NCT-A e NCT-B e pelo facto dos critérios não serem independentes.

---

<sup>4</sup> “<sup>13</sup>C- Methacetin breath test can detect Minimal Hepatic Encephalopathy in non-alcoholic cirrhosis”, apresentado por Biolato et al. em comunicação oral no “International Symposium on Hepatic Encephalopathy” Setembro de 2009, em Valencia.

- HESA (Hepatic Encephalopathy Score Algorithm) - é uma escala mista à base de medidas clínicas e neuropsicológicas. O HESA consiste numa modificação dos critérios de West Haven, também divide os doentes em quatro graus. Esta escala fornece uma avaliação do estado mental e neuro-psicológico desde a EH clínica precoce até ao estado de coma, mas não provou ser sensível para o diagnóstico de EHM [Hassanein et al. (2008)].

Embora ainda não exista um “gold standard” para diagnosticar EHM, recomenda-se [Ferenci e tal. (2002)] diagnosticar EHM utilizando o PHES ou perante um défice no desempenho de 2 dos seguintes testes: NCT-A, NCT-B, BDT e DST. A sensibilidade e especificidade da bateria ultrapassam a dos testes isoladamente. Embora seja eficiente no diagnóstico de EHM, requer a presença de um psicólogo e normas válidas adaptadas a cada população. Sempre que possível também se devem utilizar ferramentas quantitativas neurofisiológicas (EEG e potenciais evocados auditivos P300).

Testes de aplicação rápida e simples devem substituir os testes psicométricos. Neste sentido, Bajaj et al. (2008c) sugeriram o CFF e ICT como testes aplicáveis na prática clínica e que não exigem a presença de um psicólogo.

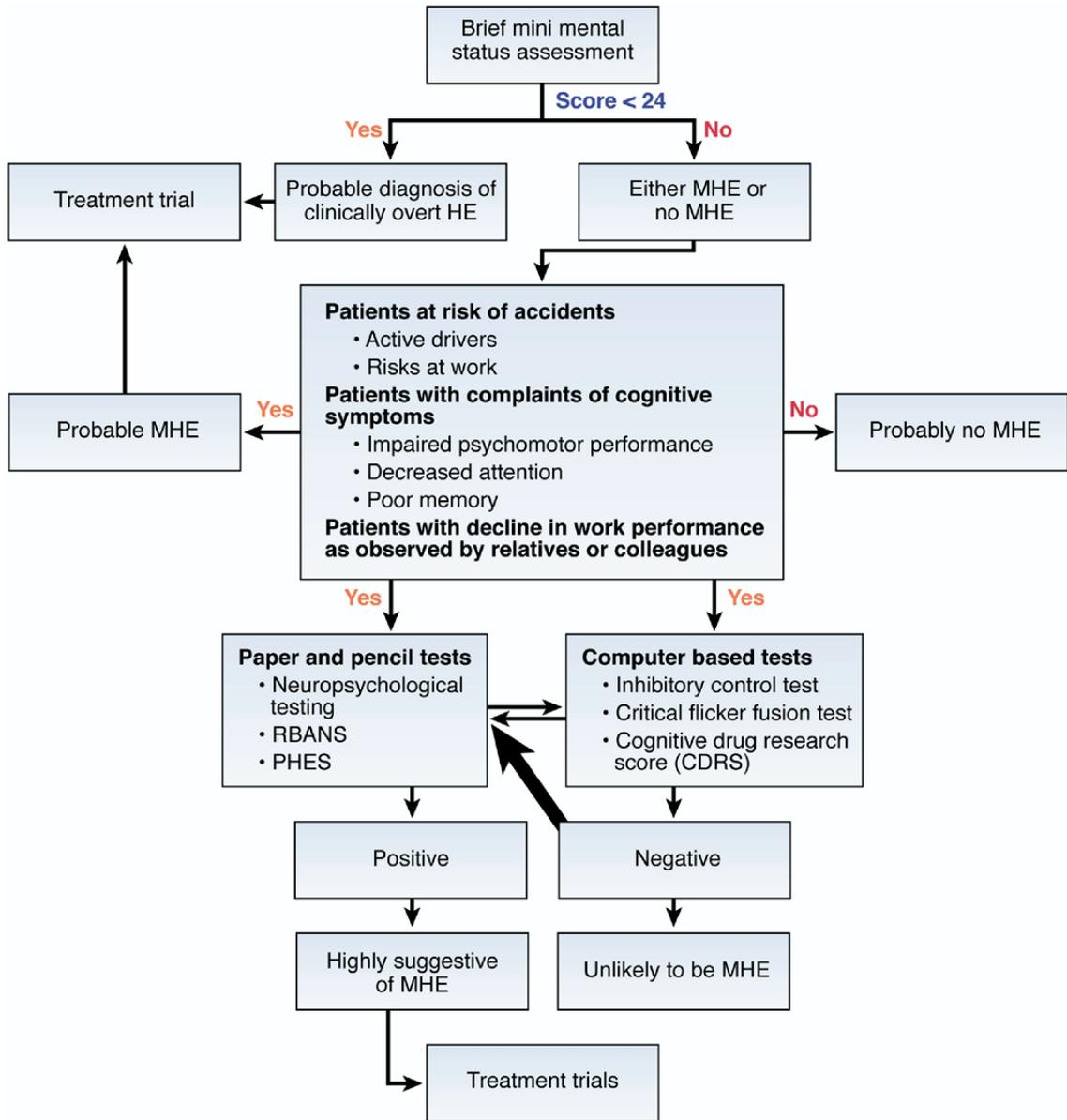
Dhiman e Chawla (2009) consideram que os melhores métodos para diagnosticar EHM são o PHES e CDR, após o rastreio clínico de doentes com identificação dos indivíduos em risco, utilizando o ICT ou CFF.

Contudo, os resultados dos testes devem ser interpretados à luz do contexto do doente, história clínica, exame físico e status sócio-económico, pois a especificidade tanto dos testes psicométricos como neurofisiológicos não reúne unanimidade, segundo Bajaj et al. (2009b).

Embora não exista consenso na frequência de aplicação dos testes, a experiência tem mostrado relativa similaridade nos resultados dos testes com 6 meses de intervalo, na ausência de uma agudização clínica ou sintomas que demonstrem evolução para EH evidente [Dhiman e Chawla (2009)]. Os doentes com idade avançada, etiologia alcoólica da cirrose, doença hepática avançada, varizes esofágicas, episódio anterior de EH, TIPS ou shunt porto-sistêmico cirúrgico têm maior probabilidade de ter EHM. Contudo, os dados conhecidos não são suficientes para excluir EHM somente com base em aspectos clínicos.

Alguns autores têm proposto testar todos os doentes cirróticos no sentido de identificar doentes com EHM [Quero et al. (2002)]. Contudo, o rastreio para EHM não está recomendado [Ortiz et al (2005)], uma vez que não existe um método de diagnóstico “standard” para a EHM, os seus benefícios terapêuticos não reúnem consenso e um teste de rastreio caracteriza-se por ser simples, padronizado e aplicável na prática clínica, não sendo o caso da EHM. A decisão de testar EHM deve ser individualizada, devendo o médico focar a sua atenção na qualidade de vida, desempenho no trabalho, anomalias cognitivas e risco de acidentes. Deste modo, os grupos de doentes que merecem maior atenção a este nível são os que apresentam maior risco de acidentes, défices cognitivos ou declínio no desempenho laboral [Ortiz et al. (2005)].

Tendo em conta o que se conhece actualmente sobre o diagnóstico da EHM, Iduru e Mullen (2008) propõem o seguinte algoritmo:



**Figura 2.** Proposta de algoritmo para o diagnóstico de EHM. [(Adaptado de Iduru e Mullen (2008)]

## 9. SIGNIFICADO CLÍNICO

### 9.1 IMPACTO NA CONDUÇÃO

A EHM parece associar-se a défices na capacidade de condução. Os défices neurocognitivos da doença englobam alterações da atenção, coordenação visuoespacial, velocidade psicomotora e resposta inibitória, alguns dos quais com interferência directa na actividade de conduzir.

Um estudo recente de Bajaj e colegas (2009a) procurou determinar a associação da EHM com acidentes e violações de trânsito numa análise retrospectiva e prospectiva, ambas com um ano de duração. Neste estudo compararam doentes cirróticos com EHM e sem EHM, diagnosticada por ICT e SPT. Verificou-se uma excelente concordância entre os dados relativos a acidentes e violações de trânsito cedidos pelo DOT (Department of Transportation) e as informações relatadas pelos próprios doentes (“self-reports”). Inferiu-se deste estudo que os doentes com EHM têm maior prevalência de acidentes de viação e maior probabilidade de realizarem transgressões de trânsito no futuro, do que doentes sem EHM. O teste SPT não permitiu distinguir aqueles com ou sem acidentes. A proporção de vítimas de acidentes com EHM diagnosticada por ICT foi significativamente maior em comparação com os indivíduos com EHM determinada pelo SPT, tanto no ano de follow-up como no ano precedente. Contudo, estes factos apenas se aplicam a 8-16% dos doentes com EHM. Os acidentes de trânsito abordados no estudo [Bajaj et al. (2009a)] não estavam associados ao álcool, mas poderão relacionar-se com: défice de atenção, desinibição da resposta e propensão à fadiga.

O ICT mostrou-se superior ao SPT na identificação de doentes em risco, correlacionando-se com o desempenho na simulação de condução. É um teste dinâmico que envolve a capacidade de reacção do indivíduo durante um período exposto a um estímulo, cenário em tudo semelhante à condução. Bajaj et al. (2009a) propõem a implementação deste teste na prática. Contudo, Dubinsky (2009) questiona esta associação e afirma que são indispensáveis estudos adicionais para determinar o verdadeiro risco relativo de colisões em condutores com EHM, e que tipos de acidentes são típicos para essa população. O teste ideal que apure a aptidão para conduzir deverá ser fácil de administrar, reproduzível, sensível às falhas do condutor, mas suficientemente específico para não ter falsos positivos.

Noutro estudo realizado por Bajaj et al. (2008d) demonstrou-se que as falhas na condução de veículos automóveis em doentes com EHM consistem não só em défices de atenção e resposta inibitória como em défices de navegação.

A navegação é um sistema complexo necessário para uma condução segura. Envolve um intrincado conjunto de operações mentais, sendo particularmente vulnerável aos mecanismos de encefalopatia que afectam um ou vários dos seus componentes. A condução está dependente da compreensão e apreensão dos sinais de trânsito e capacidade de adaptação a novas informações. Requer a integração de vários sistemas: atenção visual, percepção visual e julgamento, memória visual e



**Figura 3.** Exemplos de ecrãs de simulador. A) Cumprir limites de velocidade e sinais de trânsito. B) Tarefa de atenção dividida. C) Tarefa de navegação. [Adaptado de Bajaj et al. (2008d)]

episódica, interpretação de mapas, memória de trabalho que permite integrar e actualizar o conjunto de informação que surge no momento, tomada de decisões e monitorização de operações em condução. A resposta inibitória é necessária em cada passo deste sistema, prevenindo respostas incorrectas, neste caso, voltas ilegais (quando os indivíduos voltam num sentido que não o indicado no mapa). Daí haver forte relação entre os resultados do ICT e as voltas ilegais neste estudo.

A atenção dividida é essencial quando se realiza uma tarefa simultaneamente à condução (falar ao telemóvel, mudar estações de rádio). Também a este nível os doentes com EHM cometeram mais erros. Constata-se portanto que tanto a atenção como a capacidade multitarefa e a memória de trabalho estão deficitárias na EHM

A tarefa de navegação consistiu na leitura de um mapa numa cidade virtual (ambiente não familiar), respeitando os sinais de trânsito e evitando voltas ilegais. Bajaj e colegas (2008d) verificaram maior taxa de voltas ilegais no grupo de doentes com EHM comparativamente aos doentes sem EHM ou controlos. Os autores concluíram que, para além dos problemas de atenção e tempos de reacção, os doentes com EHM demonstram incapacidade em respeitar sinais de trânsito e seguir mapas, apresentando defeitos no processamento e coordenação visuo-motora. Estes défices também foram fortemente correlacionados com o número de acidentes na tarefa de condução, avaliada separadamente. Assim se salienta a hipótese multidimensional dos défices na condução em doentes com EHM. Contudo, Bajaj e colegas (2008d) admitem a limitação do estudo por ter sido realizado somente em simulador, não proporcionando a percepção vestibular que ocorre durante a condução em condições reais.

Noutro estudo, Bajaj et al. (2008f) pretenderam determinar como os doentes com EHM caracterizam o seu comportamento, através da comparação com medições das suas capacidades de condução e com a avaliação da sua condução efectuada por

observadores. O autor utilizou um simulador de condução e o DBS (Driving Behavior Survey – escala de 26 itens que avalia desordem de hiperactividade e défice de atenção) para avaliar o “insight” dos doentes com EHM relativamente à condução. Os autores constataram que os doentes com EHM têm uma fraca percepção acerca das suas debilidades na condução, pois têm uma auto-avaliação equivalente ao grupo controlo e aos cirróticos sem EHM, apesar de terem um desempenho pior na condução. Também os observadores classificam os doentes com EHM como piores condutores.

Estas conclusões foram semelhantes às obtidas por Wein et al. (2004), quando realizaram um teste de condução em cidade e auto-estrada, cerca de 35 km, durante 90 minutos, padronizado para avaliar a capacidade de condução em doentes com disfunção cerebral. As tarefas de condução contempladas no estudo foram “car handling”, “adaptation”, “cautiousness” e “manuevering”. As falhas na condução em doentes com EHM foram detectadas por instrutores de condução, alheios ao diagnóstico de base e aos resultados dos testes psicométricos. Foram obrigados a intervir maioritariamente em doentes desse grupo. Os défices de condução predominantes resumem-se a 6 acções: seguir sinais de trânsito, ter atenção a peões e ciclistas, olhar pelo espelho retrovisor antes de mudar de faixa, manutenção na mesma faixa de rodagem, sinalizar uma viragem e seguir as regras de trânsito. A avaliação do desempenho a conduzir decorreu sob boas condições meteorológicas, deste modo, Wein e colegas (2004) acreditam que o número de erros na condução tenda a ser maior no quotidiano.

Em oposição ao que tem sido referido até aqui, Kircheis et al. (2009) evidenciam conclusões diferentes. Sendo assim, mostram que a presença de EHM ou EH de grau I não prevê necessariamente a incapacidade de conduzir, e a mesma deve ser determinada individualmente em cada doente com baixo grau de EH. Os testes psicométricos, em particular os “paper pencil test”, não conseguem efectivamente apurar a capacidade de

condução. A avaliação do instrutor de condução mostrou ter maior validade e sensibilidade nesta matéria do que os testes psicométricos. De acordo com o resultado dos testes psicométricos, doentes com EH de grau I, eram na maior parte das vezes (77%) considerados inaptos para conduzir, e apenas 7% do grupo de controlo, 16% com EHM, e 13% com EH evidente, foram considerados inaptos para conduzir. Os valores correspondentes para qualificação de inaptidão para conduzir avaliada pelo instrutor, foram 46% para EH grau I, 36% para EHM, 25% EH manifesta e 13% para controlos. Os défices de condução nos doentes com EH grau I relacionam-se sobretudo com defeitos cognitivos e tempos de reacção prolongados, enquanto nos doentes com EHM são os défices de atenção que predominam.

Kircheis e colegas (2009) acreditam que determinar a aptidão para conduzir apenas mediante testes psicométricos tem as suas limitações, são essenciais estudos que avaliem a condução em condições reais, podendo apurar falhas na condução que só se tornam aparentes em situações de risco no trânsito.

Os doentes com EHM não têm “insight” sobre a doença, sobrevalorizando as suas capacidades de condução. Demonstram uma desconexão entre a sua história de condução e a interpretação pessoal da mesma, factos que enfatizam a necessidade de rastrear estes doentes na prática clínica. Devem ser questionados acerca de eventos no seu historial de condução, e não sobre a auto-avaliação das suas capacidades de condução. Assim, importa integrar na história clínica o histórico de condução destes doentes, confrontado com informações de cuidadores ou familiares directos, enfatizando o papel destes no ganho de “insight”.

Por outro lado, os cirróticos para além de terem maior probabilidade de sofrer acidentes de viação, têm risco acrescido de morte e de efeitos económicos nefastos em

consequência dos mesmos, o que torna a prevenção destes acidentes crucial. Este facto sublinha o risco que os condutores com EHM enfrentam enquanto conduzem, estando os acidentes de viação no topo das causas de mortalidade e morbilidade nos países desenvolvidos. A conjugação de défices da coagulação, disfunção hepática e sépsis podem contribuir para o pior prognóstico nestes indivíduos após trauma [Bajaj et al. (2008f)].

Uma vez que estes doentes parecem não ter percepção acerca das suas reais capacidades de condução, acabam por não procurar cuidados médicos. Neste contexto, médicos e investigadores devem procurar soluções que previnam consequências trágicas.

Os defeitos que se encontram no desempenho da condução, como manobrar o volante ou os travões (nível operacional), relacionam-se com EHM e devem-se provavelmente a aumento dos tempos de reacção, lentidão psicomotora, diminuição da coordenação visuomotora, distúrbios na capacidade de navegação, défices de atenção e resposta inibitória. Apesar de tudo, deve ter-se em conta que durante a condução, os défices de ordem médica apenas exercem uma influência parcial.

O impacto do tratamento da EHM na condução não está completamente definido, mas supõe-se que seja benéfico, pois o tratamento melhora o desempenho nos testes psicométricos, e estes estão relacionados com défices no desempenho a conduzir no simulador [Bajaj et al. (2008f)].

Bajaj e colegas (2008d) defendem que a análise da capacidade de condução em doentes com EH ligeira passa pela utilização de veículos verdadeiros, em condições reais, com inclusão de elementos de tarefa dupla. Recomendam a restrição da condução a determinados períodos do dia e curtas distâncias em doentes com ligeiro défice neuropsicológico e com informações positivas fornecidas por familiares. Conselhos

semelhantes podem ser aplicados a doentes com risco de acidentes no local de trabalho [Ortiz et al. (2005)].

## 9.2 IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

A EHM dificulta a vida diária dos doentes, perturbando a sua qualidade de vida. As actividades complexas envolvendo atenção, processamento da informação e capacidades psicomotoras para conduzir um carro, planear uma viagem, etc, são afectadas. Contudo, as actividades básicas da vida diária, como vestir, fazer a higiene pessoal, ir às compras, estão preservadas [Ortiz et al. (2005)]. Schomerus e Hamster (2001) consideram que os doentes com EHM têm fragilidades predominantemente em actividades como trabalho, capacidade de cuidar da casa, actividades de lazer, estado de alerta e padrão de sono.

O SIP (Sickness Impact Profile) é um questionário com 136 itens que aborda 12 temas (sono e descanso, apetite, trabalho, tarefas domésticas, lazer, capacidade de deambulação, mobilidade, auto-cuidado, interacção social, estado de alerta, comportamento emocional e comunicação) e permite avaliar o impacto da doença nas actividades do quotidiano. O SF-36 (Short-form 36) é um teste com a mesma finalidade, mas sendo pouco extenso, pode administrar-se em menos tempo, facto que lhe confere vantagem na prática clínica. Contudo, o SIP continua a ser o mais indicado em investigação, sendo mais sensível na detecção de pequenas mudanças na qualidade de vida. Segundo Groeneweg et al. (2000), numa análise multivariada, vários parâmetros do SIP (vigília, sono e descanso, capacidades motoras finas e trabalho) têm valor preditivo independente na EHM.

A EHM tem impacto nas actividades laborais quer dos trabalhadores de “colarinho branco” (funcionários públicos, académicos, empresários) quer de “colarinho azul” (trabalhadores qualificados e não qualificados, artesãos), considerando inaptos para o trabalho 20% e 60% dos funcionários, respectivamente. Essa diferença pode justificar-se pela maior proporção de cirrose alcoólica nos trabalhadores de colarinho azul (38 vs 17%) [Schomerus e Hamster (2001)]. O facto de as capacidades de comunicação verbal permanecerem conservadas na EHM e os défices encontrarem-se predominantemente no QI (inteligência e memória) e funções psicomotoras, permite compreender que a reabilitação profissional esteja facilitada nos trabalhadores de “colarinho branco”, sendo a capacidade verbal o substrato do seu trabalho [Schomerus e Hamster (2001)]. Naturalmente, estes trabalhadores sofrem efeitos económicos adversos [Dhiman e Chawla (2009)]. Por outro lado, parece que a personalidade e as queixas clínicas que o doente manifesta são critérios decisivos para avaliar a capacidade de trabalho, sobrepondo-se a dados objectivos [Schomerus e Hamster (2001)].

Os distúrbios do sono são comuns em doentes com EH. Também se tem verificado pior qualidade do sono com maior frequência em doentes com EHM. Os distúrbios do sono estão relacionados com alterações do ritmo circadiano, co-existem com as alterações dos testes neuropsicológicos, mas não estão na sua origem. Por outro lado, a privação de sono por si pode condicionar maus resultados nos testes psicométricos e conduzir a resultados pobres ao nível da condução, sendo a apneia obstrutiva de sono o caso mais evidente. Neste sentido, importa distinguir a EHM da apneia obstrutiva do sono. Ambas provocam disfunção cognitiva, mas por mecanismos diferentes, logo exigem tratamentos diferentes. A apneia obstrutiva do sono induz

hipóxia na substância branca subcortical. O ICT<sup>5</sup> é capaz de distinguir os doentes com EHM e apneia do sono dos doentes cirróticos sem apneia do sono. Os cirróticos com menos de 60% de respostas “target” no ICT (em cirróticos, com ou sem EHM, as respostas “target” são geralmente > 90%) devem submeter-se a estudos específicos para a apneia do sono, e não receber tratamento para a EHM. As respostas “target” testam a vigília localizada na substância branca subcortical.

Os defeitos de memória nos doentes com EHM atingem sobretudo a memória de curta-duração. Os défices de atenção parecem estar na base quer da disfunção da memória, quer de atrasos nos processos de aprendizagem [Stewart et al. (2007)].

Amodio (2009) considera que a relação intrínseca entre a EHM e a disfunção hepática é um parâmetro que merece consideração quando se pretende avaliar o impacto da EHM na qualidade de vida. Nenhum estudo consegue determinar com toda a certeza a associação estrita e real influência da EHM na qualidade de vida, pois tanto a EHM como a qualidade de vida dependem da função hepática [Amodio (2009)]. Deste modo, importa compreender se a diminuição na qualidade de vida se deve exclusivamente à influência da EHM ou se está mais relacionada com a doença hepática crónica. Por outro lado, sabe-se que a própria evolução de uma doença crónica pode ser modelada pelas expectativas do indivíduo. Neste sentido, é importante desenvolver questionários orientados em estimar a qualidade de vida, específicos para as características culturais de cada população. Os pioneiros nesta área foram Zhou e colegas (2009) na população chinesa, onde incluíram 5 domínios (30 itens): desempenho físico (8 itens), bem-estar psicológico (7 itens), sintomas/efeitos secundários (7 itens), vida social (4 itens) e saúde geral (4 itens).

---

<sup>5</sup> “Can we differentiate between Minimal Hepatic Encephalopathy and Obstructive Sleep Apnea in patients with cirrhosis?”, de Bajaj et al., comunicação oral no “International Symposium on Hepatic Encephalopathy” Setembro de 2009, em Valencia.

## 10. EVOLUÇÃO DA EHM

“Doentes com EHM podem melhorar, permanecer no mesmo estado ou piorar e desenvolver EH evidente a longo-prazo” [Dhiman e Chawla (2009)]. Vários estudos analisaram a frequência de doentes com EHM e cirrose que evoluíram para EH clínica e concluíram que têm maior probabilidade (22,6-58,6%) do que doentes sem EHM (3,9-17,3%). Nos doentes com EHM a evolução para EH é mais comum quando o Child Pugh é  $>6$  [Das et al. (2001)]. A associação de disfunção hepática reforça a probabilidade de desenvolver um episódio de EH evidente, contudo, cerca de 50% dos doentes com EHM não chega a desenvolver EH clínica. Pelo contrário, complicações como peritonite bacteriana espontânea, ascite e hemorragias gastrointestinais desenvolvem-se com igual probabilidade em doentes com ou sem EHM.

Romero-Gómez et al. (2007) certificaram a capacidade tanto do CFF como do PHES na determinação do risco de desenvolver EH clínica em doentes com disfunção hepática. Estes testes poderiam ser úteis na selecção de doentes prioritários ao transplante hepático, dada a pior sobrevida associada à EH clínica.

As condições que tornam mais provável um doente com EHM evoluir para EH clínica são: género masculino e resposta positiva ao teste de glutamina oral, para além dos aspectos focados na epidemiologia (página 15). Resultados patológicos na prova oral com glutamina (10g) em doentes com EHM parece constituir um factor de prognóstico para o desenvolvimento de EH evidente (60%), enquanto nos doentes com prova de glutamina oral normal ou sem EHM exclui-se esse risco [Romero-Gómez et al. (2002)].

Desta forma, os doentes com EHM devem ser submetidos periodicamente a avaliação clínica no sentido de detectar a evolução da doença, sobretudo quando estão presentes potenciais factores precipitantes. Apesar da maioria dos hepatologistas

espanhóis e norte americanos concordar com o rastreio da EHM, a verdade é que uma minoria é capaz de fazê-lo na prática clínica.

Num estudo recente de Tan et al. (2009) sobre um grupo de doentes com cirrose de etiologia predominantemente viral, com follow-up de 3 anos sem tratamento, aferiu-se que a EHM não é um distúrbio permanente. Alguns doentes com EHM podem retornar ao estado normal, quando a cirrose subjacente é bem compensada. Contudo, as interferências na qualidade de vida permaneceram, sobretudo a nível da vigília e interação social, independentemente da resolução da EHM.

Um estudo de Sharma et al. (2009) debruçou-se sobre a evolução de doentes com VPEH e EHM. Após um ano follow-up concluíram que cerca de 75% dos doentes continuaram a ter EHM, 5% desenvolveram EHM de novo, e nenhum evoluiu para EH clínica durante esse período.

## **11. TRATAMENTO**

Apesar de a EHM parecer uma entidade inofensiva, Prasad e colegas (2007) consideram-na clinicamente relevante por 3 motivos: tem impacto na qualidade de vida, prediz o desenvolvimento de EH clínica, e associa-se a pior prognóstico. Sendo assim, compreende-se a necessidade de encontrar a melhor estratégia terapêutica. Pensa-se que a patogénese da EHM é semelhante à da EH clínica, com a amónia a ocupar o papel de destaque. Neste sentido, a maioria das intervenções terapêuticas visa reduzir os níveis de amónia no sangue, e muitos estudos têm mostrado melhores resultados nos testes psicométricos, níveis de amónia, edema cerebral e qualidade de vida.

Para além da manipulação da dieta proteica, outras modalidades de tratamento têm sido tentadas, nomeadamente, lactulose, flumazenil, L-ornitina L-aspartato, acetil L-carnitina e agentes probióticos/simbióticos.

### **11.1 MANIPULAÇÃO DA DIETA PROTEICA**

O primeiro passo na abordagem terapêutica é reduzir a produção e absorção de amónia, e alguns autores acreditam que deve ser realizado através da restrição da ingestão proteica e inibição da produção de urease pelas bactérias intestinais [Weissenborn (2003)]. Contudo, recentemente tem-se reconhecido que a malnutrição proteica é frequente na doença hepática avançada e pode afectar adversamente a evolução dos doentes, não se restringindo somente aos cirróticos de etiologia etílica, é evidente em todos os tipos de cirrose [Caregaro et al. (1996)]. Por outro lado, a restrição proteica não previne o desenvolvimento de episódios de EH [Córdoba et al. (2004)]. Estudos prospectivos em vários tipos de doentes cirróticos têm demonstrado que a

malnutrição severa, bem como a presença de depleção de massa magra, representam factores de mau prognóstico na sobrevivência de doentes com cirrose hepática [Alberino et al. (2001); Gunsar et al. (2006)]. Há aumento dos níveis de amónia pelo catabolismo do músculo-esquelético, na presença de restrição proteica. A fusão muscular e o catabolismo proteico nos doentes cirróticos devem ser evitados e deve implementar-se um aporte nutricional adequado no sentido de manter a massa muscular. Deste modo, a Sociedade Europeia da Nutrição Parentérica e Entérica, reuniu em 1997 e publicou a guideline sobre nutrição na doença hepática crónica e transplantação, onde se estabeleceu a necessidade de ingestão proteica elevada nos doentes cirróticos, aconselhando 1,2g/Kg/dia de proteínas na dieta [Merli e Riggio (2009)]. Contudo, a presença de EH recomenda que o consumo diário de proteínas não ultrapasse 1-1,5 g/kg/dia. No caso de ser necessária alguma restrição proteica, deve ser temporária. Mas na prática a maioria dos clínicos (dietéticos, gastroenterologistas) continua a implementar a restrição proteica [Merli e Riggio (2009)].

Condição Clínica	Energia não proteica Kcal/g/dia	Proteínas ou amino-ácidos g/Kg/dia
<b>Cirrose Compensada</b>	25-35	1,0-1,2
<b>Complicações Ingestão inadequada Malnutrição</b>	35-40	1,5
<b>Encefalopatia baixo-grau</b>	25-35	1,0-1,5 de forma transitória, se intolerância proteica: proteínas vegetais ou suplementos de amino-ácidos de cadeia ramificada
<b>Encefalopatia alto-grau</b>	25-35	0,5-1 Solução enriquecida com amino-ácidos de cadeia ramificada
<b>A via oral e entérica é preferível, a nutrição parenteral é usada somente quando a alimentação entérica é impossível ou impraticável</b>		

**Tabela 7.** Recomendações sobre a ingestão proteica e energética na cirrose hepática

[Adaptado de Plauth et al. (1997)]

A avaliação nutricional destes doentes deve considerar um aporte calórico e proteico apropriados. Considerou-se vantajosa a modificação da qualidade de proteínas ingerida, deste modo, as proteínas vegetais têm sido consideradas melhor toleradas do que as animais nos doentes cirróticos com EH [Amodio et al. (2001)]. Os seus benefícios incluem: melhor depuração intestinal dos produtos azotados devido ao elevado conteúdo de fibras capaz de induzir maior massa bacteriana, aumento do tempo de trânsito e redução do pH do cólon. Para além disso, as proteínas vegetais também contêm percentagens reduzidas de metionina e triptofano. Contudo, a sua vantagem clínica é controversa. A desvantagem deste tipo de dietas é a tolerância reduzida a longo prazo, devido a efeitos secundários (flatulência, saciedade precoce).

A suplementação da dieta com amino-ácidos de cadeia ramificada permite uma boa ingestão proteica sem induzir EH e tolerância proteica em cirróticos com EH recorrente crónica. Este tipo de dieta pode melhorar os sintomas de EH, pois equilibra a relação com os amino-ácidos aromáticos, que são precursores de neurotransmissores monoaminérgicos e contribuem para a alteração da excitabilidade neuronal quando estão em excesso. Uma revisão recente [Merli e Riggio (2009)] conferiu vantagem à administração de aminoácidos de cadeia ramificada no tratamento e regressão da EH, face ao tratamento com lactulose/neomicina/fórmula isonutricional [Merli e Riggio (2009)]. Não se provou qualquer vantagem relativamente à sobrevivência e aparentemente apenas estão indicados em doentes com intolerância proteica severa. A disponibilidade e adesão a este tipo de dieta são dificultadas pelos custos elevados.

## 11.2 DISSACARÍDEOS NÃO-ABSORVÍVEIS

A lactulose tem sido bem sucedida no tratamento da EHM, com impacto positivo na função cognitiva e qualidade de vida. Esta substância reduz o pH do cólon através da produção de ácidos por fermentação bacteriana. O pH ácido cria um ambiente hostil para a sobrevivência da flora bacteriana produtora de urease (*Klebsiella* e *Proteus*), promovendo o desenvolvimento de espécies ácido-resistentes, não produtoras de urease, como *Lactobacilli bifidobacteria*. Estes aspectos traduzem-se pela redução da produção da amónia no lúmen intestinal. Além disso, a acidificação das secreções no cólon reduz a absorção da amónia por difusão não-iónica [Liu et al. (2004)]. A lactulose oral é eficaz no tratamento da EHM (reduz os níveis de amoniémia), é económica e acessível.

Recentemente, Dhiman e colegas (2009) num estudo aberto com 90 doentes cirróticos (68% dos doentes com EHM), durante 3 meses de seguimento, concluíram que os doentes com EHM tratados com lactulose evidenciaram melhoria significativa nos testes psicométricos e qualidade de vida relativamente aos doentes não tratados. Consideram que a promoção na qualidade de vida foi mais expressiva a nível emocional, mobilidade, deambulação, sono/descanso e ocupação de tempos livres. A promoção na qualidade de vida relaciona-se com melhoria da função cognitiva.

O lactilol tem-se mostrado tão efectivo como a lactulose no tratamento da EH. Tem a vantagem de não ser tão doce como a lactulose e é melhor tolerado pelos doentes, tem também menos efeitos secundários, como flatulência [Weissenborn (2003)].

### 11.3 PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

A modelação da flora e pH intestinais com simbióticos (probióticos e fibras fermentáveis) pode também ser eficaz no tratamento da EHM, constituindo uma alternativa à lactulose. Os probióticos são particularmente atraentes, uma vez que podem ser utilizados como terapia a longo prazo.

Os simbióticos são eficazes no tratamento da EH porque diminuem a amónia total no sangue portal, diminuem a actividade da urease bacteriana no lúmen intestinal, o que por sua vez atenua a absorção de amónia pela redução do pH intestinal, e produz melhoria no estado nutricional do epitélio intestinal com diminuição da permeabilidade intestinal. Também têm efeitos a nível da redução da inflamação e stress oxidativo no hepatócito, levando ao aumento da depuração hepática de amónia.

Liu et al. (2004) utilizaram simbióticos para tratar 55 doentes cirróticos, comparando com o tratamento com fibras fermentáveis e placebo durante 30 dias. A modelação da flora intestinal com simbióticos foi associada a uma redução significativa dos níveis sanguíneos de amónia, redução de níveis circulantes de endotoxina e reversão do quadro de EHM em 50% dos doentes, com duração até cerca de 14 dias após a suplementação. Este facto pode ter a contribuição da melhoria da função hepática, traduzida por melhores níveis plasmáticos de albumina, bilirrubina e actividade da protrombina e diminuição da actividade necroinflamatória do fígado. Também a gravidade da doença hepática, avaliada pela classe Child-Pugh, regrediu em quase metade dos doentes.

O tratamento com simbióticos resultou num aumento do conteúdo fecal de espécies de *Lactobacillus* não produtoras de urease, um declínio de espécies de *Escherichia coli* patogénica e *Staphylococcus* produtoras de urease. Os doentes cirróticos com EHM parecem ter crescimento fecal significativo com microrganismos

aeróbios potencialmente patogénico Gram-negativo (*E. coli*) e Gram-positivo (*Staphylococcus spp*). Também se constatou uma redução significativa na contagem de bactérias Gram-negativas, anaeróbias, potencialmente patogénicas, *Fusobacterium spp*.

O tratamento apenas com fibras fermentáveis mostrou-se benéfico num número considerável de doentes. Deste modo, o tratamento com simbióticos ou fibras fermentáveis pode ser uma alternativa à lactulose no tratamento de EHM, sem efeitos secundários registados, como dores abdominais ou diarreia. No entanto, esperam-se estudos que analisem os efeitos deste tipo de terapêutica a longo prazo [Liu et al. (2004)].

A associação de simbióticos à rifaximina (um antibiótico não absorvível) reduz a amoniemia, compostos benzodiazepina-like, e endotoxina em doentes cirróticos sem EH clínica [Bajaj et al. (2008e)].

A utilização de *Bifidobacterium longum* e FOS (fructo-oligosacarídeo) na terapêutica de doentes cirróticos com EHM parece reduzir os níveis plasmáticos de amónia, 54%, após 90 dias num grupo de 30 doentes cirróticos, em comparação com placebo [Malaguarnera et al. (2007)]. Nestes doentes observou-se a recuperação de actividades neuropsicológicas relacionadas com memória de curta duração, atenção, linguagem, orientação e actividades cognitivas.

O FOS é fermentado por uma quantidade restrita de espécies bacterianas in vitro, uma vez que *Bifidobacterium longum* é uma delas, pretendeu-se seleccionar o crescimento desta bactéria no lúmen do cólon destes doentes, de modo a obter o equilíbrio da microflora do cólon. Os compostos não digeríveis que seleccionam o crescimento de algumas bactérias, como bifidobactérias, têm a designação de prebióticos.

Os probióticos existem na microflora do intestino humano e o seu papel é manter o equilíbrio da microflora do cólon. O *Bifidobacterium longum* mostrou ter um efeito protector. Os probióticos<sup>6</sup> e prebióticos apresentam efeitos semelhantes: diminuem a actividade da urease bacteriana, reduzem a absorção da amónia, mantendo o pH e permeabilidade intestinal diminuídos. Contribuem para a melhoria do nível nutricional do epitélio intestinal, diminuição da inflamação e stress oxidativo nos hepatócitos, levando à melhor depuração da amónia e outras toxinas, maior imunização contra bactérias produtoras de urease e redução da produção de mercaptanos pela flora intestinal. [Malaguarnera et al. (2007)].

Bajaj e colegas (2008e) investigaram a utilização de iogurtes probióticos no tratamento da EHM em doentes com cirrose não-alcoólica. O iogurte foi escolhido porque é um alimento saboroso, está amplamente disponível e não requer prescrição, factores que favorecem a adesão a longo prazo. O iogurte resulta da fermentação do ácido láctico no leite por espécies de *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*, com espécies abundantes e vivas de *Lactobacillus* no producto. Este estudo prospectivo aberto incluiu 25 doentes que foram aleatoriamente escolhidos para ingerir cerca de 340 gramas de iogurte probiótico por dia (17 doentes) ou nenhum tratamento (8 doentes) durante 60 dias. Foi alcançada a reversão completa da EHM apenas nos doentes que consumiram o iogurte (71%) e este facto foi associado com a melhoria nos resultados dos testes psicométricos, apesar de o estudo apresentar algumas limitações. O iogurte probiótico pode representar uma forma segura e eficaz de terapia a

---

<sup>6</sup> “Probiotics and Acetylcarnitine in the treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy”, comunicação oral de Malaguarnera no “International Symposium on Hepatic Encephalopathy” Setembro de 2009, em Valencia.

longo prazo para EHM, com valor nutritivo, no entanto, são necessários estudos com amostras e tempo de seguimento superiores.

A comparação do tratamento com lactulose, probióticos e combinação de lactulose e probióticos num grupo de doentes cirróticos com EHM [Sharma et al. (2008)], evidenciou que todos os tipos de terapêutica testados são igualmente efectivos no tratamento de EHM. Verificou-se normalização dos testes psicométricos e potenciais evocados P300 em 54,8%, 51,6% e 56,6% dos doentes tratados com lactulose, probióticos e combinação de lactulose com probióticos, respectivamente.

A fonte primária de amónia no sangue portal tem sido atribuída à degradação proteica e de ureia por bactérias no intestino. Contudo, alguns dados sugerem que a maioria da amónia produzida resultaria da oxidação da glutamina no intestino delgado, pela glutaminase intestinal, sendo pequena a contribuição da degradação bacteriana [Malaguarnera et al. (2007)]. Esta evidência baseia-se nos seguintes pressupostos:

“1) aumento dos níveis de amónia após prova oral com glutamina (10g de glutamina dissolvidos em 100 ml de água),

2) a hiperamoniémia após shunt porto-cava tem-se constatado similar nos animais com e sem flora bacteriana, assim, a participação bacteriana pode não ser absolutamente necessária para o desenvolvimento de hiperamoniémia e de EH,

3) nos doentes cirróticos com shunt transjugular intra-hepático porto-sistémico os elevados níveis de amónia derivam da desaminação da glutamina,

4) as terapias que se têm desenvolvido e que se baseiam na redução da flora bacteriana não têm tido os resultados esperados” [Romero-Gómez et al. (2004a)].

A actividade da glutaminase intestinal pode estar implicada na captação da glutamina e produção da amónia na área portal. Verificou-se que os indivíduos com

maior actividade da glutaminase intestinal tinham EHM e também valores alterados na prova da glutamina oral, quando comparados com doentes sem EH e com uma prova de glutamina oral normal [Romero-Gómez e colegas (2004a)].

Para além de se ter verificado correlação significativa com EHM, a actividade da glutaminase intestinal mostrou-se quatro vezes superior em cirróticos comparativamente a indivíduos saudáveis. Relacionou-se também com os resultados dos testes psicométricos e evidências da RM. O aumento da actividade da glutaminase intestinal pode induzir hiperamoniémia grave. O mecanismo subjacente ao aumento da actividade da glutaminase em doentes cirróticos permanece desconhecido. Neste sentido, a inibição da actividade da glutaminase intestinal podia ser uma boa estratégia terapêutica. Contudo, a inibição completa desta enzima pode ter consequências graves no funcionamento dos enterócitos. É difícil determinar a contribuição da mucosa intestinal para a actividade da glutaminase em todo o organismo, no entanto considera-se maior do que a de outros órgãos, como o rim e o cérebro.

## 11.4 OUTRAS TERAPIAS POTENCIAIS

### 11.4.1 Inibição da produção e absorção intestinal de amónia

<b>Rifaximina</b>	Pode utilizar-se em associação ou alternativa à lactulose, quando os doentes com HE não respondem ou são resistentes à lactulose. Quando não aderem à terapia com lactulose.
<b>Ceftriaxona</b>	Benefício em doentes com EH, porque protege a actividade dos transportadores do glutamato EAA2.
<b>Neomicina (6g/dia)</b>	Inibe a actividade da glutaminase nos enterócitos. Tem evidenciado redução da amoniémia após ingestão da glutamina em ratos. Provoca nefrotoxicidade e ototoxicidade sendo parcialmente absorvida pelo intestino. Deve evitar-se o uso prolongado.

[Stewart et al. (2007)]

### 11.4.2 Estimulação do metabolismo da amónia metabólica

<b>Benzoato de sódio</b>	Reage com glicina para formar hipurato. Para cada mol de benzoato usado → 1 mol de azoto residual é excretada na urina.
<b>L-ornitina L-aspartato</b>	A ornitina serve como substrato para ureagénese. A ornitina e o aspartato removem a amónia dos hepatócitos periportais pela estimulação da síntese de glutamina.  Fórmulas entéricas e parentéricas reduzem os níveis de amónia e podem ser mais eficazes que placebo, mas os dados disponíveis são díspares.
<b>Benzoato de sódio e L-ornitina L-aspartato são considerados alternativas à lactulose em doentes com EH evidente</b>	

[Weissenborn, (2003)]

### **11.4.3 Outros**

A acetil-L-carnitina (ALC) regula diversas vias metabólicas, é co-factor no transporte de substâncias através da membrana mitocondrial, atravessa a BHE atingindo áreas do SNC onde a ligação com o grupo acetil pode ocorrer e contribuir para a síntese de neurotransmissores (devido à afinidade estrutural com a acetilcolina). Doentes com EHM submetidos ao tratamento com ALC (2 g, duas vezes por dia) durante 90 dias [Malaguarnera e tal. (2008)], apresentaram redução significativa dos níveis de amónia em paralelo com a melhoria e recuperação de actividades neuropsicológicas relacionadas com a atenção/concentração, capacidades visuais, velocidade psicomotora, flexibilidade mental, memória a curto-prazo, atenção, linguagem, orientação e capacidades cognitivas. Também os parâmetros plasmáticos (aumento dos níveis séricos de albumina, redução dos níveis plasmáticos de bilirrubina, tempo de protrombina e aspartato aminotransferase) e sintomas neurológicos evidenciaram melhorias. Deste modo, a terapêutica com ALC em doentes com EHM parece efectiva e segura, melhorando os níveis de amoniémia e funções cognitivas. Porém, exige estudos adicionais com amostras maiores.

A utilização de antioxidantes é uma área que necessita ser mais explorada no tratamento da EHM. Os fundamentos subjacentes sugerem que os antioxidantes, como o selénio, podem reduzir o stress oxidativo imposto pelas neurotoxinas nos astrócitos.

O Zinco é co-factor de algumas reacções enzimáticas implicadas na neurotransmissão cerebral glutamatérgica, GABA e opióide, e co-factor na degradação hepática da amónia, devido às suas propriedades antioxidantes. Uma vez que a hipozinémia (< 10,7 µmol/l) é comum nos doentes com cirrose a suplementação com zinco poderia ser benéfica. A suplementação oral de sulfato de zinco (200mg/dia)

aumenta os níveis plasmáticos de zinco, mas não provou contribuir para a melhoria na avaliação neuropsiquiátrica dos doentes com EHM<sup>7</sup>. Porém, esta hipótese não deve ser rejeitada, principalmente nos indivíduos com níveis muito baixos de zinco (< 7 µmol/l), apesar da sua utilização não reunir consenso.

Dursun et al. (2003) concluíram que a infusão intravenosa contínua de flumazenil (1mg/hora) é benéfica no tratamento de doentes cirróticos com EH. Pelo contrário, este fármaco parece não ser útil em doentes com EHM [Dhiman e Chawla (2009)].

## 11.5 TRANSPLANTE HEPÁTICO

A EH é mantida pela presença de doença hepática e shunt porto-sistémico. Assim, é expectável que após a transplantação hepática a encefalopatia fique resolvida. Relativamente ao transplante hepático como método terapêutico da EHM existe alguma controvérsia. Alguns autores referem que o transplante hepático resolve o edema cerebral ligeiro existente em doentes com EHM, demonstra benefícios na qualidade de vida (capacidade de trabalho, sono e descanso) e nos testes psicométricos, com reversão da função neurocognitiva após transplante. Schomerus et al. (2001) obteve estes resultados 3 anos após o transplante em doentes com cirrose não-alcoólica. Outros afirmam que a melhoria cognitiva e os ganhos na qualidade de vida podem não ser significativos. “Os dados que questionam a reversibilidade da EHM após transplante hepático colocam em dúvida a origem metabólica exclusiva da EH. A não

---

<sup>7</sup> Estudo duplamente oculto com 139 doentes (46% com hipozinquémia e EHM) submetidos a suplementação oral de sulfato de zinco ou placebo durante 3 meses. “A double-blind placebo-controlled trial of zinc supplementation in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy”, comunicação oral de Raduazzo et al. no “International Symposium on Hepatic Encephalopathy” Setembro de 2009, em Valencia.

reversibilidade total da EHM pode sugerir a pré-existência de outra patologia, ou a possibilidade de a EHM ser na verdade um conjunto de vários síndromes, sendo uns reversíveis e outros não” [Rose e Jalan (2004)].

A recuperação parcial das funções neuropsicológicas e neurofisiológicas pode ter relação com a terapêutica imunossupressora que se segue ao transplante, mas não é ético realizar estudos em que essa não seja implementada.

A cirurgia per si pode produzir alterações na perfusão cerebral e oxigenação, microembolias, com repercussões negativas na função neuropsicológica do doente. Além disso, vários estudos sugerem que os cirróticos podem ter maior susceptibilidade a lesões cerebrais provocadas por hipoxémia durante o transplante [Rose e Jalan (2004)].

Romero-Gomez e colegas (2002) referem que EHM tem sido proposta como indicação para transplante hepático, embora a previsão em cada caso seja difícil.

Efeitos do tratamento nos vários parâmetros em pacientes com EHM

Modalidade de tratamento	Melhoria dos níveis de amônia	Melhoria nos testes psicométricos	Melhoria na qualidade de vida	Outros
Amino-ácidos de cadeia ramificada	Sim	Sim	Melhoria nas simulações de condução	Balanco azotado positivo
Dissacarídeos não-absorvíveis	Sim	Sim	Sim	Melhoria do edema cerebral
Probióticos/simbióticos	Sim	Sim	Não testado	Melhoria na classificação funcional de Child-Turcotte-Pugh
L-ornitina L-aspartato	Sim	Sim	Não testado	
Acetil L-carnitina	Sim	Sim	Não testado	Melhoria do tempo de protrombina, albumina, bilirrubina e TGO
Flumazenil		Não	Não testado	

**Tabela 8.** Comparação de diversas modalidades de tratamento utilizadas na EHM.

[Adaptado de Dhiman e Chawla (2009)]

## 12. PROGNÓSTICO E SOBREVIVÊNCIA

Alguns autores afirmam que a presença de EHM afecta de forma adversa a sobrevivência dos doentes com cirrose hepática, outros assumem que a sua presença ou ausência não tem a ver com a sobrevivência. O impacto da EHM na mortalidade permanece uma questão controversa.

Entre diversas variáveis analisadas num estudo de Dhiman et al., ainda não publicado, a idade, os níveis de bilirrubina sanguíneos, a classificação de Child-Turcotte-Pugh e PHES estão associados a pior prognóstico. Variáveis com significado prognóstico independente, como Child-Turcotte-Pugh $\geq$ 8 e PHES $\leq$ -6, prevêm menor sobrevivência [Dhiman e Chawla (2009)]. Alterações encontradas no EEG de doentes com cirrose e Child-Pugh B ou C foram consideradas com impacto prognóstico na mortalidade, enquanto resultados dos testes psicométricos apenas tinham valor preditivo na sobrevivência durante o primeiro ano de “follow-up”, perdendo esse significado nos seguimentos de maior duração.

Romero-Gómez et al. (2004b) perceberam que a probabilidade de sobrevivência um ano após a ocorrência de um episódio de EH clínica era de 59% e 38% após 3 anos. O surgimento de complicações como peritonite bacteriana espontânea, carcinoma hepatocelular, EH evidente, associava-se a redução da sobrevivência. Também a evidência de resposta anormal no decurso de uma prova oral de glutamina, em doentes com EHM, cursava com redução da sobrevivência, com tendência a diminuir de acordo com o desenvolvimento de episódios de EH clínica. Neste contexto, seria útil usufruir de uma prova oral de glutamina em doentes com EHM para determinar o risco de desenvolver EH. Esta prova também poderia ser vantajosa na identificação de candidatos ao transplante hepático, seleccionando doentes que não apresentaram

---

nenhum episódio de EH mas com risco elevado, já que a presença de EH se associa a complicações peritransplante.

De uma maneira geral, a EH, mesmo na sua expressão mínima, prevê mau prognóstico e a transplantação hepática deve ser considerada [Bustamante et al. (1999)]. Por outro lado, Córdoba et al. (2001) consideram que doentes com EHM e shunt porto-sistémico têm bom prognóstico a longo prazo.

Doentes com EHM tendem a ter mais episódios de EH e doença hepática mais avançada do que doentes sem EHM. Sendo assim, a presença de EHM está fortemente associada ao risco de desenvolver EH clínica e um episódio de EH evidente associa-se a maior taxa de mortalidade. Deste modo, a EHM *per si* parece não constituir factor prognóstico na sobrevivência de doentes com cirrose [Romero-Gómez et al. (2004b)].

## 13. DISCUSSÃO

A EHM adquiriu há relativamente pouco tempo o estatuto de entidade independente, embora Bajaj et al. (2009) preferiram abordá-la como um continuum.

Desde então diversos estudos têm sido realizados no sentido de a definir. Sabe-se que é uma entidade subclínica, pois não apresenta semiologia nem alterações ao exame físico. Caracteriza-se por um espectro de alterações cognitivas, motoras e comportamentais com impacto nas actividades diárias dos doentes. Contudo, os doentes não se apercebem dessas alterações, facto que atrasa e inviabiliza a procura de cuidados médicos. Estes aspectos tornam o seu diagnóstico difícil, para além de ainda não se ter obtido um método ideal para a detectar.

Diversos testes têm sido explorados com intuito de serem o “gold standard” no diagnóstico da EHM, mas nenhum adquiriu essa característica. Apesar de tudo, alguns autores defendem que tanto o CFF como o ICT pode ser um excelente exame para rastrear doentes com cirrose e EHM. Posteriormente, podem ser aplicadas baterias de testes psicométricos, como o PHES, para chegar ao diagnóstico de EHM. Neste caso, não se usaria um, mas vários testes para detectar a alteração em cirróticos, acarretando custos financeiros e de tempo.

Amodio (2008) salienta o facto do reconhecimento e prevalência da EHM ser discutível, pois as várias dimensões da EHM não são paralelas no seu declínio. O diagnóstico depende da dimensão da doença que é avaliada e dos limites que são definidos. Apesar destas reticências, é importante investir na capacidade de diagnóstico da EHM.

Tem sido constatado um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, com prejuízo laboral para determinadas profissões, maior risco de envolvimento em

acidentes de viação e infracções de trânsito. Estes aspectos põe em evidência as consequências sócio-económicas e de saúde pública que a EHM não diagnosticada e não tratada acarreta.

Por outro lado, alguns autores acreditam que existe grande probabilidade de um doente com EHM evoluir para EH clínica. Sabendo que aquela entidade clínica apresenta maior taxa de mortalidade relativamente a doentes cirróticos sem essa complicação, a importância de a diagnosticar e tratar surge reforçada, proporcionando aos doentes uma vida plena. Contudo, é natural que indivíduos que não tenham consciência da sua doença não adiram à terapêutica, de forma cumpridora.

Apesar do incremento na investigação sobre EHM, que se tem constatado nos últimos anos, esta é uma entidade que merece mais estudos randomizados e prospectivos, com tempos de seguimento longos, sobretudo relativamente ao diagnóstico e terapêutica.

## **14. CONCLUSÃO**

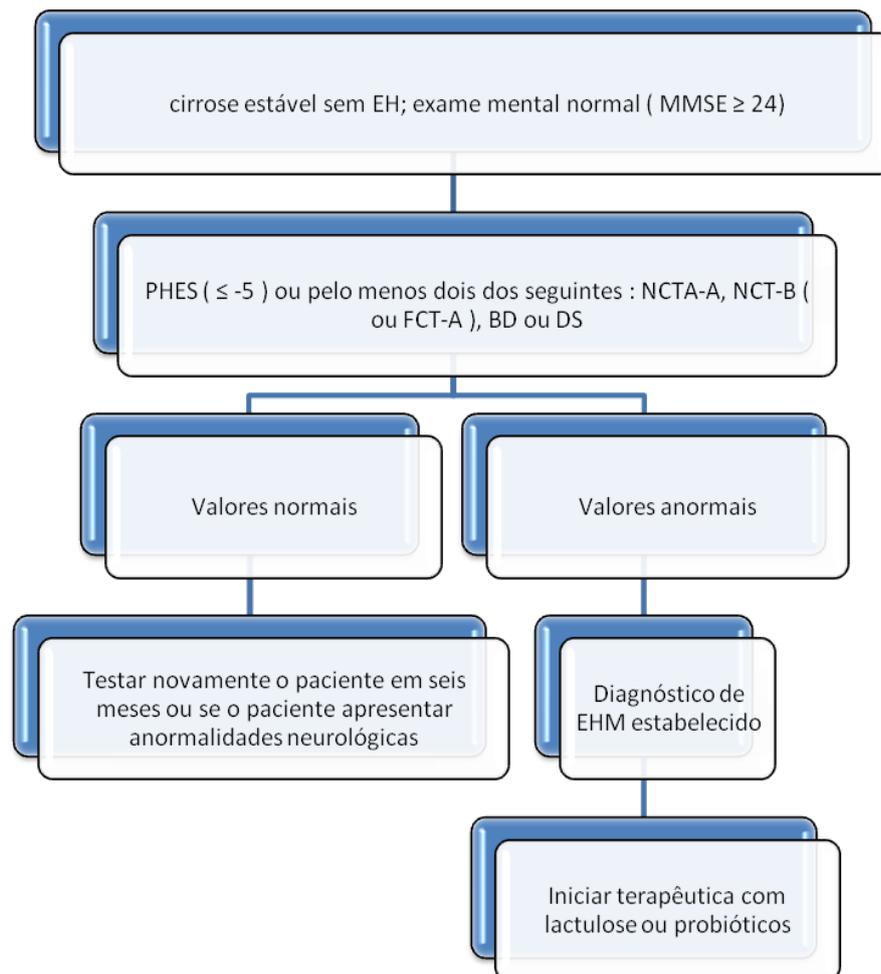
Apesar dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à EHM ainda não estarem completamente definidos, acredita-se que a patogenia seja semelhante à da EH e o cerne da questão a hiperamoniémia.

A EHM caracteriza-se por um défice psicomotor, imperceptível na clínica, com rebote na qualidade de vida dos doentes, impacto negativo na capacidade de conduzir veículos automóveis, maior probabilidade de desenvolver EH evidente, com pior prognóstico. Estes aspectos justificam a necessidade de a diagnosticar. Entre os métodos de avaliação estudados, as baterias de testes psicométricos, PHES ou CDR, mostraram-

se muito sensíveis e específicas para diagnosticar EHM. O ICT também provou ser fiável no diagnóstico, mas talvez seja mais sensível como prova de rastreio clínico.

Relativamente ao tratamento, vários estudos suportam uma terapêutica segura e eficaz com a lactulose, contudo os iogurtes probióticos têm surgido como um método mais promissor, com melhor adesão terapêutica. Tem sido provado que o tratamento previne a progressão da doença para EH clínica e tem benefícios na melhoria de qualidade de vida e funções cognitivo-motoras.

Dhiman e Chawla (2009) propuseram um algoritmo de tratamento para doentes com cirrose e EHM, que se baseia em recomendações de um painel de especialistas europeus e norte-americanos.



**Figura 4.** Proposta de algoritmo de avaliação da EHM. [Adaptado de Dhiman e Chawla (2009)]

## 15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberino, F., Gatta, A., Amodio, P., et al (2001). Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*, 17: 445-450.
2. Albrecht, J. (2007). Cyclic GMP in blood and Minimal Hepatic Encephalopathy: fine-tuning of the diagnosis. *Journal of Molecular Medicine*, 85: 203-205.
3. Albrecht, J., e Norenberg, M. (2006). Glutamine: a Trojan Horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*, 44: 788-794.
4. Amodio, P. (2009). Health related quality of life and Minimal Hepatic Encephalopathy. It is time to inset "quality" in health care. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24: 329-330.
5. Amodio, P., Campagna, F., Olianias, S., et al. (2008). Detection of Minimal Hepatic Encephalopathy: normalization and optimization of the psychometric Hepatic Encephalopathy score. A neuropsychological and quantified EEG study. *Journal of Hepatology*, 49: 346-353.
6. Amodio, P., Caregaro, L., Pettinó, E., et al. (2001). Vegetarian diets in hepatic encephalopathy: facts and fantasies? *Digestive and Liver Disease*, 33: 492-500.
7. Amodio, P., Del Piccolo, F., Pettinó, E., et al. (2001). Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *Journal of Hepatology*, 35: 37-45.
8. Amodio, P., Marchetti, P., Del Piccolo, F., et al. (1999). Spectral versus EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clinical Neurophysiology*, 110: 1334-1344.
9. Amodio, P., Montagnese, S., Gatta, A., e Morgan, M. Y. (2004). Characteristics of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 19: 253-267.
10. Amodio, P., Valenti, P., Piccolo, F., et al. (2005). P300 latency for the diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy: Evidence that spectral EEG analysis and psychometric tests are enough. *Digestive and Liver Disease*, 37: 861-868.
11. Bajaj, J. (2008a). Minimal Hepatic Encephalopathy matters in daily life. *World Journal of Gastroenterology*, 14: 3609-3615.

12. Bajaj, J. S. (2008b). Management options for Minimal Hepatic Encephalopathy. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 2: 785-790.
13. Bajaj, J. S., Wade, J., e Sanyal, A. J. (2009b). Spectrum of neuro-cognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of Hepatic Encephalopathy. *Hepatology*, 50:2014-2021.
14. Bajaj, J., Etemadian, A., Hafeezullah, M., et al. (2007c). Testing for Minimal Hepatic Encephalopathy in the United States: an AASLD survey. *Hepatology*, 45: 833-834.
15. Bajaj, J., Hafeezullah, M., Franco, J., et al. (2008c). Inhibitory Control Test for the diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology*, 135: 1591-1600.
16. Bajaj, J., Hafeezullah, M., Hoffman, R. G., e Saeian, K. (2007b). Minimal Hepatic Encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *American Journal of Gastroenterology*, 102: 1903-1909.
17. Bajaj, J., Hafeezullah, M., Hoffmann, R., et al. (2008d). Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology*, 47: 596-604.
18. Bajaj, J., Saeian, K., Christensen, K., et al. (2008e). Probiotic yogurt for the treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy. *American Journal of Gastroenterology*, 103: 1707-1715.
19. Bajaj, J., Saeian, K., Hafeezullah, M., et al. (2008f). Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy have poor insight into their driving skills. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6: 1135-1139.
20. Bajaj, J., Saeian, K., Schubert, C., et al. (2009a). Minimal Hepatic Encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology*, 50: 1175-1183.
21. Bajaj, J., Saeian, K., Verber, M. D., et al. (2007a). Inhibitory control test is a simple method to diagnose Minimal Hepatic Encephalopathy and predict development of overt Hepatic Encephalopathy. *American Journal of Gastroenterology*, 102:754-760.
22. Bustamante, J., et al. (1999). Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 30: 890-895.
23. Butterworth, R. (1996). The neurobiology of Hepatic Encephalopathy. *Seminars in Liver Disease*, 16:235-244.

24. Caregaro, L., Albertino, F., Amodio, P., et al. (1996). Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63: 602-609.
25. *Churchill's Medicine Dictionary*. (1994). New York: Churchill Livingstone.
26. Córdoba, J., e Mínguez, B. (2008). Hepatic Encephalopathy. *Seminars in Liver Disease*, 28: 70-80.
27. Córdoba, J., Cabrera, J. L., et al. (1998). High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology*, 27: 339-345.
28. Córdoba, J., Hinojosa, C., Sanpedro, F., et al. (2001). Usefulness of magnetic resonance spectroscopy for diagnosis of hepatic encephalopathy in a patient with relapsing confusional syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 46: 2451-2455.
29. Córdoba, J., Sanpedro, F., Alonso, J., e Rovira, A. (2002). 1H magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. *Metabolic Brain Disease*, 17: 415-429.
30. Das, A.; Dhiman, R.; Saraswat, V.; et al. (2001). Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Journal of gastroenterology and Hepatology*, 16: 531-535.
31. Dhiman, R., e Chawla, Y. (2009). Minimal Hepatic Encephalopathy. *Indian Journal of Gastroenterology*, 28: 5-16.
32. Dubinsky, R., e Stein, A. (2009). Minimal Hepatic Encephalopathy and Driving. *Hepatology*, 50: 1007-1008.
33. Dursun, M.; Caliskan, M.; Canoruc, F.; et al. (2003). The efficacy of flumazenil in subclinical to mild hepatic encephalopathic ambulatory patients. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Swiss Medical Weekly*, 133: 118-123
34. Duseja, A., Dhiman, R. K., Sarawast, V. A., e Chawla, Y. (2003). Minimal Hepatic Encephalopathy: natural history, impact on daily functioning, and role of treatment. *Indian Journal of Gastroenterology*, 22: 42-44.
35. Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., et al. (2002). Hepatic Encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 35: 716-721.
36. Groeneweg, M., Moerland, W., Quero, J., et al. (2000). Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 32: 748-753.

37. Gunsar, F., Raimondo, M. L., Jones, S., et al. (2006). Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 24: 563-572.
38. Hassanein, T., RC, H., e W., P. (2008). Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Digestive Diseases and Sciences*, 53: 529-538.
39. Haussinger, D., Kircheis, G., Fischer, R., et al. (2000). Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: A clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *Journal of Hepatology*, 32:1035-1038.
40. Hilsabeck, R., Perry, W., e Hassanein, T. (2002). Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 35: 440-446.
41. Iduru, S., e Mullen, K. (2008). The demise of the pencil? New computer-assisted tests for Minimal Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology*, 135: 1455-1456.
42. Iduru, S., Hisamuddin, K., e Mullen, K. (2007). Minimal Hepatic Encephalopathy: simplifying its diagnosis. *American Journal of Gastroenterology*, 102: 1537-1538.
43. Joebges, E., Heidemann, M., Schimke, N., et al. (2003). Bradykinesia in Minimal Hepatic Encephalopathy is due to disturbances in movement initiation. *Journal of Hepatology*, 38: 273-280.
44. Jover, R., Company, L., Gutiérrez, A., et al. (2003). Minimal Hepatic Encephalopathy and extrapyramidal signs in patients with cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*, 98: 1599-1604.
45. Kharbanda, P., Saraswat, V. A., e Dhiman, R. K. (2003). Minimal Hepatic Encephalopathy: diagnosis by neuropsychological and neurophysiological methods. *Indian Journal of Gastroenterology*, 22: 37-41.
46. Kircheis, G., Knoche, A., Hilger, N., et al. (2009). Hepatic Encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology*, 137: 1706-1715.
47. Krieger, S., Jauss, M., Jansen, O., et al. (1996). Neuropsychiatric profile and hiperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology*, 111: 147-155.
48. Liu, Q. D., Ha, D. K., et al. (2004). Synbiotic Modulation of Gut Flora: Effect on Minimal Hepatic Encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 39: 1441-1449.

49. Lockwood, A. H., Yap, E. W., e Wong, W. H. (1992). Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and Minimal Hepatic Encephalopathy. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism*, 11: 337-341.
50. Lockwood, A. H., Yap, E. W., Rhoades, H. M., e Wong, W. H. (1991). Altered cerebral blood flow and glucose metabolism in patients with liver disease and Minimal Hepatic Encephalopathy. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism*, 11: 331-336.
51. Lockwood, A. (2000). What's in a name? Improving the care of cirrhotics. *Journal of Hepatology*, 32: 859-861.
52. Malaguarnera, M., Gargante, M. P., Cristaldi, E., et al. (2008). Acetyl-L-Carnitine treatment in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Digestive Diseases and Sciences*, 53: 3018-3025.
53. Malaguarnera, M., Greco, F., Barone, G., et al. (2007). Bifidobacterium longum with Fructo-Oligosaccharide (FOS) treatment in Minimal Hepatic Encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Digestive Diseases and Sciences*, 52: 3259-3265.
54. Mardini, H., Saxby, B. K., e Record, C. (2008). Computerized Psychometric Testing in Minimal Encephalopathy and Modulation by Nitrogen Challenge and Liver Transplant. *Gastroenterology*, 135: 1582-1590.
55. Mattarozzi, K., Campi, C., Guarino, M., e Stracciari, A. (2005). Distinguishing between clinical and Minimal Hepatic Encephalopathy on the basis of specific cognitive impairment. *Metabolic Brain Disease*, 20: 243-248.
56. Mechtcheriakov, S., Schocke, M., Kugener, A., et al. (2005). Chemical shift magnetic resonance spectroscopy of cingulate grey matter in patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Neuroradiology*, 47: 27-34.
57. Merli, M., e Riggio, O. (2009). Dietary and nutritional indications in hepatic encephalopathy. *Metabolic Brains Disease*, 24:211-221.
58. Montes, S.; Alcaraz-Zubeldia, M.; Muriel, P. e Rios, C. (2001). Striatal manganese accumulation induces changes in dopamine metabolism in the cirrhotic rat. *Brain Research*, 891:123-129.
59. Montoliu, C., Piedrafita, B., Serra, M., et al. (2007). Activation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide in lymphocytes correlates with Minimal Hepatic Encephalopathy in cirrhosis patients. *Journal of Molecular Medicine*, 85: 237-245.

60. Montoliu, C., Piedrafita, B., Serra, M., et al. (2009). IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 43: 272-279.
61. Munoz, S. (2007). Driving with Minimal Hepatic Encephalopathy: real world consequences? *American Journal of Gastroenterology*, 102: 1910-1911.
62. Nakagawa, Y., Matsumura, K., Iwasa, M., et al. (2004). Single photon emission computed tomography and statistical parametric mapping analysis in cirrhotic patients with and without Minimal Hepatic Encephalopathy. *Annals of Nuclear Medicine*, 18: 123-129.
63. Ortiz, M., Córdoba, J., Doval, E., et al. (2007). Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 15: 859-867.
64. Ortiz, M., Jacas, C., e Córdoba, J. (2005). Minimal Hepatic Encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *Journal of Hepatology*, 42: 45-53.
65. Parsons-Smith, B., Summerskill, W., Dawson, A., e Sherlock, S. (1957). The electroencephalograph in liver disease. *Lancet*, 2: 867-871.
66. Plauth, M., Merli, M., Kondrup, J., et al., (1997). ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clinical Nutrition*, 16: 43-45.
67. Prasad, S., Dhiman, R. K., Duseja, A., et al. (2007). Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology*, 45: 549-559.
68. Qadri, A. M., Ogunwale, B. O., e Mullen, K. D. (2007). Can we ignore Minimal Hepatic Encephalopathy any longer? *Hepatology*, 45: 547-548.
69. Quero Guillén, J. C., Groeneweg, M., Jiménez Sáenz, M., et al. (2002). Is it a medical error if we do not screen cirrhotic patients for Minimal Hepatic Encephalopathy. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 94: 544-557.
70. Randolph, C., Hilsabeck, R., Kato, A., et al. (2009). Neuropsychological assessment of Hepatic Encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver International*, 29: 629-635.
71. Rikkers, L., Jenko, P., Rudman, D., e Freides, D. (1978). Subclinical hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 75: 462-469.

72. Romero-Gómez, M. (2007). Critical Flicker Frequency: it is time to break down barriers surrounding Minimal Hepatic Encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 47: 10-11.
73. Romero-Gómez, M., Córdoba, J., Jover, R., et al. (2007). Value of the Critical Flicker Frequency in patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology*, 45: 879-885.
74. Romero-Gómez, M., Grande, L., e Camacho, I. (2004b). Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology*, 39: 939-943.
75. Romero-Gómez, M., Grande, L., Camacho, I., et al. (2002). Altered response to oral glutamine challenge as prognostic factor for overt episodes in patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 37:781-787.
76. Romero-Gómez, M., Ramos-Guerrero, R., Grande, L., et al. (2004a). Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 41: 49-54.
77. Rose, C., e Jalan, R. (2004). Is Minimal Hepatic Encephalopathy completely reversible following liver transplantation? *Liver transplantation*, 10: 84-87.
78. Schomerus, H., e Hamster, W. (1998). Neuropsychological aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 13: 361-377.
79. Schomerus, H., e Hamster, W. (2001). Quality of life in cirrhotics with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 16: 37-41.
80. Sharma, P., Sharma, B. C., Puri, V., e Sarin, S. K. (2008). An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 20: 506-511.
81. Sharma, P., Sharma, B. C., Puri, V., e Sarin, S. K. (2007). Critical Flicker Frequency: diagnostic tool for Minimal Hepatic Encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 47: 67-73.
82. Sharma, P., Sharma, B. C., Puri, V., e Sarin, S. K. (2009). Natural history of Minimal Hepatic Encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *American Journal of Gastroenterology*, 104: 885-890.
83. Sharma, P., Sharma, B., Puri, V., e Sarin, S. K. (2008). Minimal Hepatic Encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *American Journal of Gastroenterology*, 103: 1406-1412.

84. Shawcross, D., Wright, G., Olde Damink, S., e Jalan, R. (2007). Role of ammonia and inflammation in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 22: 125-138.
85. Spahr, L., Coeytaux, A., Giostra, E., et al. (2007). Histamina H1 blocker hydroxyzine improves sleep in patients with cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy: a randomized controlled pilot trial. *American Journal of Gastroenterology*, 102:744-753.
86. Steidl, P.; Finn, B.; Bendok, B.; et al. (1995). Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis. *Annals of Internal Medicine*, 123:274-277.
87. Stewart, C., e Smith, G. (2007). Minimal Hepatic Encephalopathy. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*, 4:677-685.
88. Sugimoto, R., Iwasa, M., Maeda, M., et al. (2008). Value of the apparent diffusion coefficient for quantification of low-grade Hepatic Encephalopathy. *American Journal of Gastroenterology*, 103: 1413-1420.
89. Tan, H. H., Lee, G. H., Thia, K., et al. (2009). Minimal Hepatic Encephalopathy runs a fluctuating course: results from a three-year prospective cohort follow-up study. *Singapore Medicine Journal*, 50: 255-260.
90. Torre Delgadillo, A., Guerrero-Hernández, I., Uribe, M. (2006). Minimal Hepatic Encephalopathy: characteristics, diagnosis and clinical implications. *Revista de Gastroenterología de México*, 71: 63-70.
91. Velissaris, D.; Karanikolas, M.; Kalogeropoulos, A.; et al. (2008). Pituitary hormone circadian rhythm alterations in cirrhosis patients with subclinical hepatic encephalopathy. *World Journal of Gastroenterology*, 14: 4190-4195.
92. Wein, C., Koch, H., Popp, B., et al. (2004). Minimal Hepatic Encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*, 39: 739-745.
93. Weissenborn, K. (2002). Minimal Hepatic Encephalopathy: a permanent source of discussion. *Hepatology*, 35: 494-495.
94. Weissenborn, K. (2003). Clinical Features of Hepatic Encephalopathy. In: *Hepatology – A text book of liver disease* (Zakim, D. e Boyer, T., ed), pp431-444. Publicação Philadelphia: Saunders.
95. Weissenborn, K., et al. (2001b). Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 34: 768-773.

96. Weissenborn, K., Heidenreich, S., Ennen, J., et al. (2001a). Attention Deficits in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 16: 13-19.
97. Yazgan, Y., Narin, Y., et al. (2003). Value of regional cerebral blood flow in the evaluation of chronic liver disease and subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 18: 1162-1167.
98. Zeegan, R., Drinkwater, J., e Dawson, A. (1970). Method for measuring cerebral dysfunction in patients with liver disease. *British Medical Journal*, 2: 633-636.
99. Zhou, Y. Q., Chen, S. Y., Jiang, L. D., et al. (2009). Development and evaluation of quality of life instrument in chronic liver disease patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24: 408-415.
100. Zucco, G. M., Amodio, P., e Gatta, A. (2006). Olfactory deficits in patients affected by Minimal Hepatic Encephalopathy. *Chemical Senses*, 31: 273-278.