

## Índice

Introdução.....	4
Metodologia.....	8
Clínica .....	10
Encefalopatia hepática mínima.....	12
<i>Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)</i> .....	15
Determinação do grau de encefalopatia hepática .....	17
Aspectos fisiopatológicos gerais.....	20
Aspectos fisiopatológicos específicos.....	22
Medição da amoniémia .....	27
Compostos e condições que concorrem sinergicamente com a amónia ou de forma independente na indução de encefalopatia hepática.....	28
A natureza das alterações cerebrais.....	31
O diagnóstico.....	36
Como actuar e terapêutica a instituir.....	38
Tratamento.....	40
- Dispositivos de suporte hepático.....	50
- Transplante hepático.....	50

Desenvolvimento.....	52
Modelos recentes do mecanismo fisiopatológico cerebral da EH.....	52
A importância da inflamação.....	58
Infecções bacterianas e EH: da prevalência às repercussões.....	63
Conclusões.....	71
Referências bibliográficas.....	74
Agradecimentos .....	79
Anexos.....	80

## Introdução

A **Encefalopatia Hepática (EH)** foi descrita pela primeira vez em 1890 por Nencki, Pavlov e Zaleski, quando cirurgicamente se procedeu à formação de um *shunt* porto-cava (fistula de Eck's) num cão, desenvolvendo estas alterações de comportamento. Já na década de 1950 foi Gabuzda que descreveu a EH episódica em doentes cirróticos tratados com resinas absorventes de sódio e adsorventes de amónia (Shawcross & Jalan, 2005).

Trata-se de uma das principais manifestações de cirrose hepática e de um dos sinais cardinais de falência hepática aguda (FHA) (Häussinger & Schliess, 2008). Cerca de 28% dos doentes com insuficiência hepática crónica ou cirrose desenvolvem EH no decurso da sua doença e podem identificar-se alterações neuropsiquiátricas subclínicas até 84% (Torre, 2008).

O desenvolvimento de EH em doentes com cirrose está associado a menos de 50% de sobrevivência após um ano (Córdoba & Mínguez, 2008).

Esta prevalência crescente aliada a um aumento da incidência de doenças hepáticas crónicas e à maior sobrevivência associada à terapêutica mais eficiente, permitem prever que a EH se poderá tornar num problema ainda mais frequente da prática clínica. A incidência da cirrose hepática continua a aumentar, largamente atribuída ao aumento do consumo alcoólico, hepatite B, hepatite C e esteatohepatite não-alcoólica, explicada pelo aumento dos casos de obesidade e diabetes (Torre, 2008) (Sargent, 2007).

No México, uma análise sobre as doenças hepáticas apresenta como previsão para o ano de 2020, cerca de 1,5 milhões de casos de doença hepática crónica com susceptibilidade de desenvolver EH (Torre, 2008).

A denominação atribuída a esta síndrome e que interfere na sua classificação clínica integra duas entidades patológicas: distúrbio neurológico e falência hepática, sendo que a última entidade poderá não se verificar (como é o caso da existência de *shunts* porto-sistémicos, sem insuficiência hepática). A EH institui-se como um diagnóstico de exclusão. Inicialmente explicada como a combinação de uma disfunção hepatocelular e de um *shunt* porto-sistémico, pelo que o desenvolvimento de circulação colateral assumia especial relevo no atraso da manifestação de encefalopatia (Blei, 2000).

Todavia, esta entidade diagnóstica tem-se tornado mais complexa em termos fisiopatológicos e conseqüentemente de definição.

Caracteriza-se por um conjunto de manifestações neuropsiquiátricas e neuropsicológicas traduzidas por alterações psicomotoras, intelectuais, cognitivas, emocionais/afectivas, de comportamento e de função motora fina, de gravidade variável, decorrentes de situações de disfunção hepática (falência hepática aguda e progressão de cirrose hepática) e/ou derivação porto-sistémica. Ou seja, resulta do efeito a nível cerebral da acumulação das substâncias normalmente metabolizadas pelo fígado.

De acordo com o consenso resultante do 11º Congresso Mundial de Gastroenterologia foi proposta a classificação da EH em 3 tipos:

- Tipo A - associada a FHA
- TIPO B – *bypass* porto-sistémicos, sem disfunção hepática
- Tipo C – associada a cirrose, independentemente da existência de *bypass* porto-sistémico

O tipo C é o mais comum, incluindo-se neste os casos de EH mínima.

Pode ainda ser designada de episódica ou persistente e mínima.

- ▶ Episódica (previamente designada aguda) - com ou sem factores precipitantes
- ▶ Recorrente – se 2 ou mais episódios num ano
- ▶ Persistente (previamente designada crónica) – com comprometimento no desempenho social e ocupacional
  - Moderada
  - Severa
  - Dependente de tratamento
- ▶ Mínima (previamente designada subclínica) – disfunção cognitiva sem expressão de sintomas

A amónia continua a assumir um papel de relevo nas alterações funcionais cerebrais, mas outros factores se têm somado em termos de importância: citocinas inflamatórias, benzodiazepinas endógenas, alcalose, hiponatremia e disfunção hepática progressiva (Häussinger & Schliess, 2008) (Marrero, Martinez, & Hyzy, 2003). A sua interacção e, em alguns casos sinergismo, integra os mecanismos de edema dos astrócitos e stress oxidativo, ficando patente um conjunto muito heterogéneo de situações clínicas que precipitam episódios de EH. Na cirrose, a EH traduz-se como uma manifestação clínica de edema cerebral ligeiro que é exacerbada perante a elevação da amónia e a presença de outros factores precipitantes (Häussinger & Schliess, 2008). O destaque para a inflamação, imunidade e

infecção é assídua nas últimas investigações e ensaios multidisciplinares para o entendimento e manipulação da encefalopatia hepática.

Importa considerar, que outras condições inflamatórias, com desenvolvimento de SIRS (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica), e de infecção estão associadas a alterações do estado mental. Deste modo, acções locais e sistémicas estão subjacentes ao desenvolvimento de encefalopatia hepática.

A identificação de factores predisponentes de encefalopatia (EC) deve ser procurada *ab initio* face a um quadro suspeito.

Eram inicialmente 3 os objectivos a alcançar no tratamento da EC:

- Diminuir a carga nitrogenada proveniente do intestino
- Promover a eliminação da amónia por via extra-intestinal
- Contrariar anomalias centrais de neurotransmissão

A maioria dos tratamentos preconizados é dirigido às reacções processadas no cólon; novas investigações centram-se agora numa acção localizada ao cérebro (Blei, 2000) e nas considerações de sinergismo subjacente à inflamação e infecção. Neste sentido, a quantificação de níveis de amónia no sangue torna-se também controversa como “follow-up” de estados mais avançados de EH (Marrero, Martinez, & Hyzy, 2003).

A gravidade da EH é determinante no prognóstico, exigindo uma abordagem sistematizada e actualizada.

## Metodologia

Baseou-se em 4 pesquisas distintas na *PubMed* através do parâmetro *MeSH*.

A primeira resultou do cruzamento dos termos “hepatic encephalopathy” e “infection” resultando numa primeira fase em cerca de 207 resultados de pesquisa, pelo que, no sentido de tornar a pesquisa mais específica, se restringiu cada termo à opção *restrict search to major topic heading only*, obtendo-se 50 resultados. Seleccionaram-se 58 dos 162 revistos resultados obtidos, resultantes do cruzamento isolado dos termos “hepatic encephalopathy” e “pathophysiology”. Numa segunda pesquisa e de acordo com a mesma estratégia cruzaram-se os termos “hepatic encephalopathy”, seleccionando como campo de interesse “physiopathology” e “infection”. Numa terceira pesquisa cruzaram-se os termos “hepatic encephalopathy”, “immunology/physiology” e “infection”. Por último, consideraram-se os termos “hepatic encephalopathy”, “transjugular intrahepatic portosystemic shunt” e “infection”.

As pesquisas foram limitadas aos artigos publicados em inglês, português, espanhol e francês, não tendo sido imposta qualquer restrição numa 1ª fase. A autora, numa fase final, considerou apenas de forma superficial a informação relevante dos artigos com mais de 10 anos que lhe permitiam traduzir e compreender a evolução de conceitos e informação mais actual, optando por atribuir particular atenção aos resultados da última década para esta revisão, dada a actualização crescente que se tem verificado neste intervalo e seleccionando aqueles que considerou mais relevantes.

Obtiveram-se também artigos correspondentes a referências citadas de particular relevância nos artigos seleccionados.

Foi ainda considerada nas conclusões, informação relevante apresentada no “International Symposium on Hepatic Encephalopathy” ocorrido a 17-19 de Setembro de

2009, em Valencia, Espanha, nas diversas apresentações e respectivos resumos, no qual a autora participou. Seguidamente passar-se-á à revisão sistemática e fundamentação teórica da EH (conceitos, clínica, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento) e por fim, e como intuito principal desta pesquisa, focar-se-á, a título de desenvolvimento, o mecanismo fisiopatológico da EH e a sua estreita relação com a infecção e inflamação, com especial atenção dirigida à cirrose como disfunção de base.



## Clínica

A apresentação clínica da EH é diversa e inclui, sobretudo, alterações do estado de consciência, funções cognitivas e de coordenação neuromuscular que podem ter uma progressão oscilante, com exacerbações e remissões, ou corresponder a uma rápida evolução. Podem verificar-se alterações subtis de personalidade, comportamento invulgar, inversão do ciclo sono-vigília, disfunção da memória, desorientação e confusão, chegando a atingir estados de letargia, estupor e coma (Torre, 2008).

A EH aguda refere-se a um período de horas a dias e traduz-se tipicamente pela deterioração do estado mental e disfunção neuromuscular.

A alteração do estado de consciência inclui uma variedade ampla de sintomas, desde alterações de comportamento e dos traços de personalidade, a distúrbios de sono, estupor e coma.

A avaliação da gravidade da EH baseia-se nos critérios de West Haven.

Grade	Consciousness	Intellect and Behavior	Neurologic Findings
0	Normal	Normal	Normal; impaired psychomotor testing
1	Mild lack of awareness	Shortened attention span; impaired addition or subtraction	Mild asterixis or tremor
2	Lethargic	Disoriented; inappropriate behavior	Obvious asterixis; slurred speech
3	Somnolent but arousable	Gross disorientation; bizarre behavior	Muscular rigidity and clonus; hyperreflexia
4	Coma	Coma	Decerebrate posturing

**Figura 1 – Critérios de West Haven. Retirado de (Sundaram & Shaikh, 2009)**

O asterixis é um sinal frequente de alteração neuromuscular. À medida que a encefalopatia progride, o asterixis torna-se menos frequente, desaparecendo em estados de EH pré-coma.

No estado comatoso, outras manifestações podem estar presentes: hipertonia, resposta plantar em extensão, hiperreflexia dos tendões, podendo progredir para flacidez e hipotonia. Após a resolução da HE, o doente recupera sem défices neurológicos.

A EH crónica (tipos B e C) traduz-se por sintomas episódicos ou persistentes quando identificáveis clinicamente. Todavia, estes podem não ser claramente detectáveis ou, contrariamente, instituir-se como défices óbvios e graves.

Nos quadros recorrentes de EH há, habitualmente, um ou mais factores despoletantes que podem corresponder ao incumprimento da terapêutica, assim como a factores precipitantes, tais como: infecção, hemorragia gastrointestinal ou obstipação.

Entre episódios, os doentes podem apresentar um estado mental inalterado.

Na EH persistente, muitos sintomas não revertem apesar da terapêutica instituída. Podem estar presentes (Sundaram & Shaikh, 2009):

- situações de gravidade média: hipotonia, disartria ou apraxia;
- situações de gravidade severa – demência (com disartria, apraxia e diminuição da concentração), “parkinsonismo” ou mielopatia

## Encefalopatia hepática mínima

Refere-se a uma alteração cognitiva ligeira, habitualmente indetectável na avaliação clínica, sem alterações neurológicas aparentes. Os sintomas e critérios de diagnóstico desta entidade, ainda não foram bem definidos, pelo que na maioria dos casos não é reconhecida. Pode traduzir-se numa diminuição/alteração da capacidade de trabalho e de conduzir. Os sinais são de tal forma frustres que só através da história (muitas evidenciando alterações inespecíficas detectadas pelos contactos mais próximos do doente), exame físico e testes neuropsicológicos, se torna possível a sua identificação. Todavia, outras etiologias (distúrbios metabólicos e lesões estruturais cerebrais) devem ser descartadas (Sundaram & Shaikh, 2009), (Häussinger & Schliess, 2008).

Com a evolução da doença, o comprometimento cortical acaba por ter tradução sobretudo à custa de distúrbios de sono e sintomatologia “parkinsoniana”. O mecanismo subjacente a estas alterações ainda não está esclarecido (Blei, 2000).

Não há consenso relativamente a que doentes devem ser submetidos a testes neuropsicológicos ou quanto ao tipo de teste a utilizar (Sundaram & Shaikh, 2009), (Häussinger & Schliess, 2008).

A unanimidade passa pela aplicação de uma bateria de testes neuropsicológicos adaptados às características culturais da população em causa. Um dos mais amplamente aplicados é o score psicométrico da EH (Córdoba & Mínguez, 2008).

As *guidelines* do 11º Congresso de Gastroenterologia sugerem o teste de conexão numérica (A e B), o teste de símbolo digital e o teste de blocos desenhados devido à sua elevada especificidade.

O teste de conexão numérica ou *Trailmaking A e B* avalia a concentração, o desempenho mental e aspectos visuais-motores [**Anexo 1**].

O teste de símbolo digital avalia a concentração e a velocidade mental e motora.

O teste de blocos desenhados, em que é solicitado ao doente que reproduza determinado objecto com blocos, avalia a função de visualização espacial.

Os défices encontrados na EH mínima, através destes testes, foram sobretudo ao nível da atenção e do domínio de visão espacial. Os défices de memória envolvidos são sobretudo os da memória recente, em provável relação com a diminuição da atenção. A capacidade verbal de escrita e fala parece estar inalterada.

Um outro teste ainda não validado, trata-se do *critical flicker frequency* (CFF), em que é contabilizada a *ratio* a partir da qual um foco de luz intermitente é percebido como contínua ou em fusão (Sundaram & Shaikh, 2009), (Häussinger & Schliess, 2008). Indivíduos que exibam EH mínima ou EH explícita têm percepção da intermitência do foco de luz em frequências baixas. Tem sido suportado, com base nos estudos realizados, que doentes cirróticos com CFF <38 Hz se encontram em elevado risco para EH episódica (Córdoba & Mínguez, 2008). Este permite uma quantificação rápida e fiável do grau de EH, sobretudo a de baixo grau (HE0, HE mínima e HE grau I e II). De acordo com as populações estudadas 20-80% dos pacientes com cirrose sofrem de EH mínima ou explícita (Sundaram & Shaikh, 2009), (Häussinger & Schliess, 2008).

Os potenciais evocados constituem um outro meio complementar de diagnóstico. Funciona através da estimulação do sistema sensorial (visual e acústico); a atenção do doente não é requerida, sendo o potencial dependente de um evento cognitivo endógeno, necessitando, todavia, da cooperação do doente.

Estudos imagiológicos foram igualmente testados para avaliar as alterações da encefalopatia mínima:

SPECT (*single positron emission tomography*) – mostrou correlação existente entre as alterações de fluxo sanguíneo e as alterações de memória, cognitivas e velocidade de desempenho psicomotor, com tradução nos testes neuropsicológicos;

RM (ressonância magnética) – revelou alterações nos gânglios basais e no *globus pallidus*, com imagens hiperdensas em T1, em relação provável com a deposição de manganésio;

Espectroscopia de RM – revelou aumento das concentrações de glutamina e glutamato na encefalopatia hepática mínima, sobretudo nos *gânglios basais*.

Imagem de difusão de peso (*diffusion-weighted imaging* (DWI)) – mostrou que o índice de difusão média é um indicador de edema cerebral e está significativamente aumentado em pacientes com encefalopatia mínima.

A EH mínima afecta a qualidade de vida, diminuindo a capacidade de produzir as actividades diárias, trabalho e condução.

Vários estudos têm sido produzidos para avaliação destas alterações. Através da utilização de testes neuropsicológicos e um simulador de condução na estrada foi demonstrado que os condutores não mostram comprometimento da capacidade de condução. Num outro estudo semelhante, os resultados foram opostos, tendo sido identificados 44% de indivíduos incapazes de conduzir. Estudos adicionais revelaram que doentes com EH mínima

conduzem mais devagar, têm maior número de acidentes e têm dificuldade em agir de acordo com os sinais e regras de trânsito.

Apesar de não existir consenso quanto à proibição de condução nestes doentes, importa submetê-los a testes neuropsiquiátricos e de simulação da condução, para se poder inferir quanto ao risco associado. (Sundaram & Shaikh, 2009)

Assim sendo, a razão principal para investigar a existência de EH mínima parece residir na identificação e advertência dos doentes para o risco associado ao desempenho de actividades de vida diária (Córdoba & Mínguez, 2008).

### ***Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)***

A utilização de TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) para tratamento das complicações da hipertensão portal, apesar de progressivamente mais utilizado, só recentemente viu reunidas indicações consensuais. O índice de sucesso relativo à criação do *shunt* e diminuição da pressão portal para valores inferiores a 12 mmHg está documentado em mais de 95% dos doentes e a resolução das complicações de hipertensão portal é de cerca de 90% (Boyer & Haskal, 2005). Todavia, os riscos e complicações associados à sua aplicabilidade são ainda e apenas em termos relativos, presumíveis.

Um dos principais inconvenientes da colocação de TIPS é o desenvolvimento de EH. A incidência de EH de novo ou do seu agravamento está documentada em cerca de 30-35% dos casos. História prévia de EH e idade avançada foram tidos como os factores de risco

importantes de EH pós-TIPS. Outros factores de risco incluem o sexo feminino e outras causas que não a doença hepática alcoólica.

A EH pós-TIPS pode ocorrer numa fase precoce após o procedimento, ou vir a desenvolver-se em poucos meses. Sugere-se que esta precocidade está relacionada com uma adaptação cerebral às neurotoxinas provenientes da circulação portal (intestino), pelo que a EH se resolve apenas com medidas conservadoras.

Mais raramente, desenvolve-se um estado de EH permanente em relação com a progressão da doença de base ou doença em estado pré-terminal.

Alguns casos de EH refractária obrigam a uma nova intervenção através de meios radiológicos, com remodelação/adaptação do *shunt*; todavia, há que considerar o risco de hipertensão portal neste ajuste. Um estudo revelou que na EH pós-TIPS resistente à terapêutica convencional, a necessidade de uma reintervenção com modificação de *shunt* esteve presente em cerca de 5% dos pacientes (n=733). (Sundaram & Shaikh, 2009)

Córdoba & Mínguez (2008), defendem que os doentes cirróticos com EH persistente ou recorrente apresentam *shunts* porto-sistémicos espontâneos muito significativos, havendo um risco associado a hemorragia gastrointestinal e consequente EH. O sequestro de fluxo portal através dos *shunts* é um importante mecanismo importante de desenvolvimento de EH. A oclusão dos *shunts*, com aumento consequente do fluxo portal, promove EH.

## Determinação do grau de encefalopatia hepática

A escala de Glasgow pode ser aplicada, sendo útil sobretudo em situações graves de encefalopatia, sendo que valores inferiores a 12 correspondem a encefalopatia severa.

Os critérios de West Haven para avaliação do estado mental (Blei, 2000) baseiam-se essencialmente:

- Nível 0: falta de alterações clínicas na personalidade ou comportamento
- Nível I: falta de conhecimento de dados triviais; atenção deprimida; descoordenação na adição ou subtração; alterações do ciclo sono-vigília; euforia ou depressão; pode ser detectado asterixis
- Nível II: letargia ou apatia; desorientação; comportamento inapropriado; desarticulação no discurso; asterixis evidente
- Nível III: estado semi-estuporoso a estuporoso; asterixis habitualmente ausente
- Nível IV: coma

A aplicação destes critérios não contempla uma série de doentes com EH, cujas alterações são apenas identificadas através de testes neuropsicológicos e neurofisiológicos, resultando na entidade já referenciada como encefalopatia hepática mínima.

As baterias de testes de “lápiz e papel “ são fáceis de aplicar, mas enviesados pelo efeito de treino, idade e nível de educação do doente.

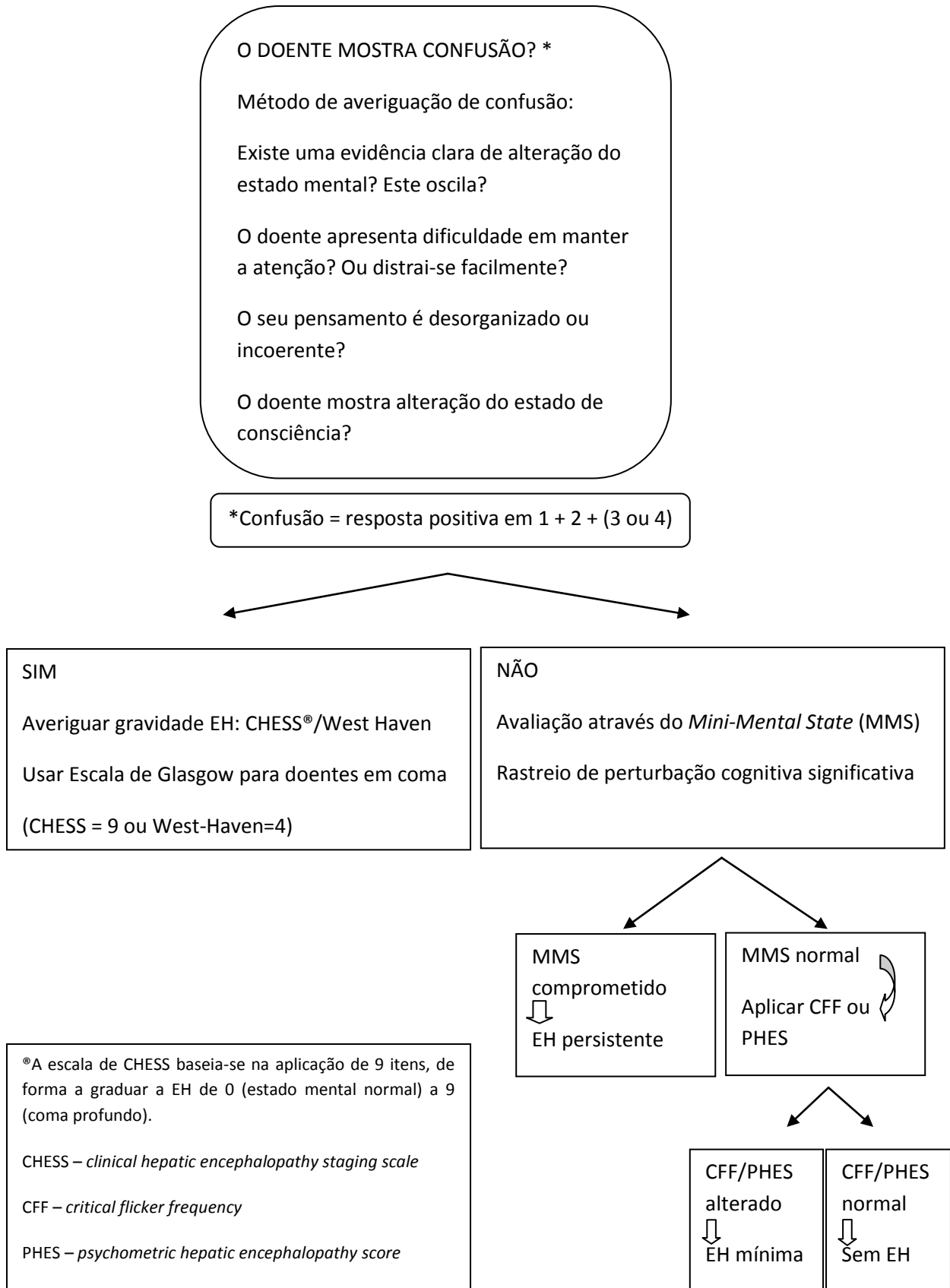


Os problemas na detecção de HE mínima são um facto. Num ensaio clínico recente foi demonstrado que 30% de casos de EH foram mal validados através da aplicação dos testes de “lápiz e papel” e que doentes com HE graduada entre 0 e II se encontravam erroneamente graduados.

De acordo com o referido, e de forma a minimizar a subjectividade da graduação da EH, foi sugerido um novo sistema de graduação:

- Elevado grau de EH: reúne doentes incapazes de cooperar, que apresentam estado confusional, sonolência ou coma; isto é, doentes formalmente classificados com grau II e IV de EH.
- Baixo grau de EH: descreve doentes que cooperam. Este grupo categoriza formalmente doentes com EH mínima, grau I e grau II. Pode ser avaliado objectivamente através de testes reprodutíveis que permitem quantificação através de medidas neuropsicológicas, sendo que a gravidade neste grupo pode ser descrita. A eficácia do tratamento neste grupo é de ordem subjectiva. Parâmetros físicos objectivos podem também ser medidos, tais como latência em potenciais evocados e frequência de intermitência crítica. (Häussinger & Schliess, 2008)

Na conferência de Viena, foi delineado um esquema simplificado de abordagem clínica da EH, combinando escalas neurológicas simples e testes neuropsicológicos que são consensualmente utilizados. A sua aplicabilidade depende da gravidade da EH e visa integrar e uniformizar critérios operacionais de forma a minimizar o viés das escalas aplicadas isoladamente.



**Figura 2 - Reprodução adaptada do algoritmo de graduação da encefalopatia hepática usando escalas clínicas simples. Retirado de (Córdoba & Mínguez, 2008). [Anexo 2]**

Uma avaliação precisa do grau de EH é de extrema utilidade na detecção atempada de factores precipitantes, de forma a proceder rapidamente e de forma adequada ao tratamento.

## Aspectos fisiopatológicos gerais

A encefalopatia hepática pode desenvolver-se na sequência de 3 quadros diferentes (FHA, cirrose e *shunt* porto-sistémico sem disfunção hepática).

Na falência hepática aguda, as alterações do estado mental são indicadores de prognóstico e definem uma situação de falência hepática fulminante. O período decorrente entre o aparecimento de icterícia e EH foi definido de forma rígida:

- Fulminante e subfulminante (até 2 semanas)
- Hiperaguda (até 1 semana)
- Aguda (2-4 semanas)
- Subaguda (> 4 semanas)

Este intervalo correlaciona-se com a consideração de maior risco de edema cerebral (com hipertensão intracraniana (HIC) secundária) e morte neurológica quanto menor for o período de tempo decorrido entre a icterícia e o surgimento de EH.

A HIC é uma entidade relevante em doentes com cirrose hepática e coma hepático, sendo de extrema importância a sua detecção clínica precoce.

Na cirrose hepática os sintomas de EH podem ser um alerta de factores precipitantes relevantes (factores-problema) a identificar. Assim distinguem-se:

- Hemorragia gastrointestinal
- Infecção
- Urémia
- Alcalose
- Desequilíbrios hidroelectrolíticos (com destaque para a hipocaliémia)
- Obstipação
- Dieta hiperproteica
- Utilização de BZD's

(Sundaram & Shaikh, 2009), (Córdoba & Mínguez, 2008), (Marrero, Martinez, & Hyzy, 2003)

A combinação e relação/influência entre factores pode estar presente e ser clara ou, em contrapartida, não ser identificada.

Existe um pequeno grupo de indivíduos com EH recorrente cujos factores precipitantes não são identificados.

A EH espontânea em doentes cirróticos poderá ser ainda manifestação de:

- lesão severa do parênquima
- lesão/agressão sobreposta à cirrose

- indivíduos com classe C de Child com progressão da doença
- *shunts* porto-sistémicos espontâneos (sobretudo espleno-renais)

A fisiopatologia da EH é indubitavelmente multifactorial, destacando-se o papel primordial dos seguintes componentes (Sundaram & Shaikh, 2009), (Córdoba & Mínguez, 2008):

- amónia, citocinas inflamatórias, compostos BZD-*like*, manganésio

## Aspectos fisiopatológicos específicos

### **Substrato anatómico e a área esplâncnica** (Blei, 2000):

A EH resulta da combinação da disfunção hepática e/ou *shunt* porto-sistémico.

### **Toxinas circulantes:**

A **amónia** foi assumida como uma toxina preponderante no desenvolvimento de EH, apesar de hipóteses discordantes. Todavia, os estudos neuropatológicos, de espectroscopia e neuroquímicos continuam a atribuir-lhe um papel de relevo (Córdoba & Mínguez, 2008).

A hiperamoniémia condiciona: edema cerebral, hipertensão intracraniana e reacções neuroquímicas (Blei, 2000).

A amónia é produto da degradação das proteínas, aminoácidos, glutamina, purinas e pirimidinas (Sargent, 2007). Resulta de (Sundaram & Shaikh, 2009), (Córdoba & Mínguez, 2008):

- produtos nitrogenados da dieta
- metabolismo bacteriano da ureia - desaminação da glutamina no intestino delgado (enzima glutaminase)
- metabolismo proteico
- produção pelo músculo esquelético – funcionando como tampão da amónia que não é metabolizada no fígado

A quantidade de amónia produzida no rim é relativamente pequena. A produzida no músculo é proporcional à utilizada pelo mesmo e à metabolizada no fígado. A maior parcela é produzida no intestino através da síntese bacteriana e, em menor porção, resultante da dieta proteica e da glutamina (Gerber & Shomerus, 2000).

A amónia é metabolizada por diversas vias. Cinquenta por cento é convertida em glutamina no músculo periférico, seguida pelo fígado, rins e em menor proporção pelo cérebro (7%) (Blei A., 2006).

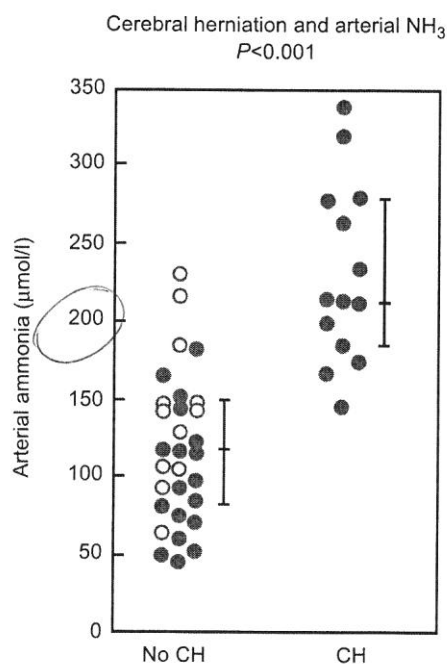
O mecanismo a partir do qual resulta a HE ainda não está estabelecido.

Sabe-se que a amónia entra na circulação portal e é convertida em ureia no fígado, sendo excretada pelo rim.

Face a uma disfunção hepatocelular e colaterais porto-sistémicas na cirrose, a amoniémia aumenta e atravessa a BHE (barreira hemato-encefálica). A exposição à amónia

leva a alterações nos neurónios, traduzida por edema dos astrócitos. (Sundaram & Shaikh, 2009), (Córdoba & Mínguez, 2008)

Um estudo destacado por Blei, revelou a existência de uma relação entre o nível de amoniémia e o risco de herniação na falência hepática fulminante, sendo que níveis de amoniémia maiores que 200 ug/dl num doente com EH grau III-IV são indicadores de herniação (Clemmesen, Larsen, Kondrup, & al, 1999).



**Figura 3 - Distribuição dos casos de doentes com FHF que apresentaram ou não herniação cerebral em função do valor de amoniémia (CH – com herniação cerebral, NoCH – sem herniação cerebral). Retirado de (Clemmesen, Larsen, Kondrup, & al, 1999)**

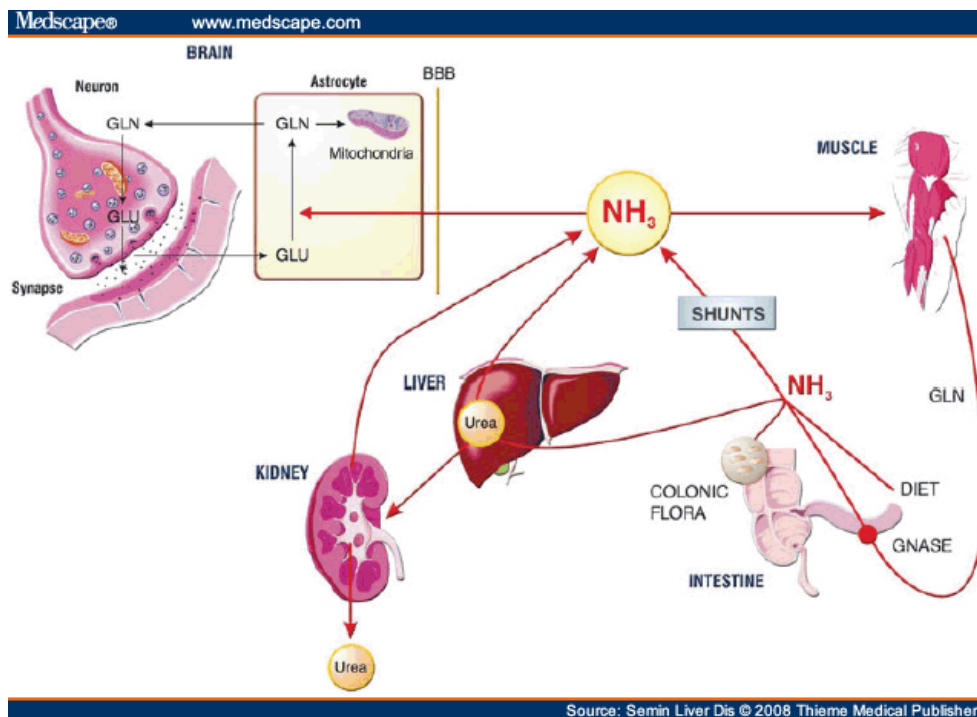
Na cirrose, os níveis de amoniémia e os eventos cerebrais correlacionam-se com a disseminação e entrada de amónia no cérebro, dependendo da superfície e permeabilidade da BHE. (Blei, 2000)

No cérebro a glutaminase encontra-se presente nas mitocôndrias dos astrócitos, julgando-se estar implicada nos efeitos tóxicos da amónia (Córdoba & Mínguez, 2008).

O mecanismo da toxicidade da amónia no desenvolvimento de EH é destacado por Córdoba e Mínguez (2008), enunciando 2 princípios: 1) anomalias no metabolismo dos neurotransmissores e 2) neurotoxicidade induzida por stress oxidativo.

O glutamato é um aminoácido que actua como neurotransmissor excitatório, encontrando-se presente nas vesículas pré-sinápticas de mais de 90% dos neurónios (**Figura 4**) Após a sua libertação e activação dos receptores pós-sinápticos, o glutamato é removido da fenda sináptica através de transportadores localizados nos astrócitos. Nos astrócitos, o glutamato é transformado em glutamina incorporando uma molécula de amónia e é transportado até ao neurónio, à região de pré-sinapse, transformando-se novamente em glutamato. Este ciclo é afectado de forma muito significativa pela amónia, atendendo ao comprometimento da neurotransmissão glutamatérgica, o que induz parte das alterações neurológicas detectadas na EH.





**Figura 4 – Metabolismo e circulação da amónia no organismo. Retirado de (Córdoba & Mínguez, 2008)**

O outro sistema afectado pela amónia é a neurotransmissão inibitória de GABA. Trata-se de um dos mecanismos envolvidos na activação de neuroesteróides que são agonistas dos receptores GABA e, consequentemente, detentores de capacidade inibitória, característica da EH.

Demonstrou-se igualmente que a amónia suscita stress oxidativo, induzindo formação de radicais livres e nitrotirosinação das proteínas cerebrais. Este processo interfere com a função mitocondrial e pode provocar secundariamente perturbações da neurotransmissão.

As alterações induzidas pelo estado de hidratação celular provocam modificações severas nas vias metabólicas, sendo sugeridas como responsáveis pelo edema cerebral e as alterações neurológicas da EH. (Córdoba & Mínguez, 2008)

Torre (2008) sistematiza os efeitos da hiperamoniémia da seguinte forma:

- diminuição da proteína de fibrilhação glial ácida
- aumento da permeabilidade mitocondrial
- activação da expressão dos receptores proteicos das BZDs
- síntese de neuroesteróides
- modulação dos receptores GABA
- diminuição da captação glutaminérgica sináptica
- aumento da glutamina cerebral
- aumento da síntese de NO (óxido nítrico)
- sobre-expressão de aquaporina IV

### **Medição da amoniémia**

Os níveis de amoniémia são fracos indicadores do grau de EC em pacientes com cirrose. Existem estudos contraditórios que relacionam a concentração de amoniémia com o grau de EH. Documentou-se hiperamoniémia em mais de metade dos doentes com cirrose, sem EH. O referido poderá relacionar-se com: 1) factores que influenciam a determinação da amoniémia como o tabagismo, valores elevados de GGT, uso de diuréticos, hipocaliémia, pH sanguíneo e qualidade da amostra; 2) factores que modulam a extracção cerebral de amónia e a sua neurotoxicidade, isto é, a permeabilidade da BHE, tempo de contacto do fluxo sanguíneo com a BHE, saturação de glutamina a nível astrocitário e edema astrocitário de baixo grau. (Torre, 2008)

A conversão de  $\text{NH}_3$  (amónia) em  $\text{NH}_4$  é influenciada pelo pH, sendo que quando este é alcalino, a amónia é mais difundida.

Quantifica-se a amoniémia quando há incerteza quanto à doença hepática como causa de encefalopatia.

Valores > 200  $\mu\text{g/dl}$  indicam elevada possibilidade de herniação cerebral na FHF (falência hepática fulminante) e edema cerebral nos cirróticos (Blei, 2000). Shawcross & Jalan (2005) referenciam uma amoniémia > 150  $\mu\text{mol/l}$  como limiar preditivo de elevada probabilidade de morte por herniação cerebral.

### Compostos e condições que concorrem sinergicamente com a amónia ou de forma independente para induzir encefalopatia

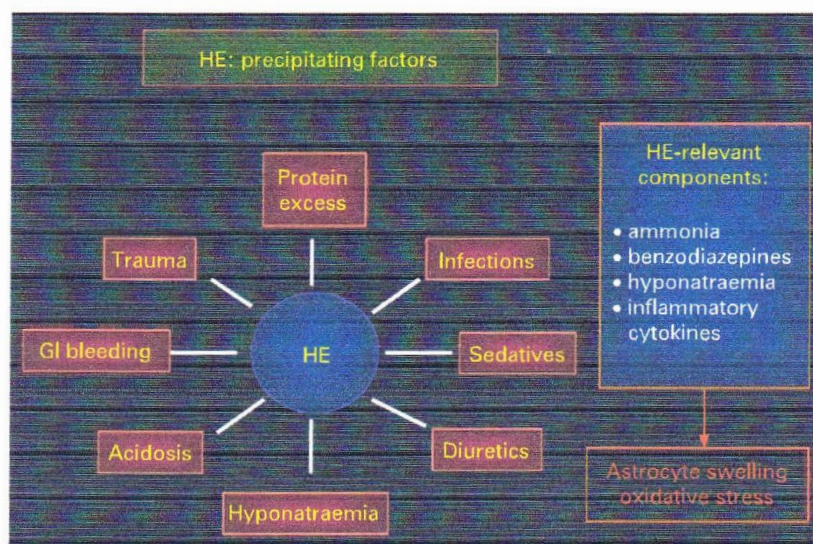


Figura 5 – Factores precipitantes de EH (GI – gastrointestinal). Retirado de (Häussinger & Schliess, 2008)

- ▶ **Hiponatremia:** intensifica o efeito da amónia a nível cerebral por acumulação de água

- ▶ **BZD endógenas:** têm sido sobejamente estudadas; o seu papel foi colocado em causa num estudo (Barbaro, Di Lorenzo, Soldini, & al, 1998) em que a função terapêutica do flumazenil se mostra débil.

Blei (2000) indicou como mecanismo implicado na EH a activação pela amónia das vias do GABA no cérebro (sistema inibidor da neurotransmissão implicado no efeito das BZDs). As bactérias podem, por sua vez, constituir um recurso de compostos *BZD-like* (Williams, 2006).

- ▶ **Fenóis e mercaptanos** - neurotóxicos que potenciam o efeito da amónia, resultantes da flora entérica (Williams, 2006).
- ▶ **Agonistas do ácido gama – aminobutírico (GABA)** actuam como neurotransmissores inibitórios. Estes têm sido implicados na fisiopatologia da EH por parecer haver um efeito benéfico da utilização do flumazenil (antagonista das BZDs). Há um excesso de substâncias *BZD-like* presentes na EH derivados da síntese da flora intestinal, dos vegetais da dieta e da medicação. As chamadas BZDs naturais podem acumular-se no cérebro. Todavia, os pacientes cirróticos vêm deprimida a capacidade de depuração destes compostos, permitindo a sua acumulação e ligação ao complexo de receptores GABA, induzindo a sua libertação e conseqüente efeito de neuroinibição. A amónia pode também ligar-se a estes receptores. Na FHA foi documentado, em vários anos, um aumento do nº de receptores para as BZDs. Todavia, na cirrose hepática, tal não parece verificar-se, atribuindo-se ao aumento dos compostos *BZD-like*, o efeito GABAérgico (Sundaram & Shaikh, 2009).

- ▶ **Citocinas** – podem estar implicadas na hepatite alcoólica severa com EC causando efeitos deletérios cerebrais, mesmo não entrando no cérebro; por exemplo, os receptores da interleucina I $\beta$  localizados nas células endoteliais cerebrais são activados através de mecanismos de tradução de sinal que levam à produção de óxido nítrico (NO) e prostanóides a nível cerebral (Blei, 2000).

É indiscutível o elevado número de infecções que se detectam em doentes com EH. Verificando-se a relação entre SIRS, EH e a deterioração do estado mental, depressa se deduz a inflamação como factor relevante no desenvolvimento de EH. Nos estudos de cultura de astrócitos, verificou-se que as citocinas induzem edema celular; os lipopolissacáridos, habitualmente presentes na parede bacteriana, foram também associados à amoniémia e seu respectivo efeito sobre o equilíbrio hemodinâmico cerebral.

O mecanismo exacto da inflamação no desenvolvimento de EH ainda não está esclarecido, mas as hipóteses incluem (Sundaram & Shaikh, 2009), (Córdoba & Mínguez, 2008):

- alterações na BHE mediadas pelas citocinas
  - alterações do aporte de glutamato pelo astrócito
  - exposição alterada dos receptores GABA
- 
- ▶ **Manganésio**: é depurado pelo fígado e excretado na bÍlis; no doente cirrótico, esta eliminação está diminuída, sobretudo quando existem *shunts* porto-sistémicos, o que incorre numa elevação da mangesémia e deposição a nível cerebral. Todavia, o seu papel na encefalopatia hepática permanece pouco

claro. Alguns estudos *in vitro* revelam que a exposição ao manganésio provoca astrocitose Alzheimer tipo II, condicionando alterações nas proteínas expostas no astrócito. Consequentemente, há uma redução do aporte de glutamato pelo astrócito, o que se manifesta em alterações na neurotransmissão glutamatérgica, comprometendo o metabolismo energético cerebral. O manganésio pode também provocar um aumento da expressão dos receptores periféricos tipo benzodiazepinas (RPTB) que se traduz por parkinsonismo hepático. A RM cerebral identificou esses depósitos. A análise do cérebro de cirróticos que morreram por coma hepático detectou acumulação de manganésio no núcleo *pallidum*, *putamen* e caudado, em consonância com a sinalização hiperdensa na RM nesses locais (Sundaram & Shaikh, 2009).

Mais do que a discussão sobre qual dos factores é o mais relevante para o desenvolvimento de EH, importa considerar o sinergismo entre todos eles, de forma a justificar a variabilidade semiológica da EH (Blei, 2000).

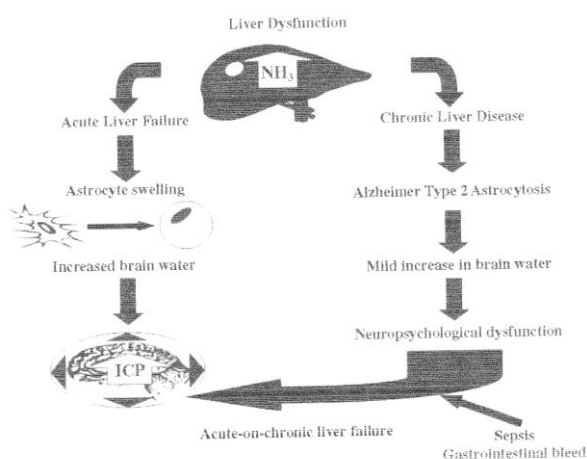
### **A natureza das alterações cerebrais**

A EH é uma disfunção cerebral metabólica reversível, onde não há destruição neuronal. É reconhecido o papel do **astrócito** em situações de falência hepática aguda ou crónica (Blei, 2000), (Shawcross & Jalan, 2005).

**Quadro 1 – Natureza das alterações cerebrais na EH**

Adaptado de (Blei, 2000), (Shawcross & Jalan, 2005)

FHF	Cirrose
<b>Edema do astrócito</b>	
↓	
<b>Edema cerebral citotóxico</b>	<p><b>Astrocitose de Alzheimer tipo II:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edema do núcleo</li> <li>• marginação da cromatina</li> <li>• aumento do citoplasma + proliferação isolada de organelas – na exposição crónica à amónia</li> <li>• método de identificação: perfusão-fixação</li> </ul>



**Figura 6 – Diagrama representativo das alterações evidenciadas no astrócito (edema cerebral) de acordo com disfunção hepática crónica ou aguda. Retirado de (Shawcross & Jalan, 2005)**

Existe, associadamente, alteração nas proteínas-chave do astrócito: no receptor das BZDs, nos transportadores de glutamato e nas proteínas fibriladoras da acidificação glial (Shawcross & Jalan, 2005).

A acumulação de glutamina no astrócito resulta da actividade da glutamina-sintetase responsável pela desintoxicação da amónia, o que condiciona edema do astrócito.

Para este edema contribuem sinergicamente as citocinas, benzodiazepinas e a hiponatremia.

Uma interacção anormal entre o astrócito alterado e as outras estruturas celulares no cérebro estão na base do desenvolvimento da EH.

Alterações na neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica podem estar dependentes de alterações nos transportadores do astrócito e/ou nos receptores.

O aumento do débito sanguíneo cerebral em pacientes com FHF e edema cerebral pode ser explicado pelas interacções decorrentes entre o astrócito, os neurónios e as células endoteliais. (Blei, 2000)

O sistema nervoso central neurovascular é uma estrutura dinâmica constituída por células endoteliais vasculares, pericitos, astrócitos justapostos e neurónios. A modulação destas células influencia a permeabilidade desta estrutura. Na EH, a BHE permanece anatomicamente intacta, mas detecta-se aumento da permeabilidade à amónia, com agravamento da doença (Shawcross & Jalan, 2005).

Foram identificadas perturbações na neurotransmissão secundárias ao aumento de GABA (aumento da neuroinibição), redução de glutamato (neuroexcitação inibida) e aumento das BZDs endógenas e neuroesteróides como relevantes para explicar o desenvolvimento de EH. Estudos recentes defenderam a amónia como substância mediadora das referidas alterações. O edema constitui outro importante fenómeno, desconhecendo-se se a amónia desempenha algum papel como mediador, ou se é secundário a um estado pró-inflamatório, de acordo com Shawcross & Jalan (2005). Literatura emergente sugere a inflamação e os seus mediadores como factores de grande importância para o desenvolvimento de EH. Associadamente se considerarmos a EH como resultado de uma gliopatia, facilmente



entenderemos as suas manifestações neurológicas (Blei, 2000) e a complexidade do que lhe é subjacente.

Sundaram & Shaikh (2009) defendem que as alterações cerebrais na EH se encontram em íntima relação com os níveis de amoniémia, os quais motivam primariamente **edema do astrócito**. Estudos anátomo-patológicos em cadáveres de doentes cirróticos demonstraram morfismo de acordo com astrocitose Alzheimer tipo II (de acordo com o que se descreve no quadro e figura acima representados).

Um dos mecanismos de edema neuronal foi atribuído à hipótese de “Trojan horse”, relacionada com acumulação de glutamina. A amónia entra no astrócito e a enzima glutamina sintetase promove a sua interacção com o glutamato, originando glutamina a qual entra na mitocôndria dando-se de novo a conversão em amónia e glutamina pela acção de clivagem da glutaminase. Isto leva a um aumento da amoniémia a nível intracelular. O impacto desta elevação na mitocôndria leva à produção de espécies nitrogenadas e reactivas de oxigénio (RNOS) conduzindo a edema significativo. Estudos também identificaram a relevância do efeito da elevação da amoniémia sob os canais de aquaporina-4 presentes no astrócito. O edema astrocitário provoca depleção de taurina, uma molécula antioxidante que ajuda a contrariar os efeitos tóxicos da amoniémia.

Níveis elevados de amoniémia induzem alterações do fluxo sanguíneo cerebral (redistribuição do fluxo das regiões do córtex para as regiões subcorticais verificado por SPECT e do metabolismo da glicose (redistribuição do consumo cerebral de glicose) (Sundaram & Shaikh, 2009), (Häussinger & Schliess, 2008).

O mapa quantitativo da distribuição da água no cérebro é uma técnica recente de ressonância magnética que evidencia a presença de baixo grau de edema cerebral em doentes

com EH. A gravidade da EH avaliada pelo método de *critical flicker frequency* encontra-se relacionada com a concentração hídrica na substância branca a nível frontal e occipital, *globus pallidus*, limbo anterior da cápsula interna e *putamen*. Verificou-se também uma distribuição hídrica mais homogénea no tálamo em doentes com EH, comparativamente aos indivíduos saudáveis (Häussinger & Schliess, 2008).

Doentes com FHA com EH severa e PIC (pressão intracraniana) moderada, têm habitualmente fluxo sanguíneo cerebral normal, aumentando este numa fase mais tardia da doença. Ao aumento da PIC associa-se habitualmente aumento do fluxo sanguíneo cerebral.

Na doença hepática crónica, o quadro predominante é de vasoconstrição cerebral, assistindo-se a uma insuficiência circulatória no córtex frontal e no *gyrus singularis*. Em doentes cirróticos, o aumento da amoniémia associa-se a uma redução regional da perfusão a nível temporal, *gyrus* frontal superior esquerdo, parietal direito e *singularis*, com deterioração da memória (Shawcross & Jalan, 2005).

## O diagnóstico

É um diagnóstico de exclusão.

Diagnósticos diferenciais em doentes com doença hepática e alteração do estado de consciência:

- lesões intracranianas ocupadoras de espaço
- lesões vasculares
- doenças infecciosas
- distúrbios metabólicos

Asterixis, um sinal cardinal no diagnóstico de EH, que também pode ser identificado em situações de hiperurémia, narcose por intoxicação por CO, intoxicação por fenitoína e hipomagnesémia.

O desconhecimento de patologia hepática pode atrasar o diagnóstico, mesmo em situações de FHF por ausência de sinais específicos (casos sem icterícia).

Exames complementares de diagnóstico devem ser aplicados de forma individualizada perante uma situação de alteração do estado mental.

- RM – importante no diagnóstico de exclusão da EH; a RM com protões evidencia um *globus pallidus* hiperdenso em T1 em provável relação com manifestações extrapiramidais e sendo sugestivo de doença hepática; não se relaciona, porém, com o grau de EH; a ausência deste sinal num doente cirrótico exclui este diagnóstico; a espectroscopia de

posições por RM permite a identificação de metabolitos cerebrais (glutamina, glutamato e mio-inositol) envolvidos na fisiopatologia da EH (Córdoba & Mínguez, 2008)

- TC (tomografia computadorizada) – o edema cerebral pode ser identificado por perda dos *girus*, pelo aumento do volume ventricular ou pode não se traduzir em alterações evidentes

- Punção lombar – problemática de efectuar em doentes com coagulopatia; importante na exclusão de outras patologias quando febre, leucocitose e sinais meníngeos presentes

- EEG (electroencefalograma) – os resultados não são específicos (podem existir alterações noutras encefalopatias metabólicas ou intoxicações e medicamentosas); não é suficientemente sensível para detecção de quadros de encefalopatia mínima. (Blei, 2000)

## Como actuar e terapêutica a instituir

A pesquisa de factores precipitantes deve ser iniciada de imediato

A pesquisa de factores que possam precipitar uma situação de EH e a exclusão de outras causas de alteração do estado mental são preponderantes, tornando-se uma atitude obrigatória na cirrose hepática e na FHF. São vários os factores que podem estar implicados. A sua detecção e correcção são de extrema importância, dada a necessidade eventual de decisão por um transplante de emergência.

Os mais comumente implicados são a desadequação/incumprimento das recomendações médicas e terapêuticas e a **infecção**.

Outros factores a excluir são (Sundaram & Shaikh, 2009), (Blei, 2000):

- Carga excessiva proteica resultante de
  - hemorragia gastrointestinal
  - aumento do aporte na dieta
  - obstipação
- Uso de psicotrópicos de actuação central (sedativos, analgésicos, antidepressivos)
- Distúrbios renais e hidroelectrolíticos que podem ser origem ou potenciar outras alterações - a urémia (resultado do fraccionamento da amónia no intestino), hipocaliémia (favorece a entrada da amónia no cérebro, hiponatremia e a desidratação)

Agravamento da função hepática – num doente com cirrose, a presença de EH pode significar a sobreposição de dano sobre o fígado – TVP (trombose da veia porta) ou hepatite alcoólica

---

**Quadro 2 – Factores precipitantes de EH**

**Adaptado de (Sundaram & Shaikh, 2009)**

**Incumprimento da terapêutica**

**Desidratação**

**Hemorragia gastrointestinal**

**Infecção**

**Obstipação**

**Dieta com conteúdo proteico excessivo**

**Medicação (narcóticos, benzodiazepinas)**

**Hiponatrémia**

**Hipocaliémia**

**Distúrbio renal**

**Intervenção cirúrgica**

**TIPS (*shunt* porto-sistémico intrahepático transjugular)**

**Carcinoma hepatocelular**

A detecção do factor perturbador ou precipitante implica uma correcção imediata.

O estudo de eventual infecção deve ser minucioso, sendo que o despiste séptico através de cultura de sangue, urina e outros materiais biológicos suspeitamente envolvidos deve ser solicitado, tal como análise urinária e exames radiológicos. O referido assume particular importância na encefalopatia hepática grau III ou IV.

Quando existe ascite, a paracentese é mandatória, devendo o líquido ascítico ser analisado de acordo com os seguintes parâmetros: contagem diferencial de células, identificação Gram e cultura, de forma a excluir/diagnosticar peritonite bacteriana espontânea.

A hiponatremia severa ( $< 120$  mEq/l) deve ser corrigida com restrição hídrica e suspensão de fármacos que propiciem esta condição. Antagonistas dos receptores da vasopressina poderão estar recomendados em doentes sintomáticos.

Pacientes, cuja causa precipitante de EH não foi detectada pela história e avaliação analítica, deverão ser sujeitos a eco-doppler de forma a descartar as possibilidades de carcinoma hepatocelular ou trombose da veia porta. (Sundaram & Shaikh, 2009)

## **Tratamento**

FHF – a resolução da EH está dependente do grau de disfunção hepática aguda, do processo de regeneração e de falência multiorgânica

Cirrose – a eficácia da terapêutica implementada nestes casos foi escassamente testada em estudos randomizados; estudos de metanálise são difíceis de levar a cabo por dificuldade na escolha do placebo, controlo das variáveis experimentais tal como os factores precipitantes e na classificação do grau de EH. (Blei, 2000)

As terapêuticas preconizadas visam, na sua maioria, reduzir a produção e a absorção de amónia a nível intestinal, baseando-se na fisiopatologia da EH previamente centrada na amónia. Vários são os mecanismos, destacando-se os que promovem efeito laxante, reduzindo o tempo de contacto com a mucosa intestinal necessário à captação de glutamina e consequente metabolização em amónia. De acordo com o referido, destacam-se:

1. **Dieta com restrição proteica regulada** - a perda de massa muscular pode agravar a progressão da cirrose, pelo que é recomendado um consumo de 1.2 a 1.5 g/Kg de proteínas/dia e um aporte de 35 a 40 kcal/kg/dia – indicação da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo. Foi demonstrado que a restrição proteica durante a EH não tem qualquer benefício, sendo que um baixo aporte de proteína e estados de malnutrição proteico-calóricos se associam a um aumento do catabolismo proteico (Blei, 2000) (Sundaram & Shaikh, 2009). Em estudos clínicos de doentes com doença hepática alcoólica submetidos a dietas com baixo aporte proteico foi observada elevada mortalidade e que a quantidade de proteínas na dieta não influencia a progressão da EH. Por estes motivos a restrição proteica deixou de ser advogada, de acordo com Córdoba & Mínguez (2008).
2. **Prevenção da neoglicogénese** – um balanço positivo de substâncias nitrogenadas melhora o estado de EH, modificando a molécula para um estado não tóxico (“desintoxicação da amónia”)
3. **Catarse** – os dissacarídeos não absorvíveis, lactulose e o lactitol, são os mais utilizados e considerados a 1ª linha de tratamento da EH, promovendo uma melhoria dos sintomas entre 67 a 87% dos casos; actuam preferencialmente através da acidificação do cólon; o intestino delgado não apresenta receptores para as dissacaridases, pelo que a lactulose e o lactitol atingem o cólon em maior escala, sendo metabolizados pelas bactérias com acidificação do meio, o que leva à catarse e a passagem de amónia para o lúmen, onde as bactérias a consomem como substrato (Blei, 2000) (Sundaram & Shaikh, 2009).



A lactulose é geralmente prescrita numa dose de 15-30 ml, entre 2 – 4 id, provocando cerca de 3-5 dejectões diárias. Enemas de lactitol ou lactulose melhoram significativamente os casos de EH severa (solução de 1000 cc=300 cc lactulose + 700 cc de água tépida). Sintomas de flatulência e queixas abdominais podem estar presentes. O lactitol é habitualmente melhor tolerado e tem igual eficácia comparativamente à lactulose. A instilação de 5l de solução isotónica de manitol por via nasogástrica pode ser também preconizada. (Sundaram & Shaikh, 2009)

Um estudo controlado lactulose vs placebo demonstrou uma melhoria da função cognitiva e da qualidade de vida em doentes com EH mínima medicados com lactulose.

Numa revisão sistematizada foi comparada a eficácia dos dissacarídeos não absorvíveis, com o efeito do placebo, ou ausência de qualquer intervenção. No geral, a eficácia do tratamento foi modesta, mas estatisticamente significativa, com um risco de ausência de melhoria variando entre 0,62 e 0,92 nos doentes não medicados com os catárticos. Foi também comparada a eficácia de tratamento comparando os dissacarídeos não absorvíveis com os antibióticos, sendo que os doentes sujeitos a dissacarídeos não absorvíveis têm um risco aumentado de não melhorar, associando-se um risco relativo conhecido de 1,24 (Sundaram & Shaikh, 2009).

Conhecimentos recentes indicam que outros órgãos para além do cólon desempenham um importante papel nos níveis de amoniémia.

Uma metanálise investigou o efeito dos dissacarídeos não absorvíveis em comparação com os antibióticos, placebo ou ausência de qualquer intervenção. Concluiu-se que os dissacarídeos não absorvíveis reduzem o risco de evolução de progressão de EH, mas são menos eficazes que os antibióticos. Porém, os resultados não foram homogéneos, na análise

de 2 amostras os dissacarídeos não se demonstraram significativamente eficazes comparativamente ao placebo (Córdoba & Mínguez, 2008).

4. **Antibióticos** – actuam sobre a população bacteriana colonizadora do intestino; a **neomicina** e o **metronidazol** têm mecanismos diferentes de actuação; a neomicina reduz a acção da glutaminase na mucosa do intestino delgado, diminuindo conseqüentemente a produção de amónia – todavia, os estudos são incongruentes relativamente à eficácia desta medicação, sobrepondo-se mais uma vez a necessidade peremptória de identificação dos factores precipitantes (Blei, 2000), (Sundaram & Shaikh, 2009). Uma importante metanálise destacada por Córdoba e Mínguez (2008), evoca o uso de antibióticos como significativamente eficazes no impedimento da progressão para EH.

Estudos comparativos entre a neomicina vs sorbitol (e lactulose) revelaram semelhança em termos de eficácia, quer na EH aguda quer na EH crónica (Blei, 2000), (Sundaram & Shaikh, 2009).

Outros demonstraram algumas limitações na na eficácia destes antibióticos: um estudo randomizado controlado comparou a neomicina (6g/d) vs placebo em 39 doentes com EH aguda, não havendo qualquer ganho relativamente ao período de tempo de melhoria dos sintomas (Sundaram & Shaikh, 2009). Um estudo de 80 doentes em que foi avaliado efeito da combinação entre a neomicina e a lactulose revelou não haver benefícios relativamente ao placebo (Sundaram & Shaikh, 2009).

Um outro estudo comparativo revelou a eficácia do metronidazol e da neomicina, mostrando que ambos os tratamentos melhoram o estado cognitivo e as alterações

electroencefalográficas, sem necessariamente haver melhoria dos níveis médios de amoniémia. (Sundaram & Shaikh, 2009).

Nas situações agudas, a neomicina deve ser utilizada em doses de 3-6g/dia; contudo, e sobretudo em situações crónicas, há que estar atento ao risco de má-absorção intestinal, nefrotoxicidade e ototoxicidade.

O metronidazol deve ser usado com precaução dado o risco de neurotoxicidade (neuropatia periférica) por redução da sua eliminação hepática (dose inicial: 500 mg/dia) (Blei, 2000), (Sundaram & Shaikh, 2009).

A **rifaximina** é um antibiótico de administração oral, com efeitos secundários mínimos e sem interacções conhecidas com outros fármacos. Múltiplos estudos provaram a sua eficácia em doentes com EH desde o grau 1 até ao 3. Muitos compararam a sua eficácia relativamente aos dissacarídeos não absorvíveis, sendo que ambos reduzem os níveis de amoniémia e melhoram o estado mental. Todavia, com a rifaximina esta evolução é mais rápida e desprovida de efeitos secundários significativos.

Um estudo prospectivo (Bass, Ahmed, Johnson, & al, 2004) analisou o efeito dose-resposta de rifaximina para uma administração entre 600-2400 mg/dl durante 7 dias. Foi verificada uma melhoria significada para doses entre 1200 e 2400 mg/dl, mas não para doses menores. Outro estudo randomizado duplamente cego, referenciado por Sundaram & Shaikh (2009), comparou a utilização de 1200 mg/dl de rifaximina com 3g/d de neomicina. Após 21 dias de tratamento, os sintomas e níveis de amoniémia encontravam-se significativamente diminuídos, apesar da redução ter sido mais significativa nos grupos que utilizaram a rifaximina. O referido traduz-se numa vantagem efectiva da rifaximina se associarmos os efeitos secundários da neomicina.

A rifaximina foi também comparada aos dissacarídeos não absorvíveis, utilizando rifaximina 1200 mg/d vs lactitol 60 g/d durante 5-10 dias. Verificou-se uma melhoria dos sintomas em cerca de 80% dos casos em ambos os grupos (Mas, Rodes, Sunyer, & al, 2003). Demonstrou-se também num outro estudo, que utilizando as doses de rifaximina de 1200 mg/d, se assiste a uma melhoria significativa dos níveis de amónia, dos resultados do EEG e do estado mental, comparativamente ao lactitol 60 g/d.

Da mesma forma, um estudo randomizado que compreendeu 40 doentes tratados com rifaximina 1200 mg/d ou com lactulose 120 g/d durante 2 semanas/mês por 90 dias mostrou melhoria do estado mental em ambos os grupos, sendo essa melhoria mais significativa no grupo tratado com rifaximina e sem efeitos secundários documentados (Blei, 2000).

Deve ser igualmente considerado na decisão o largo espectro dos antibióticos, de acordo com o combate à infecção ou modelação da resposta inflamatória (Blei, 2000).

5. **Probióticos** – são definidos como suplementos dietéticos microbiológicos vivos, com efeito benéfico sobre o hospedeiro, de forma particular na EH, funcionando como substrato de fermentação e potenciando a formação de produtos benéficos por determinadas bactérias em detrimento de outras. Estudos em doentes com EH mínima que fizeram suplementação com probióticos mostraram uma diminuição de bactérias como *E.coli*, *Fusobacterium* e *Staphylococci*.

Um estudo randomizado em doentes com EH mínima que testou o probiótico de *E. faecium* SF68 e lactulose mostrou uma eficácia superior do primeiro na redução da amoniémia e melhoria nos testes neurocognitivos.

A utilização do Synbiotic 2000 (combinação de probiótico com lactulose) foi associada a melhoria na EH mínima. (Liu Q, 2004)

Um estudo comparativo entre *Bifidobacterium longum*, fructo-oligossacarídeo e placebo, mostrou uma melhoria significativa nos testes neuropsicológicos e redução da amoniémia. (Malaguarnera M, 2007)

Um estudo recente constatou uma melhoria nos testes neuropsicológicos de doentes com EH mínima que consumiam iogurtes, contrariamente aos que não faziam qualquer tratamento. (Sundaram & Shaikh, 2009)

### **Potenciar a eliminação da amónia a nível extra-intestinal**

**Zinco** – trata-se de um elemento regulador do metabolismo proteico e nitrogenado, que diminui a absorção de outros catiões, promovendo a ureagénese e a síntese de glutamina; está sobretudo indicado em cirróticos malnutridos numa dose de 220 mg 2id. O défice de zinco correlaciona-se de forma inversamente proporcional com a amoniémia. Os estudos realizados apresentam resultados divergentes quanto ao seu benefício (uns demonstrando melhoria neuropsicológica em relação com a suplementação de zinco; outros apenas uma melhoria discreta do estado mental, apesar dos níveis de amoniémia reduzidos; outros ainda mostram benefício, mas utilizando concomitantemente a lactulose)

**L-Ornitina-L-aspartato** – estes aminoácidos são substratos da ureia, geram glutamato, que transporta a amónia numa estrutura integrada, até ao músculo, onde após desaminação contribuem para a síntese de glutamina; estudos controlados sugerem que a ornitina aspartato tem efeito terapêutico nos doentes com EH crónica, ligeira a moderada, promovendo redução da amoniémia e melhoria do grau de EH (Sundaram & Shaikh, 2009).

Para outros o seu efeito nos doentes cirróticos é controverso, mas um estudo de 126 doentes submetidos a infusão de ornitina-aspartato (20 g/dia) durante 7 dias resultou numa melhoria da encefalopatia hepática comparativamente ao placebo; em ambos os grupos foi utilizada lactulose; um dos motivos de alguma ambiguidade reside no possível efeito deletério associado à acumulação de substâncias nitrogenadas no fígado, atendendo à disfunção severa subjacente (Blei, 2000).

**Fenilacetato de L-ornitina** - é uma proposta futura prometedora, sendo responsável por contribuir com intermediários para a síntese de glutamina e diminuição da amónia plasmática (Córdoba & Mínguez, 2008). Balasubramaniyan, V., no Simpósio Internacional de Encefalopatia Hepática de 2009 (Valencia), apresentou um estudo em que foi demonstrada a interacção relevante existente entre a hiperamoniémia e a via de sinalização do óxido nítrico cerebral ( a qual se encontra desregulada na cirrose), podendo esta ser restaurada diminuindo os níveis de amoniémia com o fenilacetato de L-ornitina.

**Levocarnitina** – implicada na diminuição dos níveis de amónia, através da promoção do metabolismo energético; os estudos clínicos têm mostrado resultados contraditórios (Sundaram & Shaikh, 2009).

**Benzoato de sódio** – promove a eliminação de substâncias nitrogenadas através da urina, sobretudo em crianças com défices enzimáticos no ciclo da ureia; um estudo de 74 pacientes comprovou eficácia semelhante à da lactulose (cerca de 80%) na melhoria da EH aguda; apresenta como risco o facto de ao administrarmos sódio em doentes com ascite e edema podermos induzir agravamento dos mesmos (Blei, 2000) (Sundaram & Shaikh, 2009).

**Acarbose** – o seu mecanismo relaciona-se com a inibição da alfa-glucosidase na mucosa intestinal, já conhecido no que se refere à terapêutica da Diabetes; todavia, a fisiopatologia subjacente ao seu efeito sobre a EH permanece ainda por esclarecer

Num estudo em que foi administrada acarbose (150-300 mg/d), houve uma diminuição significativa da amoniémia e uma melhoria no desempenho dos testes de conexão numérica, comparativamente ao placebo. Contudo os seus efeitos adversos são muito mal tolerados (Sundaram & Shaikh, 2009).

### **Contrariar as anomalias na neurotransmissão**

**Flumazenil** – actua como antagonista das BZDs endógenas ao nível dos receptores GABA; foram descritos 5 estudos controlados do efeito do flumazenil e.v. sobre a EH; uma metanálise demonstrou o seu benefício num pequeno grupo de doentes (31%); outros estudos demonstraram-se inconsistentes (Blei, 2000).

Outro estudo comparou o efeito do flumazenil 2mg e.v. (n=11) com o placebo (n=10) em doentes cirróticos em coma hepático, tendo havido melhoria dos sintomas neurológicos em 6 dos doentes tratados com flumazenil, por comparação a 0 doentes tratados com placebo.

Num outro estudo em doentes cirróticos, o flumazenil e.v. (n=265) foi comparado ao placebo (n=262). Verificou-se melhoria neurológica em 18% dos doentes com EH de grau 3 e de 15% naqueles com EH grau 4, por oposição ao placebo (4% e 3%, respectivamente).

Por sua vez, (Sundaram & Shaikh, 2009) demonstraram melhoria significativa no grau de EH e nos resultados do teste de conexão numérica em doentes com EH mínima, por comparação ao placebo.

Num ensaio com 560 doentes com EH e alterações do estado mental, o flumazenil induziu uma melhoria do estado mental em 15% da amostra, comparativamente a 3% do grupo controle, medicado com placebo.

Metanálises sugerem que o flumazenil se encontra associado a uma melhoria evidente da encefalopatia hepática, apesar de se considerar que o seu benefício é a curto-prazo e confinado a doentes com um bom prognóstico. Outros advogam a sua utilização apenas quando existe suspeita de uso de benzodiazepinas (Marrero, Martinez, & Hyzy, 2003).

**A.A. de cadeia ramificada/bromocriptina** – a hipótese dos “falsos-neurotransmissores” como causa de EH baseia-se na alteração da neurotransmissão central resultante da diminuição dos a.a. de cadeia ramificada a nível cerebral, o que se associa a um Foi demonstrado o seu benefício a nível central na EH mínima, havendo também um benefício a nível periférico, reduzindo os níveis de amoniémia e contribuindo para o balanço nutricional (sobretudo a nível de substitutos nutricionais musculares). (Blei, 2000)

A revisão de 11 estudos randomizados (556 doentes) confirmou que os doentes com EH melhoram significativamente com a.a. de cadeia ramificada (mostrando-se mais eficazes com a administração entérica) (Sundaram & Shaikh, 2009).

- Agonistas da dopamina – a evidência do seu benefício é ainda reduzida apesar de se saber que na fisiopatologia da EH existem alterações na transmissão dopaminérgica (Sundaram & Shaikh, 2009).

- Anti-inflamatórios especialmente direccionados à EH, atendendo aos múltiplos mediadores que podem precipitar a EH não parecem constar de um futuro próximo. (Córdoba & Mínguez, 2008) .



### **Dispositivos de suporte hepático**

Tratam-se de dispositivos artificiais baseados em sistemas de diálise de albumina ou separação de plasma e filtração desenhados por forma a purificar o sangue, removendo proteínas e toxinas hidro-solúveis. O suporte hepático bioartificial refere-se a um sistema que utiliza hepatócitos viáveis, num sistema artificial extracorpóreo, com potencial funcional fisiológico equivalente ao do fígado. Este mostrou-se eficaz em doentes com EH. A sua aplicabilidade é possível apenas em curtos períodos de tempo, pelo que não existem estudos consistentes relativamente à sua eficácia a longo-prazo e efeito sobre a sobrevivência.

O mecanismo subjacente à melhoria verificada na EH pode relacionar-se com a redução da amoniémia, mas pode igualmente ser atribuído à depuração de a.a. aromáticos e BZDs endógenas. O papel destes sistemas encontra-se ainda em estudo, servindo sobretudo como ponte para a transplantação. (Sundaram & Shaikh, 2009) (Marrero, Martinez, & Hyzy, 2003)

### **Transplante hepático**

Deve ser considerado em doentes cirróticos que desenvolvem EH. Muitos países adoptaram o MELD como critério de priorização, mas este pode estimar inadequadamente o prognóstico, uma vez que não entra em linha de conta com a presença de EH. Por exemplo, face a uma EH recorrente, na sequência de *shunts* porto-sistémicos e função hepática conservada, a sobrevivência encontra-se sobrestimada. Assim sendo, a tomada de decisão deverá ser conjunta e ponderada, atendendo ao risco de complicações neurológicas relevantes. Um modelo simplificado foi proposto para identificar factores predictivos de risco elevado de complicações neurológicas pós-transplante em doentes com EH prévia: etiologia metabólica

ou alcoólica, MELD >15, ventilação mecânica, transplante não electivo (Córdoba & Mínguez, 2008).

## Desenvolvimento

### Modelos recentes do mecanismo fisiopatológico cerebral da encefalopatia hepática

Segundo alguns autores, a EH em doentes com cirrose caracteriza-se por um estado de edema cerebral ligeiro que se associa a um aumento da produção de espécies reactivas de oxigénio e de nitrogénio oxidado. Estas induzem modificações no RNA e em múltiplas proteínas que, por sua vez, afectam as funções cerebrais.

Como já referido, são múltiplos os agentes que interferem e condicionam o edema do astrócito e o stress oxidativo, distinguindo-se a acção da amónia, das citocinas inflamatórias, das benzodiazepinas e da hiponatrémia.

As espécies de RNA oxidado que se formam na sequência do stress oxidativo, também interferem na síntese proteica pós-sináptica que acontece localmente nos neurónios, a qual é requerida para a formação da memória. Apesar dos vários estudos, sobretudo *in vitro* e em animais, as consequências da oxidação do RNA estão ainda por esclarecer, sugerindo-se um potencial bioquímico de múltiplas alterações nos receptores dos sistemas de neurotransmissão e de plasticidade sináptica.

Estas alterações poderão estar na base de uma rede de oscilações na fisiopatologia do cérebro do doente encefalopático, de acordo com o que foi detectado por magnetencefalografia. Estas acontecem, sobretudo, em estruturas do hipotálamo, daí os défices motores e cognitivos detectados nestes doentes. Desta forma, surge uma nova perspectiva de terapêutica dirigida aos factores predisponentes.

Na sequência do referido, foi sugerido um modelo por Häussinger. A amónia desencadeia acumulação de glutamina no astrócito, resultando numa depleção compensatória de osmólitos como a taurina e o mio-inositol. Esgotada a capacidade de regulação do volume do astrócito, atinge-se um estado de pró edema induzido pelos factores predisponentes de EH que sinergicamente acabam por induzir um grau ligeiro de edema cerebral. A endotoxina está também implicada neste efeito, levando a um agravamento das alterações neuropsicológicas provocadas pela hiperamoniémia e edema cerebral, o que evidencia a resposta inflamatória como processo relevante, sobretudo perante uma situação de infecção bacteriana. O referido condiciona um aumento na pressão intracraniana. A hidratação das células torna-se suficiente para despoletar um conjunto de alterações na função e na expressão de genes do astrócito (Shawcross & Jalan, 2005), em grande parte, devido ao stress oxidativo que leva a modificações das proteínas e do RNA. (Häussinger & Schliess, 2008)

O edema astrocitário induz stress oxidativo através do receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) e dos mecanismos cálcio-dependentes; por sua vez, o receptor NMDA e mecanismos cálcio-dependentes também induzem edema astrocitário, provocando impacto na microcirculação cerebral (Shawcross & Jalan, 2005) (Häussinger & Schliess, 2008). Como resultado deste dualismo funcional, formam-se ROS e NO.

Todavia, este mecanismo não se basta para explicar todas as alterações. A amónia em meios de cultura de astrócitos produz de forma instantânea ROS/RNOS e edema. A alteração da permeabilidade da mitocôndria e a acumulação de glutamina ocorre apenas numa fase posterior. Logo, tais mecanismos não se constituem como causa, mas sobretudo como consequência do fenómeno oxidativo. Isto sugere que *in vivo*, o edema astrocitário é o grande responsável para a formação de ROS/RNOS e da toxicidade cerebral provocada pela amónia, mais do que a permeabilidade mitocondrial transitória provocada pela glutamina.

Existe portanto uma potenciação mútua entre o estado de edema dos astrócitos e o stress oxidativo, originando uma reacção de auto-sinalização ampliada e que integra nesta fase outros factores precipitantes de EH. O stress oxidativo também afecta a comunicação glioneural e induz a oxidação do RNA, com consequente impacto sobre a plasticidade sináptica.

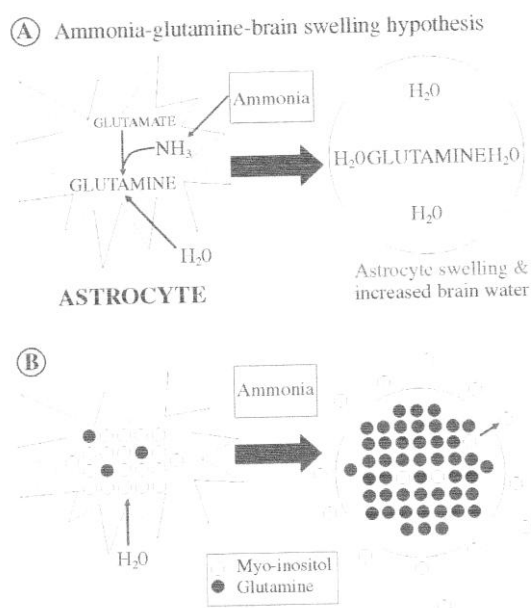
Um outro elemento potencialmente implicado no ciclo de amplificação do edema do astrócito e formação de ROS/RNOS é o  $Zn^{2+}$ . Tal como a hiposmolaridade e a amónia, este estimula a produção de ROS através da NADPH oxidase, no astrócito.

Deste modo conclui-se que ocorrem perturbações no funcionamento da rede cerebral de oscilações e que o referido é responsável pela variedade de sintomas da EH. (Häussinger & Schliess, 2008)

Neste contexto, Shawcross & Jalan (2005) sistematizam as seguintes hipóteses:

- Hipótese do edema cerebral amónia-glutamina-dependente

O astrócito como suporte físico e nutricional do neurónio elimina a amónia através da síntese da glutamina (amonização do glutamato). A glutamina é retida e por efeito osmótico provoca edema do astrócito. Por outro lado, o efeito da hiperamoniémia é determinado pela capacidade do astrócito manter o equilíbrio osmótico, através da libertação compensatório de mio-inositol.



**Figura 7 – A) Diagrama representativo da hipótese do edema cerebral amónia-glutamina-dependente. B) O papel do mio-inositol como regulador osmótico compensatório do edema no astrócito. Retirado de (Shawcross & Jalan, 2005)**

- Toxicidade amónia-dependente condicionadora de alterações no metabolismo cerebral

Na FHA, a hiperamoniémia induz aumento do glutamato, um neurotransmissor de natureza excitatória que activa outros receptores (receptores N-metil-D-aspartato). A própria cultura de astrócitos encontra-se associada a efeitos de alcalinização do citosol e de libertação desregulada do glutamato pelos canais de cálcio.

Em doentes com doença hepática crónica e EH, o glutamato cerebral encontra-se diminuído, assistindo-se a uma regulação deficitária deste a nível pós-sináptico, resultando numa neuroexcitação diminuída. Associadamente uma hiperamoniémia crónica inactiva os transportadores de glutamato (GLT-1) no astrócito.

Durante vários anos considerou-se que existia aumento de GABA nos doentes com EH. Todavia, esta hipótese foi recentemente contrariada, por se ter verificado que

a hiperamoniémia inibe a captação de GABA pelo astrócito, aumenta a corrente de cloreto e potencia a ligação de GABA aos agonistas dos receptores das BZDs e, por sua vez, a ligação ao complexo de receptores GABA. As alterações dependentes de GABA perderam assim importância em detrimento da presença de neuroesteróides com propriedades GABA-agonistas. Foi ainda demonstrado através de estudos animais que a hiperamoniémia interfere na via do cGMP-óxido nítrico-glutamato, importante na capacidade de aprendizagem.

O aumento da concentração de amónia parece prejudicar o metabolismo cerebral energético, mesmo em concentrações milimolares. Este metabolismo parece estar alterado na doença hepática crónica apenas nos estados mais avançados da doença, sendo que, aumentos de lactato foram detectados no líquido céfalo-raquídeo de doentes com EH.

Estas constatações indicam que um aumento da síntese de lactato e alterações na via oxidativa da glicose têm um papel importante na fisiopatologia do edema cerebral na FHA.

- Expressão alterada de genes

A FHA associa-se a expressão alterada (aumentada ou diminuída) de genes a nível cerebral, os quais codificam proteínas importantes na fisiologia cerebral.

**Quadro 3 - Genes do astrócito com expressão estimulada ou inibida em situações de FHA**

<b>Estimulados</b>	<b>Inibidos</b>
▶ <b>Receptor periférico das BZDs (PTBR)</b>	▶ Transportador do glutamato (GLT-1)
▶ <b>Transportador da glicose (GLUT-1)</b>	▶ Proteína de acidificação da fibrilhação glial (GFAP)
▶ <b>Sintetase neuronal do óxido nítrico (nNOS)</b>	▶ Transportador da glicina (GLYT-1)
▶ <b>Aquaporina IV</b>	

---

- Fluxo sanguíneo cerebral alterado

O fluxo cerebral encontra-se em íntima relação com a actividade neuronal e a modificação das fibras aferentes responsáveis pela libertação de neurotransmissores vasoactivos, na região perivascular, sobretudo na região ao nível das terminações do astrócito.



## **A importância da inflamação**

### **O papel dos mediadores da inflamação na modelação das manifestações da EH**

Apesar das teorias centradas na amónia serem as mais consensuais, na prática clínica não há consistência na relação entre a amoniémia e os sintomas de EH, pelo que tais hipóteses não se têm vindo a confirmar. A sépsis é um precipitante muito frequente de EH, corroborando a importância da inflamação como factor fisiopatológico relevante de EH. Tem-se assistido a uma evidência crescente do papel da inflamação como indutora de susceptibilidade cerebral aos efeitos da hiperamoniémia.

### **Citocinas, astrócitos e barreira hemato-encefálica**

Tal como já discutido, os astrócitos desempenham um papel de neuro-suporte. Secretam citocinas e factores neutróficos.

O astrócito é um dos principais componentes da BHE e do controlo da tonicidade cérebro-vascular. Logo, o edema astrocitário afectará a funcionalidade da BHE.

As células microgliais e astrócitos produzem citocinas em resposta à agressão ou à inflamação (Shawcross & Jalan, 2005). Uma das citocinas mais precocemente libertadas é o factor de necrose tumoral – alfa (TNF- $\alpha$ ), o qual se encontra envolvido na indução das interleucinas IL-1 e IL-6 (Fong, Moldawer, Hesse, Manogue, & Kenney, 1989). *In vitro* verificou-se que a integridade da BHE foi comprometida pela IL-1 $\beta$ , a qual é mediada pela via da ciclooxigenase através das células endoteliais (Shawcross & Jalan, 2005). Nas culturas de astrócitos, o IFN- $\gamma$  estimula a síntese de óxido nítrico induzido (NOSi) (Falsig, Latta, & Leist, 2004). O efeito do TNF- $\alpha$  compromete a funcionalidade da BHE através de alterações da permeabilidade das células endoteliais microvesiculares cerebrais (Didier, Romero, Creminon, Wijkhuisen, Grassi, & Mabondzo, 2003).

Existe uma evidência considerável de que o sistema imunitário periférico pode induzir sinalização a nível cerebral, de forma a ser desencadeada uma resposta cerebral à inflamação e infecção. Esta resposta implica a expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6, a nível periférico e cerebral. O referido pode acontecer pela entrada de citocinas através da BHE, por mecanismos de transporte por acumulação, da interacção das citocinas com estruturas circunventriculares (tais como o *organum vasculosum* da *lamina terminalis* e *área postrema*) e da activação dos neurónios aferentes do nervo vago. Sharshar, et al. (2003) demonstrou que, em doentes que morrem com choque séptico, se assiste a morte glial e neuronal por apoptose através de centros autónomos cerebrais. O referido pode alterar a neurotransmissão via glutamato e aumentar o número de receptores periféricos de BZDs, os quais podem alterar a homeostasia osmótica.

As citocinas podem também modelar a difusão de amónia, assistindo-se a um aumento da permeabilidade induzida pelo TNF- $\alpha$  e pela IL-6 e consequente aumento da difusão da amónia através das células endoteliais do SNC. Estas células apresentam receptores específicos para a IL-1 $\beta$  e para o TNF- $\alpha$ . Deste modo pode haver conversão de sinais que culmina na síntese intracerebral de óxido nítrico e prostanóides. As células perivasculares, de onde têm origem os macrófagos, serão provavelmente o alvo do efeito mediado pelas citocinas. (Shawcross & Jalan, 2005) (Schiltz & Shawchenko, 2003)

A estimulação de astrócitos em cultura com lipopolissacáridos, resulta numa sobre-activação de NOSi, que origina aumento da produção de óxido nítrico. Um fenómeno semelhante é observado com a amónia. A adição desta toxina às culturas de astrócitos origina espécies de oxigénio reactivas que têm subjacente a síntese de glutamina. O tratamento dos astrócitos com glutamina também aumenta a formação de radicais livres. A glutamina no astrócito é metabolizada pela glutaminase mitocondrial activada por fosfato, resultando na

libertação de elevados níveis de amónia, o que aumenta as espécies reactivas de oxigénio. O peroxinitrito resulta do superóxido e óxido nítrico e, quando na presença de dióxido de carbono, pode induzir modificação do tecido proteico e mediar alterações na BHE. O stress oxidativo e de substâncias nitrogenadas aumenta a permeabilidade da membrana mitocondrial interna para pequenos solutos, parecendo ocorrer um fenómeno semelhante a nível do astrócito. (Shawcross & Jalan, 2005) (Tan, Harrington, Purcell, & Hurst, 2004)

### **A inflamação na falência hepática aguda**

Estudos em doentes com FHA mostraram uma progressão rápida da EH naqueles que evidenciaram uma resposta inflamatória sistémica, sugerindo uma ligação entre a inflamação e a EH. Em doentes com FHA induzida pelo paracetamol, a infecção e/ou com resposta sistémica inflamatória revelaram-se importantes factores de progressão e agravamento da EH. (Rolando, Wade, Davalos, Wendon, & Philpott-Howard, 2000) (Vacquero, Chung, Cahill, & Blei, 2003) (Vacquero, et al., 2003)

Em estados avançados de EH em que existe aumento não controlado da PIC, assiste-se à produção cerebral de citocinas, tais como: TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$  e IL-6. (Jalan, Olde Damink, Hayes, Deutz, & Lee, 2004) (Jalan, Olde Danmink, Lee, Hayes, & Williams, 2003)

Um dos mecanismos subjacentes à degradação clínica são as alterações induzidas pela inflamação, sobretudo através das proteínas dependentes das espécies NOS. Estas levam a alterações do fluxo sanguíneo cerebral. (Shawcross & Jalan, 2005)

Por conseguinte, a aplicação destas hipóteses na instituição de terapêutica apresenta já evidências, sendo que a hipotermia moderada em doentes com hipertensão intracraniana e FHA, reduz o fluxo cerebral de TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$  e IL-6, diminuindo conseqüentemente o fluxo

sanguíneo cerebral (Jalan, Olde Damink, Deutz, Hayes, & Lee, 2004); da mesma forma, a remoção de áreas de necrose hepática reduzem as proteínas pro-inflamatórias, resultando igualmente na redução do fluxo cerebral e da pressão intracraniana.

Foi igualmente demonstrado que a utilização de antioxidantes se encontra associado a efeitos benéficos em modelos animais experimentais com HE e hiperamoniémia. (Shawcross & Jalan, 2005)

### **A inflamação na cirrose**

A presença de astrócitos Alzheimer tipo II com identificação de quantidades aumentadas do pigmento lipofuscina (que consiste em lípidos peroxidados compatíveis com lesão oxidativa por radicais livres) foi evidenciada num estudo *postmortem* de doentes com EH. Em modelos experimentais de EH, foi demonstrada uma actividade aumentada da NO-sintetase, e um aumento da produção de NO a nível cerebral foi também testemunhado em modelos animais com ratos perante a existência de *shunts* porto-cava após infusão de amónia.

Num estudo recente de Shawcross & Jalan (2005), foi evidenciado o papel da inflamação na modelação da gravidade da EH. Na cirrose, a EH mínima e a sua graduação mostrou-se independente do grau de disfunção hepática e da amoniémia, mas os marcadores de inflamação mostraram-se significativamente aumentados em doentes com EH mínima, por contraposição aos que não a apresentavam.

Foi igualmente demonstrada uma deterioração do estado de EH significativa (traduzida por *scores* neuropsicológicos) durante estados de inflamação, associados a hiperamoniémia, mas não após a resolução da inflamação, o que sugere que esta entidade é

um importante modulador dos efeitos cerebrais da amónia. (Shawcross, Davies, Williams, & Jalan, 2004)

## Infecções bacterianas e encefalopatia hepática: da prevalência às repercussões

As infecções bacterianas ocorrem em 32-34% dos doentes com cirrose hospitalizados, dos quais 45 % foram admitidos por hemorragia gastrointestinal (Tandon & Garcia-Tsao, 2008).

De acordo com um estudo retrospectivo desenvolvido por Strauss & Gomes de Sá Ribeiro (2003), assiste-se à seguinte distribuição de infecções em doentes cirróticos ao longo de 3 períodos de tempo:

**Table II.** Prevalence of bacterial infectious associated with HE in the three periods of study.

Infection	1984-89	1990-93	1994-98	Total
Present	76 (61.29%)	52 (46.85%)	42 (42.85%)	170
Absent	48 (38.71%)	59 (53.15%)	56 (57.14%)	163
Total	124	111	98	333

p = 0.0029

**Table III.** Prevalence of the different types of bacterial infection in three periods of study.

	SBP	UTI	SEP	RTI	DERM	Others	Total
1984-1989	34 44.74%	23 30.26%	4 5.26%	8 10.53%	4 5.26%	3 3.95%	76
1990-1993	13 25%	14 26.92%	11 21.15%	10 19.23%	4 7.69%	0 0.00%	52
1994-1998	16 38.10%	14 33.33%	4 9.52%	4 9.52%	2 4.76%	2 4.76%	42
Total	63 +++	51 ++	19	22 +	10	5	170

SBP – Spontaneous bacterial peritonitis  
 UTI – Urinary tract infection  
 SEP – Septicemia  
 RTI – Respiratory tract infection  
 DERM – Dermatological infection

p = 0.123

**Figura 8 - Prevalência dos diferentes tipos de infecção bacteriana num período de 14 anos (1984 – 1998) por 3 intervalos de tempo – retirado de (Strauss & Gomes de Sá Ribeiro, Bacterial infections associated with hepatic encephalopathy: prevalence and outcome, 2003)**

Destaca-se, portanto, a peritonite bacteriana espontânea (37%) e a infecção do tracto urinário (30%) como as infecções mais frequentes.

Verificou-se igualmente que a sobrevivência se encontrava diminuída nos casos de EH associados a infecção. Identificaram-se 46,5% de mortes no grupo de doentes com infecção presente (n=170) e 22,7% no grupo de doentes sem infecção, sendo que esta diferença se revelou estatisticamente significativa.

Demonstrou-se ainda que a septicémia (79%) e as infecções respiratórias (50%) estão associadas a pior prognóstico, por oposição às infecções urinárias (27%). (Strauss & Gomes de Sá Ribeiro, 2003)

### **A infecção na FHA e na Cirrose**

A infecção é um importante factor de mortalidade em doentes com hepatite fulminante. 44 a 80% dos doentes com falência hepática fulminante desenvolvem infecções bacterianas. A administração de antibiótico empiricamente deverá ser imediata.

As proteínas de fase aguda produzidas pelo fígado durante um estado de sépsis contribuem como factores pró-coagulantes e para um estado antifibrinolítico de extrema importância na disfunção multiorgânica e consequente sobrevivência.

Numa situação secundária a choque, a baixa perfusão pode conduzir a hepatite isquémica.

Em contexto de sépsis poderá ocorrer: icterícia colestática -predominantemente no grupo das crianças e em infecções por gram-negativos; hiperbilirrubinémia, sobretudo quando existe bacteriémia. A bilirrubinémia encontra-se desproporcionalmente elevada em

comparação aos níveis de fosfatase alcalina e AST. A hiperbilirrubinémia precede culturas de sangue positivas em 1/3 dos casos.

Coagulação intravascular acelerada e fibrinólise, com conseqüente trombocitopenia, ocorrem em 30% dos doentes com cirrose, como sinal de agravamento da doença. Concomitantemente, a diminuição da síntese de factores e inibição da coagulação resulta no prolongamento do tempo de protrombina. No doente cirrótico, o diagnóstico de coagulação vascular disseminada implica agravamento progressivo da trombocitopenia e dos tempos de coagulação relativamente ao valores-controlo e redução desproporcional de factor V ou factor VIII. (Marrero, Martinez, & Hyzy, 2003)

A cirrose constitui-se como um factor de risco independente para o desenvolvimento de sépsis. O desenvolvimento de SIRS em doentes com cirrose tem sido associado a uma entidade relativamente recente, com elevada mortalidade associada: a falência aguda sobreposta à crónica (*acute-on-chronic liver failure*), definida como uma deterioração hepática aguda (relativa a 2 semanas), traduzida por EH ou síndrome hepato-renal e bilirrubinémia superior a 5 mg/dl. A SIRS é maioritariamente desencadeada por infecções bacterianas.

As infecções bacterianas na cirrose são responsáveis por taxas elevadas de admissão hospitalar e de mortalidade (Tandon & Garcia-Tsao, 2008). Há, portanto, que ficar atento às suas diferentes manifestações, muitas vezes escassas e discretas, as quais justificam uma pesquisa activa, sobretudo de PBE e infecções do tracto urinário.

Sendo a EH um sinal major de gravidade da doença hepática e considerando que a infecção bacteriana se encontra associada em muitos destes casos, como factor predisponente



e de agravamento, importa entender até que ponto existe uma prevalência significativa e quais as suas repercussões.

As infecções bacterianas foram tidas como a principal causa de morte em doentes com cirrose e EH por Bustamente, Rimola, Ventura, & al (1999).

Sabe-se que a prevalência das infecções tem vindo a diminuir ao longo das últimas décadas nos doentes com cirrose e EH, mas é ainda bastante elevada. A gravidade da disfunção hepática no doente com cirrose leva a alterações nas defesas do hospedeiro, para as quais podem concorrer, de acordo com Strauss & Gomes de Sá Ribeiro (2003):

- Factores intrínsecos
  - diminuição da actividade dos macrófagos, neutrófilos e monócitos
  - diminuição da actividade fagocitária
  - alterações da imunidade humoral e celular
  - dismotilidade intestinal
  - crescimento intestinal bacteriano
- Factores extrínsecos
  - alcoolismo
  - malnutrição
  - hemorragia hastro-intestinal
  - integridade e permeabilidade da mucosa intestinal
  - procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos

Tandon & Garcia-Tsao (2008) consideram que a predisposição do doente cirrótico para a infecção assenta numa disfunção imunológica e na translocação bacteriana (passagem

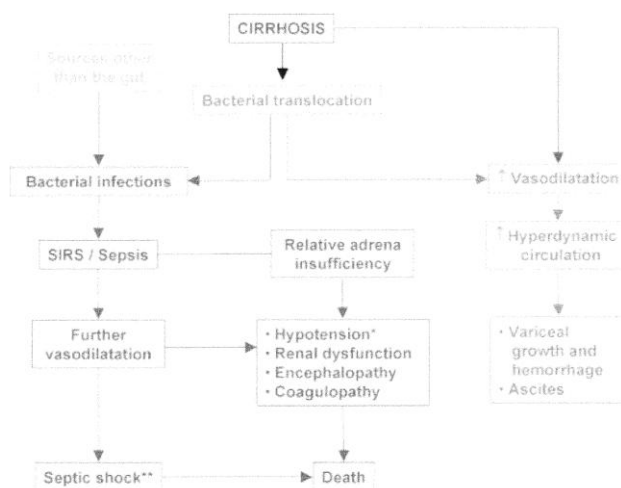
das bactérias através do intestino), facilitada por alterações da imunidade intestinal e pelo crescimento bacteriano.

A disfunção imune é multifactorial (como já referido), mas é atribuído especial relevo à diminuição da actividade fagocitária bactericida. O sistema retículo-endotelial (SER), principal sistema de defesa hematogénico contra a bacteriémia e infecção com actividade no tecido macrofágico hepático (células de Kupffer), também se encontra comprometido na disfunção hepática grave, propiciando bacteriémias e peritonites bacterianas espontâneas.

A própria translocação bacteriana, mesmo sem infecção, provoca alterações hemodinâmicas no status do indivíduo com disfunção hepática avançada. Considerando que a translocação bacteriana se refere à migração de bactérias e dos seus produtos (lipopolissacarídeos, endotoxinas) do lúmen intestinal para lugares extraintestinais, tais como os gânglios mesentéricos, é de fácil entendimento que a própria flora comensal, em situações de defesa imunológica local e sistémica diminuída, possa originar bacteriémias atendendo à circulação hiperdinâmica verificada nos doentes com cirrose. O referido leva a um estado pró-inflamatório (já descrito) através da activação de monócitos, linfócitos e citocinas. Consequentemente, novos marcadores têm vindo a ser alvo de estudo, no sentido de sinalizar o risco de infecção em doentes com cirrose, distinguindo-se a proteína plasmática de ligação ao lipopolissacarídeo (LBP – *serum lipopolysaccharide binding protein*) produzida pelo fígado em resposta a bacteriémias e endotoxémias. Outro marcador de translocação bacteriana é o DNA bacteriano detectável nos fluídos biológicos.

As infecções mais comuns na cirrose são as consideradas espontâneas (empiema bacteriano espontâneo, bacteriémia espontânea), por não se encontrar um foco óbvio de infecção. Surgem na sequência de um estado de imunodepressão e têm tradução clínica inespecífica, condicionando situações de encefalopatia hepática, insuficiência renal e instabilidade hemodinâmica como primeiros sinais.

Quando a infecção se instala, pode desenvolver-se uma resposta inflamatória sistémica (SIRS) e sépsis, precipitando encefalopatia, hipotensão, disfunção renal e coagulopatia, ou seja, falência multiorgânica e morte (Tandon & Garcia-Tsao, 2008), (Williams, 2006).



**Figura 9 – Mecanismos de desenvolvimento de infecções bacterianas, sépsis e falência multiorgânica na cirrose. Retirado de (Tandon & Garcia-Tsao, 2008)**

A insuficiência supra-renal é comum em doentes críticos com cirrose e sépsis severa. Associa-se a uma reserva funcional hepática diminuída, doença grave, com instabilidade hemodinâmica e elevada mortalidade (Tsai, et al., 2006).

### **A importância da terapêutica**

É manifesta a estreita correlação entre a EH e a presença de infecção em doentes com disfunção hepática grave. Deste modo, evidencia-se a importância de terapêutica específica dirigida à infecção como fundamental para contrariar o mau prognóstico dos casos de EH a ela associados. Numa análise de custos, verificou-se que a antibioterapia profiláctica em

grupos de doentes com elevado risco de PBE está associada a benefícios, importando inferir quanto à importância da profilaxia relativamente aos outros tipos de infecção.

A detecção de infecção deve ser precoce e introdução de antibioterapia adequada imediata para evitar o desenvolvimento de EH e redução da mortalidade. Por exemplo, em situações de PBE, uma redução de cerca de 15-20% na mortalidade é assegurada. Atendendo a que a insuficiência renal é o mais importante indicador de mortalidade na infecção bacteriana espontânea, devem evitar-se paracenteses volumosas, terapêuticas com diuréticos e fármacos nefrotóxicos na infecção aguda. A profilaxia através de descontaminação intestinal selectiva (habitualmente, norfloxacina oral) deve ser ponderada cautelosamente dado o risco de resistências. (Tan, Harrington, Purcell, & Hurst, 2004)

Em relação com o apresentado, Tan, Harrington, Purcell, & Hurst (2004) propõem o seguinte modelo de actuação terapêutica no doente cirrótico, no sentido de actuar atempadamente prevenindo e combatendo a infecção e consequentemente estados de risco encefalopático:

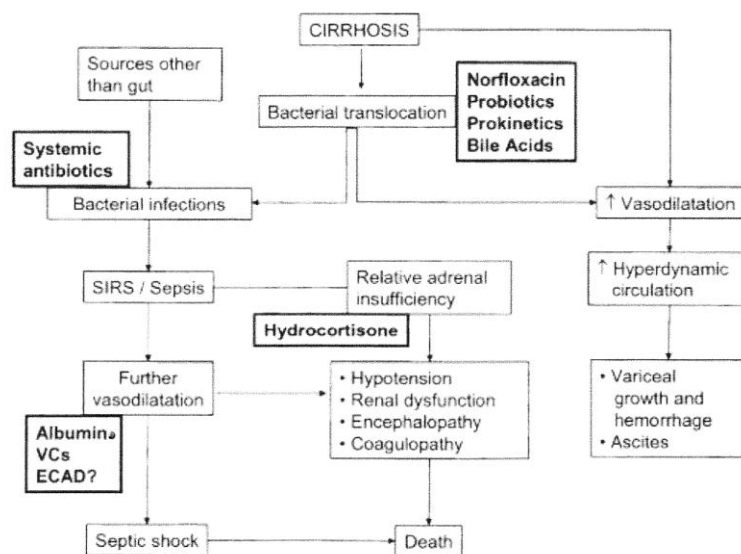


Figura 10 – Organigrama de actuação terapêutica no doente cirrótico. Retirado de (Tan, Harrington, Purcell, & Hurst, 2004)

A infecção como factor fisiopatológico de EH é uma evidência e a actuação precoce mandatória.

## Conclusões

“A etiologia da encefalopatia hepática não foi ainda completamente estabelecida” (Williams, 2006) – esta é a ideia mais consensual e comum encontrada nos artigos pesquisados. Tratando-se a encefalopatia hepática de um diagnóstico de exclusão, facilmente se entende que a complexidade que lhe é inerente é de difícil tradução a nível da fisiopatologia, clínica, meios de diagnóstico e, conseqüentemente, terapêutica.

A sua etiologia e fisiopatologia é claramente multifactorial, multiplicando-se os factores predisponentes para o seu desenvolvimento e agravamento: a sua abordagem deve ser multidisciplinar. Findo este trabalho, fica patente a importância da infecção como elemento condicionante de mau prognóstico, se não for atempadamente considerado e pesquisado, gerando hospitalizações, morbidade e mortalidade que não devem ser negligenciadas (Strauss & Costa, 1998), (Tandon & Garcia-Tsao, 2008), (Strauss & Gomes de Sá Ribeiro, 2003). A infecção é um factor precipitante comum de EH na disfunção hepática crónica, mas é igualmente determinante no impacto multiorgânico óbvio da FHA.

A amónia foi ao longo da história considerada detentora de um papel central na fisiopatologia da EH, mas múltiplas teorias deturpadas e erróneas foram defendidas, tendo sido determinante o conceito enaltecido por Marcel Nencki e Ivan Pavlov ainda em 1933, em cuja a importância do rim, fígado, intestino e músculos foi enunciada como relevante na homeostasia metabólica da amónia (Shawcross, Damink, Butterworth, & Jalan, 2005). Todavia, os mecanismos fisiopatológicos implicados são ainda controversos, surgindo na última década possibilidades maioritariamente teóricas que têm vindo a sustentar o papel da amónia não de forma isolada, mas como uma parcela que, associada a outros factores neurológicos e inflamatórios, assume cada vez mais consenso na explicação da EH.

Evidenciou-se assim que os mediadores de infecção e inflamação assumem papel altamente relevante, actuando sinergicamente com a amónia para o desenvolvimento e exacerbação da síndrome em causa (O' Beirne, Chouhan, & Hughes, 2006). A SIRS e infecção são cruciais no desencadeamento de uma resposta multiorgânica integrada, na FHA, com consequente progressão da EH, pressão intracraniana e morte. O mesmo fica patente para a disfunção hepática crónica, em que a hiperamoniémia e estado de pró-edema decorrente, levam a alterações nas células de microglia, na permeabilidade mitocondrial, nos receptores proteicos, nas substâncias e vias envolvidas na neurotransmissão, constituindo-se desta forma uma plataforma reactiva ao stress oxidativo e estado-pró-inflamatório em que se evidencia o papel altamente significativo do TNF -  $\alpha$ , IL - 6 e IL - 1 $\beta$ .

Foi exactamente desta complexidade e ambiguidade de conceitos e teorias que se gerou a dificuldade de realização desta revisão, somada a ensaios ainda recentes centrados em aspectos muito particulares da fisiopatologia, sobretudo na inflamação, estados de pró-inflamação, imunidade e sépsis (onde se incluem os *toll-like-receptor*(TLR)), que isoladamente são de difícil integração, mas integrados podem constituir o futuro da investigação.

Fica patente, a necessidade de identificação precoce das manifestações da encefalopatia, pelo que encefalopatia hepática mínima se trata de uma entidade cada vez mais prioritária em termos de estudo e diagnóstico, com necessidade de meios de complementares de diagnóstico mais específicos e sensíveis, que permitam a sua aplicação prática e sistemática, independentemente da estrutura sociocultural de cada doente. Todavia, o teste ideal não existe, o que não deverá constituir impedimento para a realização de testes neuropsicológicos ou da aplicação do algoritmo exposto por Córdoba & Mínguez (2008) e delineado na conferência de Viena, sempre que haja suspeição clínica (**Figura 2**). Uma

detecção atempada e precisa do grau de EH é de extrema utilidade na identificação precoce dos factores precipitantes, de forma a actuar rapidamente através da uma prevenção/profilaxia e tratamento precoces e dirigidos, interferindo assim na evolução da encefalopatia e prognóstico.

Sugere-se, por fim, que o papel dos antibióticos e bactericidas deve ser revisto, atendendo à infecção, como um dos factores major determinante da evolução natural da encefalopatia hepática. Os custos associados a meios complementares de diagnóstico, terapêuticas e internamentos prolongados por intercorrências, deverão servir também para sensibilizar para a necessidade de uma actuação precoce no rastreio da infecção, em casos suspeitos. A rifaximina é destacada como um dos antibióticos mais eficazes e com menos efeitos secundários, tendo sido provada a sua eficácia em doentes com EH grau 1-3 (Blei A. T., 2000), (Sundaram & Shaikh, 2009). Terapêutica modeladora da resposta inflamatória é também enunciada de forma ainda rudimentar, sendo proposta como enunciado de investigações e ensaios futuros. De acordo com o exposto, uma abordagem sistémica terapêutica da infecção e SIRS torna-se peremptória (Tan, Harrington, Purcell, & Hurst, 2004) (Benhaddouch, 2007) (Cazzaniga, Dionigi, Gobbo, Fioretti, Monti, & Salerno, 2009) (Tandon & Garcia-Tsao, 2008).

A investigação da encefalopatia hepática definindo a infecção e inflamação como factores fisiopatológicos, associados a um estado de hiperamoniémia, parece encontrar-se revigorada com a perspectiva concreta de existência de sinergismo. Fica a expectativa de uma mudança de atitude na prática clínica e um futuro de investigação prometedora.



## Referências Bibliográficas

1. Ahboucha, S., & Butterworth, R. F. (2008). The neurosteroid system: Implication in the pathophysiology. *Neurochemistry International* , 52, pp. 575–587.
2. Arias, J. L., Aller, M. A., Sanches-Patan, F., & Arias, J. (2006). The inflammatory bases of hepatic encephalopathy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* , 18, pp. 1297-1310.
3. Baraldi, M. A. (2009). Natural endogenous ligands for benzodiazepine receptors in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* , 28, pp. 81-93.
4. Barbaro, G., Di Lorenzo, G., Soldini, M., & al, e. (1998). Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IV in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, plabo controlled, cross-over study. *Hepatology* , 28, pp. 374-378.
5. Basile. (1991). The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacol Rev.* , 43, 27-71.
6. Bass, N., Ahmed, A., Johnson, L., & al, e. (2004). Rifaximin treatment is beneficial for mild hepatic encephalopathy. *Hepatology* , 40, p. 646 [abstract].
7. Benhaddouch, Z. A. (2207). Mortality and prognostic factors of the cirrhotic patients with hepatic encephalopathy admitted to medical intensive care unit. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* , 26, pp. 490-495.
8. Bjerring, P. E. (2009). The brain in acute liver failure. A tortuous path from hyperammonemia to cerebral edema. *Metab Brain Dis* , 24, pp. 5–14.
9. Blei, A. (2006). Hepatic encephalopathy. *Comprehensive clinical hepatology* , pp. 169-176.
10. Blei, A. T. (2000). Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy. *Baillière's Clinical Gastroenterology* , 14, pp. 959-974.
11. Blei, A. T. (2000). Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy. *Baellière's Clinical Gastroenterology* , 14 (6), 959-974.
12. Blei, A. T. (2004). Infection, inflammation and hepatic encephalopathy, synergism redefined. *Journal of Hepatology* , 40, pp. 327-330.
13. Blei, A. T., Córdoba, J., & Gastr, T. P. (2001). Practice Guidelines: Hepatic Encephalopathy. *The American Journal of Gastroenterology* , 96 (7), pp. 1968-1976.
14. Bosoi, C. &. (2009). Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis* , 24, pp. 95–102.
15. Boyer, & Haskal. (February de 2005). The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* , 1-15.

16. Bustamante, J., Rimola, A., Ventura, P. J., & al, e. (1999). Prognostic significance of hepatic encefalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* , 30, pp. 890-895.
17. Cauli, O. e. (2009). Glutamatergic and gabaergic neurotransmission and neuronal circuits in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* , 24, pp. 69-80.
18. Cazzaniga, M., Dionigi, E., Gobbo, G., Fioretti, A., Monti, V., & Salerno, F. (2009). The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *Journal of Hepatology* , 51, pp. 475-482.
19. Clemmesen, J., Larsen, F., Kondrup, J., & al, e. (1999). Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* , 29, pp. 648-653.
20. Córdoba, J. M., & Mínguez, B. M. (2008). Hepatic Encephalopathy. *Seminars in liver disease* , 28.
21. Danasi, B. M., Sigal, S. H., & Lieber, C. S. (1998). Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: the role of helicobacter pylori infection. *American journal of gastroenterology* , 93(5), 726-31.
22. Didier, N., Romero, I. A., Creminon, C., Wijkhuisen, A., Grassi, J., & Mabondzo, A. (2003). Secretion of interleukin-1 beta by astrocytes mediates endothelin-1 and tumour necrosis factor alpha effects on human brain microvascular endothelial cell permeability. *J: Neurochem* , 86, pp. 246-254.
23. F Wong, e. a. (2005). Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the international ascites club. *Gut* , 54, pp. 718-725.
24. Falsig, J., Latta, M., & Leist, M. (2004). Defined inflammatory states in astrocyte cultures: correlation with susceptibility towards CD95-driven apoptosis. *J. Neurochem.* , 88, pp. 181-193.
25. Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., Tarter, R., Weissenborn, K., & Blei, A. (2002). Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of working party at 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* , 35, 716-721.
26. Fong, Y., Moldawer, L., Hesse, D. G., Manogue, K. B., & Kenney, J. S. (1989). Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1 beta and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia. *J. Exp. Med.* , 170, pp. 1627-1633.
27. Garcia-Tsao, G. (2001). Bacterial translocation: cause or consequence of decompensation in cirrhosis? *Journal of Hepatology* , 34, pp. 150-155.
28. Gerber, T., & Shomerus, H. (2000). Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs* , 60 (6), pp. 1353-1370.
29. Gustot, T. D. (2009). Severe Sepsis in Cirrhosis. *Hepatology* , 50 (12), pp. 1-12.

30. Häussinger, D., & Schliess, F. (2008). Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* , 57, pp. 1156-1165.
31. Hazell, A., & Butterworth, R. (1999). Hepatic encephalopathy: an update of pathophysiologic mechanisms. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* , 222, 99-112.
32. Jalan, R., Olde Damink, S. W., Deutz, N. E., Hayes, P. C., & Lee, A. (2004). Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* , 127 (5), 1338-1346.
33. Jalan, R., Olde Damink, S. W., Hayes, P. C., Deutz, N. E., & Lee, A. (2004). Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflammation, ammonia and cerebral blood flow. *J. Hepatol.* , 41 (4), pp. 613-620.
34. Jalan, R., Olde Danmink, S., Lee, A., Hayes, P. C., & Williams, R. (2003). Brain production of inflammatory cytokines in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Hepatology* , 38, p. 548A.
35. Litvin, M. H., Seligman, B. G., Borges, F. K., & Martins, S. (2006). Factors precipitating hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Rev.HCPA & Fac. Med. Univ. Fed. Rio Gd. do Sul* , 26 (1), 33-37.
36. Liu Q, D. Z. (2004). Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* , 39, p. 1441 [abstract].
37. Malaguarnera M, G. F. (2007). Bifidobacterium longum with fructooligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* , p. 3259 [abstract].
38. Marrero, J., Martinez, F. J., & Hyzy, R. (2003). Advances in critical care hepatology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* , 168, pp. 1421-1426.
39. Mas, A. R. (2003). Challenges of designing hepatic encephalopathy treatment trials. *Journal of Hepatology* , 38, pp. 51-58.
40. Mas, A., Rodes, J., Sunyer, L., & al, e. (2003). Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol* , 38, pp. 51-58.
41. McCullough, A. J., & O'Connor, J. B. (1998). Alcoholic Liver Disease: Proposed Recommendations for the American College of Gastroenterology. *The American Journal of Gastroenterology* , 98 (11), 2022-2036.
42. Mullen, K. A. (2007). Therapeutic studies in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* , 22, pp. 407-423.
43. Nolte, W. W. (1998). Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* , 28, pp. 1215-1225.

44. Norenberg, M. R. (2009). Signaling factors in the mechanism. *Metab Brain Dis* , 24, pp. 103-117.
45. O' Beirne, J. P., Chouhan, M., & Hughes, R. D. (March de 2006). The role of infection and inflammation in the pathogenesis of hepatic encephalopathy and cerebral edema in acute liver failure. *Gastroenterology & Hepatology: Nature clinical practice* , 3 (3), pp. 118-119.
46. Odeh, M. (1994). Endotoxin and tumor necrosis factor-alfa in pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Clin Gastreterol* , 19 (2), pp. 146-153.
47. Riggio, O. M. (2005). Prevention the first episode of hepatic encephalopathy after TIPS: no easy task. *Journal of Hepatology* , 42 (5), pp. 674-679.
48. Rolando, N., & al, e. (1990). Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* , 11(1), pp. 49-53.
49. Rolando, N., Wade, J., Davalos, M., Wendon, J., & Philpott-Howard, J. (2000). The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* , 32, 734-739.
50. Romero-Gómez, M. J. (2009). Gut ammonia production and its modulation. *Metab Brain Dis* , 24, pp. 147-157.
51. Saab S, N. J. (2009). TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 3), pp. 1-29.
52. Sargent, S. (2007). Pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *British Journal of Nursing* , 16 (6), pp. 335-339.
53. Schiltz, J. C., & Shawchenko, P. E. (2003). Signaling the brain in systematic inflammation: the role of perivascular cells. *Front. Biosci.* , 8, pp. 1321-1329.
54. Schliess, F., Görg, B., & Häussinger, D. (2009). RNA oxidation and zinc in hepatic encephalopathy and hyperammonemia. *Metab Brain Dis* , 24, pp. 119-134.
55. Sen, S. W. (2002). The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* , 22, pp. 5-13.
56. Sharshar, T., Gray, F., Lorin de la Grindmaison, G., Hopkinson, N., Ross, E., Dorandeau, A., et al. (2003). Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet* , 363, pp. 1799-1805.
57. Shawcross, D., & Jalan, R. (2005). The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cellular and Molecular Life Sciences* , 62, pp. 2295-2304.
58. Shawcross, D., Damink, S., Butterworth, R., & Jalan, R. (September de 2005). Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same. *Metabolic brain disease* , 20 (3), pp. 169-179.

59. Shawcross, D., Davies, N., Williams, R., & Jalan, R. (2004). Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *Journal of Hepatology* , 40 (2), pp. 247-254.
60. Stewart, C. A., Malinchoc, M., Kim, W. R., & Kamath, P. (2007). Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver transplantation* , 13, pp. 1366-1371.
61. Strauss, E., & Aersa, J. P. (2004). Infecções bacterianas pioram o prognóstico da hepatite alcoólica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* , 37 (3).
62. Strauss, E., & Costa, M. (1998). The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* , 45, 900-04.
63. Strauss, E., & Gomes de Sá Ribeiro, M. d. (2003). Bacterial infections associated with hepatic encephalopathy: prevalence and outcome. *Annals of Hepatology* , 2(1), 41-45.
64. Sundaram, V., & Shaikh, O. S. (2009). Hepatic Encephalopathy: Pathophysiology and emerging therapies. *Med Clin North Am* , 93, pp. 819-836.
65. Tan, K. H., Harrington, S., Purcell, W. M., & Hurst, R. D. (2004). Peroxynitrite mediates nitric oxide-induced blood-brain barrier damage. *Neurochem. Res.* , 51(3), pp. 843-850.
66. Tandon, P., & Garcia-Tsao, G. (2008). Bacterial infections, sepsis and multiorgan failure in cirrhosis. *Seminars in liver disease* , 28 (1), pp. 26-42.
67. Torre, A. (Julio-Agosto de 2008). Conceptos actuales sobre la fisiopatología y diagnóstico de la encefalopatía hepática. *Revista de Investigación Clínica* , 60 (4), pp. 321-331.
68. Tsai, M.-H., Peng, Y.-S., Chen, Y.-C., Liu, N.-J., Ho, Y.-P., Fang, J.-T., et al. (April de 2006). Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* , 43 (4), pp. 673-681.
69. Vacquero, J. M., Chung, C., Cahill, M., & Blei, A. T. (2003). Fulminant Hepatic Failure. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Acute Liver Failure. *Seminars in Liver Disease.* , 23(3), 259-70.
70. Vacquero, J., Polson, J., Chung, C., Helenowski, I., Schiodt, F., Reish, J., et al. (2003). Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* , pp. 755-764.
71. Vaquero, J., Polson, J., Chung, C., Helenowski, I., Shiodt, F. V., Reisch, J., et al. (2003). Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* , 125, pp. 755-764.
72. Williams, R. (2006). Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* , 25 (Suppl.1), pp. 17-22.

## **Agradecimentos**

Ao Pedro e meus pais, pela compreensão e incentivo.

Ao Professor Rui M. Santos e Dr.ª Susana Calretas, pela dedicação e compreensão.

## Anexos

### 1. Teste de conexão numérica – definição, regras e modelo exemplificativo

#### UTILIZAÇÃO DO NUMBER CONNECTION TEST (NCT)

Este teste do estado mental foi concebido para ajudar a detectar a encefalopatia porto-sistémica e para servir como medida quantitativa e reproduzível do grau de encefalopatia nos doentes com um quadro clínico apropriado, tais como cirrose, hepatite crónica, derivação cirúrgica porto-sistémica e deficiência enzimática no ciclo da ureia.

Consegue-se um máximo de informações quando o teste se aplica ao doente adequado, cada vez que vai ao consultório ou hospital. A resolução do teste demora menos de 5 minutos e este pode ser entregue pela enfermeira imediatamente antes do doente ser visto pelo médico.

O tempo gasto na conclusão do teste pode ser registado na ficha do doente e utilizado para comparar o estado mental com o das avaliações anteriores e posteriores. Quando o resultado sai fora dos limites normais do teste, deverá pensar-se seriamente na possibilidade de uma encefalopatia porto-sistémica e estabelecer-se um tratamento apropriado.

Se o doente já está a ser tratado de uma encefalopatia porto-sistémica, a utilização repetida dos NCT servirá como um método simples, rápido e seguro para determinar a resposta ao tratamento.

O NCT pode também ser útil na avaliação do grau de encefalopatia nas perturbações não-hepáticas, tais como hipoxia, narcose por dióxido de carbono, uremia e intoxicação por barbitúricos, embora não existam ainda dados que estabeleçam esta utilização.



## INSTRUÇÕES PARA A UTILIZAÇÃO DO NUMBER CONNECTION TEST

Preencher o nome do doente, data e outras informações de interesse, na folha do teste.

Estado Mental	Asterixis
0 – Normal	Sem tremor hepático
1+ – Alteração trivial do comportamento, falta de atenção temporária	Tremor hepático raro
2+ – Alteração óbvia da personalidade, desorientação no tempo	Tremor hepático frequente
3+ – Sonolência, confusão avançada, semi-estupor	Tremor hepático contínuo
4+ – Semi-coma, coma	Incapaz de fazer o teste

Pedir a assinatura do doente (A ASSINATURA é um índice evidente do estado mental).

NOTA: Sempre que entregar o teste, empregar as palavras de instrução abaixo especificadas.

### NUMBER CONNECTION TEST

FAZER UMA DEMONSTRAÇÃO, EXEMPLIFICANDO numa mesa em frente do doente, e explicar:

«Trace uma linha do círculo 1 ao círculo 2 (demonstrar) e do círculo 2 ao 3 (demonstrar), do 3 ao 4 e assim por diante. Pode-se passar por outro círculo ou através de outra linha. Trace a linha tão rápido quanto possa. Pronto, comece!»

Após o doente ter completado o teste exemplificativo: «Bom! Agora vamos tentar um, com os números de 1 a 25. Faça-o tão rápido quanto possa, enquanto eu marco o tempo que demora.»

DAR, ENTÃO, O TESTE 1. MOSTRAR O COMEÇO DO TESTE E LIGAR O CRONÓMETRO. OBSERVAR O DOENTE ENQUANTO FAZ O TESTE. Se o doente se enganar, chamar-lhe a atenção imediatamente, ex. «Você saltou o 4 (Indicar). Deve seguir de 1 para 2, de 2 para 3, de 3 para o próximo número, etc. Continue a partir daqui.» (Indicar o último número feito correctamente. NÃO DEIXE DE MARCAR O TEMPO DURANTE AS CORRECÇÕES).

Quando o doente acabar, registar o tempo gasto em segundos (MARCAR O TEMPO DO TESTE 1). Se o doente não conseguir completar o teste dentro de 2 minutos, parar o teste nesse momento e registar o último número correctamente executado (ex. 120 seg, 12). Se o doente não conseguir de modo algum fazer o teste, registar «incapaz de o fazer».

Há quatro testes diferentes, I, II, III e IV. Possuindo o mesmo grau de dificuldade, o tempo necessário para completar cada teste é o mesmo. Testes posteriores deverão ser executados em sequência, de modo a eliminar o factor de aprendizagem.

### AVALIAÇÃO DO NCT

GRAU DE ENCEFALOPATIA	TEMPO EM SEGUNDOS
0 Nenhum	15-30
1+ Ligeiro	31-50
2+ Moderado	51-80
3+ Severo	81-120
4+ Coma	INCAPAZ DE FAZER O TESTE



**Connect-the-Numbers Test 1**

# Duphalac<sup>®</sup>



Patient family name, first name \_\_\_\_\_ Date of birth \_\_\_\_\_  
Date \_\_\_\_\_ Time of day \_\_\_\_\_ Initials of the tester \_\_\_\_\_  
Testing period (seconds) \_\_\_\_\_  
Signature of patient, first and family names \_\_\_\_\_

FINISH

START

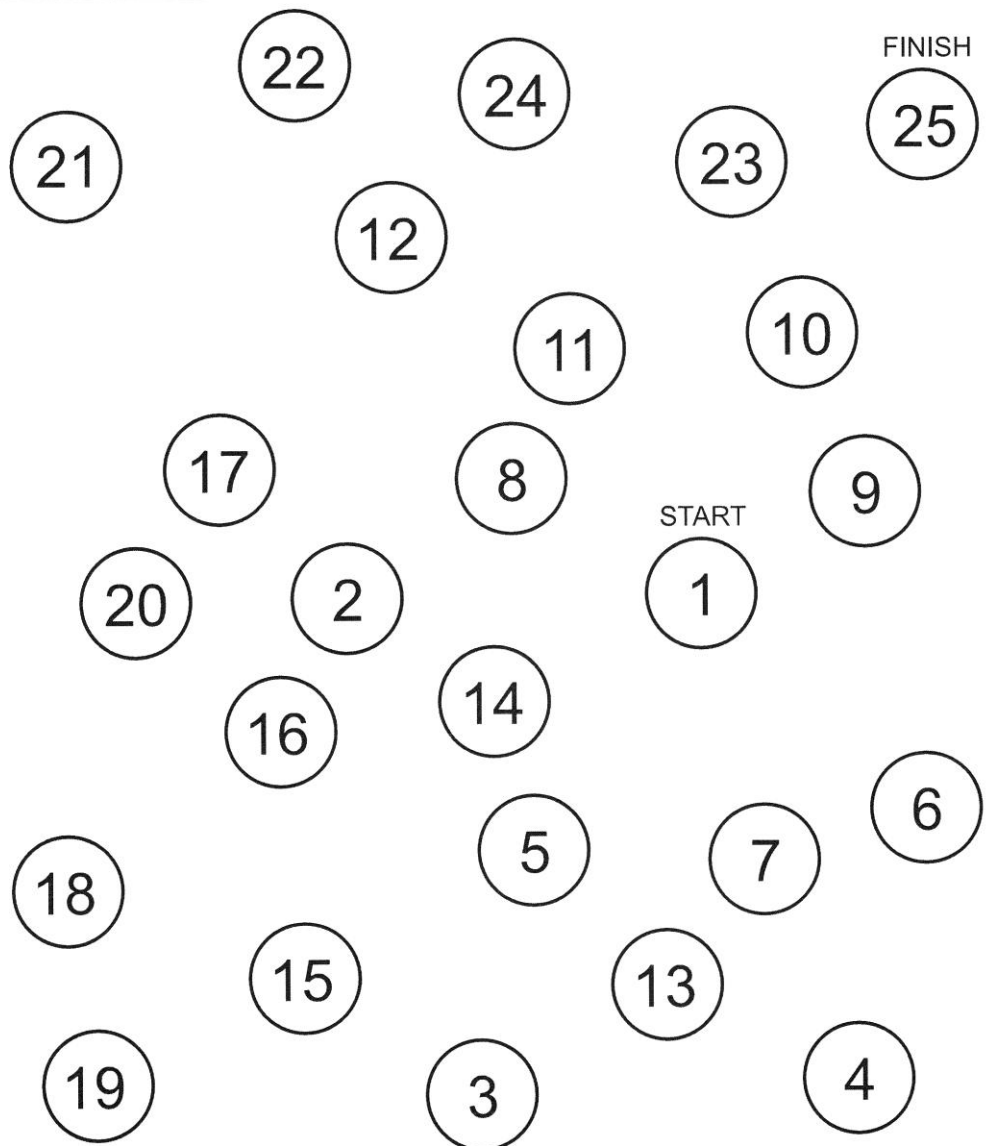
The puzzle consists of 25 numbered circles scattered across the page. The word 'FINISH' is written above circle 25, and the word 'START' is written above circle 1. The numbers are: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25.

**Connect-the-Numbers Test 2**

# Duphalac<sup>®</sup>




Patient family name, first name \_\_\_\_\_ Date of birth \_\_\_\_\_  
Date \_\_\_\_\_ Time of day \_\_\_\_\_ Initials of the tester \_\_\_\_\_  
Testing period (seconds) \_\_\_\_\_  
Signature of patient, first and family names \_\_\_\_\_



**Connect-the-Numbers Test 3**

# Duphalac<sup>®</sup>



Patient family name, first name \_\_\_\_\_ Date of birth \_\_\_\_\_  
Date \_\_\_\_\_ Time of day \_\_\_\_\_ Initials of the tester \_\_\_\_\_  
Testing period (seconds) \_\_\_\_\_  
Signature of patient, first and family names \_\_\_\_\_


19 20 21  
18 22  
15 16 17 24  
3 12 13 8  
5 14 11  
4 7 9 23  
6 10 25

START

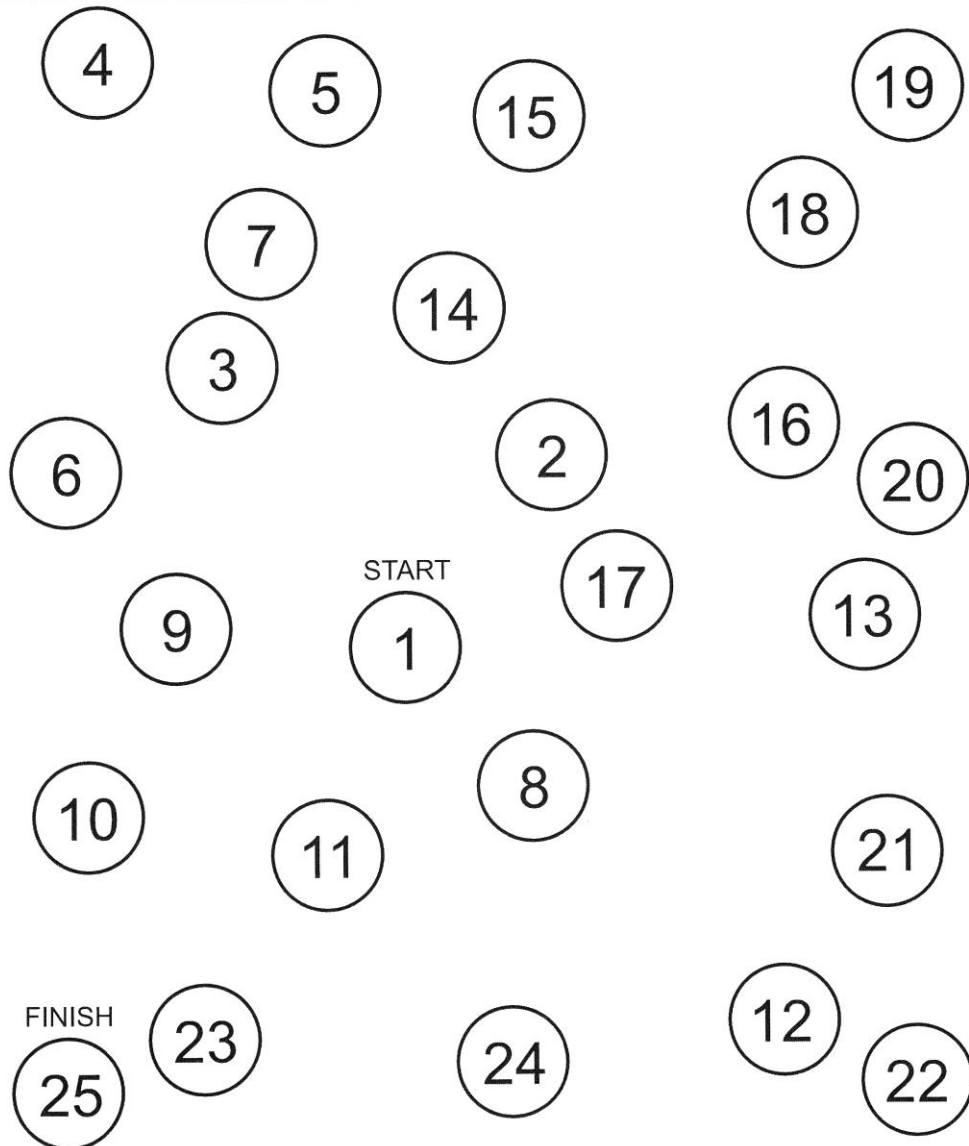
FINISH

**Connect-the-Numbers Test 4**

# Duphalac<sup>®</sup>



Patient family name, first name \_\_\_\_\_ Date of birth \_\_\_\_\_  
Date \_\_\_\_\_ Time of day \_\_\_\_\_ Initials of the tester \_\_\_\_\_  
Testing period (seconds) \_\_\_\_\_  
Signature of patient, first and family names \_\_\_\_\_



A grid of 25 numbered circles for a connect-the-dots puzzle. The numbers are arranged as follows:

- Row 1: 4, 5, 15, 19
- Row 2: 7, 14, 18
- Row 3: 3, 2, 16, 20
- Row 4: 6, 9, 1, 17, 13
- Row 5: 10, 8, 21
- Row 6: 11, 23, 12, 22
- Row 7: 25, 24

START is written above circle 1, and FINISH is written above circle 25.

2. Escala de estadiamento clínico da EH. Retirado de (Córdoba & Mínguez, 2008).

**Table 1 Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale (CHESS)**

Item	Score	
	0	1
1. Does the patient know which month he/she is in (i.e., January, February)?	Yes	No, or he/she does not talk
2. Does the patient know which day of the week he/she is in (i.e., Thursday, Friday, Sunday, etc.)?	Yes	No, or he/she does not talk
3. Can he/she count backward from 10 to 1 without making mistakes or stopping?	Yes	No, or he/she does not talk
4. If asked to do so, does he/she raise his/her arms?	Yes	No
5. Does he/she understand what you are saying to him/her? (based on the answers to questions 1 to 4)	Yes	No, or he/she does not talk
6. Is the patient awake and alert?	Yes	No, he/she is sleepy or fast asleep
7. Is the patient fast asleep, and is it difficult to wake him/her up?	No	Yes
8. Can he/she talk?	Yes	He/she does not talk
9. Can he/she talk correctly? In other words, can you understand everything he/she says, and he/she doesn't stammer?	Yes	No, he/she does not talk or does not talk correctly
Total score of the CHESS:		

The total score is the sum of the answers to the nine items. Minimal score = 0; maximal score = 9.