

Capítulo 13

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E MODALIDADES TERAPÊUTICAS

JOÃO PEDRO FERNANDES ALVES DA COSTA¹
IAGO HOLANDA ARRAIS¹
ANA TERESA MORAIS MARTINS¹
DAVI DE ABREU BARROS¹
MARIANA TEÓFILO BARROSO¹
MARIANA BARBOSA COSTA¹
PAULA NOGUEIRA AMORIM¹
MATHEUS SALES RIOS¹
BIANCA SANTOS DE CASTRO GADELHA¹
VITÓRIA TEIXEIRA DE SIQUEIRA¹
RAQUEL NUNES DE ALENCAR¹
CARLOS DIOGO MENDONÇA DA SILVA²

1. Discente - Medicina do Centro Universitário Christus.

2. Docente - Medicina do Centro Universitário Christus.

Palavras-chave: Encefalopatia hepática; Diagnóstico; Fisiopatologia.



10.59290/978-65-6029-105-8.13

INTRODUÇÃO

A encefalopatia hepática (EH) compreende um amplo espectro de distúrbios neurológicos ou neuropsiquiátricos atrelados à insuficiência hepática aguda ou crônica, manifestada também em pacientes submetidos à derivação portossistêmica na ausência de doença hepatocelular. Em pacientes com cirrose hepática, a EH pode estar associada a complicações da doença crônica, como ascite, sangramento varicoso e síndrome hepatorenal (ROSE *et al.*, 2020).

As manifestações clínicas de EH podem ser de natureza heterogênea, fator que compreende sintomatologia com desempenho cognitivo próximo do normal, até estados de confusão, estupor e coma. É válido ressaltar a demonstração de sintomas e sinais entre esses extremos, a exemplo de inversão do ciclo sono-vigília, comprometimento da memória, desatenção, tremores e mioclonia (ROSE *et al.*, 2020).

METODOLOGIA

O presente trabalho é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados EMBASE, MEDLINE e LILACS, através da utilização dos descritores “Hepatic Encephalopathy”, “Patient Care Management”, “Diagnosis”, “Pathophysiology” e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, com temática pertinente ao estudo, tendo sido selecionados 11 artigos para compor a revisão. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos originais, estudos de coorte, casos-controle, ensaios clínicos e metanálises com foco no tema. Como critérios de exclusão, foram retirados do presente estudo artigos duplicados, disponíveis

parcialmente ou indisponíveis para leitura ou estudos com pouca ou nenhuma informação relevante para este estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Os estudos epidemiológicos acerca da EH se expandiram após a publicação, no ano de 2014, do guia prático sobre a EH, de autoria da Associação Americana de Estudos de Doenças Hepáticas e da Associação Europeia de Estudos do Fígado, trazendo à comunidade de pesquisa médica novos eixos de classificação da EH, com destaque para a classificação pelo grau de manifestação da doença, abarcando os conceitos de encefalopatia hepática mínima, ou “subclínica”, e de encefalopatia hepática clinicamente manifesta, ou “aparente” (ROSE *et al.*, 2020).

As novas conceituações, no entanto, trouxeram desafios à coleta de dados acerca da incidência e prevalência da doença em seus graus de manifestação, em função dos estudos utilizarem diferentes estratégias de testagem e parâmetros, algumas de caráter psicométrico, sujeito a vieses decorrentes de fatores socioeconômicos, culturais e comportamentais (LOUISSAINT *et al.*, 2022).

Dado que as estimativas de prevalência e incidência da EH na população dependem de seus diversos contextos clínicos, reporta-se que a prevalência da EH aparente no momento do diagnóstico de cirrose varia de 10 a 14%, e em casos de cirrose descompensada varia de 16 a 21%. A prevalência da EH mínima, por sua natureza de manifestação discreta e por raramente ser explorada na clínica, pode chegar a níveis entre 20 a 80% dos acometidos por cirrose hepática da população total de indivíduos com cirrose hepática. Estima-se que 30 a 40% dos pacientes cirróticos apresentarão

algum grau mais elevado de EH (DANTAS-CORRÊA *et al.*, 2017).

Com o aumento do consumo de álcool no mundo nos últimos anos, espera-se proporcional aumento do número de pacientes com cirrose, que é o principal fator de risco para EH (ELSAID & RUSTGI, 2020).

Além disso, condições cirróticas causadas por fatores não alcoólicos, como esteatose hepática, também esperam aumento em números absolutos, colocando grande pressão sobre os aparatos de saúde pública para tratar de uma condição que tende a ser crônica e de alta probabilidade de recorrência (em torno de 40%), aumentando a morbidade da cirrose hepática (ROSE *et al.*, 2020).

Fatores de risco para desenvolvimento da forma aparente da EH incluem sarcopenia, acompanhada do envelhecimento da população, e aumento nos níveis de obesidade, também correlata ao aumento do número de diabéticos (LOUISSAINT *et al.*, 2022).

Fisiopatologia

Devido à complexidade da patogênese da EH, a fisiopatologia ainda não é adequadamente descrita e, por conseguinte, o mecanismo fisiopatológico da doença também não foi completamente esclarecido. Entretanto, acredita-se que ela depende de fatores isolados ou combinados entre si, assim como mais de um fator colabora com o desenvolvimento das mudanças do sistema nervoso central (SNC). O fígado é um órgão importante por realizar o *clearance* hepático de substâncias tóxicas produzidas no intestino quando há comprometimento hepático ou presença de *shunts* portosistêmicos que permitem que as toxinas cheguem na circulação sistêmica. Essas toxinas acabam por inibir a neurotransmissão, apresentando efeitos diversos (DANTAS-CORRÊA *et al.*, 2017).

Dentre uma dessas toxinas, há a amônia, produzida pelos enterócitos da glutamina e pelo catabolismo bacteriano do colón de fontes nitrogenadas, como as proteínas que ingerimos e a ureia expelida. A amônia precipita a EH e possui um importante papel pela sua relação com a autorregulação (DANTAS-CORRÊA *et al.*, 2017).

A amônia deve ser vista como uma neurotoxina por estimular alterações em astrócitos e causar neuroinflamação. A desintoxicação da amônia é regulada por duas principais enzimas na EH, as quais interferem diretamente em seu metabolismo: a glutamina sintetase, responsável por transformar amônia e glutamato em glutamina, gastando uma molécula de ATP no processo, e a glutaminase, que realiza a reação inversa, ou seja, transforma a glutamina em amônia e glutamato (GONZÁLEZ-REGUEIRO *et al.*, 2019).

O trato gastrointestinal armazena e produz essa toxina que entra pela veia porta. Outra fonte de produção de amônia pode ser pela ureia digerida pelo *Helicobacter pylori* no estômago, embora não esteja claro qual é o papel exercido pelo *H. pylori* na EH. Quando o fígado não possui problemas, quase toda a amônia converte-se em glutamina, impedindo sua entrada sistêmica. Entretanto, a glutamina é metabolizada nas mitocôndrias, produzindo glutamato e amônia e isso pode ocasionar uma interferência negativa na mitocôndria, posteriormente gerando uma disfunção dos astrócitos. O aumento de amônia no sangue na doença hepática em estágio avançado evidencia que a função hepática está prejudicada e a ocorrência de um desvio do sangue para o redor do fígado. Dito isso, o metabolismo da amônia fora do fígado é, também, um dos fatores para a ocorrência de doenças renais e de perda muscular. Essas apresentações comuns nos pacientes estão associadas à hepatopatia, o

que contribui para o surgimento de EH, já que os músculos são importantes para eliminação da amônia no sangue (GONZÁLEZ-REGUEIRO *et al.*, 2019).

Nesse contexto, é importante mencionar que pesquisas mais recentes revelaram que elevações dos níveis arteriais de amônia, fenômeno chamado de hiperamonemia arterial, são encontradas em 90% dos pacientes com EH. Além disso, as divergências de relações diretas entre a concentração sérica de amônia e a gravidade da EH nesses pacientes sugerem que, embora a amônia tenha um papel fundamental na patogênese da EH, pode não ser a única responsável pelas alterações neurocognitivas (GONZÁLEZ-REGUEIRO *et al.*, 2019).

As seguintes alterações também estão relacionadas com o aparecimento da EH: aumento do tônus das vias inibitórias gabaérgicas; deposição de magnésio nos gânglios da base; deficiência de zinco, que age como cofator no metabolismo da ureia e amônia e sua deficiência leva a aumento da amônia e falsos neurotransmissores; aumento da permeabilidade da membrana hematoencefálica a produtos tóxicos; serotonina, óxido nítrico, peptídeos opioides circulantes e radicais óxidos livres como outros agentes ligados à disfunção cerebral (DANTAS-CORRÊA *et al.*, 2017).

Quadro clínico

A EH é uma condição que se manifesta como uma série de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos em indivíduos cujo funcionamento hepático está comprometido. A patologia é caracterizada por neuroinflamação e morte de células neuronais e seus sintomas variam em intensidade. Nos estágios iniciais da doença, podem ocorrer alterações de comportamento e temperamento, disfunções no pensamento lógico e julgamento crítico, interrupções do sono, quadros ansiosos e depressivos, irritabilidade e

dificuldade de foco. À medida que a doença progride, o paciente pode apresentar halitose cetônica, conhecida como “hálito doce” ou “hálito com odor de mofo”, dificuldades analíticas, disgrafia, perda de pequenos movimentos das mãos, desorientação espacial e temporal, mudança de traços de personalidade e amnésia. Na encefalopatia hepática severa, há confusão, sono excessivo ou letargia, crises convulsivas, intensas alterações de personalidade, exaustão, frequente incapacidade de articular discursos coesos, “asterixis” ou “tremor *flapping*”, que são movimentos involuntários que se assemelham ao bater de asas, nas mãos e movimentos lentos. Além dos sintomas neurológicos, o paciente pode apresentar icterícia e distensão abdominal. Em casos graves, essa condição pode evoluir para o coma, estágio em que há o desaparecimento do “tremor *flapping*” e aumento do risco de mortalidade (SHARMA *et al.*, 2022).

Diagnóstico

O diagnóstico de EH é predominantemente clínico, envolvendo a avaliação de manifestações não específicas, como alteração de consciência, asterix, hálito hepático e sintomas neuropsiquiátricos. Antecedentes de cirrose e eventos precipitantes contribuem, mas o diagnóstico é, muitas vezes, de exclusão, considerando patologias como eventos vasculares cerebrais (CEVALLOS *et al.*, 2022).

A resposta ao tratamento é uma confirmação valiosa, enquanto déficits focais, alterações cranianas ou irritação meníngea requerem atenção. Fatores importantes no diferencial são deficiência de tiamina, hiponatremia, álcool, hipóxia, sepse e sangramento intracraniano. Pacientes cognitivamente preservados podem ter desempenho abaixo do esperado em testes neuropsicométricos devido a desequilíbrio metabólico, porém, devido à influência da escola-

ridade e confirmação em grupos heterogêneos, não são utilizados com frequência. Fatores predisponentes, como aumento da amônia, comprometimento da perfusão hepática e *shunt* portossistêmico também são considerados. A dosagem de amônia é controversa; sua normalidade não exclui encefalopatia hepática e elevações não são específicas. O desafio diagnóstico à beira do leito inclui uma ampla gama de diferenciais e a identificação dos fatores desencadeantes (WEISSENBORN, 2019).

Tratamento

O principal objetivo dos diversos tipos de tratamento da EH é aumentar a capacidade do corpo de eliminar a amônia do sangue e reduzir a sua produção para prevenir danos ao parênquima cerebral, que podem levar a anormalidades mentais permanentes. É indispensável controlar as consequências da doença, como o estresse oxidativo e a inflamação, bem como outras alterações cerebrais (FALLAHZADEH & RAHIMI, 2022).

Sabe-se que os fármacos de primeira linha para a EH são a lactulose e o lactiol, dissacarídeos não absorvíveis. Esses medicamentos são metabolizados por bactérias intestinais em ácidos orgânicos de cadeia curta, que reduzem o pH do cólon e inibem a proliferação de bactérias e a produção de amônia. Pela redução do pH, há também redução da absorção de amônia (FALLAHZADEH & RAHIMI, 2022). Esse fármaco também pode reduzir os principais efeitos colaterais relacionados à doença hepática, como insuficiência hepática, síndrome hepatorenal e hemorragia por varizes (SHARMA *et al.*, 2022).

Além disso, também podem ser utilizados antibióticos não absorvíveis, como a rifaximina (derivado da rifamicina), que possui propriedades anti-inflamatórias e exerce seus

efeitos alterando a composição e o metabolismo da microbiota intestinal, reduzindo, assim, o número de bactérias produtoras de amônia. Foi demonstrado que o tratamento de rifaximina associado à lactulose é mais eficaz do que quando esses medicamentos são utilizados de maneira isolada (SHARMA *et al.*, 2022).

Em pacientes hospitalizados pode ser utilizado o polietilenoglicol (PEG), um laxante, que, ao produzir um ambiente hiperosmolar, acaba por dificultar a capacidade de absorção da amônia (FALLAHZADEH & RAHIMI, 2022).

As terapias emergentes devem ser empregadas apenas como agentes alternativos/adicionais em pacientes com EH que não respondem às modalidades de tratamento convencionais. Para isso, podem ser utilizados a L-ornitina e o L-aspartato (LOLA), aminoácidos endógenos que atuam como substratos para o ciclo da ureia, contribuindo para a desintoxicação da amônia no organismo. Apesar de benéfico, nessas condições, devem ser utilizados de forma controlada (FALLAHZADEH & RAHIMI, 2022).

Quanto à posologia, preconiza-se que o tratamento inicial seja feito com a lactulose na dose de 30 ml. Já para o lactitol, recomenda-se que seja feito de 5-10 g diluído em água, via oral, ou, por sonda nasointestinal, a cada 6 horas. Caso não haja resposta num intervalo de até 2 dias, recomenda-se associar 400 mg de metronidazol ao tratamento inicial (lactulose ou lactitol) ou associar 550 mg de rifaximina a cada 12 horas. Em último caso, quando não houver resposta, pode-se considerar o LOLA, via intravenosa, 20 g/dia em 200 ml de soro glicosado, a 5%, com infusão máxima de 5 g/h ou oral (3 g a cada 12 horas). É importante reavaliar o diagnóstico, incluindo uma avaliação neurológica com exames de imagem e/ou

punção líquórica (DANTAS-CORRÊA *et al.*, 2017).

Além disso, como terapia complementar, podem ser prescritos probióticos com intuito de restaurar a flora intestinal, visto que substituem bactérias produtoras de urease por espécies não produtoras, reduzindo, assim, os níveis séricos de amônia (FALLAHZADEH & RAHIMI, 2022). Também é importante realizar a suplementação nutricional e a utilização de antioxidantes para prevenir a progressão da cirrose a carcinoma (SHARMA *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Decorrente da análise dos materiais previstos na revisão bibliográfica, constatou-se

que a encefalopatia hepática tem um amplo espectro de origem, envolvendo distúrbios neurológicos de causa hepática, além de uma derivação portossistêmica na ausência de doença hepatocelular. Esse fato, associado à fisiopatologia e complexidade pouco esclarecidas, torna esta uma patologia de difícil diagnóstico, que é realizado de maneira excludente a outros distúrbios que envolvem eventos vasculares cerebrais. Com isso, o profissional deve conhecer melhor a encefalopatia hepática e seus fatores de risco, além de seus diagnósticos diferenciais, para aplicar um tratamento adequado e impedir que a doença se alastre e leve ao óbito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CEVALLOS, P.V. *et al.* Current approaches to hepatic encephalopathy. *Annals of Hepatology*, v. 27, 2022. doi: 10.1016/j.aohep.2022.100757.
- DANTAS-CORRÊA, E.B. *et al.* Abordagem da encefalopatia hepática. In: BITTENCOURT, P.L. *et al.* Manual de cuidados intensivos em hepatologia. 2. ed. São Paulo: Manole, 2017.
- ELSAID, M.I. & RUSTGI, V.K. Epidemiology of hepatic encephalopathy. *Clinics in Liver Disease*, v. 24, p. 157, 2020. doi: 10.1016/j.cld.2020.01.001.
- FALLAHZADEH, M.A. & RAHIMI, R.S. Hepatic encephalopathy: current and emerging treatment modalities. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 20, S9, 2022. doi: 10.1016/j.cgh.2022.04.034.
- GONZÁLEZ-REGUEIRO, J.A. *et al.* Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. In: FISIOPATOLOGÍA y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. 2. ed. Cidade do México: Elsevier, 2019.
- LOUISSAINT, J. *et al.* Changing epidemiology of cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 20, 2022. doi: 10.1016/j.cgh.2022.04.036.
- ROSE, C.F. *et al.* Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of Hepatology*, v. 73, p. 1526, 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.013.
- SHARMA, K. *et al.* Hepatic encephalopathy and treatment modalities: a review article. *Cureus*, v. 14, e28016, 2022. doi: 10.7759/cureus.28016.
- WEISSENBORN, K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs*, v. 79, 2019. doi: 10.1007/s40265-018-1018-z.