

Encefalopatia Hepática – Atualização Terapêutica

Hepatic Encephalopathy – Therapeutic Update

Edna Strauss

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; São Paulo, SP, Brasil. E-mail: ednastrauss@gmail.com

A encefalopatia hepática (EH) é potencialmente reversível. Os principais fatores precipitantes são hemorragia digestiva e infecções bacterianas. O tratamento dos fatores precipitantes pode reverter o quadro. Antibióticos visam reduzir a absorção da amônia e aumentar sua eliminação. A lactulose, lactitol e outros dissacarídeos não degradáveis produzem acidificação dos colons, diminuindo produção e absorção de amônia. Sua eficácia vem sendo questionada em estudos bem conduzidos. Antagonistas benzodiazepínicos e solução enriquecida com aminoácidos ramificados são tentativas terapêuticas de eficácia pouco evidente. Novas alternativas terapêuticas visam melhorar a metabolização da amônia em nível hepático.

Palavras-chave: hepatopatia crônica, encefalopatia hepática, coma hepático, amonia, tratamento, cirrose.

Hepatic encephalopathy (HE) may totally revert. The main precipitating factors are digestive bleeding and bacterial infections. Antiniotics aims at reducing the absorption of ammonia and enhance its elimination. Lactulose, lactitol and other non-absorbable disaccharides produce colon acidification, lowering the production and absorption of ammonia. Benzodiazepine antagonists, as well as enriched branched-chain amino acid solutions are therapeutic possibilities with no proven efficacy. New therapeutic alternatives aim at improving liver metabolism of ammonia.

Key words: chronic liver disease, hepatic encephalopathy, hepatic coma, ammonia, treatment, cirrhosis.

A encefalopatia hepática (EH) é uma síndrome com sintomas neurológicos e mentais, se apresentado em diferentes graus de gravidade, sempre secundária à enfermidade hepática e frequentemente associada com hipertensão portal. Por ser um transtorno metabólico a EH é potencialmente reversível, desde que diagnosticada precocemente e corretamente tratada.

Atualmente aceita-se a classificação da Encefalopatia Hepática em 3 tipos, com sub-divisões no tipo C, o mais frequente. Tipo A: encefalopatia associada com Falência Hepática Aguda; Tipo B: encefalopatia associada com “Bypass” porto-sistêmico e Tipo C: Encefalopatia associada com Cirrose e Hipertensão Portal. A encefalopatia associada à Cirrose (tipo C) pode apresentar-se em diferentes formas clínicas: EH esporádica (precipitada, espontânea e recorrente); EH persistente: (leve, grave, tratamento-dependente) e EH Mínima. O termo

encefalopatia mínima compreende manifestações pré-clínicas, que exigem métodos especiais de diagnóstico, devendo substituir terminologia anteriormente utilizada como encefalopatia latente ou sub-clínica⁽³⁾.

A intoxicação cerebral com encefalopatia é resultante da não metabolização hepática de substâncias nitrogenadas procedentes geralmente dos intestinos. Isto pode ser devido tanto ao desvio do sangue portal, pela circulação colateral intra ou extra-hepática ou simplesmente pela ausência de capacidade metabólica causada por insuficiência hepatocelular. Embora ainda seja polêmica a fisiopatologia da encefalopatia hepática, a amônia é considerada o principal agente da intoxicação cerebral, cujas alterações metabólicas em nível cerebral levam ao aumento de volume dos astrocitos, único marcador morfológico da encefalopatia hepática. A amônia é produzida principalmente nos intestinos, mas também nos rins,

devendo ser metabolizada para ureia ou glutamina, no fígado ou ainda cérebro e músculos. Várias outras substâncias foram descritas e diferentes teorias têm sido aventadas para explicar as alterações metabólicas da encefalopatia hepática, mas aceita-se atualmente que a amônia em excesso, particularmente em nível cerebral, é a principal causadora da síndrome⁽³⁾.

O diagnóstico clínico de EH é relativamente fácil, porém subjetivo, dependente da experiência do observador para caracterizar as diferentes fases, desde o grau I com desorientação, passando para letargia, semi-estupor até o coma hepático. Dentre os principais fatores precipitantes da encefalopatia hepática estão a hemorragia digestiva e as infecções bacterianas, que se destacam como os mais graves. Detecção e adequada conduta terapêutica, variável segundo o fator precipitante, são de fundamental importância para a recuperação do paciente. Fatores precipitantes usuais em cirróticos podem ser a obstipação intestinal e a desidratação ou desequilíbrio hidro-eletrolítico causado pelo uso de diuréticos. A remoção desses fatores, em ambiente hospitalar, pode reverter o quadro de Encefalopatia, sem qualquer medicação específica⁽⁷⁾.

Terapêuticas Gerais e Específicas

As medidas gerais a serem tomadas em graus de I a 4 da encefalopatia vão desde cuidados com a dieta, restrição proteica, dando preferência a proteínas vegetais ou aminoácidos de cadeia ramificada e lavagem intestinal, concomitante ao diagnóstico e tratamento de eventuais fatores precipitantes. Nos casos de pré-coma ou coma os pacientes merecem cuidados intensivos em unidades especializadas, com atenção para a profilaxia das infecções, cuidados com vias aéreas e prevenção do edema cerebral.

Para o tratamento específico da encefalopatia hepática propriamente dita é interessante observar que houve, ao longo do tempo, abordagens dirigidas especificamente a determinados órgãos. A partir da metade do século passado surgiram medicamentos para impedir que o excesso de amônia e/ou substâncias nitrogenadas produzidas nos intestinos chegasse ao cérebro. A seguir, algumas condutas passaram a visar

o metabolismo cerebral propriamente dito e mais recentemente surgem condutas ou medicamentos dirigidos ao fígado.

Os objetivos dos medicamentos dirigidos aos intestinos são de reduzir o substrato amoniogênico intestinal, inibindo a produção de amônia e/ou reduzindo sua absorção e aumentando sua eliminação. O sulfato de neomicina e posteriormente outros antibióticos orais pouco absorvíveis passaram a ser utilizados na prática clínica, com a intenção de esterilizar os colons impedindo a formação de amônia e/ou produtos nitrogenados, tendo sido o tratamento padrão da HE por mais de 40 anos. Cápsulas com sulfato de neomicina (500mg) podem ser encontradas em farmácias de manipulação. A dose indicada é de 4 a 6 g/dia, ou seja 1g V.O. a cada 4 ou 6 horas, durante o episódio de encefalopatia. Assim que o paciente melhora a dose deve ser diminuída gradativamente, 2 gramas a cada dois dias até sua completa retirada.

Em casos crônicos, que necessitem de tratamentos prolongados não se indica o uso de neomicina devido efeitos colaterais importantes, como nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade. A associação de neomicina com lactulose não aumenta a eficácia do tratamento. A falta de sinergismo deve-se ao fato de a neomicina necessitar de pH alcalino (pH > 8) e a lactulose acidificar o colon para pH < 6. Existem apenas dois estudos na literatura comparando neomicina com placebo, não sendo encontradas diferenças significativas⁽⁷⁾. Mais recentemente, a rifaximina – antibiótico sintético relacionado à rifamicina – com baixa absorção sistêmica e ampla atividade anti-microbiana tem sido indicada por sua eficácia, superior ao uso de dissacarídeos, como o lactitol⁽⁵⁾.

Com a introdução da lactulose, nos anos 70, os dissacarídeos não degradáveis pelas enzimas digestivas como também o lactitol e a própria lactose em indivíduos lactase-deficientes, passaram a ser indicados no tratamento da encefalopatia hepática, tanto por via oral como em enemas. Promoviam acidificação dos colons - teoricamente com menor produção/absorção de amônia. A lactulose é um xarope de sabor adocicado, estando indicado utilizar 15ml duas a quatro vezes ao dia, verificando seu efeito sobre a função

intestinal. Deve-se aumentar ou diminuir a dose para alcançar a meta de duas evacuações ao dia. A lactulose pode dar efeitos colaterais como aversão ao sabor, anorexia, vômitos e dores abdominais ou ainda diarreia e ardência retal. Ela deve ser evitada em pacientes com diabetes mellitus. Em metanálise recente, do grupo Cochane, sobre a eficácia da lactulose, esta não ficou comprovada, por estudos bem controlados⁽¹⁾.

Entre as substâncias com ação no metabolismo cerebral, utilizada com sucesso em casos específicos, estão os antagonistas benzodiazepínicos, especificamente o flumazenil. Nas intoxicações medicamentosas por benzodiazepínicos ou em casos mais graves de encefalopatia grau IV, sua ação permite a recuperação da consciência em 30 a 50% dos casos, mas este efeito pode ser transitório. Se aceita que a ação de produtos endógenos, com características de atividade benzodiazepínica, é inibida pelo medicamento, justificando eventual efeito benéfico em pacientes que não ingeriram derivados benzodiazepínicos.

A falta de equilíbrio entre aminoácidos essenciais, com excesso dos aromáticos e carência daqueles de cadeia ramificada produz, em nível cerebral, a formação de falsos neurotransmissores. Este fato induziu, no final dos anos 70, a adoção de nova terapêutica para encefalopatia hepática com uma solução enriquecida com aminoácidos de cadeia ramificada. Os estudos randomizados comparativos não confirmaram sucesso terapêutico, embora em nosso trabalho a remissão completa da HE foi atingida mais rapidamente no grupo que recebeu aminoácidos de cadeia ramificada⁽⁶⁾. Atualmente, a suplementação da dieta com esse tipo de aminoácidos à longo prazo tem se mostrado eficaz em diminuir as complicações da cirrose e melhorar o estado nutricional⁽²⁾.

Na busca de novas alternativas terapêuticas, chegamos a substâncias que procuram melhorar a metabolização da amônia em nível hepático – quer pela suplementação de níveis baixos de zinco ou pela administração de 2 aminoácidos, a L-Ornitina e L – Aspartato (LOLA). Enquanto o primeiro aminoácido é substrato em nível de hepatocitos periportais na metabolização de amônia em ureia no ciclo de Krebs,

tanto L-Ornitina como L – Aspartato atuam ainda em hepatocitos perivenulares transformando amônia em glutamina⁽⁴⁾. Em alguns estudos clínicos controlados, além da diminuição dos níveis séricos de amônia, houve melhora significativa no grupo tratado em relação ao placebo. Aguardamos pesquisa nacional em andamento para confirmar eficácia deste novo medicamento.

Finalmente, o transplante hepático é certamente o tratamento definitivo não apenas para a encefalopatia, mas fundamentalmente para a doença de base, geralmente cirrose. Assim, todos os pacientes que se recuperam de encefalopatia hepática devem ser avaliados para entrar em lista de transplante hepático.

Referências Bibliográficas

1. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *Bmj* 2004; 328:1046.
2. Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr* 2006; 136:295S-8S.
3. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35:716-21.
4. Kircheis G, Wettstein M, Dahl S, Haussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002; 17:453-462.
5. Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. *Digestion* 2006; 73:86-93.
6. Strauss E, Santos WR, Silva EC, Lacet CM, Capacci MLL, Bernardini P. Treatment of hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial comparing a branched chain amino acid solution to oral neomycin. *Nutritional Support Services* 1986; 6:18-21.
7. Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, de Sa MF. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1992; 39:542-545.