

Abordagem terapêutica na encefalopatia hepática

Therapeutic approach in hepatic encephalopathy

Antônio de Pádua Lanna¹, Breno Cotta Coelho¹, Isabela Oliveira Cardoso Martins¹, Izabella Campos Oliveira¹, Juliana Soares Cunha¹, Larissa Volpini Barreto¹, Liliane Carvalho Jamil¹, Marco Túlio Cária Guimarães Pereira², Vinícius Corrêa da Silva Rocha¹

RESUMO

A encefalopatia hepática (EH) é complicação importante de hepatopatias crônicas e agudas. É caracterizada por alterações cognitivas e motoras variáveis que comumente comprometem a qualidade de vida do paciente. A sua patogênese ainda não está estabelecida, entretanto, associa-se provavelmente com a redução da depuração hepática de toxinas intestinais, especialmente a amônia, e a outros fatores contribuintes. A abordagem da EH se baseia no seu diagnóstico precoce e tratamento imediato dos fatores precipitantes. O tratamento farmacológico também pode alterar favoravelmente o seu curso, uma vez que se trata de distúrbio possivelmente reversível desde que suas causas sejam abordadas adequadamente. O objetivo desta revisão é a terapêutica da EH.

Palavras-chave: Encefalopatia Hepática/diagnóstico; Encefalopatia Hepática/terapia; Cirrose Hepática/diagnóstico; Cirrose Hepática/terapia; Hepatopatias; Lactulose.

ABSTRACT

Hepatic encephalopathy (HE) is an important complication of acute and chronic liver disease. It is characterized by cognitive and motor impairment in various severities, which frequently affects the patient's quality of life. Although the pathogenesis of HE is yet to be elucidated, reduced hepatic clearance of toxins produced in the intestines, especially ammonia, in addition to other contributing factors seem to be the main hypothesis. Management is based on early diagnosis and prompt treatment of the precipitant factors. Pharmacological treatment can also affect favorably the course of the disease, since it is possibly reversible given that the etiological mechanisms are properly approached. This review focuses on the treatment of patients with hepatic encephalopathy.

Key words: *Hepatic Encephalopathy/diagnosis; Hepatic Encephalopathy/therapy; Liver Cirrhosis/diagnosis; Liver Cirrhosis/therapy; Liver Diseases; Lactulose.*

INTRODUÇÃO

A encefalopatia hepática (EH) corresponde ao conjunto de manifestações neuropsiquiátricas associadas com hepatopatia aguda ou crônica. A sua reversibilidade não reduz a importância de sua imediata identificação e tratamento, que diminuem consideravelmente a sua potencial morbimortalidade.¹

O mecanismo fisiopatológico da encefalopatia hepática ainda não foi totalmente esclarecido. Estudos sugerem que o acúmulo de amônia resultante do comprometimento do clearance hepático está diretamente relacionado aos efeitos deletérios sobre a função cerebral. O sistema GABA e alterações nas concentrações de neuro-

¹ Acadêmicos do 10º período do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Acadêmico do 12º período do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.

Instituição:
Hospital das Clínicas da
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Isabela Oliveira Cardoso Martins
Email: isabelamartins88@yahoo.com.br

transmissores e de aminoácidos circulantes também parecem estar envolvidos na gênese da EH.^{1,2}

As manifestações clínicas variam de uma síndrome subclínica a complexas manifestações neuropsiquiátricas, tais como declínio cognitivo, confusão mental, redução das capacidades motoras finas, asterixis, neuropatia periférica, clônus, sinal de Babinsk, postura de descerebração ou decorticação, bradicinesia, sintomas extrapiramidais e coma.

A encefalopatia hepática é um diagnóstico de exclusão. O conhecimento da existência de doença hepática aguda ou crônica, a existência de um fator precipitante e a história progressiva de EH são elementos clínicos necessários para o diagnóstico.³ A ausência de resposta ao tratamento em 72 horas indica que outra causa deve ser pesquisada. A tomografia computadorizada do crânio, a exame do líquido e o eletroencefalograma são indicados nos pacientes com achados clínicos sugestivos de outras causas de déficit neurológico.⁴

Existem diversos outros testes para o diagnóstico de EH, chamados testes psicométricos, que quantificam o comprometimento nas fases iniciais e intermediárias da doença. Apesar de possuírem alta sensibilidade e serem capazes de detectar anormalidades neurológicas em pacientes com EH mínima, estes testes não são utilizados na prática clínica, pois são caros, exigem treinamento especializado e demandam tempo.

Uma vez realizado o diagnóstico de EH, é preciso graduar a severidade do quadro de acordo a Escala de Coma de Glasgow e com os critérios de West Haven, baseados nas alterações de consciência, da função intelectual e do comportamento³, bem como instituir o tratamento adequado.

TRATAMENTO

Vários tratamentos têm sido utilizados para EH, porém sua eficácia foi pouco estudada através de ensaios clínicos randomizados.⁵ A maioria dos pacientes mostra sinais de melhora clínica dos sintomas de EH dentro de 24-48h após o início do tratamento, sendo a redução do nível circulante de amônia o que geralmente provoca a resolução da EH.⁶

É importante reconhecer que a EH, aguda e crônica, é reversível e que a maioria dos pacientes possui, além da deterioração da função hepática, um fator precipitante associado. Os fatores mais comuns são hemorragia gastrointestinal, maior consumo de pro-

teínas, alcalose hipocalêmica, infecção, constipação, ou uso de sedativos e tranqüilizantes.³

- **lactulose (beta-galactosidofructose):** a lactulose é estabelecida como a terapia de primeira linha para o EH principalmente devido à vasta experiência clínica com seu uso.⁴ Atua através da redução do pH do cólon, favorecendo a conversão da amônia em forma inabsorvível (NH₄⁺). Além disso, aumenta a velocidade do trânsito gastrointestinal e o volume das fezes, provocando aumento da excreção de nitrogênio fecal em até quatro vezes. Maior incorporação de amônia por bactérias para a síntese de compostos nitrogenados; modificação da flora do cólon e redução da formação de ácidos graxos potencialmente tóxicos também estão implicados em seu efeito.³ A dose de lactulose deve ser titulada para alcançar 2-3 evacuações, com fezes amolecidas, por dia. O tratamento é geralmente bem tolerado, e a toxicidade principal é cólica abdominal, diarreia, flatulência, distensão abdominal e um gosto doce na boca (Dose: 45 a 90 g / dia, via oral).^{3,6}
- **enemas:** a limpeza do cólon é um método rápido e eficaz para retirar substratos do metabolismo da amônia.³ Enemas são comumente usados em pacientes incapazes de tomar laxantes por via oral de forma segura.^{4,5} Dissacarídeos não absorvíveis são preferencialmente utilizados, mas a limpeza do intestino também pode ser feita com solução isotônica de manitol.⁵ A eficácia da administração oral versus enema de lactulose não é clara, sua conveniência sugere que a primeira é preferencial.³
- **proteínas na dieta:** não há evidências clínicas satisfatórias que apoiem a restrição de proteínas em pacientes com encefalopatia hepática aguda, pois tal restrição pode contribuir para desnutrição e agravar o prognóstico.^{3,5} A Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral recomenda ingestão de, pelo menos, 1,2 g/ kg/ dia de proteínas, preferencialmente de origem vegetal, por pacientes com cirrose.⁶
- **antibióticos orais:** embora a neomicina tenha sido utilizada por muitos anos para tratar EH, não há estudos controlados que demonstrem sua eficácia em comparação com o tratamento apenas com lactulose.^{3,4,7} Ela está associada à ototoxicidade, nefrotoxicidade, má absorção intestinal e superinfecção estafilocócica, limitando uso a longo prazo.^{3,5,7}

Outros antibióticos, como metronidazol, vancomicina oral, e rifaximina, têm sido eficazes em ensaios clínicos limitados e são mais bem tolerados do que a neomicina. Metronidazol e vancomicina oral têm eficácia similar aos dissacarídeos não absorvíveis, mas foram um pouco melhor tolerados.³ Porém, o metronidazol está associado à neurotoxicidade grave em pacientes com cirrose devido à depuração prejudicada do medicamento no fígado, assim deve-se ter muito cuidado na administração até mesmo em baixas doses.^{4,7,8} A rifaximina foi mais eficaz que o placebo na prevenção de episódios recorrentes de encefalopatia hepática durante seis meses de acompanhamento e também houve melhora da qualidade de vida. Tem sido bem tolerada, segura e eficaz na utilização de curto e longo prazo em EH.^{3,4}

Infecção por *Helicobacter pylori* foi proposta como um mecanismo responsável pela encefalopatia, mas estudos mostraram que a erradicação deste não traria benefícios terapêuticos.⁵

O uso combinado de dissacarídeos não absorvíveis e antibióticos em pacientes refratários a qualquer agente isolado depende da capacidade de metabolização da lactulose pela nova flora intestinal modificada pelo antibiótico. Os poucos dados disponíveis sugerem que a combinação de lactulose e neomicina foi mais eficaz do que qualquer agente sozinho. Estudos comparando rifaximina e lactulose têm demonstrado que a combinação é, pelo menos, semelhante, e em alguns casos superior.⁴ Assim, os antibióticos podem ser usados, lembrando-se que podem causar alterações na flora intestinal, e alguns são substancialmente mais caros do que a lactulose, sendo, portanto, mais adequados para pacientes que não toleram ou são resistentes aos dissacarídeos.

- **modificação da flora do cólon (probióticos e prebióticos):** a terapia favorece a redução dos níveis de amônia no sangue. Alguns trabalhos mostram benefício comparável à lactulose, mas mais estudos são necessários.³
- **acarbose:** inibe a alfa glicosidase e reduz a flora proteolítica intestinal. Estudos demonstram redução significativa nos níveis de amônia no sangue e melhora da encefalopatia grau 1-2 em pacientes cirróticos com diabetes mellitus.³
- **L- ornitina- L- aspartato:** aumentam o metabolismo da amônia em glutamina.³ Estudos controlados têm sugerido um benefício de seu uso em pacientes oligossintomáticos com encefalopatia hepática leve e/ou crônica. Não houve efeito em

pacientes com EH subclínica, aguda ou em casos graves³ (dose: 6 g, 3 vezes ao dia, via oral).⁶

- **benzoato de sódio:** reage com a glicina para formar hipurato. Estudo demonstrou que sua eficácia é semelhante ao uso de lactulose para encefalopatia hepática aguda, com custo 30 vezes menor. No entanto, não foi controlado com placebo. Além disso, a ampla experiência com lactulose ainda a mantém como primeira linha de tratamento. (5 g, 2 vezes ao dia, via oral).^{3,6}
- **suplementos orais com aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA):** diminuem a proporção de aminoácidos aromáticos (AAA), que estão associados à alteração da excitabilidade neuronal, para BCAA. Estudos não mostraram benefício da suplementação de BCAA em pacientes tolerantes à dieta protéica, podendo estar indicada a suplementação para pacientes com intolerância protéica importante³. Metanálise recente mostrou que pacientes cirróticos que recebem BCAAs são mais propensos à recuperação da encefalopatia hepática do que os que não recebem. No entanto, seu uso pode ser limitado pela baixa disponibilidade e alto custo.⁶
- **flumazenil:** a hiperatividade do sistema ácido gama-aminobutírico (GABA) pode ser um dos mecanismos contribuintes para a instalação da EH⁹. Uma possível explicação para esta hiperatividade é o aumento da concentração de benzodiazepínicos endógenos em pacientes com comprometimento da função hepática.² Por isso, o uso de antagonistas competitivos dos receptores de benzodiazepínicos, por exemplo, o Flumazenil, é contemplado no tratamento da encefalopatia hepática. Uma meta-análise com 12 estudos mostrou que o medicamento possui benefício clínico significativo quando comparado ao grupo placebo, porém, foram observados apenas efeitos transitórios e restritos a pacientes com prognóstico favorável. Além disso, não há evidência significativa de que o Flumazenil influencia a recuperação ou a sobrevida dos pacientes com encefalopatia hepática.³
- **zinco:** este elemento funciona como co-fator das enzimas do ciclo da uréia no fígado além de estar envolvido na neurotransmissão de determinados tipos de neurônios glutamatérgicos e frequentemente está reduzido em pacientes com cirrose.² Porém, não há estudos com resultados consistentes que comprovem o benefício terapêutico desta intervenção em pacientes com encefalopatia hepática.³

CONCLUSÃO

A encefalopatia hepática é uma complicação severa da doença hepática crônica ou aguda que afeta drasticamente a qualidade de vida e a sobrevivência do doente. O atual manejo terapêutico exige a rápida identificação das causas precipitantes e a escolha do arsenal medicamentoso de acordo com as peculiaridades de cada paciente. A lactulose se mantém como droga de primeira escolha para a maioria dos pacientes com EH episódica ou persistente. Os antibióticos inabsorvíveis, associados ou não aos dissacarídeos, tem se tornado o tratamento padrão para pacientes com EH recorrente ou refratária, após a remoção dos fatores precipitantes, quando existentes. O uso de benzoato de sódio tem um papel importante no tratamento daqueles pacientes intolerantes à lactulose e aos antibióticos ou ainda daqueles que não apresentam boa resposta a estas drogas. A suplementação oral com zinco e L-carnitina parece apresentar benefícios, sobretudo quando há deficiência dessas moléculas. Outros compostos interessantes, tais como a acarbose e rivastigmina, exigem estudos mais elucidativos antes de serem incorporadas ao plano de tratamento. Entretanto, não raras vezes, a severidade do quadro e o mau prognóstico exigem a consideração de transplante hepático como única alternativa terapêutica para a EH.

REFERÊNCIAS

1. Ferenci P, Runyon BA, Bonis PAL. Clinical manifestations and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Up to Date*. March, 2011.
2. Martins HS, Brandão Neto RA, Scalabrini Neto A, Velasco IT. *Emergências Clínicas: abordagem prática*. 6ª ed. Barueri, SP: Manole; 2011.
3. Ferenci P, Runyon BA, Bonis PAL. Treatment of hepatic encephalopathy. *Up to Date*. June, 2011.
4. Cash WJ, Mcconville P, Mcdermott E, *et al*. Current concepts in the assessment and treatment of Hepatic Encephalopathy. *Quart J Med*. 2010; 103:9-16.
5. Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001 July; 96(7):1969-76.
6. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Sep; 7:515-25.
7. Wakim-Fleming J. Hepatic encephalopathy: Suspect it early in patients with cirrhosis. *Clev Clin J Med*. 2011 Sep; 78(9):597-605.
8. Cheong HC, Jeong TG, Cho YB, *et al*. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol*. 2011; 17:157-60.
9. Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16:361-72.
10. Sibae MRA, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic Encephalopathy. *Therap Clin Risk Manag*. 2009; 5: 617-26.