

AVALIAÇÃO DOS FATORES PRECIPITANTES DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM CIRROSE

FACTORS PRECIPITATING HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS

Márcia Hofmeister Litvin¹, Beatriz Graeff Santos Seligman², Flavia Kessler Borges³, Shanna Martins⁴

RESUMO

Objetivo: A maioria dos episódios de Encefalopatia Hepática (EH) em pacientes com doença hepática crônica possui algum evento clínico precipitante reconhecido. A proposta deste estudo foi determinar as manifestações clínicas e os fatores desencadeantes de EH em pacientes com cirrose.

Métodos: Cirróticos admitidos na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por episódio de EH (n=20) foram avaliados quanto à presença de fatores precipitantes tais como infecção (incluindo peritonite bacteriana), hemorragia gastrointestinal, constipação, dieta rica em proteína, azotemia, hipocalemia, uso de drogas psicoativas, desidratação, desenvolvimento de hepatoma e outros. Todos os pacientes foram acompanhados até alta hospitalar ou óbito.

Resultados: Todos os pacientes tiveram pelo menos um fator desencadeante de EH. O principal fator contribuinte para o desenvolvimento de EH foi infecção (60%), como infecção urinária (35%), infecção respiratória (20%) e Peritonite Bacteriana Espontânea (15%).

Conclusão: A medida terapêutica mais importante na EH é identificar os fatores precipitantes e corrigi-los prontamente. O estudo mostra que estes eventos são muito comuns e o diagnóstico precoce de infecção é importante nestes casos.

Unitermos: Encefalopatia Hepática ; Cirrose

ABSTRACT

Aim: Most episodes of Hepatic Encephalopathy (HE) in patients with chronic liver disease are due to a clinically apparent precipitating event. The purpose of the present study was to determine the clinical manifestations and the factors precipitating HE in patients with cirrhosis.

Methods: Cirrhotics admitted to the hospital emergency of an episode of encephalopathy (n=20) were evaluated for the presence of precipitating factors such as infection (including bacterial peritonitis), gastrointestinal hemorrhage, constipation, excess dietary protein, azotemia, hypokalemia, use of psychoactive drugs, dehydration, development of hepatoma and others. All patients were followed until hospital discharge or death.

Results: All patients had at least one factor precipitating HE. The chief factor contributing to HE was infection (60%), such as urinary infection (35%), respiratory infection (20%) and Spontaneous Bacterial Peritonitis (15%).

Conclusions: The most important therapy approach of HE is to identify the precipitating factors and to correct them vigorously. The data show that these events are very common and the early diagnosis of infection is important in these cases.

Key words: Hepatic Encephalopathy ; Cirrhosis

¹ Márcia Hofmeister Litvin- Médica Residente da Medicina Interna do HCPA

² Beatriz Seligman- Chefe do Serviço de Medicina Interna do HCPA

³ Flavia Kessler Borges- Contratada do Serviço de Medicina Interna do HCPA

⁴ Shanna Martins- Estudante de Medicina da UFRGS

Correspondência: Rua Coronel Bordini 1372 apto 601, Cep: 90440-003, Porto Alegre, Brasil – Telefone- (051) 3331-89-87
– E-mail- marcialitvin@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A Encefalopatia Hepática (EH) é uma síndrome neuropsiquiátrica complexa que ocorre como uma complicação da doença hepática crônica. As manifestações clínicas variam desde alterações detectáveis somente em testes psicométricos até o desenvolvimento de danos potencialmente fatais, como um estado de coma. A EH pode estar presente em 50% a 70% de todos os pacientes com cirrose, sendo a maioria das manifestações reversíveis com o tratamento médico (1).

Em pacientes com EH, o fígado com cirrose é incapaz de remover substâncias neurotóxicas do sangue, como a amônia e o manganês (2). O resultado é o acúmulo destas moléculas no cérebro, causando uma variedade de efeitos que interferem com a atividade neurotransmissora normal do SNC. Além disso, diversos pacientes com cirrose desenvolvem um *shunt* portossistêmico, no qual o sangue é desviado para a circulação sistêmica sem ter passado através do fígado. Também baixas concentrações de Zinco têm sido relatadas em pacientes com cirrose, particularmente em aqueles com EH (5). Outros mecanismos têm sido propostos, incluindo a produção de falsos neurotransmissores, alteração do metabolismo cerebral, distúrbios nas atividades enzimáticas, entre outros.

Geralmente a maioria dos episódios de EH em pacientes com doença hepática crônica tem algum fator precipitante reconhecido, como hemorragia gastrointestinal, uremia, hipocalemia, uso de medicações psicoativas, constipação, entre outros (4). A tabela 1 mostra alguns dos principais fatores precipitantes

de encefalopatia hepática, assim como seus possíveis mecanismos de ação (1).

A EH pode estar presente em um grande número de pacientes com doença hepática crônica, principalmente naqueles com cirrose avançada, tendo a classificação de Child reconhecido a sua significância prognóstica. As alterações neuropsiquiátricas interferem na qualidade de vida do paciente, podendo este sofrer de distúrbios do sono, alteração de personalidade, distúrbio de atenção, depressão, ansiedade, incoordenação motora, além de síndromes debilitantes irreversíveis como demência, paraparesia espástica, degeneração cerebelar e desordens extrapiramidais. A taxa de mortalidade pode chegar a 30% em pacientes com doença hepática terminal e EH (10). Por esta razão, o reconhecimento e o rigoroso tratamento dos fatores precipitantes são algumas das medidas mais importantes (8).

O presente estudo visa detectar as possíveis causas que precipitem ou agravem a EH em pacientes que internam na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, para que estas sejam avaliadas quanto à frequência e importância no desenvolvimento da encefalopatia em nosso meio. Será avaliada, também, a associação destes fatores com a morbi-mortalidade dos pacientes.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo piloto, prospectivo, não randomizado, aberto, que avaliou 20 pacientes cirróticos em EH que internaram na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 12 semanas. Estes pacientes foram avaliados

Tabela 1. Fatores Precipitantes da Encefalopatia Hepática (EH) e Respective Mekanismos de Ação

Fator precipitante	Mecanismo de ação
Sangramento do Tracto Intestinal	
Dieta Rica em Proteína	
Azotemia	Aumento da produção de amônia.
Constipação	
Hipocalemia	
Infecção	
Shunt Portossistêmico	
Piora Progressiva do Dano Hepático	Redução do metabolismo hepático de toxinas.
Desenvolvimento de Hepatoma	
Alcalose metabólica	Aumento da difusão de amônia através da barreira hematoencefálica.

quanto à presença de fatores precipitantes de Encefalopatia Hepática através da anamnese, exame físico e coleta de exames laboratoriais e de imagem. Os pacientes que se adequaram aos critérios de inclusão foram acompanhados até receberem alta hospitalar ou óbito. Os critérios de inclusão foram: pacientes com cirrose, independente da causa, comprovada com biópsia hepática e/ou ecografia abdominal e parâmetros clínicos compatíveis; pacientes com sinais de Encefalopatia Hepática: distúrbio de comportamento/confusão/estupor/coma; sinais neurológicos compatíveis como asterixes, rigidez, hiperreflexia, sinal de Babinsky. Os critérios de exclusão foram pacientes com história de uso ativo de álcool e pacientes com sinais neurológicos focais ao exame físico.

As seguintes variáveis foram registradas (tabela 2): sexo, idade, grau da cirrose (escore de Child), grau da

encefalopatia (classificação baseada nos critérios de West-Haven) (4): Grau I- confusão discreta, apatia, agitação, ansiedade, euforia, inquietação e distúrbios do sono; Grau II- sonolência, letargia, desorientação, comportamento inadequado; Grau III- estupor, porém com resposta a comandos, confusão acentuada, fala incompreensível; Grau IV- coma; presença de co-morbidades, tabagismo, tempo de internação e óbito. Os fatores predisponentes avaliados foram história de constipação, dieta rica em proteínas, uso de sedativos e uso de álcool, presença de sangramento digestivo, exames laboratoriais e de imagem que são descritos na tabela 3.

A análise estatística dos dados deste estudo foi feita em SPSS 12.0. Foi usado Teste Exato de Fisher para variáveis qualitativas. As variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis ou teste t de student para amostras independente, conforme padrão de distribuição dos dados. Foi feita regressão logística para determinar os preditores independentes de óbito intra-hospitalar. Valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Tabela 2. Dados Demográficos e Comorbidades na admissão

Idade (média \pm DP)	55,7 \pm 10
Sexo masculino % (n)	75 (15)
Diagnóstico por Eco % (n)	95 (19)
Encefalopatia % (n)	
I	35 (7)
II	25 (5)
III	30 (6)
IV	10 (2)
Child Plugh % (n)	
A	5 (1)
B	70 (14)
C	25 (5)
ICC % (n)	10 (2)
CI % (n)	15 (3)
AVC p % (n)	5 (1)
HAS % (n)	40 (8)
DM % (n)	30 (6)
HCV % (n)	70 (14)
HBV % (n)	10 (2)
Alcoolismo prévio % (n)	70 (14)
Alcoolismo ativo % (n)	0 (0)
Tabagismo ativo % (n)	50 (10)

% (n): % (número de pacientes); ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; CI: Cardiopatia Isquêmica; AVCp: Acidente Vascular Cerebral prévio; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabete melito.

RESULTADOS

O estudo obteve como amostra 20 pacientes, nos quais todos tiveram pelo menos um fator de risco para o desencadeamento da EH. A tabela 4 mostra os fatores predisponentes encontrados nos pacientes e sua frequência.

Com relação às variáveis presentes no estudo, os pacientes apresentaram uma média de idade de 55,7 anos, sendo o sexo masculino encontrado em 75 % dos casos. Podemos observar que as comorbidades mais frequentes foram Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes, presentes em 40 e 30% dos pacientes, respectivamente. Insuficiência Cardíaca, Cardiopatia Isquêmica e Acidente Vascular Cerebral prévio foram menos frequentes. Com relação à cirrose, as etiologias mais frequentes foram: alcoólica (60%), Vírus da Hepatite C- HCV (70%) e Vírus da Hepatite B-HBV (10%).

Na avaliação dos fatores precipitantes à admissão hospitalar por Encefalopatia Hepática, foram observados constipação e desidratação em 30% dos casos, uso de sedativos em 15%, presença de hepatocarcinoma em 5%. Nenhum paciente apresentou história de dieta rica em proteínas. Outras alterações observadas nesta amostra de pacientes foram a presença de febre (20%) e o diagnóstico de Peritonite Bacteriana Espontânea (15%).

A maioria dos pacientes com EH aguda (60%) apresentou infecção como fator desencadeante, sendo que houve associação significativa com mortalidade intra-hospitalar ($p = 0,042$). Infecção urinária (35%),

Tabela 3. Fatores Precipitantes da EH e Métodos Diagnósticos Utilizados

Fator precipitante	Método diagnóstico
Sangramento do TGI*	Presença de sinais de hemorragia digestiva (melena, hematêmese ou enterorragia)
Dieta Rica em Proteína	História de ingestão de alimentos ricos em proteína nos últimos 7 dias.
Azotemia	Uréia e creatinina séricas.
Constipação	História de constipação nos últimos 7 dias ou presença de fecaloma.
Hipocalcemia	Potássio sérico.
Alcalose	Gasometria arterial.
Hipóxia	Gasometria arterial.
Hiponatremia	Sódio sérico.
Infecção	Rx de tórax, urocultura, hemocultura, presença de febre (temperatura axilar > 37,7 °C), leucocitose (leucócitos > 11.000) ou Peritonite Bacteriana Espontânea, definida como pelo menos 250 polimorfonucleares no líquido de ascite).
Sedativo	História de uso recente (menos de 3 dias) de depressores do Sistema Nervoso Central.
Piora Progressiva do Dano Hepático	Enzimas hepáticas séricas (TGO, TGP, GGT) e exames de função hepática (bilirrubinas séricas, tempo de protrombina e albumina)
Desenvolvimento de Hepatoma	Ecografia Abdominal
Desidratação	Presença de sinais de desidratação: mucosas e pele secas, diarreia ou uso de altas doses de diuréticos

*TGI: *Tracto Gastrintestinal*

infecção respiratória (20%) e Peritonite Bacteriana Espontânea (15%) foram as mais freqüentes.

Durante a internação ocorreram 6 óbitos (30%), sendo que a maioria dos pacientes apresentou infecção associada. O tempo de internação até a alta foi de 8 dias (mediana) e até o óbito foi de 4 dias (mediana).

Em análise univariada, estratificamos o grau de encefalopatia em < 2 ou > 3, estando o segundo grupo associado com mortalidade intra-hospitalar ($p=0,018$). Peritonite Bacteriana Espontânea também foi associada com mortalidade intra-hospitalar ($p=0,018$); idade, sexo, etiologia da cirrose (HCV, HBV, Alcoólica), tabagismo, comorbidades (HAS, DM, ICC, CI, AVC prévio), Hemorragia Digestiva Alta, história de constipação, uso de sedativos, sinais de desidratação, ascite ou hepatocarcinoma não foram associados com tal desfecho.

Podemos observar uma associação da variação do tempo de protrombina (TP) e o desfecho morte, tanto na diminuição da atividade do TP (16,1 % em média, $p=0,005$; IC: 5,6 a 26,5) quanto no prolongamento do TP em segundos (2,3; $p=0,08$, IC: 0,7 a 3,9). O aumento da uréia, bem como o aumento de leucócitos, também foram associados com mortalidade intra-hospitalar ($p=0,03$ e $p=0,04$, respectivamente).

Tabela 4. Prevalência dos Fatores Precipitantes

Ascite %(n)	45 (9)
Hepatocarcinoma %(n)	20 (4)
Hemorragia Digestiva Alta %(n)	10 (2)
Dieta Rica em proteínas %(n)	0 (0)
Constipação há 7 dias %(n)	30 (6)
Peritonite Bacteriana Espontânea %(n)	15 (3)
Febre %(n)	20 (4)
Desidratação %(n)	30 (6)
Uso de Sedativos %(n)	15 (3)
Hemocultura Positiva %(n)	20 (4)
Urocultura Positiva %(n)	35 (7)

DISCUSSÃO

A significância deste estudo diz respeito a um melhor tratamento da EH através do reconhecimento precoce das causas predisponentes e mais prevalentes no seu desenvolvimento. Com isso, esses fatores poderão ser corrigidos prontamente e, futuramente, abre-se

a perspectiva de se estabelecer um protocolo para o manejo da Encefalopatia Hepática, ainda inexistente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Com relação aos resultados, todos os pacientes apresentaram algum fator de risco associado com o desenvolvimento da EH neste estudo. Isto enfatiza, portanto, a necessidade do reconhecimento, e o rigoroso tratamento, dos fatores precipitantes como algumas das medidas mais importantes no manejo da EH (8).

Este estudo também demonstrou que infecção foi o fator predisponente mais associado com o desenvolvimento da EH e com mortalidade, permitindo-se concluir que é de grande importância a solicitação de determinados exames laboratoriais na chegada do paciente à emergência, como hemograma, Rx de Tórax, urocultura, hemocultura e ecografia abdominal. Também o número de óbitos intra-hospitalares em pacientes cirróticos com EH foi elevado (30%), sendo semelhante à porcentagem encontrada na literatura (10).

As limitações deste projeto se referem ao número pequeno de pacientes incluídos e à dificuldade no diagnóstico da EH. O critério de West-Haven possui limitação por ser subjetivo, e nenhuma das manifestações da EH é específica para esta desordem, sendo essencial excluir diagnósticos alternativos. Além disso, alguns dos fatores precipitantes avaliados no estudo também são subjetivos, como a história de uso ativo de álcool e dieta rica em proteína.

CONCLUSÕES

Desta forma, a incorporação de métodos diagnósticos clínicos, de imagem e laboratoriais propostos neste estudo para a rotina do atendimento aos pacientes com encefalopatia hepática e cirrose auxilia a detecção de fatores predisponentes e/ou agravantes para o desenvolvimento da EH. A meta foi identificá-los para que, futuramente, possam ser corrigidos imediatamente e de maneira sistemática no momento da admissão hospita-

lar do paciente. Isso promoverá a redução do tempo de internação e custos hospitalares, podendo ter impacto na morbi-mortalidade destes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riordan, S; Williams, R. Treatment of Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med.* 1997;337:473-9
2. Butterworth, RF. Hepatic Encephalopathy- A Serious Complication of Alcoholic Liver Disease. *Alcohol Res Health.* 2003;27:143-5
3. Jalan, R; Hayes, P. Hepatic encephalopathy and ascites. *Lancet.* 1997;350:1309-15.
4. Conn, HO; Lieberthal, MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore: Williams and Wilkins, 1979.
5. Chetri, K; Choudhuri, G. Role of trace elements in Hepatic Encephalopathy: zinc and manganese. *Indian J Gastroenterol.* 2003;22 Suppl 2:S28-30
6. Ferenci P, Lockwood, A. 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.
7. Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986;3:75-82.
8. Kircheis, G; Haussinger, D. Management of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl 3:S260-S267.
9. Lizardi-Cervera, J; Almeda, P. Hepatic encephalopathy: a review. *Ann Hepatol.* 2003;2:122-30.
10. Cooper, GS. A prognostic model for patients with end-stage liver disease. *Gastroenterology.* 1997;113:1278-88.