

**Encefalopatia hepática etiologia, sintomatologia, fisiopatologia e manejo clínico****Hepatic encephalopathy etiology, symptomatology, pathophysiology and clinical management**

DOI:10.34117/bjdv6n10-154

Recebimento dos originais: 08/09/2020

Aceitação para publicação: 07/10/2020

**Caroline Nascimento Santos**

Graduanda em Medicina

Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP

Endereço: Av. Costábile Romano, 2201 - Nova Ribeirânia, Ribeirão Preto - SP

E-mail: nascimentocaroline1@gmail.com

**Lívia Maria Della Porta Cosac**

Doutora em Ciências

Docente na Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP

Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP

Endereço: Av. Costábile Romano, 2201 - Nova Ribeirânia, Ribeirão Preto – SP

E-mail: dellaportalivia@yahoo.com.br

**RESUMO**

A Encefalopatia Hepática (EH) é definida como uma síndrome neuropsiquiátrica de natureza metabólica, potencialmente reversível, que pode surgir em pacientes portadores de hepatopatias crônicas avançadas ou mesmo na insuficiência hepática aguda. A disfunção hepatocelular grave é um elemento primordial para o desenvolvimento da EH, bem como a hipertensão portal em pacientes cirróticos, por promover um desvio do sangue mesentérico para a circulação sistêmica. Caracteriza-se por apresentar alterações do sono e distúrbios psicomotores que progridem desde uma simples letargia a torpor e coma. A neurotoxina protagonista na gênese da EH é a amônia, proveniente dos enterócitos, que realizam o metabolismo da glutamina, de bactérias colônicas, responsáveis pelo catabolismo de proteínas alimentares e da ureia secretada no lúmen intestinal. Ademais, a amônia está associada a diversas outras neurotoxinas e fatores diversos, como a hiperatividade GABAérgica, mercaptanos, octopamina, edema cerebral e microelementos como o manganês. O alvo em comum, por via de regra, é o astrócito do tipo II. A EH é classificada em mínima, esporádica/aguda, espontânea e crônica. A forma mais comum de apresentação, a EH aguda esporádica, está associada a presença de fatores precipitantes, como hemorragia digestiva alta, constipação intestinal, hipocalcemia, dieta hiperproteica e alcalose metabólica.

**Palavras-chave:** Encefalopatia Hepática, Hepatopatias, Amônia, Cirrose, Astrocitose.

**ABSTRACT**

Hepatic encephalopathy (HLE) is defined as a neuropsychiatric syndrome of a metabolic nature, potentially reversible, which may arise in patients with advanced chronic hepatopathies or even in acute liver failure. Severe hepatocellular dysfunction is a primary element for the development of EH, as well as portal hypertension in cirrhotic patients, by promoting a detour of mesenteric blood into systemic circulation. It is characterized by presenting sleep alterations and psychomotor disorders that progress from simple lethargy to torpor and coma. The neurotoxin protagonist in the genesis of EH is the ammonia, from enterocytes, which perform the metabolism of glutamine, of colonic bacteria, responsible for the catabolism of food proteins and urea secreted in the intestinal lumen. Moreover, ammonia is associated with several other neurotoxins and diverse factors, such as GABAergic hyperactivity, mercaptans, octopamine, cerebral edema and microelements such as manganese. The common target, as a rule, is the type II astrocyte. EH is classified as minimal, sporadic/acute, spontaneous and chronic. The most common form of presentation, sporadic acute EH, is associated with the presence of precipitating factors, such as high digestive hemorrhage, intestinal constipation, hypokalemia, hyperprotein diet and metabolic alkalosis.

**Key words:** Hepatic encephalopathy, Hepatopathies, Ammonia, Cirrhosis, Astrocytosis.

## 1 INTRODUÇÃO

A Encefalopatia Hepática (EH) é definida como uma síndrome neuropsiquiátrica de natureza metabólica, potencialmente reversível, que pode surgir em pacientes portadores de hepatopatias crônicas avançadas ou mesmo na insuficiência hepática aguda. A disfunção hepatocelular grave é um elemento primordial para o desenvolvimento da EH, bem como a hipertensão portal em pacientes cirróticos, por promover um desvio do sangue mesentérico para a circulação sistêmica. Caracteriza-se por apresentar alterações do sono e distúrbios psicomotores que progridem desde uma simples letargia a torpor e coma (BITTENCOURT *et al.*, 2011).

Em condições normais, o fígado é responsável por depurar toxinas provenientes da absorção intestinal. As toxinas são absorvidas pelos enterócitos e ao ganharem a circulação mesentérica, seguem para a veia porta e penetram nos sinusoides hepáticos para serem depuradas, no entanto, a presença de uma disfunção hepática reduz a depuração típica, aumentando a concentração de toxinas circulantes. A neurotoxina protagonista na gênese da EH é a amônia, proveniente dos enterócitos, que realizam o metabolismo da glutamina, de bactérias colônicas que são responsáveis pelo catabolismo de proteínas alimentares e da ureia secretada no lúmen intestinal (SILVA *et al.*, 2011).

Ademais, a amônia está associada a diversas outras neurotoxinas e fatores, como a hiperatividade GABAérgica, mercaptanos, octopamina, edema cerebral e microelementos como o manganês, que, frequentemente, é encontrado em altas concentrações nos gânglios da base de pacientes com EH. O alvo em comum, por via de regra, é o astrócito do tipo II, gerando a **astrocitose tipo II de Alzheimer** em casos extremos, nos quais há uma degeneração de células nervosas e de fibras axonais do cérebro, cerebelo e medula espinhal e um aumento de volume das células nervosas, com nucléolos proeminentes. A EH é classificada em mínima, aguda esporádica, aguda espontânea e crônica. A forma mais comum de apresentação, a EH aguda esporádica, está associada a presença de fatores precipitantes ou de descompensação, como hemorragia digestiva alta, constipação intestinal, hipocalcemia, dieta hiperproteica e alcalose metabólica e respiratória (SILVA *et al.*, 2011). A cronificação da EH dá-se pela permanência dos sintomas por um longo período de tempo com um certo grau de variabilidade, normalmente, é presente em pacientes cirróticos em estado avançado, e caso não sejam transplantados apresentam curta sobrevida.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS:

A pesquisa é de natureza explicativa, com abordagem qualitativa, que visa esclarecer os mecanismos fisiopatológicos, manifestações, manejo clínico e achados em pacientes com encefalopatia hepática. Para a seleção da amostra, houve coleta e análise de 31 artigos que

abordassem a encefalopatia hepática em humanos, sendo que 11 foram excluídos por abordarem tratamentos cirúrgicos e/ou não trouxessem a prática clínica da patologia. Para a seleção dos artigos foram utilizados os descritores: Encefalopatia Hepática, Hepatopatias, Cirrose Hepática, Amônia e Astrocitose. As informações compiladas foram extraídas das plataformas: MedLine (PubMed), Scielo, LILACS e Elsevier. Foram incluídas publicações em inglês, português e espanhol, sem adoção de intervalo de tempo.

### **3 PATOGÊNESE**

Em condições normais o fígado é responsável por depurar as toxinas provenientes da absorção intestinal. Dessa forma, a encefalopatia ao instalar-se, por sua natureza metabólica, torna-se parcialmente reversível, além de promover uma ausência de lesões neuropatológicas. No entanto, em estados crônicos da doença, a EH pode produzir lesões degenerativas no cérebro, sendo uma consequência do estado e não uma causa do processo patológico. No paciente com cronificação da hepatopatia, em especial pacientes com cirrose, a elevação da glutamina cerebral por aumento de sua síntese nos astrócitos, parece ser ocasionada por uma diminuição do ciclo da ureia (SCHULZ, 2007).

A principal alteração neurológica ocorre por mudanças morfofuncionais dos **astrócitos do tipo II decorrentes do edema celular**. O aumento da osmolaridade das células gliais, produzida pela presença de amônia, acarreta em edema celular grave, com posterior hipertensão intracraniana, chamada de **astrocitose tipo II de Alzheimer**. Nesses casos extremos, ocorre uma degeneração de células nervosas e de fibras axonais do cérebro, cerebelo e medula espinhal, conferindo uma aparência esponjosa a estrutura. Além disso, os astrócitos passam a exibir um núcleo edemaciado, pálido e com nucléolos proeminentes (SILVA *et al.*, 2011). Essa alteração cerebral é chamada **degeneração hepatocerebral adquirida**.

Sendo a EH uma doença multifatorial, além do principal fator envolvido em sua gênese, a hiperamonemia, há muitas substâncias envolvidas além da amônia. Os **mercaptanos** interferem no ciclo da ureia e agem de forma sinérgica com a amônia, os **triptofanos** tem sua captação estimulada pela amônia. O acúmulo de **manganês** e seu depósito no globo pálido, acaba sendo o responsável pelos sintomas extrapiramidais da doença (SILVA *et al.*, 2011). Entre outros fatores relacionados a instalação da EH estão:

- **Octopamina**
- **Triptofano**

- **Fenilalanina**
- **Benzodiazepinas**
- **Ácidos Graxos de Cadeia Curta**

A **hiperamoniemia** é o achado universal na insuficiência hepática grave, a amônia é uma neurotoxina, outras neurotoxinas como os mercaptanos e os ácidos graxos de cadeia curta acabam potencializando os efeitos neurotóxicos da amônia (JAYAKUMAR *et al.*, 2018). Os principais efeitos da amônia no organismo são:

- Aumento da captação de aminoácidos aromáticos pela BHE como triptofano e fenilalanina. Esses aminoácidos dão origem a neurotransmissores inibitórios do tipo serotonina e a falsos neurotransmissores como a octopamina.
- Aumento da osmolaridade das células gliais, principalmente os astrócitos, fazendo com que as células se tornem edemaciadas, formando o edema cerebral.
- Estimula a produção de GABA (neurotransmissor inibidor do SNC). A hiperatividade do sistema GABAérgico é proporcionada pois a amônia de maneira indireta, o hiperestimula ao aumentar a síntese de neuroesteroides, que são os principais moduladores do sistema GABAérgico. Esses neuroesteroides são metabólitos da redução de progesterona, testosterona e DHEA principalmente (BITTENCOURT *et al.*, 2011).

Além da patogenia associada a uma insuficiência hepática, há também a associação da predisposição genética. Substancias desencadeantes de estresse oxidativo também podem alterar as expressões genicas de proteínas e RNA, acarretando em disfunção astrocítica e neuronal (HAUSSINGER, 2007).

#### **4 CLASSIFICAÇÃO**

A **encefalopatia hepática** quando classificada de acordo com a sua apresentação clínica, é dividida em quatro subtipos:

1. Encefalopatia Hepática Mínima
2. Encefalopatia Hepática Esporádica (Desencadeada ou Espontânea)
3. Encefalopatia Hepática Crônica
4. Encefalopatia Hepática Associada a uma Insuficiência Hepática Fulminante

**4.1 ENCEFALOPATIA HEPÁTICA MÍNIMA OU SUBCLÍNICA**

- Alterações clínicas sutis
- Identificadas apenas em testes neuropsicométricos
- Presente em 70% dos cirróticos
- Não percebida pelo médico ou pelo paciente

**4.2 ENCEFALOPATIA HEPÁTICA AGUDA ESPORÁDICA**

- Forma mais comum de apresentação
- Desencadeada por um fator precipitante
- Paciente se apresenta com sintomas: desorientação, torpor, agitação ou coma
- Maioria obtém melhora com o tratamento

Em 80% dos casos os pacientes apresentam um fator precipitante, ou de descompensação da cirrose hepática possível de ser identificado. Quando não há um fator de descompensação, ou este não é reconhecido, é classificada como **ENCEFALOPATIA HEPÁTICA AGUDA ESPONTÂNEA**.

**4.3 ENCEFALOPATIA HEPÁTICA CRONICA**

- Permanência dos sintomas por um longo período de tempo com certo grau de variabilidade
- Geralmente ocorre em pacientes cirróticos em estado avançado
- Pacientes caso não transplantados, possuem curta sobrevida

Exames como eletroencefalograma (EEG) não são recomendados para diagnóstico, uma vez que nem sempre se encontram alterados, no entanto, é útil para o acompanhamento da resposta terapêutica do paciente submetido ao tratamento farmacológico. A conduta deve ser individualizada, alguns pacientes apresentam dificuldade para dirigir como manifestação clínica.

**5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

Dentre as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com encefalopatia hepática as mais comuns são presença de agressividade e agitação psicomotora, uma hipertonia além de reflexos motores exacerbados. Pacientes com encefalopatia decorrente de cirrose hepática podem apresentar o chamado *fetor hepaticus* ou hálito hepático (SILVA *et al.*, 2011). O *flapping* comum em alguns casos, não é patognomônico de encefalopatia hepática e pode ocorrer em outras condições como:

encefalopatia urêmica, carbonarose em pacientes com DPOC, pré-eclampsia grave e intoxicação por lítio. Os demais sinais e sintomas estão descritos na Tabela 1.

Dentro da conduta perante a EH devem ser avaliados os fatores desencadeantes ou de descompensação quando presentes (SILVA *et al.*, 2011). O paciente cirrótico está propenso a uma **hemorragia digestiva alta** por exemplo, pois pode apresentar distúrbios da hemostasia, como uma baixa de plaquetas (plaquetopenia) associada a coagulopatia, além de apresentarem as **varizes esofágicas**, clássicas em pacientes com hipertensão portal. Além de um aumento do risco de úlceras pépticas, já que com uma diminuição da capacidade hepática, a histamina produzida no organismo é menos depurada, aumentando seus níveis circulantes. A **histamina** age estimulando as células parietais do estômago a produzir HCl, dessa forma, há um aumento da acidez estomacal (DAMIANI *et al.*, 2013).

Tabela 1: Sinais e Sintomas

Sonolência	Agitação Psicomotora
Letargia	Reflexos exacerbados
Hipertonia	Reflexos alentecidos
Hálito hepático	Inversão do ciclo sono-vigília
Sinal de Babinski	Escrita Irregular
Postura de Descerebração	Incoordenação motora

## 6 FATORES DESENCADEANTES DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Além de ter a capacidade de reconhecer os fatores desencadeantes ou precipitantes, é importante que o profissional reconheça os mecanismos e sua casuística. A seguir são pontuadas a hemorragia digestiva alta, acidose metabólica e respiratória, hipocalcemia, dieta hiperproteica, constipação intestinal e infecções recorrentes (SILVA *et al.*, 2011).

- **Hemorragia Digestiva Alta (HDA):** O sangue liberado no tubo digestório é digerido pelas bactérias colônicas. Do metabolismo da hemoglobina, forma-se a amônia, que é absorvida pelos enterócitos.
- **Alcalose metabólica e respiratória:** O pH plasmático mais alcalino converte o amônio em amônia (forma não ionizada), esta por ser lipossolúvel, atravessa a barreira hematoencefálica (BHE), aumentando a impregnação cerebral.

- **Hipocalemia:** Aumenta a produção renal de amônia, já que reduz o pH intracelular das células tubulares proximais (saída de K<sup>+</sup> em troca da entrada de H<sup>+</sup>). Os diuréticos de alça e os tiazídicos também podem causar EH em cirróticos pelo mesmo mecanismo, já que provocam hipocalemia.
- **Infecções:** Principalmente a peritonite bacteriana espontânea, por conta disso, todo paciente com EH e ascite deve ter sua ascite investigada mesmo que não tenha sinais infecciosos.
- **Dieta Hiperproteica:** Aumenta a produção de amônia pelo catabolismo das proteínas.
- **Constipação Intestinal:** Aumenta a proliferação das bactérias colônicas que fazem o metabolismo das proteínas e ureia, aumentando o tempo de contato entre a amônia produzida e a mucosa intestinal, aumentando a absorção.

## 7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da encefalopatia é **eminente clínico**, existem alguns exames complementares mas com limitações (FERRAZ *et al.*, 2004). A dosagem de amônia sérica, não é recomendada na rotina, e geralmente encontra-se elevada na EH, no entanto sua especificidade é baixa e não é possível correlacionar seus níveis séricos com o grau de EH. As alterações que podem ser encontradas no eletroencefalograma (EEG), como alentecimento global, ondas teta pré-comatosas e ondas teta nas fases avançadas, não são patognomônicos e nem possuem valor prognóstico, no entanto, são úteis para avaliar a resposta terapêutica no tratamento farmacológico. Os critérios de West Haven para classificação da encefalopatia hepática de acordo com a gravidade estão explicitados na *Tabela 2*.

Tabela 2: Critérios de West Haven para classificação da encefalopatia hepática

Grau	Manifestações Clínicas
GRAU I	Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias, como alternância do ritmo do sono, distúrbios discretos do comportamento como riso e choro fácil, além de hálito hepático.
GRAU II	Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de flapping.
GRAU III	Sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira e agitação psicomotora, desaparecimento do flapping.
GRAU IV	Coma não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante à dor



## 8 TRATAMENTO

O tratamento da EH se baseia primariamente em controlar os fatores precipitantes e na redução da produção e absorção de amônia pelo organismo (KORNERUP *et al.*, 2018). Antigamente, era adotada a restrição proteica, no entanto, hoje se sabe que os malefícios são maiores que os benefícios, principalmente em pacientes subnutridos ou desnutridos. Acaba sendo indicada apenas em pacientes com casos refratários e em pacientes crônicos, associada a tratamento medicamentoso. Nestes casos, ocorre uma troca da proteína animal pela vegetal. Dessa forma, o foco é tratar a constipação intestinal para diminuir a proliferação de bactérias colônicas. No tratamento medicamentoso podem ser usada a antibioticoterapia e/ou uso de laxantes (KORNERUP *et al.*, 2018).

### 8.1 LACTULOSE (LACTULONA)

Medicamento com efeito laxante, apresenta eficácia em 70-80% dos casos. A lactulona não é degradada pelas dissacarídeos das vilosidades dos enterócitos, chegando ao cólon de maneira intacta. No cólon é metabolizada por bactérias colônicas em ácidos graxos de cadeia curta, o que causa uma queda do pH intestinal para aproximadamente 5. Em pH ácido há uma conversão da amônia (não ionizada) em amônio (ionizado), o amônio não é absorvido pelo intestino, sendo, dessa forma, excretado (SHAVAKHI, *et al.*, 2014).

### 8.2 ANTIBIOTICOTERAPIA

Uso de antibióticos é baseado no seu papel na supressão da flora intestinal e de sua atividade metabólica, propiciando diminuição da produção da amônia e de outras toxinas derivadas das bactérias. Certos antibióticos orais podem ser administrados com o intuito de reduzir a flora bacteriana colônica produtora de amônia. O mais tradicional é a **neomicina**, mas tem potencial de nefrotoxicidade. Mesmo sendo pouco absorvido (menos de 4% da dose), este aminoglicosídeo pode ser ototóxico e nefrotóxico, principalmente quando tomado por longo tempo (STRAUSS., 2006). A **rifaximina** recentemente ganhou espaço no tratamento da EH, após alguns estudos terem sugerido que ela é tão ou mais eficaz que os antimicrobianos anteriormente citados, com a vantagem de não apresentar efeitos colaterais significativos. Ela é bem tolerada, segura e eficaz a curto e longo prazo (BITTENCOURT *et al.*, 2011).

**9 CONCLUSÃO:**

Reunir todos os fatores precipitantes de descompensação, achados clínicos, estratificar riscos e definir o manejo da patogênese é um desafio. São inúmeros pontos críticos no que se refere aos possíveis danos sistêmicos e cerebrais promovidos pela amônia. Seja pelo aumento da osmolaridade das células gliais e posterior edema celular com possíveis lesões degenerativas, ou por sua ação no estímulo indireto do sistema GABAérgico. Dessa forma, na abordagem prática deve ser realizada a estratificação de risco do paciente, bem como a colheita adequada da história clínica a fim de compreender, além do grau e suas manifestações clínicas concomitantes, a conduta adequada para o quadro. Dessa maneira, é imprescindível que o profissional de saúde saiba perceber os sinais o quanto antes, para que seja realizado o manejo assertivo de forma precoce com possível reversão do quadro.

**REFERENCIAS**

1. Amodio P. **Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management.** Liver Int. 2018. p.966-975.
2. Bittencourt, P. L., *et al.*, **Encefalopatia Hepática: Relatório da 1a Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia.** GED, Sociedade Brasileira de Hepatologia., v.30, p.11-36, 2011.
3. BRAGAGNOLO JR., Maurício Augusto et al. **Detecção de encefalopatia hepática mínima através de testes neuropsicológicos e neurofisiológicos e o papel da amônia no seu diagnóstico.** Arq. Gastroenterol., São Paulo, v. 46, n. 1, p. 43-49, Mar. 2009
4. DAMIANI, D et al. **Encefalopatias: etiologia, fisiopatologia e manuseio clínico de algumas das principais formas de apresentação da doença.** Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2013 jan-mar. p. 67-74
5. E SILVA, Adávio de Oliveira *et al.* In: DANI, R (4ª ed.). **Gastroenterologia essencial**, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2011. p. 668-669.
6. FERRAZ, Leonardo Rolim; FIGUEIREDO, Luiz Francisco Poli de. **Diagnóstico de encefalopatia hepática.** Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 50, n. 2, p. 116, abr. 2004
7. González-Regueiro JA, Higuera-de la Tijera MF, Moreno-Alcántar R, Torre A. **Pathophysiology of hepatic encephalopathy and future treatment options.** Rev Gastroenterol Mex. 2019 Apr-Jun;84(2):p. 195-203.
8. Häussinger D, Schliess F. **Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy.** Gut. 2008;57(8):1156-1165.
9. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. **Hepatic encephalopathy: a critical current review.** Hepatol Int. 2018 Feb;12(Suppl 1): p. 135-147.
10. Jayakumar AR, Norenberg MD. **Hyperammonemia in Hepatic Encephalopathy.** J Clin Exp Hepatol. 2018 Sep;8(3): p.272-280.
11. Jawaro T, Yang A, Dixit D, Bridgeman MB. **Management of Hepatic Encephalopathy: A Primer.** Ann Pharmacother. 2016 Jul;50(7): p.569-77.
12. Kornerup LS, Gluud LL, Vilstrup H, Dam G. **Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy.** Curr Gastroenterol Rep. 2018 Apr 11;20(5):21
13. Patidar KR, Bajaj JS. **Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(12):2048-2061.
14. RODRIGUES SILVEIRA, Laise et al. **Fatores prognósticos de pacientes internados por cirrose hepática no Sul do Brasil.** GED gastroenterol. endosc. dig, [s. l.], v. 35, p. 41-51, 2016.
15. ROMERO GÓMEZ, Manuel et al. **The impact of minimal hepatic encephalopathy treatment in long-term prognosis.** Salud(i)ciencia (Impresa), [s. l.], v. 23, p. 34-42, 2018

16. SCHULZ, Gustavo Justo et al. **Detecção da encefalopatia hepática subclínica por espectroscopia cerebral.** ABCD, arq. bras. cir. dig., São Paulo, v. 20,n. 2,p. 81-86, June 2007.
17. Shavakhi A, Hashemi H, Tabesh E, et al. **Multistrain probiotic and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy.** J Res Med Sci 19:703-708, 2014.
18. STRAUSS, Edna. **Encefalopatia Hepática – Atualização Terapêutica.** Gaz. méd. Bahia, [s. l.], v. 76, p. S43-S45, 2006.
19. Weissenborn K. **Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles.** 2019;79(Suppl 1). p.5-9.
20. Wijdicks EF. **Hepatic Encephalopathy.** N Engl J Med. 2016. p.1660-1670.