

## **Encefalopatia hepática: etiofisiopatologia e novas perspectivas de tratamento**

## **Hepatic encephalopathy: etiophysiology and new treatment perspectives**

DOI:10.34117/bjdv8n9-155

Recebimento dos originais: 16/08/2022

Aceitação para publicação: 16/09/2022

### **Carlos Alexandre Pereira Staico**

Médico pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Instituição: Unidades de Pronto Atendimento (UPA) - Valdemar de Assis  
Barcelos - Brumadinho

Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, São Pedro, Juiz de Fora - MG, CEP: 36036-900

E-mail: xstaico@gmail.com

### **Maria Eduarda Silvestre Carvalho**

Médica pela Universidade Estácio de Sá - Rio de Janeiro (UNESA)

Instituição: Prefeitura de Belo Horizonte (PBH)

Endereço: Av. Afonso Pena, nº 2336, Funcionários, Belo Horizonte - MG,  
CEP: 30130-040

E-mail: eduarda.silvestre@gmail.com

### **Lorena Rodrigues Ruas**

Médica pela União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Endereço: Rua Doutor Eduardo Nielsem, 960, Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio  
Preto - SP, CEP: 15030-070

E-mail: lorenaroruas@gmail.com

### **João Vitor Gontijo Araujo**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UIT)

Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, S/N, Itaúna - MG, CEP: 35680-142

E-mail: jvava1002@gmail.com

### **Isabela Caldeira de Oliveira**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA)

Endereço: Rua Sargento, Vitor Hugo, 161, Fátima, Valença - RJ, CEP: 27600-000

E-mail: isabelacaldeira98@gmail.com

### **Danielli de Cassia Guedes Ramos**

Médica pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM)

Instituição: Prefeitura de Capelinha - MG

Endereço: Rodovia MGT 367, Km 583, nº 5000, Alto da Jacuba, Diamantina - MG,  
CEP: 39100-000

E-mail: danielli.guedes@ufvjm.edu.br

**Leonardo Costa Teixeira**

Graduando em Medicina

Instituição: Agência para o Desenvolvimento da Atenção Primária à Saúde (ADAPS)

Endereço: SBS Quadra 2, Bloco J, Lote 10, Edifício Carlton Tower Asa Sul,

Brasília – DF, CEP: 70070-120

E-mail: leonardocostateixeira6@gmail.com

**Úrsula Vizzoni de Albuquerque**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Endereço: Boulevard 28 de Setembro, 77, Vila Isabel, Rio de Janeiro - RJ,

CEP: 20551-030

E-mail: ursulavizzoni@gmail.com

**Flavia Drozd**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

Endereço: Rua Harry Simonsen, 21, Vila das Palmeiras, Guarulhos - SP,

CEP: 07013-110

E-mail: flavia\_drozd@hotmail.com

**Thawan Andreino Nunes Santos**

Médico pela Universidade Federal de Sergipe (UFS)

Instituição: Universidade Federal de Sergipe (UFS)

Endereço: Av. Marechal Rondon, S/N, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão - SE,

CEP: 49100-000

E-mail: thawan11@hotmail.com

**RESUMO**

Apesar de restrita a pacientes com acometimento hepático diverso, a encefalopatia hepática (EH) é uma complicação temida e prevalente principalmente em pacientes cirróticos - apresentando elevadas taxas de prevalência e recorrência nesse grupo. Esta síndrome é caracterizada por alterações cognitivas decorrentes da intoxicação do sistema nervoso central (SNC) por amônia, quando a mesma não é metabolizada de maneira adequada no fígado. Dessa forma, o processo inflamatório e oxidativo promovido pelo amônia, causa uma disfunção da barreira hematoencefálica, facilitando a neuroinflamação por conta do aumento a produção de neurotoxina e que afeta de forma importante a dinâmica energética cerebral e o funcionamento dos neurotransmissores. A EH é uma síndrome neuropsiquiátrica, tendo em vista a disfunção do SNC como alvo da doença. Cursa, portanto, com alteração de consciência - letargia, coma ou morte, déficit cognitivo, quebra do ciclo sono-vigília, alterações de personalidade, disfunção motora e de coordenação. Além disso, o diagnóstico é fundamental para promover qualidade de vida aos pacientes e suas famílias - considerando a gravidade da doença, a perda das funcionalidades e dos altos custos aos serviços de saúde - e é essencialmente clínico e diferencial - deve-se descartar o comprometimento neurocognitivo como resultado de outras patologias. Como opção principal, existem testes com a capacidade de avaliar a disfunção cognitiva, os quais podem ser úteis em pacientes com cirrose e alteração mental. Em relação ao tratamento, tem-se como principal alvo a redução do nível sérico de amônia e a remoção deste composto no organismo; é comum a combinação do antibiótico rifaximina e dissacarídeos não absorvíveis - como o lactitol e a lactulose - para

o manejo terapêutico. Também bastante utilizado, o transplante hepático representa uma alternativa mais eficaz para o tratamento da EH; contudo, tem baixa disponibilidade e é reservado a poucos pacientes. Atualmente, novas perspectivas terapêuticas têm sido estudadas e serão discutidas no presente estudo.

**Palavras-chave:** Amônia, cirrose, Encefalopatia hepática, neurotoxicidade.

## **ABSTRACT**

Although restricted to patients with different hepatic involvement, hepatic encephalopathy (HE) is a feared complication and is prevalent mainly in cirrhotic patients - with high rates of prevalence and recurrence in this group. This syndrome is characterized by cognitive alterations resulting from central nervous system (CNS) intoxication by ammonia, when it is not properly metabolized in the liver. Thus, the inflammatory and oxidative process promoted by ammonia causes a dysfunction of the blood-brain barrier, facilitating neuroinflammation due to the increase in neurotoxin production, which significantly affects brain energy dynamics and the functioning of neurotransmitters. HE is a neuropsychiatric syndrome, in view of the CNS dysfunction as the target of the disease. Therefore, it is associated with altered consciousness - lethargy, coma or death, cognitive deficit, disruption of the sleep-wake cycle, personality changes, motor and coordination dysfunction. In addition, the diagnosis is essential to promote quality of life for patients and their families - considering the severity of the disease, the loss of functionality and the high costs to health services - and it is essentially clinical and differential - one must discard the compromise neurocognitive as a result of other pathologies. As a main option, there are tests with the ability to assess cognitive dysfunction, which may be useful in patients with cirrhosis and mental disorders. Regarding treatment, the main target is the reduction of the serum level of ammonia and the removal of this compound from the body; the combination of the antibiotic rifaximin and non-absorbable disaccharides - such as lactitol and lactulose - is common for therapeutic management. Also widely used, liver transplantation represents a more effective alternative for the treatment of HE; however, it has low availability and is reserved for few patients. Currently, new therapeutic perspectives have been studied and will be discussed in the present study.

**Keywords:** Ammonia, cirrhosis, Hepatic encephalopathy, neurotoxicity.

## **1 INTRODUÇÃO**

A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação neuropsiquiátrica frequente em pacientes com insuficiência hepática aguda ou crônica e acomete principalmente pacientes cirróticos e portadores de shunts porto-sistêmicos. Ademais, a sintomatologia é diversa e pode mimetizar uma miríade de doenças; a gravidade do quadro também é bastante relativa - desde alterações cognitivas inocentes e, às vezes, imperceptíveis pelos pacientes, até mesmo comprometimento grave, como o coma e a morte. Outrossim, a patogênese desta complicação não foi totalmente elucidada, mas alguns mecanismos já estão esclarecidos; sabe-se que a amônia é uma excreta nitrogenada extremamente

neurotóxica e, nesse sentido, toda a fisiopatologia da EH converge para a atuação deletéria dessa substância no sistema nervoso central (SNC) (HADJIHAMBI et al., 2017; RIDOLA et al., 2020; BASS, 2021).

Além disso, tanto para o diagnóstico quanto para prognóstico, diversas classificações vêm sendo estudadas e aplicadas para a estratificação, em estágios, da EH. Nesse sentido, uma das classificações mais utilizadas, atualmente, são os critérios de West-Haven, os quais subdividem a EH em 4 estágios utilizando-se critérios clínicos; entretanto, apesar da sua boa aplicabilidade, a classificação é utilizada de maneira subjetiva - muito dependente da interpretação das manifestações clínicas pelo médico responsável. Dessa forma, classificações mais precisas são necessárias e complementares; novas formas de estratificação têm sido propostas, como o uso do Algoritmo de Pontuação de Encefalopatia Hepática (HESA), o qual leva em consideração não só critérios clínicos, mas também testes neuropsicológicos para a classificação da EH, a fim de melhorar a sensibilidade diagnóstica. Outrossim, como outro método de classificação, a Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale (CHESS) foi desenvolvida como um método mais recente e estratifica a gravidade da EH em estágios mais precisos - do nível 1 ao 9 -; contudo, seu manuseio tem se demonstrado restrito (HADJIHAMBI et al., 2017; HÄUSSINGER et al., 2021).

Concomitantemente aos avanços diagnósticos, novos estudos têm apontado novas perspectivas terapêuticas; algo imprescindível, visto que o manejo conservador atual da EH é limitado e restringe-se a evitar a recorrência desta síndrome; enquanto o tratamento curativo limita-se ao transplante hepático, o qual corresponde a uma abordagem extremamente limitada e inviável para todos os pacientes (CORONEL-CASTILLO et al., 2020; MANGINI; MONTAGNESE, 2021; RAHIMI et al., 2021).

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à encefalopatia hepática, sobretudo aspectos fisiopatológicos, manifestações clínicas, diagnóstico e manejo terapêutico.

## 3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2022. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *hepatic encephalopathy*, *neurotoxicity* e *treatment*. Foram

encontrados 372 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. *Papers* pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 21 artigos pertinentes à discussão.

#### **4 EPIDEMIOLOGIA**

A EH corresponde a uma síndrome neurológica e metabólica que surge, como complicação, em alguns pacientes hepatopatas - principalmente os cirróticos. Possui manifestações clínicas diversas que se confundem com outras doenças e, dessa forma, a investigação de doenças hepáticas é imprescindível para a suspeição diagnóstica da síndrome. Outrossim, a sua sintomatologia ocorre devido ao acúmulo excessivo de amônia, a qual é conduzida ao cérebro pela barreira hemato encefálica, estimulando estresse oxidativo e inflamação, as quais resultam em alterações neuronais (ARJUNAN et al., 2022).

A sua pertinência em ser diagnosticada e tratada se deve ao fato de ser uma complicação de alta morbimortalidade; sua presença caracteriza redução considerável da sobrevida na cirrose e insuficiência hepática aguda. Além disso, a doença se correlaciona também à redução na qualidade de vida dos pacientes, perda de capacidade laboral e um enorme dispêndio ao sistema de saúde, pois a EH corresponde a segunda maior causa de internação nos pacientes com cirrose e a principal causa de reinternação dos mesmos. Ademais, alguns estudos demonstraram que a EH apresenta uma prevalência de 10% em pacientes com cirrose, elevando-se em 20% na cirrose descompensada e até 50% dos pacientes com shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS); aos que já tiveram um episódio de EH prévio, pode haver uma recorrência de até 40% ao ano (AMODIO; MONTAGNESE, 2021; GARCÍA-MARTÍNEZ; DIAZ-RUIZ; PONCELA, 2022).

#### **5 FISIOPATOLOGIA**

A EH é uma síndrome de comprometimento amplamente reversível da função cerebral que pode surgir como complicação em pacientes com insuficiência hepática aguda/crônica ou em portadores de shunts portossistêmicos; ademais, possui um espectro de deficiências neurológicas que variam de disfunção cerebral subclínica ao coma. O desenvolvimento da EH é complexo e multifatorial; contudo, o principal mecanismo envolvido correlaciona-se ao aumento de excretas nitrogenadas no sangue.

Fisiologicamente, a amônia surge da degradação protéica, sendo utilizado no fígado como substrato para o ciclo da uréia, o que é feito a partir de enzimas que têm o zinco como cofator. Em um indivíduo saudável, a amônia é adequadamente convertida em uréia e ácido úrico; contudo, em pacientes hepatopatas, inúmeras alterações fisiológicas ocorrem no organismo e aumentam a presença de excretas nitrogenadas na corrente sanguínea. Ademais, o acúmulo destas substâncias não ocorre somente pela falta de conversão da amônia em uréia e ácido úrico, mas também por outras vias: como a gastrointestinal - onde haverá maior absorção de amônia devido uma alteração da microbiota local em decorrência da insuficiência hepática - e a via muscular - que no paciente hepatopata é prejudicada devido a sua desnutrição e maior expressão de proteínas que possuem propriedades inibitórias em relação ao crescimento muscular. Outrossim, uma outra via é a renal, pois a hipoalbuminemia frequente em pacientes hepatopatas reduz a pressão oncótica nos capilares sanguíneos e possibilita a perda de líquido para o interstício; conseqüentemente, a perda de volume intravascular reduz a pressão arterial e diminui a perfusão renal, o que dificulta a excreção de compostos nitrogenados, contribuindo para o agravamento do quadro (GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2019; ROVEGNO et al., 2019).

Nesse sentido, o aumento de excretas nitrogenadas é a principal causa da EH, pois tais substâncias são extremamente neurotóxicas. O processo inflamatório e oxidativo promovido pela amônia, causa uma disfunção da barreira hematoencefálica, facilitando a neuroinflamação por conta do aumento a produção de neurotoxinas, que afeta de forma importante a dinâmica energética cerebral, o funcionamento dos neurotransmissores e causa edema dos astrócitos. As alterações na neurotransmissão incluem aumento do tônus GABAérgico e estimulação do N-metil-Daspartato (NMDA); esse aumento de permeabilidade também pode levar a um quadro de hiponatremia e de edema cerebral, que dependendo da intensidade pode ser letal para o paciente, ao comprimir estruturas que contêm centros de controle importantes, como o tronco cerebral (ARJUNAN et al., 2022; GARCÍA-MARTÍNEZ; DIAZ-RUIZ; PONCELA, 2022).

Além disso, a amônia pode levar ao aumento da glutamina, o que favorece o processo de estresse oxidativo e aumento da síntese de neuroesteróides e, por consequência, aumenta o edema cerebral. Quando se refere a estresse, é impossível não se pensar em lactato, já que é uma das primeiras saídas que o nosso organismo utiliza em situações de escassez energética. Este, como a glutamina, não é apenas um contribuinte como osmólito para o edema cerebral, mas afeta o metabolismo energético do cérebro

diretamente. Ademais, ao tentar desintoxicar os astrócitos, o produto gerado é o aumento da glutamina a custo do glutamato, isso leva por consequência a diminuição desse neurotransmissor excitatório. Outrossim, pode ocorrer a impregnação de manganês nos gânglios da base cerebral, que ocorre por conta da diminuição da excreção biliar na insuficiência hepática, o que pode causar alterações neurológicas no paciente, predizendo a recorrência de EH (HADJIHAMBI et al., 2017; ARJUNAN et al., 2022; GARCÍA-MARTÍNEZ; DIAZ-RUIZ; PONCELA, 2022).

A EH pode ser classificada em três tipos. O primeiro tipo (A) corresponde à EH decorrida de uma insuficiência hepática aguda; o segundo tipo (B) corresponde à EH ocasionada por shunts portossistêmico; já o terceiro tipo (C) engloba pacientes com insuficiência hepática crônica com ou sem shunts portossistêmicos. Ademais, uma outra maneira de classificar a EH é através dos critérios de West Haven; este sistema de classificação é baseado no grau de comprometimento do sistema nervoso central (SNC), refletido por achados neurológicos, psiquiátricos e físicos; estes critérios dividem a EH em quatro estágios. No primeiro estágio, o paciente apresenta alteração de personalidade, sono e atenção; no segundo estágio, ocorre asterixis, desorientação, letargia e apatia; no terceiro estágio, o paciente apresenta estupor e desorientação grave; o quarto estágio é caracterizado pelo coma (GARCÍA-MARTÍNEZ; DIAZ-RUIZ; PONCELA, 2022).

## 6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A EH é uma síndrome neuropsiquiátrica, tendo em vista a disfunção do SNC como alvo da doença. Cursa, portanto, com alteração de consciência - letargia, coma ou morte, déficit cognitivo, quebra do ciclo sono-vigília, alterações de personalidade, disfunção motora e de coordenação. Além disso, as manifestações clínicas do SNC são proporcionais à gravidade do quadro hepático; hepatopatias incipientes e leves podem ser assintomáticas do ponto de vista neuropsiquiátrico, ou se apresentar com discretas mudanças comportamentais. À medida em que o quadro avança, desorientação no tempo e espaço, letargia e comportamentos inadequados podem ocorrer. Em fases mais avançadas observa-se sonolência, estupor e até mesmo comportamento bizarro; outrossim, o estágio de coma é a fase de maior gravidade. Vale ressaltar que sintomas motores, extrapiramidais e cerebelares podem acontecer em qualquer estágio dessa condição, caracterizando-se por rigidez, bradicinesia, ataxia, disartria e, principalmente, tremor de flapping (asterix) (HADJIHAMBI et al., 2017; WEISSENBORN, 2019).

De acordo com a literatura, o principal sintoma neuropatológico da HE é o declínio cognitivo. A senescência dos astrócitos está correlacionada com o estresse oxidativo, por ativar a neuroinflamação, também cursa com o envelhecimento das células neurogliais e causa o declínio cognitivo e esse processo é visualizado na EH. A amônia inibe o crescimento de astrócitos por meio da parada na fase S do ciclo celular. A amônia aumenta a SA- $\beta$ -Gal, que corresponde ao marcador diagnóstico para a senescência. Portanto, a senescência de astrócitos defeituosos e a transmissão neuronal podem contribuir para alterações morfológicas persistentes no cérebro da HE (ARJUNAN et al., 2022).

## 7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da EH é fundamental para promover qualidade de vida aos pacientes e suas famílias, considerando a gravidade da doença, a perda das funcionalidades e dos altos custos aos serviços de saúde – como dito anteriormente, a EH é a segunda principal causa de hospitalização de pacientes com cirrose e o primeiro motivo de reincidência hospitalar. Na clínica, primeiramente deve-se observar a probabilidade de algum achado clínico estar relacionado à possibilidade de EH, comparando-o com condições alternativas. Assim, inicia-se uma análise que tem três fundamentos básicos: a chance, desde o início, de incidência da EH; a percepção de um padrão clínico que possa ser relacionado à condição e, por fim, a consideração de outras condições clínicas alternativas que auxiliem no diagnóstico diferencial (AMODIO; MONTAGNESE, 2021).

Devido a essas questões, o diagnóstico da EH é essencialmente clínico e diferencial – deve-se descartar o comprometimento neurocognitivo como resultado de outras patologias. Como opção principal, existem testes com a capacidade de avaliar a disfunção cognitiva, os quais podem ser úteis em pacientes com cirrose e alteração mental. O mais conceituado – e que pode ser utilizado à beira do leito – é o dos Critérios de West Haven - já mencionado -, embora sozinho possa não ser suficiente, devido à sua subjetividade. A manifestação clínica da EH tem como indicadores mais confiáveis a desorientação e o asterixis. Podem ser utilizados testes neuropsicológicos e psicométricos, sendo recomendável que sejam usados ao menos dois testes, tendo em vista que a EH impacta inúmeros aspectos da cognição (CHELA et al., 2019).

Mesmo pacientes com EH mínima/disfarçada, que não apresentam sinais óbvios de fácil diagnóstico – como a desorientação (que pode ir até ao coma) e o asterixis –,

podem demonstrar sinais de prejuízos na qualidade de vida, habilidade para dirigir e alteração nos hábitos de sono. Nos testes psicométricos e neurofisiológicos, esse tipo de paciente pode ter resultados que indiquem comprometimento leve, sendo indicada a atuação de um hepatologista como referência do caso. Já nos casos mais evidentes de EH em pacientes com cirrose, descartada a relação com outras condições neuropsiquiátricas que produzem alterações semelhantes, devem ser observadas deficiências motoras como rigidez, tremores, ataxia e hipertonía. Também devem ser levados em conta sinais que antecedem a EH, como sangramento gastrointestinal, desidratação, infecção, constipação, entre outros. Em pacientes com cirrose, deve ser avaliada a quantidade de toxinas no cérebro, pois o acúmulo de substâncias como a amônia pode contribuir com o desenvolvimento da síndrome (FLAMM, 2018).

## 8 TRATAMENTO

O tratamento da síndrome tem como principal alvo a redução do nível sérico de amônia e a remoção deste composto no organismo. Nesse sentido, no que se trata à primeira linha terapêutica, destacam-se os dissacarídeos não absorvíveis, como o lactitol e a lactulose. A lactulose tem como objetivo retirar os compostos derivados de amônia da corrente sanguínea; sua dose varia de 30 a 45 ml a cada 1 ou 2 horas - administradas por via oral ou retal -, até que duas evacuações sejam realizadas pelo paciente. Após esse primeiro momento, a posologia da lactulose é alterada, sendo recomendado o uso de 2 a 4 vezes por dia, a fim de manter um alvo de duas a três evacuações por dia. Ademais, outro agente terapêutico utilizado para promover a prevenção secundária da EH é o antibiótico rifaximina, o qual atua na melhoria da funcionalidade da microbiota e juntamente com a lactulose previne novo episódio de EH. Devido ao seu amplo espectro de ação e reduzida ocorrência de eventos adversos, é o antimicrobiano de escolha; sua dose é de 550 mg administrados por via oral, duas vezes ao dia; outra alternativa é utilizar 400 mg três vezes ao dia (HOILAT et al., 2022).

Outrossim, estudos demonstram que a terapia conjunta de rifaximina e lactulose elevam a eficácia clínica se comparada com a lactulose sozinha. De acordo com Wang et al. (2018) avaliou-se os efeitos da combinação de rifaximina e lactulose na síndrome em seis estudos e o resultado da meta-análise evidenciou que a terapia combinada elevou significativamente a eficácia clínica em comparação com a lactulose isolada em pacientes com EH. Ainda em consonância com os resultados obtidos, os estudos randomizados e observacionais com amostra de 2.276 pacientes apresentando EH, postularam que o

tratamento coadjuvante teve efeito significativo na diminuição da mortalidade e da permanência hospitalar, não aumentando a ocorrência de eventos adversos no tratamento (SIMICIC; CUDALBU; PIERZCHALA, 2022).

Outro estudo de revisão sistemática converge essa vertente e evidencia que a terapia com lactulose na EH é eficaz para prevenir eventos de recorrência do quadro a longo prazo. Ainda demonstrou que a adição do antibiótico rifaxima no tratamento, traz melhores desfechos clínicos, quando comparada a lactulose em monoterapia. O estudo certifica que em uma revisão retrospectiva de 137 prontuários, os pacientes que receberam lactulose por 6 meses isoladamente apresentaram 75% de recorrência de EH, 34% de mortalidade e 73% de readmissão hospitalar. Essas evidências apoiam o uso de terapia combinada (lactulose e rifaximina) como profilaxia secundária para prevenção de recidiva de EH (HUDSON; SCHUCHMANN, 2019).

Ademais, novos estudos apresentam terapias promissoras e relatam que o hormônio melatonina tem grande influência na evolução do quadro da EH. Isso ocorre pois, no quadro da EH, essa secreção hormonal é alterada, assim como os padrões circadianos. Logo, os pacientes com cirrose e EH apresentam metabolismo da melatonina deficiente, o que contribui para o aumento do estresse oxidativo presente nesse contexto, devido a perda dessa contrarregulação. O estudo demonstra que a melatonina age com efeito neuroprotetor na EH, visto que na patogênese desta condição, ocorre perda da função neuroglial devido a elevação dos níveis de amônia, levando ao estresse oxidativo e alteração de neurotransmissores. Dessa forma, a melatonina atua como importante tratamento do declínio cognitivo ocasionado e seu uso é um desafio a ser avaliado na terapia da EH (ARJUNAN et al., 2022).

Além disso, dadas as suas propriedades antioxidantes, a administração de albumina também faz parte do manejo da EH e mostra resultados positivos no prolongamento da sobrevida dos pacientes acometidos por tal condição. Ainda, o tempo de recuperação do paciente pode ser encurtado com o uso da metodologia MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) de diálise hepática com albumina; no entanto, essa tecnologia é cara e disponível apenas em alguns poucos centros nos Estados Unidos da América e na Europa. Na existência de shunts portossistêmicos, que podem se formar espontaneamente no paciente com EH, há também a possibilidade de lançar mão da embolização venosa, método que promove a resolução imediata da EH, ainda que tenha como limitante a necessidade de função hepática residual (HADJIHAMBI et al., 2017; HOILAT et al., 2022).

Por fim, a EH pode configurar indicação de transplante hepático em caso de insuficiência hepática grave e refratária às demais medidas do arsenal terapêutico. A seleção de pacientes qualificados para o procedimento é, entretanto, dificultada pela falta de correlação entre os níveis de amônia e a gravidade do quadro. O transplante hepático, realizado quando a condição clínica do paciente o permite, é o tratamento mais efetivo disponível e a intervenção de maior impacto no prognóstico da insuficiência hepática, com taxas de sobrevida em um e cinco anos de, respectivamente, 84% e 75%. Ademais, existem novas terapias em fase de estudo e representam perspectivas promissoras para o manejo da EH; são algumas delas, por exemplo, o transplante de microbiota fetal, minociclina, ibuprofeno, inibidores da 5-fosfodiesterase, indometacina, antagonistas do receptor de benzodiazepínicos, agonistas do receptor de dopamina, AST-120, agentes quelantes do magnésio, proteínas transportadoras de ureia, taurina, folistatina e terapia gênica (HADJIHAMBI et al., 2017; GONZÁLEZ-REGUEIRO et al., 2019; GARCÍA-MARTÍNEZ; DIAZ-RUIZ; PONCELA, 2022; HOILAT et al., 2022).

## 9 PERSPECTIVAS FUTURAS DE TRATAMENTO

As novas perspectivas terapêuticas que estão em estudo atualmente para o manuseio da EH levam em consideração os métodos de mudança do microbioma intestinal, a depuração de amônia, estresse oxidativo e diminuição da inflamação, além alteração das respostas neuronais e proteção da integridade endotelial. A translocação de DNA bacteriano após utilizar a lactulose na hiperamonemia, melhorou os escores de neurocognição e reduziu a translocação do DNA bacteriano. Já o polietilenoglicol (PEG) com ou sem lactulose reduziu o tempo de internação hospitalar no sexo feminino e demonstrou ser superior ao tratamento padrão com lactulose (HASAN; WU, 2021; LIERE; SANDHU; DEMORROW, 2021).

Além disso, o tratamento de transfusão de albumina em conjunto a lactulose evidenciou redução nos níveis de amônia, IL-18, IL-6, TNF-  $\alpha$  e outras endotoxinas. Há estudos sobre a suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA), os quais podem adiar a evolução da insuficiência hepática e reduzir os sinais e sintomas da EH. Ademais, a utilização de AST-120 - fármaco composto de carbono que absorve toxinas urêmicas e seus precursores no trato gastrointestinal - demonstrou reduzir o estresse oxidativo e os níveis de amônia sanguíneo em pacientes com cirrose e insuficiência renal, uma vez que essa microesfera sintética de carvão ativado aumenta a capacidade de capturar

neurotoxina e hepatotoxinas no intestino devido sua superfície de absorção gastrointestinal limitada (LIERE; SANDHU; DEMORROW, 2021).

Outra modalidade de tratamento é a Acetil-L-carnitina, um éster de carnitina - produzido endogenamente nas mitocôndrias e peroxissomos no cérebro, fígado e rins -, nutriente essencial para transferência de ácidos graxos através da membrana mitocondrial dos hepatócitos. Pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas possuem o metabolismo da carnitina com níveis séricos reduzidos. Nesse sentido, acredita-se que sua suplementação possa alterar a evolução da EH; a diminuição da amônia sérica em relação a elevação de ureogênese, tem como função no manejo da EH com acetil-L-carnitina que é implicar na redução da toxicidade neuronal e elevar a produção de energia celular, uma vez que estimula a síntese de proteínas e fosfolipídeos, pois promove a elevação da produção de acetilcolina no cérebro, facilitando a captação de acetil-coenzima A (LIERE; SANDHU; DEMORROW, 2021).

Outrossim, outro fármaco em estudo, o fenilbutirato de glicerol (GPB) possui em sua forma estrutural três moléculas de ácido fenilbutírico (PBA) e é utilizado em distúrbios do ciclo da ureia. O PBA possui na sua forma estrutural uma conjugação da glutamina com o ácido fenilacético (PAA) que forma a fenilacetilglutamina (PAGN) em um processo de acetilação, sendo o PAGN de fácil excreção renal, o que reduz o nível de amônia no sangue (LIERE; SANDHU; DEMORROW, 2021).

O principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central é o GABA, estudos apontam que em portadores da EH existe uma elevação do tônus GABAérgico e uma regulação positiva dos receptores GABA-A. Dessa forma, acredita-se que existam benefícios no uso do flumazenil na EH, apesar de usado geralmente em casos de superdosagem de benzodiazepínicos e para reverter anestesia, sendo um inibidor competitivo no sítio de ligação da benzodiazepina no receptor do ácido gama aminobutírico (GABA)-A. Porém, ainda não é aprovado pelas diretrizes internacionais como recomendação para o tratamento da EH (HASAN; WU, 2021).

## 10 CONCLUSÃO

A EH é uma complicação frequente em pacientes hepatopatas, possui altos índices de morbimortalidade e seus mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos e manejo terapêutico são, ainda, bastante incipientes. Não obstante, o aperfeiçoamento tecnológico e o desenvolvimento de pesquisas têm permitido avanços consideráveis no entendimento da EH; dessa forma, a formulação de novos critérios diagnósticos e novas formas de

estratificação da doença são peças fundamentais para o manejo dos pacientes, uma vez que possibilitará identificar quais os melhores tratamentos para cada estágio da EH, bem como quais pacientes mais se beneficiaram do transplante hepático e quais a conduta conservadora seria mais pertinente.

## REFERÊNCIAS

- AMODIO, P.; MONTAGNESE, S. **Lights and Shadows in Hepatic Encephalopathy Diagnosis**. Journal of Clinical Medicine, v. 10, n. 2, p. 341, 18 jan. 2021.
- ARJUNAN, A. et al. **Hepatic Encephalopathy and Melatonin**. Antioxidants, v. 11, n. 5, p. 837, 25 abr. 2022.
- BASS, N. M. **A Brief History of Hepatic Encephalopathy**. Clinical Liver Disease, v. 18, n. S1, p. 49–62, out. 2021.
- CHELA, H. K. et al. **Hepatic Encephalopathy in the Hospitalized Patient: A Review for Hospitalists**. Missouri medicine, v. 116, n. 4, 2019.
- CORONEL-CASTILLO, C. E. et al. **Eficacia de la rifaximina en los diferentes escenarios clínicos de la encefalopatía hepática**. Revista de Gastroenterología de México, v. 85, n. 1, p. 56–68, jan. 2020.
- FLAMM, S. L. **Complications of Cirrhosis in Primary Care: Recognition and Management of Hepatic Encephalopathy**. The American Journal of the Medical Sciences, v. 356, n. 3, p. 296–303, set. 2018.
- GARCÍA-MARTÍNEZ, R.; DIAZ-RUIZ, R.; PONCELA, M. **Management of Hepatic Encephalopathy Associated with Advanced Liver Disease**. Clinical Drug Investigation, v. 42, n. S1, p. 5–13, 10 maio 2022.
- GONZÁLEZ-REGUEIRO, J. A. et al. **Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática**. Revista de Gastroenterología de México, v. 84, n. 2, p. 195–203, abr. 2019.
- HADJIHAMBI, A. et al. **Hepatic encephalopathy: a critical current review**. Hepatology International, v. 12, n. S1, p. 135–147, 2 ago. 2017.
- HASAN, L. Z.; WU, G. Y. **Novel Agents in the Management of Hepatic Encephalopathy: A Review**. Journal of Clinical and Translational Hepatology, v. 9, n. 5, p. 749–759, 28 out. 2021.
- HÄUSSINGER, D. et al. **Pathomechanisms in hepatic encephalopathy**. Biological Chemistry, v. 402, n. 9, p. 1087–1102, 31 maio 2021.
- HOILAT, G. J. et al. **Evidence-based approach to management of hepatic encephalopathy in adults**. World Journal of Hepatology, v. 14, n. 4, p. 670–681, 27 abr. 2022.
- HUDSON, M.; SCHUCHMANN, M. **Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence**. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, v. 31, n. 4, p. 434–450, abr. 2019.
- LIERE, V.; SANDHU, G.; DEMORROW, S. **Recent advances in hepatic encephalopathy**. F1000Research, v. 6, p. 1637, 4 set. 2017.
- MANGINI, C.; MONTAGNESE, S. **New Therapies of Liver Diseases: Hepatic Encephalopathy**. Journal of Clinical Medicine, v. 10, n. 18, p. 4050, 7 set. 2021.

RAHIMI, R. S. et al. **Overt Hepatic Encephalopathy: Current Pharmacologic Treatments and Improving Clinical Outcomes.** *The American Journal of Medicine*, v. 134, n. 11, p. 1330–1338, nov. 2021.

RIDOLA, L. et al. **Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management.** *Journal of Translational Internal Medicine*, v. 8, n. 4, p. 210–219, 1 dez. 2020.

ROVEGNO, M. et al. **Current concepts in acute liver failure.** *Annals of Hepatology*, v. 18, n. 4, p. 543–552, jul. 2019.

SIMICIC, D.; CUDALBU, C.; PIERZCHALA, K. **Overview of oxidative stress findings in hepatic encephalopathy: From cellular and ammonium-based animal models to human data.** *Analytical Biochemistry*, v. 654, p. 114795, out. 2022.

WANG, Z.; CHU, P.; WANG, W. **Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy.** *Drug Design, Development and Therapy*, v. Volume 13, p. 1–11, dez. 2018.

WEISSENBORN, K. **Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles.** *Drugs*, v. 79, n. S1, p. 5–9, 31 jan. 2019.