

ASTM CODENT GAEDOW 30(SEPARATA):10-34 ISSN 0101-7772

GED

Gastroenterologia
Endoscopia Digestiva

Volume 30 - Separata - Out/Dez, 2011

**Encefalopatia Hepática: Relatório da 1ª Reunião
Monotêmica da Sociedade Brasileira de
Hepatologia**

Órgão oficial da



Editorial

A complexidade da hepatologia sofreu espetacular crescimento e, conseqüentemente, modificou as suas áreas de interface na prática médica. As doenças hepáticas, além de complexas, exigem multidisciplinaridade com diversas especialidades, tornando a hepatologia uma das mais amplas áreas da Medicina Interna.

A Encefalopatia Hepática (EH) ilustra bem o que aconteceu com a hepatologia nas últimas décadas. Anteriormente, a encefalopatia hepática era diagnosticada apenas com o exame clínico num paciente com doença crônica de fígado. Seguiu uma classificação simplificada com graduação baseada nos achados clínicos. Após o diagnóstico, não havia maiores preocupações terapêuticas, uma vez que tínhamos apenas à nossa disposição a Lactulose e os Antibióticos para a redução quantitativa da flora intestinal. Já os conceitos dietéticos, muito utilizados na prática clínica, careciam de fundamentação científica mais sólida.

Mais recentemente, em paralelo ao que aconteceu em toda a hepatologia, a EH tornou-se mais complexa, não só no seu diagnóstico como no seu manejo. Tivemos mudança de paradigmas na classificação e no diagnóstico, ao tempo em que incorporamos o conceito da encefalopatia hepática mínima. Alguns recursos diagnósticos foram agregados, como também recursos terapêuticos, anteriormente inexistentes, foram disponibilizados. Apesar do espetacular ganho da complexidade no diagnóstico e manejo da encefalopatia hepática, carecemos ainda de robustos estudos randomizados para melhor avaliar a eficácia e a segurança das novas propostas terapêuticas, assim como validar os recursos diagnósticos para as manifestações mais leves de encefalopatia hepática.

A EH ampliou as interfaces da Hepatologia moderna com a Neurologia e a Medicina Intensiva. Mais ainda, passou a ser uma preocupação para políticas públicas, como, por exemplo, habilitação para pacientes cirróticos conduzirem veículos. Existem dados de outros países que nos mostram que o número de acidentes de trânsito envolvendo pacientes cirróticos é consideravelmente maior. Este aspecto abre outra interface, unindo a Hepatologia à especialidade Medicina do Trânsito. Curiosamente, no Brasil, a Medicina do Trânsito é especialidade, enquanto que a hepatologia foi, inexplicavelmente, conduzida à área de atuação, justamente quando ampliava celeremente a sua complexidade.

Como área de atuação, a Hepatologia sofre, porém sofre mais o sistema de saúde desprovido de hepatologistas e absolutamente carente de centros de referência em doenças do Fígado. Enquanto não resolvemos esta rústica distorção, necessitamos ampliar os nossos programas de Educação Médica em doenças do Fígado e suas complicações. Neste exemplar da GED, apresentaremos uma ampla revisão realizada pela SBH, assim como nos posicionaremos em relação às condutas recomendadas pela nossa sociedade para diagnóstico e tratamento da EH.

A Sociedade Brasileira de Hepatologia optou, portanto, pela realização de uma reunião de expertos para melhor ordenar os novos conceitos diagnósticos e terapêuticos da encefalopatia hepática. Acreditamos que esta reunião permitiu a ordenação hierárquica dessas novas opções na prática clínica. Seguindo a nossa política de democratização do conhecimento em Hepatologia, temos utilizado a Revista GED para interagir com os colegas de outras especialidades, principalmente os Gastroenterologistas que acabam militando num manejo das doenças do fígado pela escassez de Hepatologistas no país. Anteriormente, a GED já havia publicado o conteúdo das nossas reuniões de expertos em hepatotoxicidade e, mais recentemente, em Carcinoma Hepatocelular. Agora adentraremos no tema Encefalopatia Hepática e suas implicações na prática clínica.

Tenham todos um bom proveito deste excelente material.

Raymundo Paraná
Presidente da SBH

Mário Pessoa
Vice-Presidente da SBH



A Revista GED – Gastroenterologia Endoscopia Digestiva é o órgão oficial de circulação trimestral da SOBED (Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva), da FBG (Federação Brasileira de Gastroenterologia), da SBH (Sociedade Brasileira de Hepatologia), do CBCD (Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva) e da SBMD (Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva). Fundada pelo Capítulo de São Paulo da SOBED em 1982, durante a gestão do Prof. Dr. Arnaldo José Ganc. Registrado na Lei de Imprensa em 19/11/1981, sob o no 1.870, Lv. A, nº 5º Registro de Títulos e Documentos de São Paulo.

Indexada nas seguintes bases de dados

LILACS, SCOPUS, EMBASE/EXCERPTA MÉDICA, LATINDEX e ADSAÚDE

Editor Chefe

Paulo Roberto Arruda Alves (SP)

Editores Responsáveis

José Murilo Robilotta Zeitune (SP) – Gastroenterologia
Nelson Adami Andreollo (SP) – Cirurgia Digestiva
Paulo Roberto Arruda Alves (SP) – Endoscopia Digestiva
Rimon Sobhi Azzam (SP) – Motilidade Digestiva
Aécio Flávio Meirellez Souza (SP) – Hepatologia

Editores Associados

Arnaldo J. Ganc (SP)
Jaime Natan Eisig (SP)
Eduardo Luiz Rachid Cançado (SP)
Marcelo Averbach (SP)
Sânzio S. Amaral (SP)

Conselho Editorial – Brasil

Admar Borges da Costa Jr. (PE), Ana Maria Pittella (RJ), Antonio Frederico N. Magalhães (SP), Artur Parada (SP), Bruno Zilberstein (SP), Claudio Coy (SP), Deborah Crespo (PA), Decio Chinzon (SP), Edmundo Pessoa Lopes (PE), Edna Strauss (SP), Edson Pedro da Silva (SC), Everson Artifon (SP), Flair Carrilho (SP), Flavio Quilici (SP), Henrique Coelho (RJ), Hugo Cheinquer (RS), Ismael Maguilnik (RS), João Carlos Andreolli (SP), João Galizzi Filho (MG), José Galvão Alves (RJ), Julio Cesar U. Coelho (PR), Lix A.R. Oliveira (SP), Lorete M.S. Kotze (PR), Lúcia Câmara Castro Oliveira (RJ), Luiz Gonzaga Vaz Coelho (MG), Luiz Pimenta Modena (SP), Luiz Roberto Lopes (SP), Márcio M. Tolentino (SP), Marcus Túlio Haddad (RJ), Mario Pessoa (SP), Martha Pedrosa (SP), Maurício Fernando de Almeida Barros (SP), Orlando J.M. Torres (MA), Paulo Bittencourt (BA), Paulo R. Ott Fontes (RS), Paulo Roberto Savassi Rocha (MG), Paulo Sakai (SP), Ramiro Mascarenhas (BA), Raymundo Paraná (BA), Ricardo A. Refinetti (RJ), Roberto Dantas (SP), Sérgio Gabriel Barros (RS), Tomas Navarro Rodriguez (SP), Venâncio A.F. Alves (SP), Vera Lúcia Andrade (MG), Walton Albuquerque (MG)

Editores Internacionais

Daniel Sifrim (Bélgica), Dirk J. Gouma (Holanda),
Helena Cortez Pinto (Portugal), Jorge Daruich (Argentina)

Secretaria

Coordenadora: Fátima Lombardi dos Santos
Av. Brigadeiro Faria Lima, 2.391, conj. 102 – 01452-000
São Paulo, SP
Tel.: (11) 3813-1610 – Fax: (11) 3032-1460
E-mail: ged@fbg.org.br
Tiragem: 1.000 exemplares
Periodicidade: trimestral

Circulação: nacional para todos os associados da SOBED, FBG, SBH, CBCD e SBMD
Números anteriores e separatas: ged@fbg.org.br

Editoração Eletrônica, Distribuição, Impressão e Publicidade

limay EDITORA

E-mail: editora@limay.com.br
Tel.: (11) 3186-5600

Diretoria das Sociedades

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA (SOBED)



Diretoria Executiva (2010-2012): Presidente: Sérgio Luiz Bizinelli (PR) • Vice-Presidente: Flávio Hayato Ejima (DF) • 1º Secretário: Jimi Izaques Bifi Scarparo (SP) • 2º Secretário: Afonso Celso da Silva Paredes (RJ) • 1º Tesoureiro: Thiago Festa Secchi (SP) • Sede: Rua Peixoto Gomide, 515 – cj. 14 – 01409-001 – São Paulo, SP – Tel./fax: (11) 3148-8200 e 3148-8201 – E-mail: sobed@uol.com.br – Site: sobed.org.br

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA (FBG)



Diretoria (2010-2012): Presidente: José Galvão Alves (RJ) • Vice-Presidente: José Roberto de Almeida (PE) • Secretário Geral: Sender Jankiel Mizsputen (SP) • 1º Secretário: Adávio de Oliveira e Silva (SP) • Diretor Financeiro: Rubens Basile (RJ) • Coordenador do FAPEGE: Maria do Carmo Friche Passos (MG) • Presidente Eleito (2012-2014): José Roberto de Almeida (PE) • Sede: Av. Brig. Faria Lima, 2.391, 10º andar – cj. 102 – 01452-000 – São Paulo, SP – Tel.: (11) 3813-1610/3813-1690. Fax: (11) 3032-1460 – E-mail: fbg@fbg.org.br – Site: www.fbg.org.br

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (SBH)



Diretoria 2009-2011: Presidente: Raymundo Paraná Filho • 1º Vice-Presidente: Mário Guimarães Pessoa • Secretário Geral: Paulo Lisboa Bittencourt • Secretária Adjunta: Celina Maria Lacet • 1º Tesoureiro: Delvone Freire Gil Almeida • Presidente Eleito 2011-2013: Henrique Sérgio M. Coelho • Sede: Av. Brig. Faria Lima, 2.391, 10º andar – cj. 102 – 01452-000 – São Paulo, SP – Tel.: (11) 3812-3253 – E-mail: secretaria@sbhepatologia.org.br – Site: www.sbhepatologia.org.br

COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIA DIGESTIVA (CBCD)



Diretoria - Gestão 2011-2012: Presidente: Cleber Dario Pinto Kruehl • Vice-Presidente: Luis Augusto Carneiro D'Albuquerque • 1º Secretário: Cláudio José Caldas Bresciani • 2º Secretário: Nicolau Gregori Czezcko • 1º Tesoureiro: Bruno Zilberstein • Presidente Eleito (2013-2014): Ivan Ceconello • Sede: Av. Brig. Luiz Antonio, 278 – salas 10 e 11 – 01318-901 – São Paulo, SP – Tels.: (11) 3289-0741 / 3266-6201 / Fone/Fax: (11) 3288-8174 – E-mail: cbcod@cbcd.org.br – Site: www.cbcd.org.br

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MOTILIDADE DIGESTIVA (SBMD)



Diretoria - Gestão 2010-2011: Presidente: Eponima M. O. Lemme • Vice-Presidente: Sânzio Santos Amaral • Secretário Geral: Rosana Bihari Schechter • 1º Secretário: Luciana Dias Moretzsohn • 1º Tesoureiro: Luiz João Abrahão Junior • Sede: Av. Brigadeiro Faria Lima, 2391, Conj. 102, Jardim Paulistano – 01452-000 – São Paulo, SP – Fone: (11) 3518-9117 – E-mail: sbmd@sbmd.org.br – Site: www.sbmd.org.br

Informações aos Autores

Modificado em outubro de 2007

A GED, órgão oficial da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva – SOBED, da Federação Brasileira de Gastroenterologia – FBG, da Sociedade Brasileira de Hepatologia – SBH, do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva – CBCD e da Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva – SBMD, tem por objetivo a divulgação de trabalhos que contribuam para o progresso da Gastroenterologia, da Endoscopia Digestiva, da Hepatologia, da Cirurgia Digestiva e da Motilidade Digestiva.

São publicáveis as colaborações que, enviadas à Secretaria da GED (Av. Brig. Faria Lima, 2.391 – 10º andar – cj. 102 – 1452-000 – São Paulo, SP, email ged@fbg.org.br), forem aceitas pelo Conselho Editorial e não tenham sido previamente publicadas e nem o venham a ser, simultaneamente, em outros periódicos. Serão aceitos artigos escritos na língua portuguesa. A critério do Conselho Editorial, poderão ser considerados manuscritos em língua inglesa e castelhana.

A GED adota as regras da Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals emitidas pelo International Committee for Medical Journal Editors, disponível na Internet (<http://www.icmje.org>).

CONTEÚDO DA GED

Editoriais

Destinam-se à apresentação de temas de natureza polêmica, atual e de impacto, nos quais os editores da GED percebem a necessidade de manifestar de forma sintética a visão destes editores, abordando ou não artigos publicados na GED. Serão escritos pelos editores e/ou membros do Conselho Editorial ou, mediante convite, por outros especialistas.

Artigos Originais

De pesquisa clínica e/ou experimental, devem apresentar a aprovação da pesquisa pelo Conselho de Ética do hospital, serviço ou instituição onde o trabalho foi realizado. Devem ser estruturados com os seguintes itens: Resumo (e Unitermos), Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas (acompanhado de unitermos).

Introdução – Em que se apresenta a justificativa para o estudo, com referências relacionadas ao assunto e o objetivo do artigo.

Métodos – Em que se apresentam: a) descrição da amostra utilizada; b) mencionar se há consentimento informado; c) identificação dos métodos, aparelhos e procedimentos utilizados, de modo a permitir a reprodução dos resultados pelos leitores; d) breve descrição e referências de métodos publicados mas não conhecidos amplamente; e) descrição de métodos novos ou modificados; f) se for o caso, referir a análise estatística utilizada, bem como os programas empregados.

Resultados – Em que serão apresentados os resultados em

sequência lógica, em forma de texto, tabelas e ilustrações; recomenda-se evitar repetição excessiva de dados em tabelas ou ilustrações e no texto. No texto, números menores que 10 serão grafados por extenso; de 10 em diante, serão expressos em algarismos arábicos.

Discussão – Em que serão enfatizados: a) os aspectos originais e importantes do artigo, evitando repetir dados já apresentados anteriormente; b) a importância e as limitações dos achados, confrontando com dados da literatura; c) a ligação das conclusões com os objetivos do estudo; d) as conclusões decorrentes do estudo.

Referências – As referências bibliográficas devem ser numeradas na ordem em que são citadas primeiramente no texto. Elas devem seguir as regras do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – <http://www.icmje.org>. Alguns exemplos mais comuns são apresentados a seguir.

Exemplos:

1. Artigo padrão em periódico (devem ser listados todos os autores; se houver mais de seis, citar os seis primeiros, seguidos por *et al.*): Alper CA, Kruskal MS, Marcus-Bagle Y, Craven DE, Katz AJ, Brint SJ, *et al.*. Genetic prediction of response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med.* 1989;321:708-12.
2. Autor institucional: NHI Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *JAMA.* 1994;272:65- 9.
3. Livro com autor(es) responsável(is) por todo o conteúdo: With TK. Bile pigments. New York: Academic Press, 1968.
4. Livro com editor(es) como autor(es): Magrath I, editor. The non-Hodgkin's lymphomas. 2nd ed. London: Arnold, 1997.
5. Capítulo de livro: Warshaw AL, Rattner DW. Residual common duct stones and disorders of duodenal ampullae. In: Ellis H, editor. Maingot's abdominal operations. New York: Lange Publishers, 1990:1471-2

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o *Index Medicus (List of Journals Indexed)*. Se o periódico não constar dessa lista, grafar o nome por extenso.

Tabelas – As tabelas devem possuir um título sucinto, com itens explicativos dispostos em seu pé. Devem ser numerados sequencialmente com algarismos arábicos.

Figuras – Serão aceitas figuras em preto e branco. Figuras coloridas poderão ser publicadas quando forem essenciais para o conteúdo científico do trabalho; nesses casos, o ônus de sua publicação caberá aos autores.

Artigos de Revisão

Somente serão aceitos quando, a convite dos editores da publicação, fizerem parte da linha de pesquisa do autor, comprovada pela presença de artigos originais na bibliografia e citados no texto.

Relato de Caso

Devem ser objetivos e precisos, contendo os seguintes itens: 1) Resumo (e Unitermos) e Summary (e keywords); 2) Introdução; 3) Relato objetivo; 4) Discussão; 5) Conclusões; 6) Referências bibliográficas.

Cartas ao Editor

Cartas endereçadas ao(s) editor(es) serão consideradas para publicação se promoverem discussão intelectual sobre determinado artigo de publicação recente. Devem conter título informativo e não mais que 500 palavras. Se aceita, uma cópia será enviada ao autor do trabalho que suscitou a discussão, com convite para submeter uma réplica que será publicada junto com a carta.

Conflito de interesses

Conforme determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC 102/2000) e do Conselho Nacional de Saúde (196/96) o(s) autor(es) deve(rão) tornar explícito, por meio de formulário próprio (Divulgação de potencial conflito de interesses), qualquer potencial conflito de interesse relacionado ao artigo submetido. A presente exigência visa informar sobre relações profissionais e/ou financeiras (como patrocínios e participação societária) com agentes financeiros relacionados aos produtos farmacêuticos ou equipamentos envolvidos no artigo, os quais podem teoricamente influenciar as interpretações deste. A existência ou não de conflito de interesses declarado estará ao final de todos os artigos publicados.

Bioética de experimentos com seres humanos

Experimentos envolvendo seres humanos devem seguir resolução específica do Conselho Nacional de Saúde (196/96), disponível na Internet (<http://conselho.saude.gov.br/docs/Resolucoes/Reso/96de96.doc>), incluindo a assinatura de um termo de consentimento informado e a proteção da privacidade dos voluntários.

Bioética de experimentos com animais

Experimentos envolvendo animais devem seguir resoluções específicas (Lei 6.638, de 8/5/1979, e Decreto 24.645, de 10/7/1934).

Ensaio clínico

Artigos que contêm resultados de ensaios clínicos deverão possibilitar todas as informações necessárias à sua adequada avaliação, conforme previamente estabelecido. Os autores deverão referir-se ao "CONSORT" (www.consort.statement.org).

Revisão pelos pares

Todos os artigos submetidos serão avaliados por dois revisores, os quais emitirão parecer fundamentado que servirá para o(s) editor(es) decidir(em) sobre sua aceitação. Os critérios de avaliação incluem originalidade, contribuição para corpo de conhecimento da área, adequação metodológica, clareza e atualidade. Os artigos aceitos para publicação poderão sofrer revisões editoriais para facilitar sua clareza e entendimento sem alterar seu conteúdo.

Direitos autorais

Todas as declarações contidas nos artigos serão da inteira responsabilidade dos autores. Aceito o artigo, a GED passa a deter os direitos autorais do material. Assim, todos os autores dos artigos submetidos à GED devem encaminhar um Termo de Transferência de Direitos Autorais. O autor responsável pela correspondência receberá 20 separatas impressas do artigo e o arquivo correspondente em formato pdf.

COMO ENVIAR O ARTIGO

O(s) autor(es) deve(m) encaminhar:

- Carta de apresentação assinada por todos os autores ou pelo primeiro autor em nome dos demais, contendo: 1) informação à respeito de submissão prévia ou dupla ou submissão de qualquer parte do artigo atual; 2) uma declaração de relações, financeiras ou não, que possam levar a conflito de interesses; 3) uma declaração de que o artigo foi lido e aprovado por todos os coautores e que os critérios necessários para a declaração de autoria (consultar Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) foram alcançados por todos os autores e que cada autor afirma que os dados do manuscrito são verdadeiros; 4) nome, endereço, telefone e e-mail do autor para correspondência; ele será o responsável pela comunicação com os outros autores a respeito de revisões e provas gráficas.
- Termo de Divulgação de Potencial Conflito de Interesses.
- Termo de Transferência de Direitos Autorais.
- Três cópias do artigo, digitado em espaço duplo, impressas em papel tamanho carta em somente um dos lados, com margens de 2,5cm e espaço 1,5, numerando as páginas no canto superior direito; as legendas das figuras, as figuras propriamente ditas e as tabelas devem vir ao final, anexadas a cada cópia; assinalar no texto os locais adequados para inserção de figuras e tabelas.
- Três conjuntos de figuras em cópia fotográfica brilhante.
- Um CD contendo somente um arquivo do texto, correspondente ao artigo, e os arquivos correspondentes a fotos ou figuras.

Como preparar o CD

- CD formatado compatível com IBM/PC;
- Usar editor de texto Microsoft Word para Windows;
- O arquivo de texto deve conter somente o texto, da página-título até as referências, e as tabelas;
- As figuras não devem ser incluídas no mesmo arquivo do texto;
- Colocar no CD a última versão do artigo, idêntica à versão impressa;
- Etiquetar o CD informando o programa e a versão utilizados, bem como o nome do arquivo.

A submissão do artigo pelo correio eletrônico (e-mail) possibilita maior agilidade no procedimento de revisão. Para isso, será necessário o envio dos arquivos contendo o texto e as figuras para o e-mail da GED (ged@fbg.org.br).

Mensagem aos editores com identificação dos autores deve ser enviada, acompanhada dos endereços convencional e eletrônico e de informações sobre o formato utilizado. O artigo deverá ser enviado em anexo, como attachment, no formato Word para Windows. As figuras deverão estar nos formatos jpeg ou tiff. ■

Informations to Authors

GED is the official journal of the Brazilian Society of Digestive Endoscopy – SOBED, the Brazilian Federation of Gastroenterology – FBG, the Brazilian Society of Hepatology – SBH, the Brazilian College of Digestive Surgery – CBCD, and of the Brazilian Society of Digestive Motility – SBMD, and the purpose of the journal is to publish papers that may contribute towards the progress of Gastroenterology, Digestive Endoscopy, Hepatology, Digestive Surgery and Digestive Motility. Papers sent to the GED Secretariat (Av. Brig. Faria Lima, 2.391 – 10o andar – cj. 102 – 1452-000 – São Paulo, SP, Brazil, e-mail ged@fbg.org.br), which are accepted by the Editorial Board, and which have not been previously or will not be concomitantly published in other journals may be published.

Papers drafted in the Portuguese language will be accepted. At the discretion of the Editorial Board, papers in the Spanish and in the English language may also be accepted.

GED adopts the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals of the International Committee for Medical Journal Editors, available in the Internet (<http://www.icmje.org>).

GED CONTENTS

Editorials

Intended to present polemic, current, and impacting topics whenever GED editors feel the need to present their view in a synthetic manner, whether or not such topics are presented in GED published papers. Editorials are written by the editors and/or by Editorial Board members, or by invited specialists.

Original Articles

Clinical and/or experimental research papers should present the approval of the research given by the Ethics Committee of the hospital, clinic, or institution where the study was carried out. The following items must be included: Summary (and keywords), Introduction, Methods, Results, Conclusions, References, and Summary and Keywords.

Introduction – Presents the justification for the study, with references related to the topic and the objective of the paper.

Methods – Presenting: a) description of the sample used; b) mention whether or not an informed consent has been obtained; c) identification of methods, devices, and procedures used in order to permit reproduction of the results by the readers; d) brief description and references to methods that have been published but that are not broadly known; e) description of new

methods or of modified methods; f) mention the statistical analysis or the software used, as the case may be.

Results – Presenting results in a logical sequence, in text format with tables and illustrations; authors should avoid excessive information repetition in the tables and illustrations and in the text. In the text, numbers below ten will be written in full, whereas numbers 10 and beyond will be written in Arabic numbers.

Discussion – Emphasis will be given to: a) original and major aspects of the paper, without repetition of the aspects previously presented; b) relevance and limitations of the findings, comparing them to information in the literature; c) connection of the conclusions to the objectives of the study; d) conclusions arising out of the study.

References – Bibliographic references should appear in the order in which they are first quoted in the text. They should follow the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – <http://www.icmje.org>. Some of the more usual examples are presented.

Examples:

1. Standard paper in journals (all authors must be listed; if they are more than six, list the first six followed by *et al.*): Alper CA, Kruskal MS, Marcus-Bagle Y, Craven DE, Katz AJ, Brint SJ, *et al.* Genetic prediction of response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med.* 1989;321:708-12.
2. Autor institucional: NHI Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA.* 1994;272:65-9.
3. Book with author(s) responsible for the full text With TK. Bile pigments: New York: Academic Press, 1968.
4. Book with editor(s) as author(s): Magrath I, editor. The non-Hodgkin's lymphomas. 2nd ed. London: Arnold, 1997.
5. Chapter of a book: Warshaw AL, Rattner DW. Residual common duct stones and disorders of duodenal ampullae. In: Ellis H, editor. Maingot's abdominal operations. New York: Lange Publishers, 1990:1471-2.

The titles of journal should be abbreviated according to the *Index Medicus (List of Journals Indexed)*. If the journal is not included in such list, write the name in full.

Tables – Tables should have a summarized title, with explanatory comments at the foot of the table. They should be sequentially numbered with Arabic numbers.

Figures – Black and white figures will be accepted. Color figures may be published when they are essential for the scientific contents of the paper; in such case, the cost of publishing colored figures will be covered by the authors.

Revision Articles

Will be accepted only when the editors have invited the author to write such articles, when they are part of the research line of the author as evidenced by the presence of original articles in the bibliography and in the quotations in the text.

Case Report

Should be objective and precise, with the following items: 1) Summary (and keywords); 2) Introduction; 3) Objective Report; 4) Discussion; 5) Conclusions; 6) Bibliography.

Letters to the Editor

Letters sent to the editor(s) will be considered for publication if they carry an intellectual discussion regarding a recently published article. They should have an informative title and not more than 500 words. If accepted, a copy will be sent to the author of the paper that raised the discussion, with an invitation to submit a reply to be published together with the letter.

Conflict of interests

As determined by the Sanitary Surveillance Agency (RDC 102/2000) and by the National Health Council (196/96) author(s) should inform explicitly in the adequate form (Disclosure of potential conflict of interests) about any potential conflict of interests related to the paper submitted. This requirement is intended to inform about professional and/or financial relations (with sponsorships and corporate interests) with financial agents related to medical drugs or equipment involved in the paper, which may theoretically influence the interpretation of the paper. The existence or non-existence of a declared conflict of interests shall be included at the end of all articles published.

Bioethics of experiments involving human beings

Experiments involving human beings shall follow the specific resolution of the National Health Council available in the Internet address (<http://conselho.saude.gov.br/docs/Resolucoes/Reso/96de96.doc>), including the signature of an informed consent and the protection to volunteer privacy.

Bioethics of experiments involving animals

Experiments involving animals shall follow specific resolutions (Law 6,638, of May 8, 1979, and Decree 24,645, of July 10, 1934).

Clinical Assays

Article containing results of clinical assays should disclose all information required for their proper evaluation, as previously established. Authors shall refer to the "CONSORT" (www.consort.statement.org).

Review by peers

All articles submitted shall be evaluated by two analysts, who shall issue a fundamented opinion to be used by the editors to decide whether or not the paper will be accepted. Evaluation criteria include originality, contribution to the body of knowledge in the area, methodological adequacy, clarity, and contemporaneity. Articles accepted for publication may have editorial revisions to improve clarity and understanding without changing its contents.

Copyrights

All statements contained in the articles will be under the full

responsibility of the authors. After an article is accepted, GED becomes the owner of copyrights of the material. Thus, all authors of the articles submitted to GED should also send a Deed of Copyright Assignment. The author in charge of receiving letters from the readers will receive 20 printed copies of the article and the corresponding pdf file.

HOW TO SEND A PAPER

The author(s) should send:

- A letter of submission signed by all authors or by the first author to appear in the list on behalf of all authors, containing: 1) information regarding a prior or double submission of any part of the paper being submitted; 2) a declaration of relations, financial or otherwise, that could lead to a conflict of interests; 3) a declaration that the article has been read and approved by all coauthors and that the criteria to claim authorship (see Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) have been met by all authors and that each author represents that the information in the manuscript is true; 4) name, address, telephone number, and e-mail of the author who will receive letters; this author will be responsible to communicate revisions and print proofs to the other authors.
- Deed of Disclosure of a Potential Conflict of Interests.
- Deed of Copyright Assignment.
- Three copies of the paper typed in double space, printed in letter-sized paper only on the front (without printing on the back), margins of 2.5 cm and 1.5 space, with pages numbered in the upper right corner; figure legends, figures, and tables should be placed at the end, attached to each copy; indicate in the text the place to insert figures and tables.
- Three sets of figures in shiny photographic copies.
- A CD containing the text file only, with the paper text, and the files containing photographs or figures.

How to prepare the CD

- Formatted CD compatible with IBM/PC;
- Use Microsoft Word for Windows text software;
- The text file to contain only the text, from the title page to the references, and the tables;
- Figures are not to be included in the text file;
- Place in the CD the lest version of the paper, identical to the printed version submitted;
- Label the CD informing the software and the version used, and the filed name.

Submission of a paper by e-mail allows for greater efficiency of the revision procedures. For that purpose, the text and the figures files shall be sent to the GED e-mail (ged@fbg.org.br).

Messages to the editors with identification of the authors should be sent together with conventional and electronic addresses, and together with information about the format used. The paper shall be sent as an attachment, as a Word for Windows file. Figures shall be in the jpeg or tiff formats. ■

Índice

Encefalopatia Hepática: Relatório da 1ª Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia

30 de julho de 2011

São Paulo - SP

■ ■ RESUMO/SUMMARY	10	■ ■ MÓDULO I: ABORDAGEM E MANEJO DA EH E DA HIPERTENSÃO INTRACRANIANA	16
■ ■ INTRODUÇÃO	11	Tratamento farmacológico da EH na IHA: qual a evidência?	16
■ ■ FISIOPATOLOGIA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA (EH)	11	Prevenção e tratamento da hipertensão intracraniana (HIC) na IHA	18
Amônia e seu metabolismo	12	Papel dos sistemas bioartificiais para tratamento da EH na IHA	22
Papel dos intestinos no metabolismo da amônia	12	■ ■ MÓDULO II: MANEJO DA EH EPISÓDICA NA CIRROSE	23
Papel do fígado no metabolismo da amônia	13	■ ■ NUTRIÇÃO NO CIRRÓTICO COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA	24
Papel dos rins no metabolismo da amônia	14	■ ■ MÓDULO III: CONTROVÉRSIAS E ENCEFALOPATIA HEPÁTICA	26
Papel da musculatura no metabolismo da amônia	14	■ ■ MÓDULO IV: ENCEFALOPATIA HEPÁTICA MÍNIMA	28
Inflamação e amônia	14	■ ■ REFERÊNCIAS	29
Endocanabinoides	14		
■ ■ NOMENCLATURA, DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA EH	15		

Encefalopatia Hepática: Relatório da 1ª Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia

Hepatic Encephalopathy: Report of the 1st Monothematic Meeting of the Brazilian Society

PAULO LISBOA BITTENCOURT¹, EDNA STRAUSS², CARLOS TERRA³, MARIO REIS ALVARES-DA-SILVA⁴ E MEMBROS DO PAINEL DE EXPERTS DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA - ANA DE LOURDES C. MARTINELLI⁵, ANGELO ALVES DE MATTOS⁶, ANTONIO CARLOS CAMPOS⁷, BENTO CARDOSO DOS SANTOS⁸, CACILDA PEDROSA DE OLIVEIRA⁹, CAROLINE POSSA MARRONI¹⁰, CIRLEY MARIA DE OLIVEIRA LOBATO¹¹, CLÁUDIO AUGUSTO MARRONI⁶, DELVONE FREIRE GIL ALMEIDA¹², EDISON ROBERTO PARISE¹³, ELZA COTRIM SOARES¹⁴, ESTHER BUZAGLO DANTAS CORREA¹⁵, FÁBIO MARINHO DO REGO BARROS¹⁶, FERNANDA MARIA DE QUEIROZ SILVA², FERNANDO LUIS PANDULLO⁸, FLAIR JOSÉ CARRILHO², FRANCISCO JOSÉ DUTRA SOUTO¹⁷, GILDA PORTA², GILMAR AMORIM DE SOUZA¹⁸, GIOVANI FARIA SILVA¹⁹, GUSTAVO J. SCHULZ⁷, HEITOR ROSA⁹, HENRIQUE SÉRGIO COELHO²⁰, JOÃO LUIZ PEREIRA²¹, MARCELO ABRAHÃO COSTA²², MARCELO PORTUGAL DE SOUZA¹², MARIA DE LOURDES LOPES CAPACCI², MÁRIO KONDO¹³, MAURÍCIO FERNANDO A. BARROS², MÁRIO G. PESSOA², PAULO CELSO BOSCO MASSAROLO²³, RAYMUNDO PARANÁ FILHO¹², RONALDO SANTOS³

RESUMO

A encefalopatia hepática (EH) é um distúrbio funcional do sistema nervoso central (SNC) associado à insuficiência hepática, de fisiopatologia multifatorial e complexa. Devido aos avanços no conhecimento sobre o manejo da EH na cirrose e na insuficiência hepática aguda (IHA), a diretoria da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) promoveu uma reunião monotemática acerca da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da EH, abordando aspectos controversos relacionados ao tema. Com a utilização de sistemática da medicina baseada em evidências, foram abordados o manejo da EH e da hipertensão intracraniana na IHA, o manejo da EH episódica na cirrose, as controvérsias no manejo da EH e a abordagem da EH mínima. O objetivo desta revisão é resumir os principais tópicos discutidos na reunião monotemática e apresentar recomendações sobre o manejo da síndrome votadas pelo painel de expertos da SBH.

Unitermos: Encefalopatia Hepática, Cirrose, Insuficiência Hepática Aguda, Hipertensão Portal, Transplante de Fígado.

SUMMARY

Hepatic encephalopathy (HE) is a functional disorder of the central nervous system (CNS) associated with liver failure, either end-stage chronic liver disease or fulminant hepatic failure. Its pathogenesis remains complex and poorly understood. In view of recent advances in the management of HE, the Brazilian Society of Hepatology endorsed a monothematic meeting regarding HE in order to gather experts in the field to discuss related data and to draw evidence-based recommendations concerning: management of HE and intracranial hypertension in FHF, treatment of episodic HE in cirrhosis, controversies in the management of EH including difficult to treat cases and diagnostic and treatment challenges for minimal HE. The purpose of this review is to summarize the lectures and recommendations made by the panel of experts of the Brazilian Society of Hepatology.

Keywords: Hepatic Encephalopathy, Cirrhosis, Fulminant Hepatic Failure, Portal Hypertension, Liver Transplantation.

1. Hospital Português e Hospital Universitário Professor Edgard Santos, BA. **2.** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP. **3.** Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ. **4.** Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS. **5.** Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, SP. **6.** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS. **7.** Universidade Federal do Paraná, PR. **8.** Hospital Israelita Albert Einstein, SP. **9.** Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, GO. **10.** Faculdade de Medicina da Universidade Luterana do Brasil, RS. **11.** Universidade Federal do Acre, AC. **12.** Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, BA. **13.** Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, SP. **14.** Universidade de Campinas-UNICAMP, SP. **15.** Universidade Federal de Santa Catarina, SC. **16.** Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, PE. **17.** Universidade Federal de Mato Grosso, MT. **18.** Universidade Federal do Rio Grande do Norte, RN. **19.** Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, SP. **20.** Departamento de Gastroenterologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ. **21.** Hospital Federal de Bonsucesso, RJ. **22.** Hospital de Base do Distrito Federal, DF. **23.** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP. **Endereço para correspondência:** Paulo Lisboa Bittencourt - Rua Prof. Clementino Fraga, 220 / 1901, Salvador, Bahia, Brasil - CEP: 40170-050 - e-mail: plbbr@uol.com.br.

INTRODUÇÃO

Devido aos avanços no conhecimento sobre o manejo da encefalopatia hepática (EH), a diretoria da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), biênio 2010-2011, promoveu em 30 de julho de 2011, na cidade de São Paulo, uma reunião monotemática acerca da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da EH, abordando aspectos controversos relacionados ao tema, com intuito de discutir uma abordagem da síndrome baseada em evidências.

Dentro da sistemática preconizada, a diretoria constituiu uma comissão organizadora composta por quatro membros, que elaboraram o programa e escolheram 29 membros da SBH para serem expositores, moderadores ou membros do painel de experts. Devido à sua trajetória científica e interesse na fisiopatologia e manejo da EH, o Professor Heitor Rosa, da Universidade Federal de Goiás, foi convidado, por unanimidade, para ser o presidente de honra do evento.

Foram criados quatro módulos com os seguintes temas:

Módulo I: Abordagem e Manejo da EH e da hipertensão intracraniana (HIC) na insuficiência hepática aguda (IHA)

Módulo II: Manejo da EH episódica na cirrose

Módulo III: Controvérsias no manejo da EH

Módulo IV: EH mínima

Cada palestrante recebeu da comissão organizadora questões envolvendo temas relevantes e/ou controversos sobre diagnóstico e tratamento da EH, que foram posteriormente formatadas para votação interativa e discussão durante o evento, com a participação exclusiva do painel de experts da SBH. Coube a cada palestrante a realização de revisão sistemática da literatura sobre seu respectivo tema e/ou questões, assim como também a redação de um texto sucinto sobre os principais aspectos a serem abordados sobre o tema. As questões que obtiveram votação superior a 51% pelo painel de experts da SBH foram aceitas como recomendações pela comissão organizadora.

O objetivo deste manuscrito é apresentar uma súmula do relatório desta reunião monotemática, incluindo resumos dos temas apresentados dentro dos módulos I-IV, das três conferências proferidas: 1) Fisiopatologia da EH; 2) Nomenclatura, Diagnóstico e Classificação da EH; e 3) Nutrição no Cirrótico com EH, assim como também das Recomendações Discutidas com o Painel de Experts.

A versão completa dos textos referentes às atividades acima delineadas estão disponibilizados na homepage da SBH (www.sbhepatologia.com.br).

FISIOPATOLOGIA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA (EH)

A EH é uma complicação neuropsiquiátrica frequente nos hepatopatas. Caracteriza-se por distúrbios da atenção, alterações do sono e distúrbios motores que progridem desde simples letargia a estupor ou coma. É um distúrbio metabólico, portanto potencialmente reversível. A amônia está relacionada à sua gênese, ao lado de várias neurotoxinas e fatores diversos, como o edema cerebral, o tônus GABAérgico e microelementos como zinco e manganês. Seu alvo comum, via de regra, é o astrócito.

Técnicas de ressonância magnética mostram que na EH do paciente cirrótico há edema cerebral¹, que se inicia ainda na fase de EH mínima e aumenta nas fases subsequentes. Ele pode reverter nos casos de tratamento bem sucedido ou após transplante hepático². Este grau leve de edema cerebral, mesmo quando assintomático, parece ser um gatilho para alterações astrocitárias e disfunção neuronal. Amônia e a indução de estresse oxidativo e nitrosativo exacerbam o edema cerebral. O aumento de citocinas inflamatórias, o uso de benzodiazepínicos e distúrbios hidroeletrólíticos se integram como fatores que promovem o edema cerebral.

Vários estudos experimentais mostram que o maior sistema neuroinibitório dos mamíferos (o GABA) está aumentado na EH. O estudo de uma família de esteroides sintetizados no cérebro e também em outros órgãos, os neuroesteroides, parecem lançar nova luz sobre o velho problema. Receptores periféricos mitocondriais de benzodiazepínicos (PTBR) são ativados pela presença de amônia ou manganês, assim como de ligandinas, e provocam a síntese de neuroesteroides nos astrócitos³. A alopregnanolona, potente neuroesteroide inibitório, está aumentada cerca de dez vezes no cérebro de pacientes autopsiados após morte por cirrose e EH, e seria ela a responsável pelo aumento do tônus GABAérgico encontrado.

A carência de zinco, cofator necessário às enzimas do ciclo da ureia, responsável pela metabolização da amônia, tem sido também descrita na cirrose, em especial nos casos de EH⁴. Por outro lado, o acúmulo de manganês nos gânglios da base do cérebro ocorre comumente na EH de diversos graus. O manganês é tóxico para os astrócitos, estando também associado à inibição dos neurotransmissores⁵.

Assim, no modelo atual de patogênese da EH, a amônia e outros fatores desencadeantes promovem aumento do edema cerebral, estresse oxidativo e nitrosativo, alterando expressões gênicas, de proteínas e RNA, com sinalizações que levam à

disfunção astrocítica e neuronal⁶. O distúrbio da rede oscilatória sináptica produz os sintomas e sinais da EH (Figura 1).

Amônia e seu metabolismo

A amônia deve ser vista como uma neurotoxina pois promove alterações em astrócitos e induz neuroinflamação (Figura 2). Seu papel na EH é fundamental. Existem diferentes processos metabólicos para sua geração ou eliminação em diversos órgãos e sistemas no chamado metabolismo interórgão da amônia.

Produtos nitrogenados são absorvidos e aproveitados pelo organismo, tanto na produção de energia como para a estrutura das células. Dentre os compostos da dieta, as proteínas, os aminoácidos livres e a amônia são fontes de nitrogênio. No organismo, a forma gasosa da amônia (NH₃) coexiste com o amônio (NH₄⁺), sendo que suas concentrações relativas dependem de modificações do pH. Para simplificar, chama-se de amônia o complexo NH₃/NH₄⁺.

A amônia é hidrófila e facilmente transportada no plasma, onde se mantém em baixas concentrações. Ela pode ser sintetizada em vários órgãos, mas as maiores concentrações provêm dos intestinos, secundados pelos rins, havendo trocas metabólicas entre esses diversos compartimentos. Duas principais enzimas interferem no seu metabolismo. A glutamino-sintetase (GS) transforma amônia e glutamato em glutamina, gastando uma molécula de ATP. Por outro lado, a glutaminase ou glutaminase ativada pelo fosfato (PAG) faz a reação inversa,

transformando glutamina em glutamato e amônia⁷. A glutamina é um aminoácido não essencial, abundante em proteínas, que corresponde a 50% da quantidade total de aminoácidos do corpo humano, servindo tanto para doar nitrogênio como aceitá-lo de volta.

Papel dos intestinos no metabolismo da amônia

A alimentação aumenta a produção intestinal de amônia, principalmente as carnes, seguida pelos laticínios e proteínas vegetais, com possível influência dos carboidratos. Além das proteínas da dieta, as bactérias intestinais produzem amônia. No entanto, estudos mais recentes comprovam que 50% da amônia intestinal é gerada a partir de aminoácidos que chegam aos intestinos pela circulação. De fato, a fonte de energia para os enterócitos é a glutamina, a qual é convertida em amônia e glutamato pela ação da PAG. Estudos experimentais e em humanos mostram que 80% da PAG intestinal está no intestino delgado e os outros 20% nos cólons. A glutamina, assim, é importante fonte de amônia, como demonstrado em ratos, em que há produção elevada de amônia mesmo quando desprovidos de flora intestinal⁸. Enquanto no intestino delgado

12
GED

Figura 1: Modelo Atual de Patogênese da EH

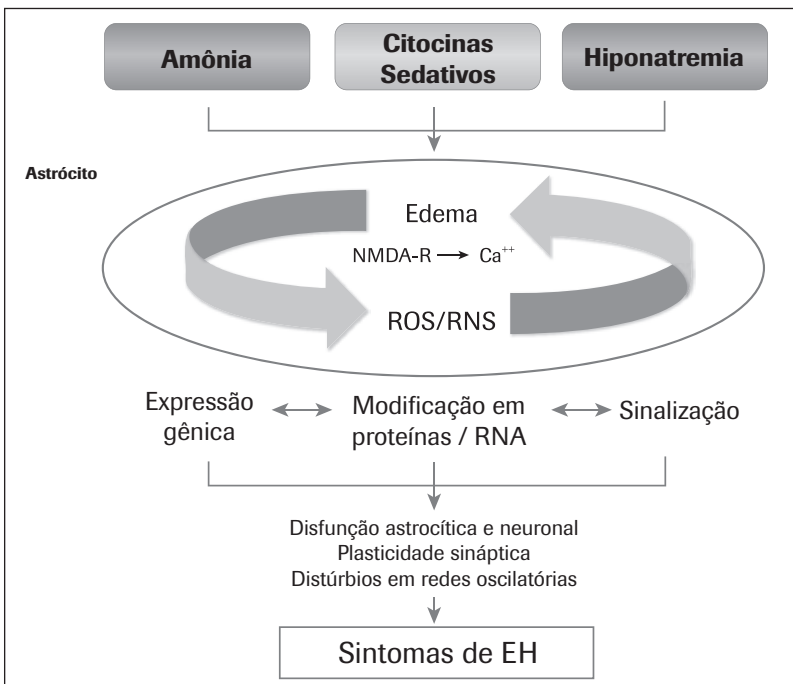
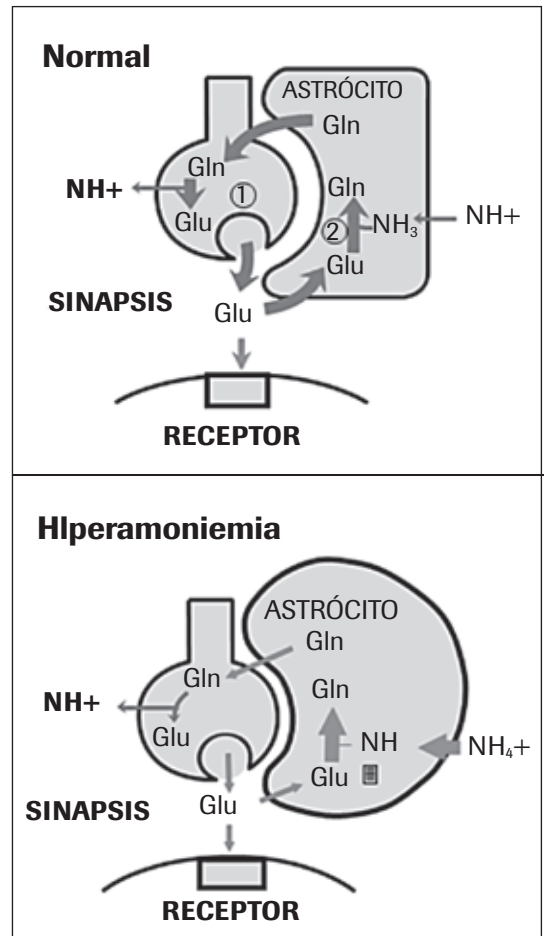


Figura 2: Amônia: uma neurotoxina



a produção de amônia provém principalmente do metabolismo da glutamina no cólon, as bactérias respondem por cerca de 50% da amônia produzida. Assim, conceitos antigos e novas ideias reforçam a importância dos intestinos no metabolismo da amônia.

Papel do fígado no metabolismo da amônia

As proteínas da dieta são carregadas ao fígado para serem metabolizadas, sendo de 100 gramas ao dia a quantidade necessária para suprir nossas necessidades de nitrogênio. O excesso protéico precisa ser convertido em formas não tóxicas a serem eliminadas, e este processo ocorre tanto em hepatócitos periportais como perivenosos. As reações enzimáticas nos hepatócitos, entretanto, são compartimentadas, conforme ilustrado na Figura 3.

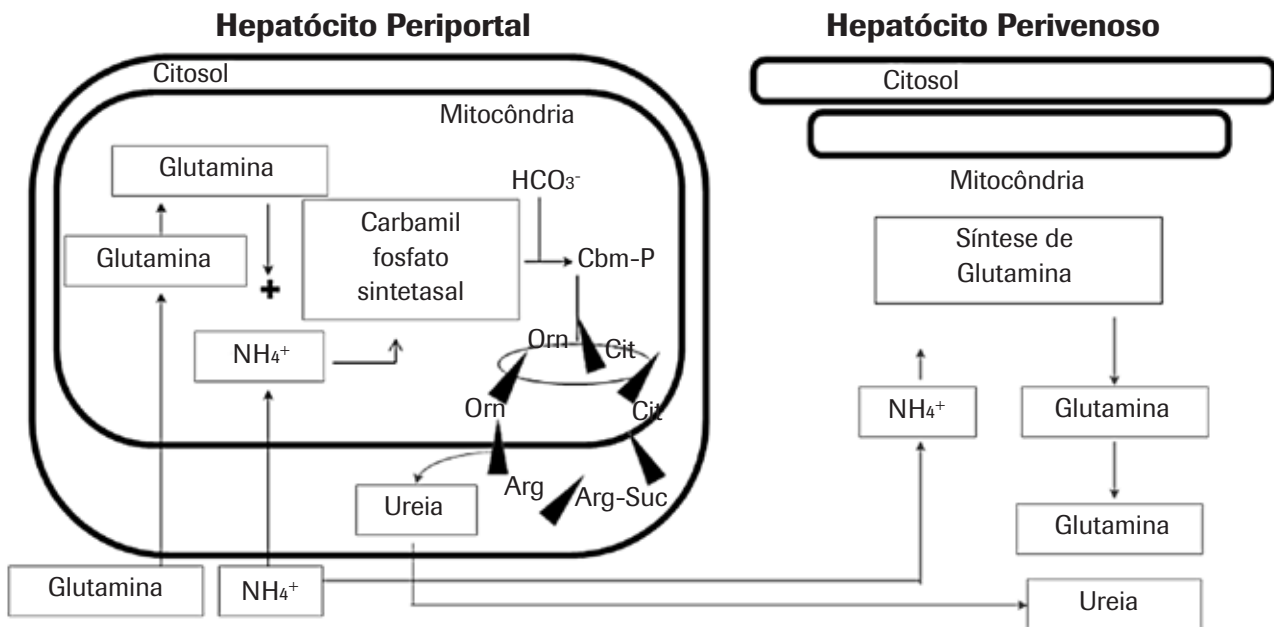
Os hepatócitos periportais são providos de arsenal enzimático que caracteriza o conhecido ciclo da ureia, em que a amônia é convertida em ureia, produto final do metabolismo do nitrogênio. Como o processo também envolve o bicarbonato, a detoxificação pode ser afetada por modificações do pH. A presença de PAG nos hepatócitos periportais, agindo na produção de glutamato intramitocondrial, provoca a síntese de enzimas que agem na regulação do ciclo da ureia. Assim, amônia e glutamina, procedentes da veia porta, são os principais substratos para a síntese de ureia, através do ciclo de Krebs.

Os hepatócitos perivenosos são bem menos numerosos do que os hepatócitos periportais e não têm o mesmo arsenal enzimático. Entretanto, a grande quantidade de GS presente nesses hepatócitos permite que eles convertam a amônia em glutamina. Assim, a amônia que escapa de ser detoxificada nos hepatócitos periportais pode sê-la nos perivenosos. Como nestes hepatócitos há tanto PAG como GS, eles têm função regulatória de controlar os níveis de amônia circulante. Assim, em fígados normais, mesmo no período pós-absortivo, não ocorre hiperamoniemia na presença de fluxo hepático adequado⁹.

A diminuição da atividade metabólica em hepatócitos periportais e perivenulares, característica dos processos de dano hepatocelular, reduz a capacidade de detoxificação da amônia, embora isto ocorra apenas em fase tardia. Assim, os níveis de amônia arterial no período pós-absortivo encontram-se discretamente elevados na cirrose (40 a 60 $\mu\text{mol/L}$), aumentados nos casos de lesão aguda em fígado crônico (70 a 90 $\mu\text{mol/L}$) e ainda mais na falência hepática aguda (200 a 240 $\mu\text{mol/L}$)¹¹. Por outro lado, os níveis de amônia no sangue venoso não se relacionam diretamente com o grau de EH, tendo valor diagnóstico muito restrito.

O papel da circulação colateral, tanto intra como extra-hepática, não pode ser esquecido, uma vez que ela pode ser responsável por redução de até 50% na detoxificação hepática de amônia. Em indivíduos com TIPS, este percentual pode chegar a 93%¹⁴.

Figura 3: Detoxificação da amônia no fígado



Papel dos rins no metabolismo da amônia

A amônia também é sintetizada nos rins, sendo normalmente eliminada na mesma proporção. Em diferentes circunstâncias, entretanto, esta homeostase pode ser quebrada transformando os rins em produtores ou excretadores de amônia. Em condições de acidose, 50% a 70% de amônia é excretada pelos rins, enquanto que, em condições de alcalose, esta excreção cai para apenas 18%. Substâncias neuro-hormonais, como a angiotensina II, também regulam a amoniogênese renal e o transporte renal de amônia é influenciado por diuréticos como a furosemida.

Assim, bloqueadores da angiotensina II, como o losartan ou diuréticos que interagem com a aldosterona, podem reverter o aumento compensatório de excreção renal de amônia, levando à hiperamoniemia. Fundamental lembrar ainda que a furosemida, assim como outros diuréticos potentes, induz EH, provavelmente pela redução de perfusão renal devido à diurese excessiva, com distúrbios hidroeletrólíticos. A hiponatremia, muitas vezes associada à cirrose, atua como cofator, contribuindo para o edema astrocitário que ocorre na síndrome.

Papel da musculatura no metabolismo da amônia

A amônia também pode ser metabolizada nos músculos esqueléticos, cérebro, pulmões, coração e tecido adiposo. Destes, os músculos esqueléticos constituem uma alternativa válida para sua metabolização, tanto na falência hepática aguda como nos casos de cirrose¹⁵. De fato, a gravidade da hiperamoniemia é menor nos cirróticos com boa massa muscular quando comparados àqueles com grande atrofia muscular. Por outro lado, como os músculos captam amônia e excretam glutamina, sua contribuição global para a detoxificação da amônia pode ser comprometida pela captação da glutamina na região esplâncnica ou nos rins, que a convertem novamente em amônia.

Em indivíduos saudáveis não está comprovada qualquer relevância do metabolismo da amônia nesses sítios. A tentativa do cérebro em remover amônia através da GS pode contribuir para o dano neuronal que tem sido registrado na síndrome. Isto ocorre porque o glutamato utilizado na conversão para glutamina não ultrapassa a barreira hematoencefálica e o cérebro utiliza glicose como fonte do mesmo^{16,17}.

É interessante assinalar que a glutamina, intrinsecamente relacionada com o metabolismo da amônia, parece ser essencial para as funções imunológicas. A baixa disponibilidade de glutamina altera a proliferação de linfócitos e macrófagos, a produção de citocinas e a fagocitose mediada por macrófagos¹⁰.

Inflamação e Amônia

Embora fundamental, a elevação de amônia não explica todos os casos de EH. De fato, ela pode estar elevada em pacientes sem EH, e a correlação de seus níveis séricos com a gravidade da síndrome é pobre. Fatores sinérgicos parecem ter papel importante, especialmente a resposta inflamatória e o estresse oxidativo¹⁸. A amônia está relacionada à disfunção neutrofílica, o que promove maior risco de inflamação sistêmica¹⁹, e também induz diretamente neuroinflamação e ativação da microglia²⁰. Mesmo em pacientes com EH mínima, há evidência de maior inflamação sistêmica. Isto pode explicar porque pacientes com níveis arteriais de amônia similares podem apresentar manifestações diversas. Durante um episódio de infecção, mesmo que as citocinas não ultrapassem a barreira hematoencefálica, há sinalização do sistema imune para o cérebro, induzindo a expressão local de citocinas pró-inflamatórias.

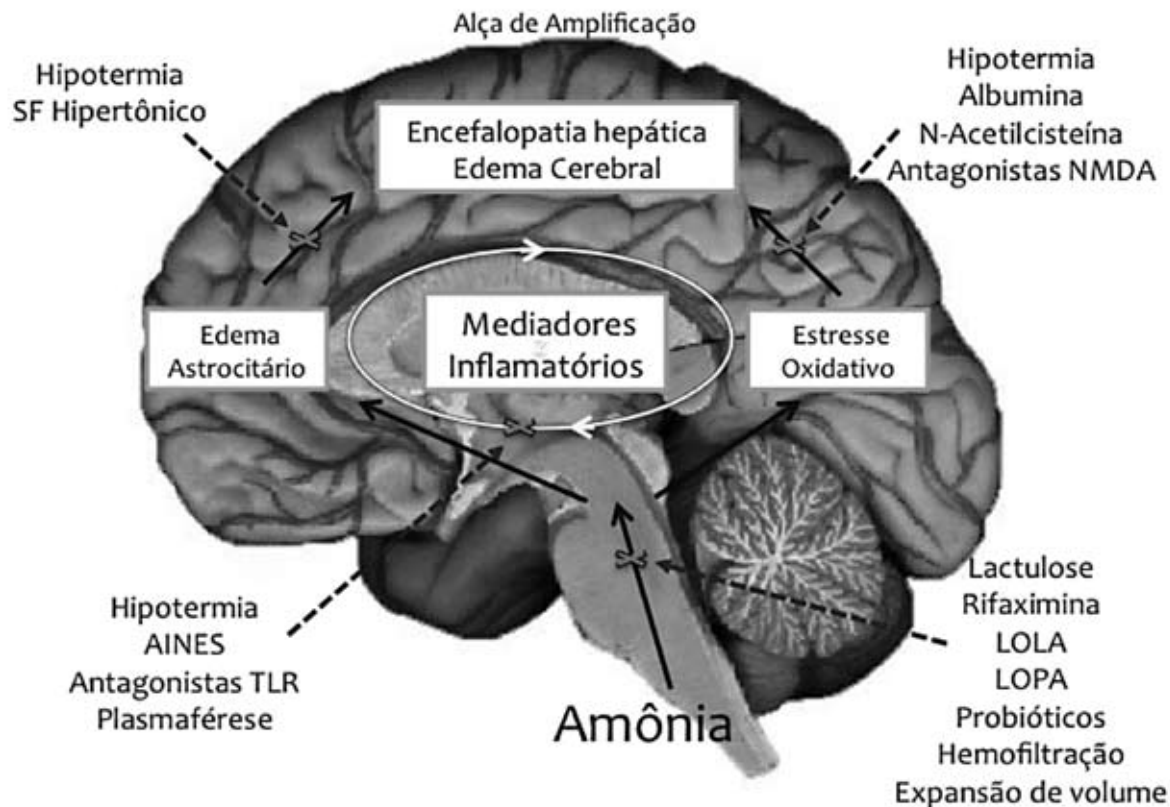
Da mesma forma, estresse oxidativo costuma ocorrer na EH. Vários estudos em animais demonstraram redução significativa da glutatona peroxidase e do superóxido dismutase, tanto em fígado como no cérebro. A produção de espécies reativas de oxigênio no cérebro é um dos fatores associados ao edema astrocitário encontrado na EH. A amônia pode promover a liberação e espécies reativas de oxigênio pela sua atuação sobre os neutrófilos¹⁹.

O entendimento da atuação de fatores associados na EH gerou a chamada hipótese dos dois golpes (*two-hit*), no qual o primeiro golpe seria a lesão hepática e sua consequente hiperamoniemia, e o segundo seriam os fatores que promovam sobrecarga de amônia, como sangramento digestivo, ou ainda processos sistêmicos de inflamação/infecção ou hiponatremia¹⁹. Tem ficado claro que, ao lado da elevação dos níveis de amônia circulantes, o papel da neuroinflamação tem importância fundamental e deve centralizar o foco terapêutico da EH nos próximos anos²¹ (Figura 4).

Endocanabinoides

Endocanabinoides são lipídios endógenos capazes de se ligar a receptores canabinoides CB1 e CB2. Estes receptores foram descobertos quando se investigava o modelo de ação da maconha. Em pacientes com cirrose, o sistema endocanabinoide parece estar relacionado a uma série de alterações: a ativação dos receptores CB1 associa-se a maior inflamação, fibrogênese, miocardiopatia cirrótica e também à encefalopatia hepática. Alguns estudos têm sido feitos avaliando o papel da estimulação dos receptores CB2, que exercem efeito oposto. Se iremos utilizar no futuro antagonistas CB1 ou agonistas CB2 no tratamento da encefalopatia, ainda é um ponto em aberto²².

Figura 4: Diferentes vias patogênicas na E.H. e respectivas condutas terapêuticas



NOMENCLATURA, DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA EH

A encefalopatia hepática (EH) é um distúrbio funcional do sistema nervoso central (SNC) associado à insuficiência hepatocelular, decorrente de quadros agudos ou crônicos de hepatopatia, e à presença de *shunts* portossistêmicos, sejam eles espontâneos, cirúrgicos ou após a colocação de *shunt* transjugular intra-hepático portossistêmico (TIPS)²³.

Classifica-se a EH de acordo com o grau de comprometimento da função hepática, duração e características do distúrbio neurológico ou pela presença de fatores desencadeantes. Várias terminologias já foram empregadas para descrever as manifestações clínicas da EH.

Atualmente, emprega-se a nomenclatura estabelecida no 11º Congresso Mundial de Gastroenterologia, realizado em Viena, em 1998²⁴, que classificou a EH em tipos A, B e C de acordo com as diferentes formas de acometimento hepático (Tabela 1).

O tipo A refere-se àquela associada à falência hepática aguda; o tipo B é devido a *shunts* portossistêmicos não associados à insuficiência hepatocelular, e o tipo C é aquele presente em pacientes cirróticos.

Tabela 1: Classificação da Encefalopatia Hepática

Tipo	Caracterização	
A	Associada à falência hepática aguda	
B	Associada a <i>shunt</i> portossistêmico	
C	Associada à cirrose hepática	
	Episódica	Precipitada
		Espontânea
		Recorrente
	Persistente	Leve
		Acentuada
		Dependente de tratamento
	Mínima	
<i>Nomenclatura estabelecida no 11º Congresso Mundial de Gastroenterologia, Viena</i>		

A EH do tipo C, associada à cirrose, foi ainda subdividida em: 1) Episódica: definida como delírio agudo ou distúrbio de consciência, acompanhados por alterações cognitivas em pacientes previamente hígidos do ponto de vista neuropsiquiátrico. A EH episódica foi subclassificada em: a) precipitada, quando associada a fatores desencadeantes (como sangramento gastrointestinal, infecções, medicamentos, distúrbios hidroeletrólíticos, disfunção renal, hipoxemia e

transgressão dietética); b) espontânea, na ausência desses fatores, e c) recorrente, quando os episódios de EH (precipitada ou espontânea) se repetem em frequência superior a, pelo menos, dois episódios por ano.

2) Persistente: definida pela presença contínua e ininterrupta de sinais e sintomas neuropsiquiátricos, geralmente alterações extrapiramidais, disartria, distúrbios de personalidade, de memória e do ciclo sono e vigília. É graduada em: a) leve; b) acentuada; e c) dependente de tratamento, ou seja, compensada apenas com o uso contínuo de medicações e dieta.

3) Mínima: caracterizada por um estágio pré-clínico de EH em que pacientes com cirrose demonstram déficits em testes neuropsicológicos ou neurofisiológicos, sem alteração do estado mental, nem anormalidades neurológicas evidentes.

Recentemente, a International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) propôs uma nova classificação para EH, dividindo a síndrome em ausente, encoberta (*covert*) e clinicamente aparente²⁵. O diagnóstico de EH é de exclusão, particularmente naqueles pacientes com EH de início recente, pacientes com sinais e sintomas atípicos ou naqueles indivíduos com doenças neurológicas associadas²³. Recomenda-se que o diagnóstico e a graduação da EH em cirróticos devam

ser baseados em: 1) história clínica; 2) exclusão de outras causas, particularmente distúrbios metabólicos (uremia), doenças infecciosas, processos expansivos do SNC (hematomas, neoplasias), distúrbios psiquiátricos e alterações de comportamento, especialmente abstinência alcoólica; e 3) emprego dos critérios de West Haven (Tabela 3) e/ou escala de Coma de Glasgow (Tabela 4), na qual a melhor resposta a estímulos verbais e a dor determinam um escore que se correlaciona com a gravidade do processo, estando a EH grave definida como um escore menor que 12²³. Outros métodos complementares, incluindo testes psicométricos e investigações eletrofisiológicas, são particularmente úteis para o diagnóstico de EH mínima.

MÓDULO I: ABORDAGEM E MANEJO DA EH E DA HIPERTENSÃO INTRACRANIANA

Tratamento farmacológico da EH na IHA: Qual a evidência?

A orientação terapêutica no tratamento farmacológico da encefalopatia hepática (EH) na insuficiência hepática aguda (IHA) é confusa em relação ao uso de dissacarídeos e antibióticos não absorvíveis e da L-ornitina L-aspartato (LOLA), pois não há delimitação precisa do seu uso para os casos de etiologia aguda ou crônica. Muitas afirmações, em

16
GED

Tabela 2: Nova Classificação da EH proposta pela International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN)

		Encefalopatia Hepática	
	Ausente	“Covert” (Encoberta)	Clinicamente Aparente
Estado Mental	Não comprometido	Não comprometido	De desorientação ao coma
Testes especializados	Não comprometido	Alterados	Não requeridos (podem estar anormais)
Asterixis	Ausente	Ausente	Presente (exceto se coma)

Tabela 3: Critérios de West Haven para Classificação da Encefalopatia Hepática de acordo com a gravidade

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”, 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.

Tabela 4: Escala de coma de Glasgow para Classificação da Encefalopatia Hepática de acordo com a gravidade.

Abertura ocular	Espontânea	4
	Estímulo verbal	3
	Estímulo doloroso	2
	Sem resposta	1
Melhor resposta motora	Obedece a ordens verbais	6
	Localiza estímulo doloroso	5
	Reação de retirada	4
	Decorticação	3
	Descerebração	2
Melhor resposta verbal	Não responde	1
	Orientado	5
	Confuso	4
	Emite palavras inapropriadas	3
	Emite sons inapropriados	2
	Não responde	1

A pontuação na escala de Glasgow varia de 3 a 15. Encefalopatia hepática grave é definida como pontuação menor que 12.

trabalhos concernentes às situações agudas, extrapolam os conhecimentos baseados em literatura de casos crônicos, muito mais abundantes por similaridade, havendo poucas evidências que caracterizem a utilidade desses medicamentos na EH da IHA.

Insuficiência hepática aguda e hepatite fulminante são sinônimos usados para definir a situação clínica em que há o aparecimento de disfunção hepatocelular com alterações da coagulação e encefalopatia na ausência de doença hepática preexistente.

A estratificação sequencial da IHA se baseia na rapidez do desencadeamento da encefalopatia: até uma semana é hiperaguda; de uma a quatro semanas é aguda; e de quatro a doze semanas é subaguda^{26,27}. Os pacientes com EH secundária à IHA devem ser avaliados precocemente, diagnosticados e tratados em Unidades de Tratamento Intensivo, preferentemente junto a um centro de transplante hepático. Há rotinas de condutas terapêuticas nesta situação que seguem orientações gerais publicadas na literatura como *guidelines*, revisões, manuais terapêuticos, experiências de centros reconhecidos, experiências de serviços e pessoais^{26,27}.

A maioria inicia considerando genericamente a EH, como se fossem igualmente tratados os agudos e os crônicos, mas desenvolve a conduta terapêutica quase exclusivamente, para os crônicos (cirrose). Os tratamentos recomendados para a EH em IHA são baseados em opiniões de especialistas e dados de estudos limitados²⁸. Em algumas publicações acerca da conduta terapêutica na IHA, não encontramos menção do uso de LOLA, antibióticos não absorvíveis ou de lactulose^{29,30}; em outras, a lactulose ou a LOLA são mencionadas^{26, 31,32}.

Pacientes com IHA e EH formam um grupo distinto quando comparados com os de EH por doença hepática crônica¹⁵. Na última revisão do ISHEN, por exemplo, não há inclusão de IHA como causa de EH²⁵.

Dissacarídeos não absorvíveis, lactulose ou lactitol diminuem a concentração de substratos amonigênicos no lúmen colônico de duas maneiras: diminuindo o pH colônico com produção de ácidos orgânicos pela fermentação das bactérias, e pelo mecanismo catártico osmótico. A dose preconizada seria a necessária para duas ou três evacuações pastosas, com pH < 6²³. É importante ressaltar, no entanto, que revisão sistemática do Cochrane de trabalhos padronizados questionou os benefícios do uso dos dissacarídeos não absorvíveis, e salientou que há insuficientes trabalhos de qualidade para embasar este tratamento. Os estudos avaliando a segurança e a eficácia destas substâncias não são bem desenhados, têm pequeno número de pacientes e não são conclusivos. Existem poucas evidências da sua eficácia, mas a experiência clínica mundial coloca os dissacarídeos não absorvíveis na primeira linha de tratamento³³.

Estudos demonstram que a amônia arterial em níveis superiores a 200g/dL aumenta a pressão intracraniana e prediz a herniação encefálica. Baseados nestas evidências, em trabalhos experimentais e na observação do tratamento da EH em pacientes cirróticos, é sugerido que a redução dos elevados níveis arteriais de amônia, com a administração de lactulose, possa ajudar a prevenir ou tratar o edema cerebral na IHA. No entanto, a lactulose pode ocasionar distensão abdominal gasosa, que pode dificultar o campo operatório durante o transplante hepático, e raramente determinar o aparecimento de megacólon e isquemia intestinal. Depleção

de líquido intravascular pode ocorrer pela diarreia excessiva, que deve ser evitada. A lactulose pode ser utilizada em enemas, que demonstraram ter eficácia similar à da administração oral.

Estudo retrospectivo, multicêntrico e norte-americano sobre IHA comparou pacientes que receberam lactulose com grupo-controle, e verificou pequeno aumento no tempo de sobrevivência (15 dias vs. 7 dias, $p=0,001$), sem nenhuma diferença na gravidade da EH nos pacientes que receberam lactulose³⁴. Outros autores, entretanto, sugerem que não há benefício do seu uso na EH da IHA³⁵. Não existem evidências suficientes para recomendar o tratamento da EH na IHA com dissacarídeos não absorvíveis. Seu uso frequente é por tradição e similaridade com o tratamento dos crônicos.

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 bactérias³⁶. A neomicina tem potencial para nefrotoxicidade. O metronidazol tem eficácia similar à da neo-micina, mas o seu uso prolongado além de duas semanas pode trazer problemas digestivos e neurotoxicidade periférica.

A rifaximina é a alternativa atual. Ela é bem tolerada, segura e eficaz a curto e longo prazo. É usada na dose de 1200 mg/dia, em três doses. A literatura é plena de estudos na EH da cirrose, sendo escassos os relatos em IHA. Sua eficácia poderia ser similar a dos dissacarídeos não absorvíveis. Não existe suporte para o uso de rifaximina ou neomicina na IHA.

A L-ornitina L-aspartato (LOLA) aumenta a conversão da L-ornitina para glutamato no musculoesquelético, podendo diminuir a concentração plasmática de amônia. Acharya *et al.*³⁷ realizaram trabalho prospectivo, duplo-cego, randomizado e com elevado número de pacientes ($n=201$), visando avaliar em portadores de IHA papel da LOLA na redução dos níveis plasmáticos da amônia e seu impacto na evolução da EH e sobrevivência. Os autores não encontraram evidência de benefício do uso de LOLA na EH da IHA³⁷.

Prevenção e tratamento da hipertensão intracraniana (HIC) na IHA

A despeito dos avanços em sua fisiopatologia, ferramentas diagnósticas e cuidados intensivos, a IHA ainda é considerada um dos maiores desafios em terapia intensiva por sua grande complexidade e acometimento de múltiplos órgãos. A evolução da gravidade da EH, o desenvolvimento de edema cerebral (EC) e a consequente hipertensão intracraniana (HIC) é uma das mais temidas complicações relacionadas à IHA e acarreta maior morbimortalidade a esses pacientes^{27,38-48}. O EC e a HIC podem ocorrer em até 24% dos pacientes com IHA hiperaguda, 25%-35% dos pacientes com EH grau III e em

até 65%-75% dos casos, quando há EH grau IV. Os fatores de risco mais associados à presença e gravidade da HIC na IHA são: EH grau III ou IV, IHA hiperaguda ou aguda, pacientes jovens (menores que 40 anos), sinais radiológicos (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) sugestivos de edema cerebral, IHA por intoxicação por paracetamol e vírus da hepatite A ou B, insuficiência de múltiplos órgãos e sinais de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e níveis de amônia sérica maior que 150 mmol/L. A HIC apresenta uma mortalidade atribuível de 20%-25%, pode tornar-se refratária, constituindo-se uma contraindicação ao transplante de fígado e pode persistir mesmo após a realização do transplante¹⁻²³.

A fisiopatologia do EC e da HIC é multifatorial e ainda não totalmente elucidada, mas está principalmente relacionada à vasodilatação com aumento do fluxo cerebral (hiperemia) por perda de autorregulação. Esse edema cerebral vasogênico é ocasionado pela inflamação cerebral gerada por citocinas inflamatórias, acúmulos de radicais livres, espécies reativas de oxigênio, etc. Também ocorre acúmulo de metabólitos ativos com função osmótica (amônia, glutamina, etc.) que ocasionam um edema cerebral citotóxico com edema dos astrócitos, disfunção mitocondrial e comprometimento do metabolismo oxidativo. A prevenção do EC, de dano cerebral secundário e consequente HIC, por algumas vezes se sobrepõe a seu efetivo tratamento mas, para fins didáticos, essa divisão será mantida⁴⁹.

As principais recomendações sugeridas para a prevenção e manejo da EH e HIC na IHA estão resumidas nas Tabelas 5 e 6.

O primeiro passo para prevenção da HIC, relacionada à IHA, é evitar ao máximo o dano cerebral secundário e suas sequelas neurológicas, o que inclui obrigatoriamente o encaminhamento do paciente a uma unidade de referência de transplante de fígado e, principalmente, sua internação em unidade de terapia intensiva (UTI)³¹.

Os pacientes com EH grau I e II apresentam baixo risco de HIC, mas devem ser acompanhados regularmente com exames clínicos neurológicos, uma vez que pode evoluir rapidamente para EH grau III e IV, associadas a maior risco de HIC. Pacientes com sinais de deterioração neurológica devem realizar investigação radiológica (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio) e eletroencefalográfica (EEG) para descartar outras possíveis causas de piora clínica (sangramento, convulsões, etc.).

Monitorar e evitar ao máximo mesmo que curtos episódios de hipoxemia, hipoglicemia, hipertermia e hipotensão arterial. Também se deve controlar a agitação, mas evitar ao máximo medicações com efeito sedativo, principalmente em alta dose e que possuam longa meia-vida^{31,38-45}.

Tabela 5: Estratégias sugeridas para prevenção da HIC na IHA com EH grau III/IV

Estratégia	Recomendação	Comentários
Intubação traqueal	Indicado	Evitar hipotensão durante procedimento Utilizar baixas doses de propofol
Evitar hipoxemia	Indicado	Manter: SaO ₂ ≥ 95% e PaO ₂ ≥ 70 mmHg
Normocapnia	Indicado	Manter paCO ₂ 30-35 mmHg
Hiperventilação profilática	Não indicada	
Cabeça com posição centralizada e cabeceira a 30°	Indicado	Evitar também curativos ou fixações que possam comprimir a veia jugular
Sedação – propofol	Indicado	Rastrear síndrome de infusão do propofol
Analgesia – fentanil	Indicado	Evitar uso em bolus (risco redução PPC)
Sedação em bolus pré-manipulações	Indicado	Manipular o paciente o mínimo possível
PEEP baixa	Indicado	PEEP até 12 cm H ₂ O.
Tomografia ou ressonância de crânio	Indicado	Rastrear sinais indiretos de edema cerebral.
Eletroencefalograma	Indicado	Se possível vídeo-EEG contínuo
Profilaxia de convulsões	Não indicado	Monitorização com EEG diário ou contínuo
Lactulona	Não indicado	Considerar uso de enema de retenção
L-ornitina L-aspartato	Não indicado	
Antibiótico profilático se houver sinais SIRS	Indicado	Cobertura para CGP, BGN e fungos
Vasopressina e seus análogos	Não indicado	Noradrenalina é o vasopresor de escolha
Controle glicêmico (< 150mg/dL)	Indicado	Evitar a hipoglicemia
Corrigir hipertermia	Indicado	Manter T axilar < 37,5°C
Corrigir hiponatremia	Indicado	Manter sódio sérico 145-155 mEq/L
Substituição renal contínua preferencial	Indicado	Se houver hipotermia não corrigir
N-acetilcisteína	Considerado	Dose semelhante à intoxicação por paracetamol
Corticoesteroides	Não indicado	Pode ser necessário seu uso no choque séptico
Doppler Transcraniano e USG bainha nervo óptico	Considerado	Avaliação não invasiva da PIC (sinais indiretos de HIC)

Tabela 6: Estratégias sugeridas para tratamento da HIC na IHA com EH grau III/IV

Estratégias	Recomendações	Comentários
Hiperventilação por curto período	Indicado	Por poucos minutos é considerado tratamento emergência, evitando herniações
Manitol 20% (0.25-1g / kg)	Indicado	Manter osmolaridade sérica < 320 mmOsm/L
SSH 3% (10 ml/kg), 7.5% (4 ml/kg) ou 23.4% (2 ml/kg) em 10-30 minutos	Indicado	Manter Na sérico < 160 mEq/L
Hipotermia moderada (32-33°C)	Indicado	Monitorar efeitos colaterais: infecções, arritmias, distúrbios eletrolíticos, etc
Coma barbitúrico (tiopental: 5-10 mg/kg bolus e manutenção de 3-5 mg/kg/h)	Indicado	Monitorar efeitos colaterais: hipotensão arterial, inotropismo negativo e imunossupressão, hipocalcemia, etc
Indometacina (25 mg bolus)	Considerado	Terapia de resgate pelo risco IRA e sangramento
Díálise hepática	Considerado	Terapia de resgate, se disponível
Hepatectomia com <i>shunt</i> porto-cava temporário	Discutível	Tratamento de resgate controverso

Por outro lado, pacientes com EH grau III ou IV devem ser prontamente intubados e conectados à ventilação mecânica. Em seguida, inicia-se sedação/analgesia contínuas com objetivo de proteção de vias aéreas, garantir oxigenação adequada ($\text{SaO}_2 \geq 95\%$ e $\text{paO}_2 \geq 70$ mmHg), normocapnia (paCO_2 30–35 mmHg), evitar agitação/desconforto e, principalmente, redução do metabolismo e do consumo cerebral de oxigênio. O posicionamento do paciente é medida simples, mas efetiva, na tentativa de não comprometer o retorno venoso cerebral e piora do edema vasogênico.

Para isso, a cabeça do paciente é mantida centralizada no leito (posição neutra), com o cuidado de se evitar a compressão das veias jugulares (inclusive fixações dos tubos traqueais e curativos de cateteres), e cabeceira do leito em torno de 30° . Para todas as medidas supracitadas não existem estudos específicos em IHA, mas são consideradas como consensuais em todas as revisões e estudos desta patologia^{31,38-45}.

O propofol é considerado um agente neuroprotetor por ocasionar redução do fluxo sanguíneo, metabolismo, consumo de oxigênio cerebral, redução de atividades convulsivas e possuir ação anti-inflamatória, antioxidante e antiapoptótica cerebral, além de apresentar curta meia-vida (o que possibilita reavaliações neurológicas repetidas).

Apesar de não haver estudos adequados com sua utilização por longos períodos em IHA (já que sua metabolização é, preferencialmente, hepática), este ainda é considerado o agente de escolha na sedação destes pacientes desde que se utilizem doses seguras (< 5 mg/kg/h) e se mantenha uma monitorização constante, após infusões prolongadas, pelo risco de síndrome de infusão de propofol (rabdomiólise, acidose metabólica grave e instabilidade hemodinâmica)⁵⁰⁻⁵².

Não existem estudos clínicos específicos comparando analgésicos em IHA, entretanto a infusão contínua de fentanil é agente preferencial na analgesia de pacientes neurológicos por não alterar o limiar convulsivo e não possuir metabólitos ativos. Sendo assim, o fentanil é o agente analgésico de escolha na IHA, evitando sua utilização em bolus pelo risco de redução da pressão arterial média e consequente redução da pressão de perfusão cerebral (PPC)⁵³⁻⁵⁵.

A ventilação mecânica (VM) dos pacientes com IHA segue as orientações de todos os pacientes críticos, priorizando a VM protetora, com baixas pressões de vias aéreas (pressão de platô menor que 30 cm H_2O), volume corrente de 4 a 6 ml/kg de peso ideal e menor fração inspirada de oxigênio (mas evitando a hipoxemia). Entretanto, nos pacientes com IHA, existe uma particularidade em relação à PEEP (Positive End Expiratory Pressure), que deve ser mantida a menor possível para evitar redução do retorno venoso cerebral e aumento da

PIC. Estudos clínicos demonstram que aumento da PEEP em valores até 12 cm H_2O não ocasionam grandes repercussões negativas na PPC e na PIC⁵⁶⁻⁵⁹.

Deve-se também realizar, o mais rapidamente possível, uma investigação radiológica de crânio (TC ou RNM de crânio) e EEG com intuito de diagnosticar o mais precocemente sinais de edema cerebral (com sinais indiretos de HIC) e/ou crises convulsivas. O estado de mal convulsivo não é tão frequente em IHA, mas as crises convulsivas podem agravar ou precipitar episódios de HIC por determinarem aumento significativo e por vezes persistente do consumo de oxigênio e de vasodilatação cerebral. Estudos pequenos relacionados à profilaxia de convulsões em IHA possuem resultados não estatisticamente significantes em relação à redução de crises convulsivas, melhora de sobrevida ou de recuperação neurológica.

Portanto, não é recomendado o uso rotineiro desta profilaxia em IHA, mas seu rastreamento contínuo (vídeo-EEG contínuo) ou intermitente (EEG diário) deve ser sempre considerado⁵⁹⁻⁶⁶. Com o intuito de minimizar o desconforto do paciente, deve-se realizar o mínimo possível de manipulação e quando estritamente necessárias sempre após bolus de sedação, principalmente quando for realizar aspiração traqueal já que esta ocasiona aumento da pressão intracraniana (PIC), comprovados por estudos em pacientes neurológicos (não há estudos específicos em IHA)³⁸⁻⁴².

Estudos demonstram que a presença de sinais de SIRS e quadros infecciosos ocasionam aumento de citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico, com inflamação e vasodilatação cerebral, além de aumento sérico e cerebral de amônia, precipitando episódios de EH e aumento da PIC. Sendo assim, o uso de antibiótico profilático nos pacientes com IHA possibilita a prevenção dos episódios infecciosos e menor progressão da EH, reduz suas implicações na HIC e deve incluir cobertura para cocos gram positivos (CGP), bacilos gram negativos (BGN) e fungos⁶⁷⁻⁷¹.

Vários estudos clínicos e experimentais demonstraram que o uso de vasopressina e seus análogos (incluindo a terlipressina) ocasionam vasodilatação cerebral e aumento da pressão de perfusão cerebral, mas com aumento da PIC (por perda da autorregulação, presente nos casos de IHA).

Recentemente, pequenos estudos clínicos foram controversos em demonstrar este detrimento da PIC e microperfusão cerebral. Entretanto, estes dados ainda não são suficientes para recomendação destes medicamentos em IHA^{72,73}. Não existem outros estudos específicos comparando os diversos vasopressores em IHA, mas há uma preferência de escolha pelo uso da noradrenalina por ser mais eficiente na correção dos episódios de hipotensão arterial³⁸⁻⁴⁰.

A hiperglicemia e a hipertermia podem exacerbar a resposta inflamatória sistêmica, aumentar radicais livres e espécies reativas de oxigênio e, com isso, precipitar episódios de vasodilatação cerebral e aumento da PIC em pacientes com IHA. Recomenda-se, então, manter a normotermia (T axilar $< 37,5^{\circ}\text{C}$) e estabelecer um controle glicêmico estrito, mantendo a glicemia abaixo de 150mg/dL , com atenção ao risco de hipoglicemia (muito frequente nos pacientes com IHA).

Deve-se evitar a infusão de soluções hipotônicas e corrigir episódios de hiponatremia que contribuem com o edema cerebral³⁸⁻⁴⁰. Estudo clínico recente em IHA demonstrou que quando o sódio sérico é mantido entre 145 a 155 mEq/L , os pacientes apresentam melhora hemodinâmica significativa e desenvolvem menos episódios de HIC⁷⁴. A hiperventilação profilática não é recomendada em pacientes com IHA por não prevenir HIC e poder ocasionar edema cerebral por redução oferta de oxigênio cerebral^{31,38-40}.

A insuficiência renal aguda (IRA) pode ocorrer em 40% a 85% dos casos de IHA e está associada ao agravamento da EH e consequente EC, além de maior mortalidade. Quando há necessidade de suporte renal dialítico, estudos em pacientes neurológicos e em IHA demonstram que o suporte contínuo é preferível em relação ao intermitente por levar a menor variação da hemodinâmica e da osmolaridade sistêmica e cerebral com menor interferência na PAM, na PPC e na PIC³⁸⁻⁴⁰. Moderada hipotermia (temperatura axilar $35 - 36^{\circ}\text{C}$) é observada durante suporte dialítico e não deve ser tratada³⁸⁻⁴⁵.

A atividade anti-inflamatória e antioxidante, com possível melhora da microcirculação e inflamação cerebral da N-acetilcisteína (NAC), vem estimulando seu estudo clínico na prevenção da HIC na IHA de etiologia não-paracetamol em doses semelhantes à etiologia por paracetamol. O estudo com melhor nível de evidência é randomizado, mas não duplo-cego e falhou em demonstrar melhora de sobrevida em três semanas e recuperação espontânea em pacientes com EH grau III e IV, sendo observada apenas em pacientes com EH grau I e II. Entretanto, devido à grande segurança em sua utilização e à sua eficácia, o uso de NAC pode ser considerado em pacientes com IHA de etiologia não-paracetamol^{75,76}.

Estudos clínicos também falharam em demonstrar que o uso de corticoides com intuito de reduzir a inflamação cerebral pudessem reduzir a incidência de episódios de HIC e não devem ser utilizados com essa finalidade na IHA³⁸⁻⁴⁰.

A indicação de monitorização da PIC em pacientes com IHA ainda é controversa na literatura. Nenhum estudo clínico demonstrou redução de mortalidade nos casos de HIC comprovada, com um risco de até 10% a 20% de complicações, relacionadas ao cateter de PIC (que podem ser minimizadas,

evitando-se os cateteres ventriculares e correção efetiva dos distúrbios de coagulação). Sendo assim, a monitorização invasiva da PIC deve ser orientada de acordo com o protocolo de tratamento de cada instituição, além de ser considerada em pacientes que possuam vários fatores de risco para HIC (como descritos na introdução) e com sinais indiretos de HIC em avaliações não invasivas da PIC^{38-45, 77}.

A avaliação indireta da PIC pode ser, inicialmente, realizada por exames radiológicos como CT, RNM ou de crânio, e vários estudos recentes correlacionam as imagens radiológicas com a amônia sérica e a gravidade da EH. Outra possibilidade é o doppler transcraniano (DTC) que, além da avaliação não invasiva da PIC, faz uma avaliação da macro e microcirculação cerebral, do grau de perda da autorregulação e da hiperemia (podendo inferir a gravidade da IHA com alta probabilidade de HIC)⁷⁸. Um estudo recente demonstrou boa acurácia da ultrassonografia da bainha do nervo óptico (USG-BNO) na avaliação não invasiva da PIC em pacientes com IHA^{79,80}.

Durante o tratamento dos pacientes com IHA e risco de HIC, a PPC deve ser mantida entre $50-60\text{ mmHg}$ evitando tanto a isquemia quanto a hiperemia, já que ambas contribuem com o edema cerebral. Quando a PPC mantém-se por mais de 2 horas abaixo de 40 mmHg está associada à herniação cerebral e pior prognóstico neurológico. O tratamento inclui as medidas gerais descritas anteriormente na prevenção e medidas específicas quando se identificam sinais diretos de HIC (PIC $> 25\text{ mmHg}$ por mais de 5 minutos) ou sinais indiretos na avaliação não invasiva^{31,38-40}.

A primeira intervenção, considerada terapia de emergência, é a hiperventilação controlada e por curto período (risco de isquemia cerebral se por longo período), que possibilita a redução de CO_2 e vasoconstrição cerebral com redução da PIC, até que outra medida seja instituída. O manitol ainda é considerado por vários autores a primeira linha de tratamento da HIC na IHA e tem efeito osmótico intravascular, que ocasiona redução da água cerebral e consequente redução da PIC. Na maioria das instituições, a solução disponível é a 20% e pode ser utilizada na dose de $0,25 - 1\text{ g/kg}$ de peso em 10 minutos, podendo ser repetida outras vezes caso haja necessidade desde que seja monitorizada a osmolaridade sérica do paciente e esta permaneça abaixo de 320 mmOsm/L ^{31,38-40}.

Recentemente, vários estudos clínicos em pacientes neurológicos vêm demonstrando um efeito similar ou superior das soluções salinas hipertônicas (SSH) em relação ao manitol. Além do efeito osmótico (com redução da água cerebral), a SSH possui efeito na melhora da viscosidade sanguínea, na reologia das hemácias e na redução do edema do endotélio/tecidual (com melhora da oferta de oxigênio aos tecidos), na modulação resposta inflamatória celular, na atenuação do

estresse oxidativo e na melhora da contratilidade cardíaca. Existem estudos com SSH a 3% (10 ml/kg de peso), 7.5% (4 ml/kg de peso) e 23.4% (2 ml/kg de peso), administradas em 10 a 30 minutos, e sua administração é mais facilmente monitorizada pelo sódio sérico (manter Na sérico < 160 mEq/L)^{31,38-45,81,82,83}.

Em casos refratários a essas medidas, podemos utilizar duas estratégias: a hipotermia moderada (32°C a 33°C) e o coma barbitúrico (CB). Estudos clínicos em pacientes com IHA demonstram que a hipotermia possui efeitos em reduzir a amônia e glutamato cerebral, o fluxo sanguíneo cerebral, o metabolismo e consumo de oxigênio e a produção de citocinas pró-inflamatórias, minimizando os fatores que contribuem com o aumento da PIC. Os efeitos colaterais da hipotermia (infecções, arritmias, distúrbios eletrolíticos, dentre outros) não foram mais frequentes nos estudos com IHA^{31,38-45}. O CB, que geralmente é induzido com tiopental (na dose de 5 – 10 mg/kg bolus e manutenção de 3 – 5 mg/kg/h), é uma alternativa em pacientes neurológicos com HIC refratária, entretanto apenas um estudo observacional descreveu esta como uma possibilidade no tratamento em IHA. Deve-se estar atento às possíveis complicações deletérias deste tratamento (como hipotensão arterial, inotropismo negativo e imunossupressão), mas ainda é uma alternativa terapêutica nos pacientes com IHA e HIC refratária^{31,38-45}.

A administração de indometacina, a diálise hepática (DH) e a hepatectomia com *shunt* porto-cava temporário (HSPCT) podem ser consideradas terapias de resgate em pacientes com IHA e HIC refratária a todas medidas supracitadas. A indometacina é um anti-inflamatório não esteroide inibidor da ciclooxigenase 2 que ocasiona vasoconstrição cerebral e redução da atividade anti-inflamatória. Alguns pequenos estudos observacionais em IHA demonstraram redução efetiva da PIC, entretanto devem ser utilizados com cautela devido aos riscos de sangramento e insuficiência renal aguda.

A DH hepática é um sistema bioartificial de diálise, no qual o sangue é dialisado com uma membrana altamente permeável e contra um fluxo de dialisato enriquecido em albumina. Isso fornece vantagem em relação às diálises habituais por propiciar a retirada de bilirrubina, aminoácidos aromáticos, citocinas inflamatórias e de toxinas / substâncias insolúveis em água. Possuem efeito de redução do status inflamatório, hiperamonemia, com melhora da hemodinâmica, da encefalopatia hepática e da PIC.

Sistemas de DH como MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) e Prometheus® já foram avaliados em pequenos estudos clínicos observacionais em IHA, com alguns deles evidenciando melhora do quadro hemodinâmico e neurológico, mas sem demonstrar impacto em recuperação

espontânea, sobrevida dos pacientes ou recuperação neurológica. As HSPCT podem ser a última alternativa, porém estritamente temporária até a realização do transplante em pacientes com IHA que desenvolvem a Síndrome do Fígado Tóxico, uma cascata inflamatória devastadora. Existem na literatura algumas séries de casos com resultados controversos, não devendo ser uma alternativa de rotina^{31,38-45}.

Papel dos sistemas bioartificiais para tratamento da EH na IHA

Os dispositivos de suporte hepático são indicados habitualmente na IHA (IHA), pois poucas condições na prática médica se apresentam de forma tão devastadora. A IHA é definida como o rápido desenvolvimento de lesão hepática severa, com prejuízo das funções de síntese e encefalopatia em indivíduos sem doença hepática de base.

O prognóstico destes pacientes é pobre, com alta mortalidade, a não ser que sejam submetidos a um transplante hepático. Hipertensão intracraniana secundária a edema cerebral é a causa mais comum de lesão cerebral e óbito. Métodos artificiais de substituição da função hepática têm sido utilizados com a finalidade de suporte a estes pacientes até que um órgão apropriado para transplante esteja disponível, ou até que haja recuperação da injúria hepática.

Estes sistemas também podem ser usados como suporte durante período de recuperação da função hepática após transplante com órgão marginal, ou após ressecção hepática extensa por trauma ou neoplasia⁸⁴. Um grande número de sistemas de assistência hepática tem sido descrito e o suporte hepático pode ser dividido em dois grupos principais (biológicos e não biológicos), dependendo do método específico utilizado para eliminar os produtos metabólicos tóxicos da corrente sanguínea do paciente.

A maioria das técnicas de suporte hepático usada no passado baseava-se na desintoxicação, admitindo-se que as toxinas responsáveis pelo coma hepático fossem moléculas pequenas dialisáveis⁸⁵. Todavia, as substâncias acumuladas na insuficiência hepática não são apenas aquelas com baixo peso molecular (amônia, fenóis, falsos neurotransmissores, ácidos biliares livres, etc.), mas também mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas, anafilotoxinas, etc.), substâncias vasoativas, endotoxinas, inibidores de crescimento celular [p.e., fator de crescimento transformador $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)], entre outras.

Além disso, muitas das toxinas circulantes estão ligadas a proteínas ou são multímeros. Isso explica, ao menos em parte, porque métodos de desintoxicação⁸⁴ como hemodiálise convencional ou hemodiafiltração não tiveram impacto na sobrevida destes pacientes.

Muitas terapias de suporte hepático biológicas e não biológicas baseadas em desintoxicação do sangue do paciente têm sido desenvolvidas e testadas em pacientes com IHA e aqueles com cirrose, principalmente em pacientes com encefalopatia hepática. Na mais recente publicação em maio de 2011, Stutchfield e colaboradores, em metanálise no *British Journal of Surgery*⁸⁶, procuraram responder a questão crucial do impacto destas terapias de suporte na sobrevida dos pacientes.

Deve-se salientar que é motivo de debate analisarmos exclusivamente a mortalidade como desfecho, principalmente no cenário de suporte hepático como ponte para o transplante; outros marcadores como a melhora do status neurológico, hemodinâmica, colestase, marcadores de regeneração hepática e qualidade de vida ainda são questionáveis, porém podem ser considerados no caso de tratamento temporário até o transplante hepático. Certamente o desfecho ideal seria a sobrevivência do paciente livre de transplante.

A metanálise mencionada anteriormente, apesar de alguns bias metodológicos (estudos pequenos, etiologias diferentes, metodologias de suporte hepático diferentes) mostra que suporte hepático extracorpóreo melhorou significativamente a sobrevida nos pacientes com IHA (RR 0,70; P=0,05). O número de pacientes tratados necessários para evitar uma morte de insuficiência hepática aguda foi oito.

Entre os métodos disponíveis no momento como suporte hepático, o Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) tem sido o mais extensivamente estudado e utilizado. O tratamento MARS baseia-se em elementos de terapias renais substitutivas extracorpóreas (como hemodiálise e ultrafiltração) e adsorção.

Este método utiliza um dialisato enriquecido com albumina para facilitar a remoção de toxinas ligadas à albumina, e promove a remoção do excesso de água e de substâncias hidrossolúveis por processo de diálise. Contém três diferentes circuitos: o circuito de sangue, o circuito de albumina e o circuito de diálise.

Requer uma máquina de hemodiálise para controlar o circuito de sangue e de diálise, e um monitor para controlar o circuito de albumina. O circuito de sangue utiliza um acesso veno-venoso (catéter de duplo-lúmen) e é impulsionado pela bomba rolete da máquina de hemodiálise. O sangue passa por um dialisador de alto-fluxo impermeável à albumina.

O circuito de albumina é composto por albumina 20% e é impulsionado pela bomba rolete do monitor. O dialisato de albumina passa pelo dialisador e é subsequentemente regenerado por diálise pelo contato do dialisato com o bicarbonato (circuito de diálise) e, na sequência, por duas

colunas adsorventes de carvão ativado e trocadora iônica que adsorvem as toxinas hepáticas ligadas à albumina e regeneram as moléculas de albumina com sítios ligantes livres, que, por sua vez, recirculam no sistema para se ligarem a mais toxinas hepáticas.

O MARS tem sido utilizado em vários centros como suporte hepático para ponte para transplante, permitindo maior estabilidade do paciente até a chegada do órgão⁸⁷⁻⁹¹.

Em conclusão, a heterogeneidade das causas de insuficiência hepática aguda e sua relativa baixa incidência determinam morosidade dos estudos clínicos; porém, as evidências se acumulam de que o suporte hepático extracorpóreo, associado a um programa de transplante hepático robusto, possa ser uma opção terapêutica válida e possivelmente custo-efetiva.

Recomendações:

1. Dissacarídeos não absorvíveis, L-ornitina L-aspartato (LOLA) ou antibióticos não devem ser rotineiramente empregados para tratamento da encefalopatia hepática da insuficiência hepática aguda.
2. O uso de N-acetilcisteína deve ser considerado no tratamento da insuficiência hepática aguda não associada ao acetaminofen.
3. Deve-se considerar monitorização invasiva da pressão intracraniana nos pacientes com IHA cursando com EH graus III-IV.
4. Existe limitação para o uso de PEEP nos pacientes com hipertensão intracraniana monitorados ou não com o cateter de pressão intracraniana.

MÓDULO II: MANEJO DA EH EPISÓDICA NA CIRROSE

A encefalopatia hepática classificada como episódica costuma estar associada ao surgimento de fatores precipitantes. Entre os mais importantes e mais difíceis de serem controlados estão a hemorragia digestiva alta e infecções bacterianas.

Vários outros fatores, entretanto, têm sido relacionados com o surgimento de encefalopatia, destacando-se alterações hidroeletrólíticas, como uma simples desidratação, procedimentos cirúrgicos, sobrecarga protéica, obstipação intestinal, etc.

A busca ativa de eventuais fatores que possam estar provocando o surgimento de encefalopatia hepática é tarefa prioritária, devendo ser iniciada quando dos primeiros sinais de encefalopatia. Frequentemente, o controle efetivo do fator precipitante é suficiente para reverter o processo, desde

que começado nas fases iniciais da síndrome. O painel de especialistas, em votação eletrônica, foi unânime em afirmar que há prioridade máxima para a procura e controle dos fatores precipitantes da EH na cirrose.

A eficácia do uso dos dissacarídeos não absorvíveis na EH episódica é discutível. Embora a literatura seja abundante em relação a essas drogas, utilizadas desde longa data, os métodos para avaliação de sua eficácia nem sempre foram os mais convincentes. Este dado propiciou que importante grupo que avalia evidências científicas de trabalhos publicados, a saber, o grupo Cochrane, em metanálise de 2004, aceitasse a hipótese de ausência de eficácia quando de sua comparação com placebo ou não tratamento.

No entanto, é importante ressaltar nesta metanálise para a possibilidade de um erro beta, quando o número de casos analisados é insuficiente para uma conclusão definitiva, já que apenas dois trabalhos com 44 casos foram considerados de melhor padrão e nortearam sua conclusão. A validade dessa publicação, entretanto, foi propiciar o surgimento de novos estudos utilizando placebo no grupo controle, que anteriormente era sempre tratado com dissacarídeos. Alguns trabalhos mais recentes, após a metanálise do grupo Cochrane, demonstram eficácia da lactulose em relação ao placebo em população de pacientes com passado de encefalopatia ou em sua forma mínima.

Antibióticos pouco absorvíveis estão sendo empregados para o tratamento da EH episódica, particularmente o sulfato de neomicina e o metronidazol. Eles diminuem a produção intestinal de amônia pelas bactérias, porém deve-se ressaltar eventual oto ou nefrotoxicidade para a neomicina e neuropatia periférica quando do uso de metronidazol. Em metanálises comparativas não foi possível evidenciar superioridade dos antibióticos em relação aos dissacarídeos. A rifaximina, igualmente pouco absorvida nos intestinos e com baixa toxicidade, foi aprovada recentemente nos Estados Unidos, porém ainda não está disponível no Brasil, e seu custo é bem mais elevado do que os outros antibióticos ou dissacarídeos usados na EH. Ela pode ser utilizada isoladamente ou associada com lactulose, tendo sido eficiente na prevenção de novos surtos de EH episódica.

O medicamento que busca aumentar a capacidade hepática de detoxificação da amônia, a LOLA, foi objeto de vários estudos científicos e algumas metanálises, entretanto, poucos trabalhos de alta qualidade foram produzidos. A análise desses trabalhos sugere que ela seja efetiva em reduzir a concentração da amônia circulante e melhorar a EH manifesta.

Suplementação de zinco, elemento frequentemente deficiente em casos de cirrose com EH, assim como o uso de probióticos que contribuiriam para diminuir os níveis de amônia que

alcançam o cérebro, foram testados em alguns ensaios clínicos não convincentes.

Considerando outras hipóteses na fisiopatologia da EH, tais como a dos falsos neurotransmissores, passíveis de correção com o uso de aminoácidos de cadeia ramificada, ou ainda o conhecimento da intoxicação cerebral pelos benzodiazepínicos, condutas terapêuticas utilizando estas substâncias podem ser avaliadas como eventualmente benéficas em condições especiais.

Recomendações:

1. Prioridade máxima deve ser dada à investigação e ao controle de fatores precipitantes da EH na cirrose.
2. Os dissacarídeos continuam sendo medicamentos de primeira linha no tratamento da EH.
3. Entre os antibióticos pouco absorvíveis para uso na EH, a rifaximina deve ser incorporada ao seu arsenal terapêutico.
4. Na prática clínica existem evidências de efetividade da LOLA no tratamento da EH.
5. A suplementação de zinco e/ ou o uso de probióticos podem ser úteis, nunca como primeira ou única escolha na conduta terapêutica da EH.
6. Não há provas da eficácia terapêutica do uso de aminoácidos de cadeia ramificada ou flumazenil, embora em condições especiais possam ser atitudes benéficas.

NUTRIÇÃO NO CIRRÓTICO COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A desnutrição protéico-energética pode ser observada em todos os estágios das doenças hepáticas e é importante indicador prognóstico (sobrevida, tempo de permanência hospitalar, morbidade pós-transplante e qualidade de vida) nos cirróticos^{92,93}. Estudos demonstraram que a prevalência de desnutrição neste grupo de pacientes varia entre 65%-100%^{94,95}. A desnutrição é multifatorial e o manejo nutricional destes pacientes é imperativo.

O fígado tem papel central na regulação do estado nutricional. Muitos fatores podem alterar o equilíbrio metabólico nas doenças hepáticas, gerando inúmeros problemas nutricionais. Há redução dos estoques de glicogênio e conseqüente gliconeogênese, e o metabolismo energético está reduzido para oxidação de gorduras^{95,96}. Também ocorre resistência periférica à insulina. Em conseqüência, a doença hepática avançada resulta, frequentemente, em hipermetabolismo protéico. Estima-se que 25% dos pacientes cirróticos apresentam algum grau de encefalopatia hepática⁹⁷. A relação da encefalopatia com desnutrição ainda não está bem clara⁹⁸.

São os seguintes fatores que contribuem para desnutrição na cirrose:

1. Ingestão inadequada: perda do apetite, anorexia, náuseas, vômitos, saciedade precoce, redução da palatabilidade dos alimentos, doença do refluxo gastroesofágico.
2. Síntese ou absorção inadequada de nutrientes: diminuição da capacidade de armazenamento e redução da síntese protéica; má-absorção de nutrientes devido à enteropatia hipertensiva portal, colestase e diarreia (uso de medicamentos).
3. Aumento da perda protéica: diuréticos no manejo da ascite e lactulose na prevenção da encefalopatia, hemorragia por varizes de esôfago/estômago ou enteropatia portal.
4. Estado hipermetabólico: circulação hiperdinâmica e vasodilatação sistêmica, aumento do consumo de macro e micronutrientes, desenvolvimento de resposta inflamatória sistêmica e catabolismo protéico¹¹.
5. Resistência à insulina: hiperinsulinemia e hiperglicagonemia com alterações na gliconeogênese, redução dos estoques de glicogênio e alteração da glicogenólise.
6. Ascite: redução da expansibilidade gástrica e sensação de saciedade precoce.
7. Inflamação/infecção: translocação bacteriana intestinal, elevação de mediadores pró-inflamatórios (citocinas e fator de necrose tumoral) e redução da ingestão¹⁴.

Ocorre ainda na cirrose, hiperamonemia decorrente da incapacidade do fígado lesionado de remover amônia na forma de ureia, aumentando a glutamina sintetase muscular como alternativa da sua eliminação na forma de glutamina. Nos cirróticos com perda muscular importante, o cérebro passa a ser o principal responsável pela metabolização da amônia⁸. Há aumento na produção de triptofano, com elevação da serotonina e anorexia com perda muscular, gerando-se ciclo vicioso.

A deficiência de zinco é comum no cirrótico devido à baixa ingestão, absorção reduzida, diminuição da extração hepatointestinal, *shunt* portossistêmico e alteração do metabolismo de aminoácidos.

Esta deficiência causa alteração da atividade de enzimas do ciclo da ureia, com aumento da amônia cerebral e piora da encefalopatia, além de determinar diminuição do apetite, imunodepressão, alterações do sabor e anorexia. Observa-

se níveis séricos aumentados de manganês nos cirróticos, com deposição nos gânglios da base⁸, aumento dos níveis de glutamina cerebral e alterações no metabolismo da dopamina, contribuindo para gênese da encefalopatia.

A encefalopatia pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de desnutrição do cirrótico no período pré-transplante devido à diminuição da ingestão. Além disso, a lactulose, amplamente utilizada no tratamento desta complicação, pode causar má-absorção intestinal, com efeito negativo no pós-transplante. Apesar disto, até os dias de hoje, os dados de literatura são insuficientes no período pré-transplante para recomendações específicas. No entanto, o cuidado nutricional é imperativo, afetando positivamente os resultados pós-transplante. Entre estes cuidados, pode-se citar⁹⁹⁻¹⁰¹:

1) Requerimento energético: Pacientes cirróticos precisam receber 35 a 40 Kcal/kg por dia¹⁶.

2) Ingestão de proteínas: Deve-se evitar dieta hipoprotéica. Estudos recentes têm demonstrado que esta abordagem não tem impacto na EH e pode piorar o estado nutricional dos pacientes. Exceção são os pacientes portadores de *shunt* portossistêmico cirúrgico. O consenso atual é de 1,2 a 1,5 g/kg de peso por dia⁹⁹. Em pacientes intolerantes ou com encefalopatia grau III/IV, o aporte pode ser reduzido por curtos períodos de tempo. É sugerido que o consumo de proteínas vegetais é mais bem tolerado por terem maior quantidade de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), aumentar o pH intestinal e o tempo de esvaziamento gástrico. É fortemente recomendado nos pacientes cirróticos com constipação por diminuir o tempo de trânsito intestinal. Um estudo revelou melhora do balanço nitrogenado e do estado mental de pacientes com encefalopatia¹⁰¹. A ingestão diária recomendada é de 30-40 g. Os AACR estão reduzidos nos cirróticos em virtude da oxidação aumentada como fonte calórica.

A suplementação com AACR pode melhorar a detoxificação da amônia e estimular a síntese protéica hepática, reduzindo o catabolismo e melhorando o estado nutricional. A leucina estimula a síntese do fator de crescimento dos hepatócitos. Ingestão protéica inadequada ou baixos níveis de AACR têm efeito deletério na encefalopatia, no estado nutricional e na morbimortalidade dos pacientes com cirrose. Os dados de literatura, no entanto, ainda são controversos e os resultados do uso de AACR nestes pacientes não são uniformes. Um estudo duplo-cego randomizado demonstrou que a suplementação por longo tempo com AACR oral foi útil na prevenção da falência hepática progressiva e melhorou a perfusão cerebral nos cirróticos¹⁰².

O momento da administração dos AACR parece importante, e foi sugerido que o período noturno é o preferencial para que estes aminoácidos sejam usados na síntese protéica. O uso prolongado de AACR antes de dormir aumentou o nível sérico de proteína em aproximadamente 10% em um estudo¹⁰³. Os grandes problemas do uso irrestrito dos AACR são o custo elevado e a baixa palatabilidade.

3) Uso de probióticos: Agentes que modulam a flora intestinal, com significativa redução da amônia sanguínea e reversão de encefalopatia subclínica em 50% dos pacientes, além de reduzir os episódios de infecção. Seu uso deve ser estimulado nos pacientes com encefalopatia¹⁰⁴.

Frente às evidências clínicas atuais é importante manter ingestão calórica adequada e a ingestão protéica não deve ser reduzida *ad hoc* em pacientes com encefalopatia hepática. O uso de proteínas vegetais e de soluções enriquecidas com aminoácidos de cadeia ramificada AACR deve ser estimulado, principalmente nos pacientes intolerantes à proteína animal.

O uso de AACR pode contribuir para melhora do estado nutricional dos cirróticos, determinando melhor qualidade de vida destes pacientes sem precipitar encefalopatia. O uso de probióticos deve ser incentivado para reduzir episódios de translocação bacteriana.

MÓDULO III: CONTROVÉRSIAS EM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

O manejo da EH persistente permanece controverso. Ela é caracterizada pela presença de sintomas neurológicos contínuos que afetam a qualidade de vida em pacientes hepatopatas sem outra causa para o distúrbio neurológico. Mais frequentemente ocorre em pacientes com cirrose hepática, com insuficiência hepática avançada ou com *shunts* portossistêmicos (SPS) expressivos^{105,106}.

Pode ocorrer também em indivíduos com hipertensão porta não cirrótica, desde que ocorram importantes comunicações portossistêmicas como acontece com a trombose da veia porta com múltiplos vasos colaterais periportais (transformação cavernomatosa). EH persistente pode ocorrer também em pacientes submetidos à colocação de *shunt* intra-hepático transjugular portossistêmico (TIPS) para tratamento de ascite ou hemorragia digestiva por varizes de esôfago ou gástricas^{107,108}.

Os pacientes com cirrose hepática e encefalopatia hepática persistente apresentam manifestações neurológicas crônicas, em geral fáceis de diagnosticar, que podem ser exacerbadas

pelos eventos precipitantes clássicos da EH como constipação, hiponatremia, sangramento gastrointestinal, infecções, doença renal, etc. Sintomas e sinais neurológicos como distúrbios de memória, esquecimento, leve confusão, tremores, apraxia, dificuldade de escrita, comportamento impróprio, incoordenação motora, asterixis e reflexos hipoativos ocorrem em combinações variadas, podendo nas fases agudas surgirem sonolência, estupor, rigidez muscular e mesmo coma de vários graus de profundidade.

Alguns raros pacientes com cirrose e EH persistente cursam com um quadro grave neurológico debilitante associado a déficit de atenção, bradifrenia, ataxia, parkinsonismo e outras desordens do movimento denominado degeneração hepatocerebral¹⁰⁹. Outra desordem neurológica associada à EH persistente em pacientes com cirrose e SPS é a mielopatia hepática ou síndrome hepatoespinal. Caracteriza-se pela presença de paraparesia espástica progressiva devido à função corticoespinal prejudicada¹⁰⁹⁻¹¹². Nestes pacientes, a agudização da EH pode ocasionar graves quadros neurológicos como torpor, coma, etc.

Em recente estudo caso controle¹¹³, SPS extra-hepáticos foram a causa mais frequente de EH recorrente ou persistente em 70% dos casos da cirrose hepática. A identificação dos SPS pode ser importante no sentido de que eles podem ser tratados por oclusão, com provável benefício no seguimento dos pacientes. O racional para oclusão destes *shunts* é aumentar o fluxo portal para o fígado, melhorando a função hepática e reduzindo a exposição do cérebro às substâncias neurotóxicas. A oclusão destes *shunts* é feita por rotas percutâneas (femoral, transjugular, braquial, transhepática, etc). após serem detectados inicialmente por experientes ultrassonografistas utilizando doppler e confirmados por técnicas de imagem tais como a angiorressonância magnética (Angio RNM) ou angiotomografia computadorizada tridimensional (AngioTC).

Em pacientes com SPS, encefalopatia hepática persistente e MELD elevado, o transplante hepático é a medida de escolha. Caso a EH não seja controlada com as medidas habituais de tratamento embolização dos SPS, pode ser realizada naqueles pacientes cirróticos com sintomas neurológicos não candidatos ao transplante hepático, como os idosos ou não cirróticos, naqueles com Child Pugh A e /ou MELD baixo ou em regiões onde o transplante não é disponível ou com pequeno número de doadores. Recomenda-se a ligadura elástica de varizes esofagianas preembolização naqueles pacientes com varizes de esôfago.

A capacidade dos pacientes hepatopatas em dirigir veículos de trânsito e/ou operar máquinas é habitualmente pouco investigada. Estudos do final dos anos 80 sugerem que

pacientes cirróticos compensados, aparentemente sem comprometimento neurológico, poderiam ser portadores de encefalopatia hepática mínima (EHM) e que esse diagnóstico poderia ter sérias implicações relacionadas ao desempenho destes pacientes em determinadas situações, como a condução de veículos e a operação de máquinas. Esses estudos sugeriam que a EHM poderia influenciar a capacidade de dirigir, mas que seria prematuro proibir os pacientes de conduzirem seus carros.

Na época, um estudo piloto que avaliou o tema, concluiu que não havia influência da EH na capacidade de dirigir, mas esse estudo trabalhou sobre uma amostra muito restrita e com um teste de direção de pequena duração¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Apenas no final da primeira década dos anos 2000 foram publicados estudos com desenhos adequados para avaliar especificamente esta questão, confirmando pior capacidade de conduzir veículos em pacientes cirróticos, quando comparados com a população normal¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Outro estudo, no qual foi avaliado o histórico de acidentes de trânsito em pacientes portadores de EHM, a partir da análise dos registros de ocorrência de trânsito no ano anterior à avaliação clínica, demonstrou um risco relativo de 5,77 quando comparados os pacientes aos controles. Se o risco relativo associado à EHM e acidentes de trânsito é maior que 5, este não é diferente daquele associado a uma situação amplamente debatida e coibida na sociedade – a direção sob efeito do álcool. De fato, uma concentração alcoólica superior à máxima permitida no ar expirado nos Estados Unidos (0,08%) está relacionada a um risco de acidentes aumentado nas mesmas 5 vezes que a EH.

O emprego de TIPS em portadores de cirrose com antecedente de EH é bastante discutível. Em pacientes com indicação para colocação de TIPS, porém com fatores preditivos de ocorrência de EH pós-TIPS presentes (idade avançada, EH prévia ou vigente, Child B ou C), o uso de TIPS de menor diâmetro (8 mm) poderia reduzir a ocorrência de EH. No entanto, é importante ressaltar que poucos estudos exploraram a prevalência da EH e o seu manejo comparando diferentes diâmetros de endoprótese. Recentemente, um estudo randomizado e controlado comparando endopróteses de diferentes diâmetros em pacientes cirróticos candidatos ao TIPS, foi publicado avaliando os seguintes desfechos: segurança/ eficácia clínica e prevalência de EH¹²⁰.

Foram incluídos 45 voluntários no estudo, 22 randomizados para TIPS 8 mm (grupo A) e 23 para TIPS 10 mm (grupo B)¹²⁰. Pacientes do grupo B apresentaram maior probabilidade cumulativa de permanecerem livres de complicações da hipertensão portal (83%) quando comparados com o grupo

A (42%) no primeiro ano de *follow-up* ($p=0,002$). Quando a indicação para TIPS era ascite refratária, o grupo B (1/14) apresentou necessidade de paracenteses menos frequentes e menor persistência da ascite quando comparado ao grupo A (6/10), $p=0,008$. Não houve diferença quanto à probabilidade cumulativa dos pacientes permanecerem livres de EH independentemente do diâmetro do *shunt* (grupo A = 42,6%; grupo B = 46,7%; $p=NS$).

Para o grupo com stents de 8 mm houve menor controle das complicações da hipertensão portal e o estudo foi interrompido prematuramente, impedindo análise conclusiva do impacto dos stents de menor calibre na incidência ou severidade da EH.

A oclusão de SPS na hipertensão portal não cirrótica tem sido aventado para tratamento de EH em portadores de hipertensão portal não cirrótica. O reconhecimento de SPS espontâneo para esse grupo de pacientes é importante, porque a sua obliteração é uma opção de tratamento para EH recorrente na vigência de função hepatocelular preservada.

Alguns estudos demonstraram bons resultados no manejo da EH em pacientes com *shunts* espontâneos que foram submetidos à redução ou obliteração com abordagem radiológica, com a consequente melhora de sintomas neurológicos. Todavia, em alguns casos, ascite e/ou sangramento digestivo alto por aumento da pressão portal e ruptura espontânea de varizes de esôfago podem complicar o procedimento¹²¹⁻¹²⁵.

O transplante de fígado é uma das alternativas terapêuticas para EH, muito embora pouco acessível na era MELD para pacientes com função hepatocelular relativamente preservada. Discute-se se existe racional para elaboração de pontuação adicional ao MELD para pacientes com encefalopatia hepática em lista de transplante de fígado. A alocação de fígados para transplante por meio da escala MELD foi adotada no Brasil em julho de 2006.

O MELD tem entre suas principais características a avaliação do grau de disfunção hepática utilizando apenas variáveis laboratoriais, o que confere ao modelo maior objetividade e reprodutibilidade, evitando priorizações indevidas determinadas por falhas de julgamento ou por influência de fatores não médicos. Entretanto, a escala não contempla pacientes nos quais a mortalidade na lista não está relacionada diretamente com o grau de insuficiência hepática, como os portadores de carcinoma hepatocelular (CHC) ou de síndrome hepatopulmonar (SHP).

Adicionalmente, o MELD não avalia a gravidade de casos nos quais a indicação do transplante não se deve ao risco imediato de mortalidade, mas a outros desfechos. São exemplos

situações com grave comprometimento da qualidade de vida, como a doença policística e a hemangiomatose hepáticas, e condições nas quais o retardo na realização do transplante pode determinar progressão da doença e estabelecimento de sequelas definitivas, como a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF).

Para evitar esses inconvenientes, a legislação brasileira determina a correção automática do MELD, por meio de concessão de pontuação adicional, em diversas situações especiais que incluem, entre outras, todas as condições citadas anteriormente (CHC, SHP, PAF, hemangiomatose hepática e doença policística).

A EH grau 2 ou superior é um fator de mortalidade independentemente da pontuação MELD em pacientes cirróticos^{126,127}. Além disso, a escala MELD não avalia a gravidade da EH¹²⁸, nem o efeito na qualidade de vida determinado pela EH. Adicionalmente, pacientes com episódios repetidos de EH apresentam maior risco de persistência de déficits neurocognitivos pós-transplante¹²⁹. Foi aprovado que a evidência disponível fornece racional para concessão de pontuação adicional em portadores de EH devido ao maior risco de mortalidade, associado ao comprometimento da qualidade de vida e ao risco de sequelas cognitivas irreversíveis.

Recomenda-se que portadores de EH sejam submetidos à apreciação de uma Câmara Técnica de especialistas para decisão caso a caso, baseada no grau de encefalopatia, na gravidade e na frequência dos episódios e na condução adequada do tratamento clínico.

Recomendações:

1. Deve-se pesquisar sistematicamente a presença de *shunts* vasculares em pacientes cirróticos com EH persistente.
2. A pesquisa de *shunts* vasculares deve ser realizada inicialmente por ultrassonografia com doppler colorido, seguido de angio TC ou angio RNM como métodos de confirmação diagnóstica.
3. Todo paciente cirrótico deveria ser avaliado quanto à presença de EHM no momento da sua habilitação ou renovação da sua licença de condutor, desde que haja disponibilidade e validação nacional dos meios diagnósticos disponíveis.
4. A utilização de TIPS com diâmetro menor (8 mm) em pacientes cirróticos com fatores preditivos de ocorrência de EH não reduz a ocorrência de EH.
5. A oclusão dos *shunts* portossistêmicos na EH da hipertensão portal não cirrótica tem impacto favorável na qualidade de vida.
6. Existe racional para pontuação adicional de cirróticos com EH na era MELD.

MÓDULO IV: ENCEFALOPATIA HEPÁTICA MÍNIMA

A EHM é um dos temas mais atualmente debatidos na hepatologia. Ela é caracterizada pela ausência de sintomas e pode ter consequências importantes na vida diária do paciente cirrótico, afetando sua qualidade de vida, sua capacidade de dirigir e, por conseguinte, o deixando exposto a maior risco de acidentes de trânsito e também a quedas e fraturas. Ademais, a EHM pode ser um fator prognóstico para o desenvolvimento de encefalopatia clinicamente aparente (EHCA) no futuro. O seu diagnóstico, entretanto, ainda representa um desafio. A principal bateria habitualmente utilizada apresenta algumas restrições. De fato, os testes psicométricos são algo demorado para serem aplicados, sofrem influência da escolaridade e são passíveis de aprendizado. Se não bastasse, em alguns países é vetado o seu uso pelos médicos.

No Brasil esses testes ainda carecem de validação. No tratamento da EHM, lactulose, probióticos e LOLA já foram avaliados em alguns estudos, mas a rifaximina, um antibiótico não absorvível por via oral é a que se mostra mais promissora. A droga demonstrou-se útil na reversão da EHM e no desempenho em simuladores de direção em estudo recente. O assunto está longe de encerrar, ainda mais que a International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) publicou neste ano resultado de uma reunião de consenso em que modifica a classificação da encefalopatia hepática.

A ISHEN lançou o sistema SONIC, que cria uma nova classe de encefalopatia, a chamada Covert Hepatic Encephalopathy, que pode ser traduzida como encefalopatia hepática coberta, encoberta ou secreta, e que agrupa a anteriormente chamada EHM à EHCA de grau I. Pode-se antever a necessidade de estudos terapêuticos avaliando a resposta a diferentes drogas ou associações no tratamento desta nova entidade clínica.

Recomendações:

1. A EHM é um fator prognóstico para EHCA no futuro.
2. A EHM diminui a QOL de cirróticos.
3. A pesquisa de EHM deve ser recomendada como rotina nos serviços de saúde no país, uma vez que tenhamos testes validados disponíveis.
4. Os testes psicométricos, caso validados, devem ser a primeira escolha no diagnóstico.
5. A EHM, uma vez diagnosticada, deve ser alvo de tratamento.
6. Na ausência da rifaximina, ainda não está disponível no Brasil, pode-se considerar o uso da lactulose, probióticos ou LOLA para tratamento da EHM.

REFERÊNCIAS

1. Shah NJ, Neeb H, Kircheis G, Engels P, Haussinger D, Zilles K. Quantitative cerebral water content mapping in hepatic encephalopathy. *Neuroimage* 2008;41:706-17.
2. Cordoba J, Alonso J, Rovira A, Jacas C, Sanpedro F, Castells L, Vargas V, *et al.* The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1)H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:598-604.
3. Ahboucha S, Layrargues GP, Mamer O, Butterworth RF. Increased brain concentrations of a neuroinhibitory steroid in human hepatic encephalopathy. *Ann Neurol* 2005;58:169-70.
4. Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Balducci G, Ziparo V, *et al.* Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci* 1991;36:1204-08.
5. Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S, Bui L, Therrien G, Millette PC, Lebrun LH, *et al.* Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. *Hepatology* 1996;24:1116-20.
6. Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008;57:1156-1165.
7. Wright G, Noiret L, Olde Damink SW, Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. *Liver Int.* 2011; 31 (2): 163-75.
8. Schalm SW, van der Mey T. Hyperammonemic coma after hepatectomy in germ-free rats. *Gastroenterology* 1979;77:231-34.
9. Haussinger D. Hepatocyte heterogeneity in glutamine and ammonia metabolism and the role of an intercellular glutamine cycle during ureogenesis in perfused rat liver. *Eur J Biochem* 1983;133:269-275.
10. Calder PC, Yaqoob P. Glutamine and the immune system. *Amino Acids* 1999;17:227-41.
11. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999;29:648-53.
12. Romero-Gomez M, Ramos-Guerrero R, Grande L, de Teran LC, Corpas R, Camacho I, Bautista JD. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004;41:49-54.
13. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002;36:1163-71.
14. Debatin JF, Zahner B, Meyenberger C, Romanowski B, Schopke W, Marincek B, Fuchs WA. Azygos blood flow: phase contrast quantitation in volunteers and patients with portal hypertension pre- and postintrahepatic *shunt* placement. *Hepatology* 1996;24:1109-15.
15. Ganda OP, Ruderman NB. Muscle nitrogen metabolism in chronic hepatic insufficiency. *Metabolism* 1976;25:427-35.
16. Butterworth RF. Neuronal cell death in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; 22(3): 309-20.
17. Vaquero J, Butterworth RF. Mechanisms of brain edema in acute liver failure and impact of novel therapeutics interventions. *Neurol Res* 2007; 29(7): 683-90.
18. Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2010;16:3347-57.
19. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51 (3): 1062-9.
20. Rodrigo R, Cauli O, Gomez-Pinedo U, Agusti A, Hernandez-Rabaza V, García-Verdugo JM, Felipe V. Hiperammonemia indices neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 139 (2):675-84.
21. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology* 2011; 53 (4): 1372-6.
22. Mallat A, Teixeira-Clerc F, Deveaux V, Manin S, Lotersztain S. The endocannabinoid system as a key mediator during liver diseases: new insights and therapeutic openings. *Br J Pharmacol* 2011; 163 (7): 1432-40.
23. Oliveira RLB, Cavalcanti AR, Lyra TG, Bittencourt PL. Encefalopatia hepática. *GED GED* 2007; 26:41-54.
24. 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 World Congresses of Gastroenterology, Viena, 1998. *Hepatology* 2002; 35:716-21.
25. Bajaj JS. Review article : the design of clinical trials in hepatic encephalopathy-an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:739-747
26. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A. and Wendon J. Acute liver failure. *The Lancet* 2010; 376: 190-201
27. Frontera JA, Kalb T. Neurological Management of Fulminant Hepatic Failure. *Neurocrit Care* 2011;14: 318-327
28. Eroglu Y, Byrne WJ. Hepatic Encephalopathy *Emerg Med Clin N Am* 2009;27: 401-4014
29. Ichai P. Prise en charge des hépatites fulminantes *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 2009 ;13 :253-261
30. Ichai P, Saliba F. Hépatite fulminante et sub-fulminante: étiologie et traitement. *Presse Med* 2009 ;38 : 1290-1298

- 31.** Polson J, Lee WM. AASLD position paper: The management of acute liver failure *Hepatology* 2005; 41;1179-1187, 2005
- 32.** Lewis M, Howdle PD. The neurology of the liver failure. *Q J Med* 2003; 96:623-633
- 33.** Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomized trials. *Br Med J* 2004;328:1046-1052
- 34.** Alba L. *et al.* Lactulose therapy in acute liver failure *J.Hepatol* 2002; 36:33A
- 35.** Shawcross D L, Jalan R. Treatment of hepatic encephalopathy: it's not lactulose. *BMJ* 2004;329:112
- 36.** Festi D *et al.* Management of Hepatic Encephalopathy: Focus on Antibiotic Therapy. *Digestion* 2006; 73 (suppl 1): 94-101
- 37.** Achaya, S.K., *et al.*, Efficacy of L-Ornithine in Acute Liver Failure: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology* 2009; 136: 2159-2168
- 38.** Razonable RR, Findlay JY, O'Riordan A, Burroughs SG, Ghobrial RM, Agarwal B, Davenport A, Gropper M. Critical care issues in patients after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; 17(5):511-27.
- 39.** Rabinstein AA. Treatment of brain edema in acute liver failure. *Curr Treat Options Neurol.* 2010; 12(2): 129-41.
- 40.** McDowell Torres D, Stevens RD, Gurakar A. Acute liver failure: a management challenge for the practicing gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2010; 6(7): 444-50.
- 41.** Kitzberger R, Funk GC, Holzinger U, Miehsler W, Kramer L, Kaider A, Ferenci P, Madl C. Severity of organ failure is an independent predictor of intracranial hypertension in acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7(9): 1000-6.
- 42.** Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest.* 2008; 134(5): 1092-102.
- 43.** Wendon J, Lee W. Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management. *Neurocrit Care.* 2008;9(1):97-102.
- 44.** Kramer DJ, Canabal JM, Arasi LC. Application of intensive care medicine principles in the management of the acute liver failure patient. *Liver Transpl.* 2008;14 Suppl 2:S85-9.
- 45.** Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14(2):179-88.
- 46.** Larsen FS, Wendon J. Prevention and management of brain edema in patients with acute liver failure. *Liver Transpl.* 2008; 14 Suppl 2:S90-6.
- 47.** Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh AO, Caldwell SH, Mehta RL, Blei AT, Fontana RJ, McGuire BM, Rossaro L, Smith AD, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med.* 2007; 35(11): 2498-508.
- 48.** Detry O, De Roover A, Honore P, Meurisse M. Brain edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure: Pathophysiology and management. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(46): 7405-12.
- 49.** Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology* 2011; 53:1372-1376. encephalopathy in acute liver failure. *Semin Liver Disease* 2003; 23:259-269.
- 50.** Iyad K, Nseir W, Alexandrov O, Isakson A, Mysh V, Dabbah K, Assy N. Sub-clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is not aggravated by sedation with propofol compared to midazolam: A randomized controlled study. *Assy Nimer. Journal of Hepatology* 2011; 52: 72-77.
- 51.** Adembri C, Venturi L and Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective Effects of Propofol in Acute Cerebral Injury. *CNS Drug Reviews* 2007; 13 (3): 333-351.
- 52.** Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, Tomioka A, Yamamoto, Horiuchi R, Goto F. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *British Journal of Anaesthesia* 2005;95:643-7.
- 53.** Abdennour L and Puybasset L. Sedation and analgesia for brain injured patient. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 2008; 27:596-603.
- 54.** Nadal M, Munar F, Poca MA, Sahuquillo J, Garnacho A, Rossello J. Cerebral Hemodynamic Effects of Morphine and Fentanyl in Patients with Severe Head Injury - Absence of Correlation to Cerebral Autoregulation. *Anesthesiology* 2000; 92 (1).
- 55.** Richard J Sperry, Peter L B alley, Mark V Reichman, John C Peterson, Peggy B Ptersen, Nathan L Pace. Fentanyl and Sulfentanil increase Intracranial Pressure in Head Trauma patients. *Anesthesiology* 1992; 77: 416-420.
- 56.** Caricato A, Conti G, Corte FD, Mancino A, Santilli F, Sandroni C, Proietti R and Antonelli M. Effects of PEEP on the Intracranial System of Patients With Head Injury and Subarachnoid Hemorrhage: The Role of Respiratory System Compliance. *J Trauma.* 2005;58:571-576.
- 57.** Huynh T, Messer M, Sing RF, Miles W, Jacobs DG and Thomason MH. Positive End-Expiratory Pressure Alters Intracranial and Cerebral Perfusion Pressure in Severe Traumatic Brain Injury. *J Trauma.* 2002;53:488-493.
- 58.** Georgiadis D, Schwarz S, Baumgartner RW, Veltkamp R and Schwab S. Influence of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion Pressure in Patients With Acute Stroke. *Stroke* 2001, 32:2088-2092.
- 59.** Hunter GR, Young GB. Recovery of awareness after hyperacute hepatic encephalopathy with flat EEG, severe brain edema and deep coma. *Neurocrit Care.* 2010 Oct;13(2):247-51.
- 60.** McKinney AM, Lohman BD, Sarikaya B, Uhlmann E, Spanbauer J, Singewald T, Brace JR. Acute hepatic

- encephalopathy: diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery findings, and correlation with plasma ammonia level and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010; 31(8):1471-9.
- 61.** McPhail MJ, Taylor-Robinson SD. The role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2010; 25(1):65-72.
- 62.** Poveda MJ, Bernabeu A, Concepción L, Roa E, de Madaria E, Zapater P, Pérez-Mateo M, Jover R. Brain edema dynamics in patients with overt hepatic encephalopathy A magnetic resonance imaging study. *Neuroimage.* 2010 Aug 15;52(2):481-7.
- 63.** Bass L, Keiding S, Munk OL. Benefits and risks of transforming data from dynamic positron emission tomography, with an application to hepatic encephalopathy. *J Theor Biol.* 2009; 256(4):632-6.
- 64.** Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *Anesth Analg.* 2009; 109(2):506-23.
- 65.** Stewart CA, Reivich M, Lucey MR, Gores GJ. Neuroimaging in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3(3):197-207.
- 66.** Munoz SJ, Robinson M, Northrup B, et al: Elevated intracranial pressure and computed tomography of the brain in fulminant hepatocellular failure. *Hepatology* 1991; 13: 209 –212.
- 67.** Jha AK, Nijhawan S, Suchismita A. Sepsis in acute on chronic liver failure. *Dig Dis Sci.* 2011; 56(4):1245-6.
- 68.** Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Austin M, Auzinger G, Bernal W, Sizer E, Kutsogiannis DJ, Eltringham I, Wendon JA. Bacteremia, acute physiology and chronic health evaluation II and modified end stage liver disease are independent predictors of mortality in critically ill nontransplanted patients with acute on chronic liver failure. *Crit Care Med.* 2010; 38(1):121-6.
- 69.** Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Cross T, Auzinger G, Bernal W, Sizer E, Kutsogiannis DJ, Eltringham I, Wendon JA. Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med.* 2009; 35(8):1390-6.
- 70.** Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol.* 2004; 40(2):247-54.
- 71.** Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, Lee WM, Blei AT. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology.* 2003; 125(3):755-64.
- 72.** Eefsen M, Dethloff T, Frederiksen HJ, Hauerberg J, Hansen BA, Larsen FS. Comparison of terlipressin and noradrenalin on cerebral perfusion, intracranial pressure and cerebral extracellular concentrations of lactate and pyruvate in patients with acute liver failure in need of inotropic support. *Journal of Hepatology* 47 (2007) 381–386.
- 73.** Shawcross DL, Davies NA, Mookerjee RP, Hayes PC, Williams R, Lee A and Jalan R. Worsening of Cerebral Hyperemia by the Administration of Terlipressin in Acute Liver Failure With Severe Encephalopathy. *Hepatology* 2004;39:471– 475.
- 74.** Murphy N, Auzinger G, Bernal W and Wendon J. The Effect of Hypertonic Sodium Chloride on Intracranial Pressure in Patients With Acute Liver Failure. *Hepatology* 2004; 39:464 – 470.
- 75.** Bémeur C, Vaquero J, Desjardins P and Butterworth RF. N-Acetylcysteine attenuates cerebral complications of non-acetaminophen-induced acute liver failure in mice: antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. *Metab Brain Dis* (2010) 25:241–249.
- 76.** Lee *et al.* and the Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-Acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. *Gastroenterology* 2009;137:856–864.
- 77.** Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NMT, Davern TJ, Shakil AO, Han S, Harrison ME, Stravitz TR, Munoz S, Brown R, Lee WM, Blei AT. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl.* 2005 Dec;11(12):1581-9.
- 78.** Strauss GI, Moller K, Holm S, Sperling B, Knudsen GM, Larsen FS. Transcranial Doppler sonography and internal jugular bulb saturation during hyperventilation in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2001;7:352–358.
- 79.** Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011 Jul;37(7):1059-68. Epub 2011 Apr 20.
- 80.** Geeraerts T, Merceron S, Benhamou D, Vigué B, Duranteau J. Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:2062-7.
- 81.** Diringner MN, Scaffani MT, Zazulia AR, Videen TO, Dhar R. Cerebral hemodynamic and metabolic effects of equi-osmolar doses mannitol and 23.4% saline in patients with edema following large ischemic stroke. *Neurocrit Care.* 2011;14:11-7.
- 82.** M Oddo, J M Levine, S Frangos, E Carrera, E Maloney-Wilensky, J L Pascual, W A Kofke, S A Mayer, P D LeRoux. Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:916–920.
- 83.** Sabine Himmelseher. Hypertonic saline solutions for treatment of intracranial hypertension. *Hypertonic saline*

and intracranial hypertension in fulminant liver failure. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2007; 20:414-426.

- 84.** Rozga J. Liver support technology--an update. *Xenotransplantation* 2006; 13(5): 380-389.
- 85.** Millis JM, Losanoff JE. Technology insight: liver support systems. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 2: 398-405.
- 86.** Stutchfield, B. M., K. Simpson, *et al.* Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br J Surg* 2011; 98(5): 623-631.
- 87.** Atienza Merino G. [Evaluation of extracorporeal liver support systems in the treatment of liver failure. A systematic review]. *Gastroenterologia Y Hepatologia* 2010;33: 352-362.
- 88.** Kantola, T., M. Ilmakunnas, *et al.* Bridging therapies and liver transplantation in acute liver failure, 10 years of MARS experience from Finland. *Scand J Surg* 2011; 100: 8-13.
- 89.** Kantola T, Maklin S *et al.* Cost-utility of molecular adsorbent recirculating system treatment in acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2227-2234.
- 90.** Khuroo, M. S., M. S. Khuroo, *et al.* Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: A meta-analysis. *Liver Transplantation* 2004;10(9): 1099-1106.
- 91.** Rangel EB, Andreoli MCC, *et al.* Tratamento MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) em paciente com cirrose biliar primária: Relato da primeira experiência ambulatorial no Brasil. *J Bras Nefrol* 2006; 28: 51-54.
- 92.** Italian Multicenter Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis, *Journal of Hepatology* 1994; 21:317-325.
- 93.** Müller MJ. Malnutrition in cirrhosis, *Journal of Hepatology* 1995; 23:31-35, 1995.
- 94.** Caregaro L, Alberino F, Amodio P,*et al.* Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis *American Journal of Clinical Nutrition* 1996;63:602-609.
- 95.** Changani KK, Jalan R, Cox IJ *et al.* Evidence for altered hepatic gluconeogenesis in patients with cirrhosis using in vivo 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy *Gut* 2001;49:557-564.
- 96.** Campillo B, Chapelain C, Bonnet JC, Frisdal E, Devanlay M, Bouissou P, Fouet P, Wirquin E, Atlan G. Hormonal and metabolic changes during exercise in cirrhotic patients. *Metabolism*. 1990;39:18-24.
- 97.** Schulz GJ, Coelho JC, Matias JE, Campos AC, Schulz DD, Bertoldi GA.98. Plauth M, [Cerebral magnetic resonance spectroscopy in patients with hepatic encephalopathy: analysis before and after liver transplantation]. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55:35-9.
- 98.** Schütz ET. Cachexia in liver cirrhosis. *Int J Cardiol*. 2002;85:83-7.
- 99.** Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, Shenkin A, Wendon J; ESPEN. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology*. *Clin Nutr*. 2009;28:436-44.
- 100.** Heyman JK, Whitfield CJ, Brock KE, McCaughan GW, Donaghy AJ. Dietary protein intakes in patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis: current practice in NSW and ACT. *Med J Aust*. 2006;185:542-3.
- 101.** Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, Rondelli A, Bugianesi E, Zoli M, Pisi E. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Inter Med* 1993;233:385-392, 1993.
- 102.** Iwasa M, Matsumura K, Watanabe Y, Yamamoto M, Kaito M, Ikoma J, Gabazza EC, Takeda K, Adachi Y. Improvement of regional cerebral blood flow after treatment with branched-chain amino acid solutions in patients with cirrhosis. *European J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:733-737.
- 103.** Schulz GJ, Coelho JCU, Campos ACL. The role of nutrition in hepatic encephalopathy *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2008;11: 275-280.
- 104.** Bemeur C, Desjardins P, Butterworth R. Role of Nutrition in the Management of Hepatic Encephalopathy in End-Stage Liver Failure. *J Nut Metab* 2010; 489823. Epub 2010 Dec 22.
- 105.** Riggio O, Ridola L, Pasquale C. Hepatic encephalopathy therapy: an overview. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2010; 1: 54-63.
- 106.** Cash WJ, Mc Conville P, MC Dermott E *et al.* Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. *QJ Med* 2010; 103: 9-16.
- 107.** Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML *et al.* Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic *shunt*: results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994; 20:46-55.
- 108.** Rossle M, Haag K, Ochs A *et al.* The transjugular intrahepatic portosystemic stent-*shunt* procedure for variceal bleeding. *N. Engl J Med* 1994; 330: 165-71.
- 109.** Ferrara J, Jankovic J. Acquired hepatocerebral degeneration. *J Neurol* 2009; 256: 320-32.
- 110.** Leigh AD, Card WI. Hepatolenticular degeneration: a case associated with postero-lateral column degeneration. *J Neuropath Exp Neural* 1949; 8:338-46.
- 111.** Caldwell C, Werdiger N, Jakab S *et al.* Use of model for end stage liver disease exception points for early liver transplantation and successful reversal of hepatic myelopathy with a review of the literature *Liver Transplantation* 2010; 16: 818-26.
- 112.** Baccarani V, Zola E, Adani GL *et al.* Reversal of hepatic myelopathy after liver transplantation: fifteen plus one. *Liver Transplantation* 2010; 16:1336-37.
- 113.** Carrion JA, Bellot P, Colmenero J *et al.* Large spontaneous splenorenal *shunt* as a cause of chronic hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004; 40: 868.
- 114.** 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.
- 115.** Blei AT, Cordoba J. Subclinical encephalopathy. *Dig Dis* 1996; 14: 2-11.
- 116.** Srivastava A, Mehta R, Rothke SP. Fitness to drive in patients with cirrhosis and portal-systemic *shunting*: a pilot study evaluating driving performance. *J Hepatol* 1994; 21:1023-28.
- 117.** Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Varma RR, Franco J, Binion DG, Hammeke TA, Saeian K. Navigation skill impairment: another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2008; 47: 596-604.
- 118.** Kircheis G, Knoche A, Hilger N, Manhart F, Schnitzler A, Schulze H, Häussinger D. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology* 2009; 137: 1706-15.
- 119.** Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauer P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004;39: 739-45.
- 120.** Riggio O, Ridola L, Angeloni S, Cerini F, Pasquale C, Attili AF, Fanelli F, Merli M, Salvatori FM. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic *shunt* created with covered stents with different diameters: results of a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2010;53:267-72.
- 121.** Riggio O, Efrati C, Catalano C, Pediconi F, Mecarelli O, Accornero N, *et al*. High prevalence of spontaneous portal-systemic *shunts* in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology* 2005;42:1158-1165.
- 122.** Sakurabajashi S, Sezai S, Yamamoto Y, Hirano M, Hiroshi O. Embolization of portal-systemic *shunts* in cirrhotic patients with chronic-recurrent hepatic encephalopathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:120-124.
- 123.** Kato T, Uematsu T, Nishigaki Y, Sugihara J, Tomita E, Moriwaki H. Therapeutic effect of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration on portal-systemic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Int Med* 2001;40:677-678.
- 124.** Cordoba J, Olive G, Alonso J, Rovira A, Segarra A, Perez M, *et al*. Improvement of magnetic resonance spectroscopic abnormalities but not pallidal hyperintensity followed amelioration of hepatic encephalopathy after occlusion of a large spleno-renal *shunt*. *J Hepatol*. 2001;34:176-178.
- 125.** Watanabe A. Portal-systemic encephalopathy in non-cirrhotic patients: classification of clinical types, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 969-7.
- 126.** Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40:897-903.
- 127.** Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant* 2007; 13:1366-71.
- 128.** Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1395-9.
- 129.** Sotil EU, Gottstein J, Ayala E, Randolph C, Blei AT. The impact of preoperative overt encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transplant* 2009; 15:184-192.

