

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