

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}.