

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 diminuírem 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 feito 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