

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 prioridades 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.