

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

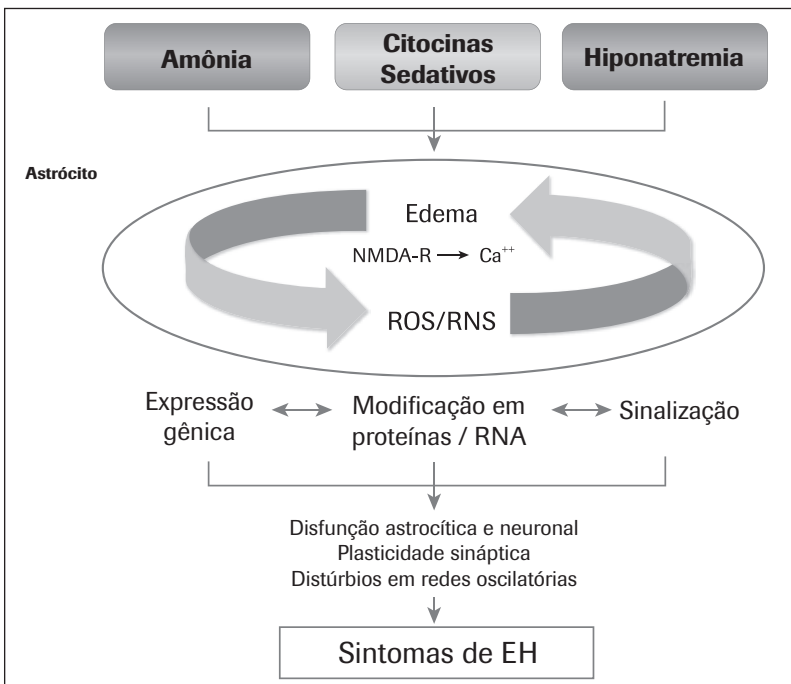


Figura 2: Amônia: uma neurotoxina

