

Papel dos rins no metabolismo da amônia

A amônia também é sintetizada nos rins, sendo normalmente eliminada na mesma proporção. Em diferentes circunstâncias, entretanto, esta homeostase pode ser quebrada transformando os rins em produtores ou excretadores de amônia. Em condições de acidose, 50% a 70% de amônia é excretada pelos rins, enquanto que, em condições de alcalose, esta excreção cai para apenas 18%. Substâncias neuro-hormonais, como a angiotensina II, também regulam a amoniogênese renal e o transporte renal de amônia é influenciado por diuréticos como a furosemida.

Assim, bloqueadores da angiotensina II, como o losartan ou diuréticos que interagem com a aldosterona, podem reverter o aumento compensatório de excreção renal de amônia, levando à hiperamoniemia. Fundamental lembrar ainda que a furosemida, assim como outros diuréticos potentes, induz EH, provavelmente pela redução de perfusão renal devido à diurese excessiva, com distúrbios hidroeletrólíticos. A hiponatremia, muitas vezes associada à cirrose, atua como cofator, contribuindo para o edema astrocitário que ocorre na síndrome.

Papel da musculatura no metabolismo da amônia

A amônia também pode ser metabolizada nos músculos esqueléticos, cérebro, pulmões, coração e tecido adiposo. Destes, os músculos esqueléticos constituem uma alternativa válida para sua metabolização, tanto na falência hepática aguda como nos casos de cirrose¹⁵. De fato, a gravidade da hiperamoniemia é menor nos cirróticos com boa massa muscular quando comparados àqueles com grande atrofia muscular. Por outro lado, como os músculos captam amônia e excretam glutamina, sua contribuição global para a detoxificação da amônia pode ser comprometida pela captação da glutamina na região esplâncica ou nos rins, que a convertem novamente em amônia.

Em indivíduos saudáveis não está comprovada qualquer relevância do metabolismo da amônia nesses sítios. A tentativa do cérebro em remover amônia através da GS pode contribuir para o dano neuronal que tem sido registrado na síndrome. Isto ocorre porque o glutamato utilizado na conversão para glutamina não ultrapassa a barreira hematoencefálica e o cérebro utiliza glicose como fonte do mesmo^{16,17}.

É interessante assinalar que a glutamina, intrinsecamente relacionada com o metabolismo da amônia, parece ser essencial para as funções imunológicas. A baixa disponibilidade de glutamina altera a proliferação de linfócitos e macrófagos, a produção de citocinas e a fagocitose mediada por macrófagos¹⁰.

Inflamação e Amônia

Embora fundamental, a elevação de amônia não explica todos os casos de EH. De fato, ela pode estar elevada em pacientes sem EH, e a correlação de seus níveis séricos com a gravidade da síndrome é pobre. Fatores sinérgicos parecem ter papel importante, especialmente a resposta inflamatória e o estresse oxidativo¹⁸. A amônia está relacionada à disfunção neutrofílica, o que promove maior risco de inflamação sistêmica¹⁹, e também induz diretamente neuroinflamação e ativação da microglia²⁰. Mesmo em pacientes com EH mínima, há evidência de maior inflamação sistêmica. Isto pode explicar porque pacientes com níveis arteriais de amônia similares podem apresentar manifestações diversas. Durante um episódio de infecção, mesmo que as citocinas não ultrapassem a barreira hematoencefálica, há sinalização do sistema imune para o cérebro, induzindo a expressão local de citocinas pró-inflamatórias.

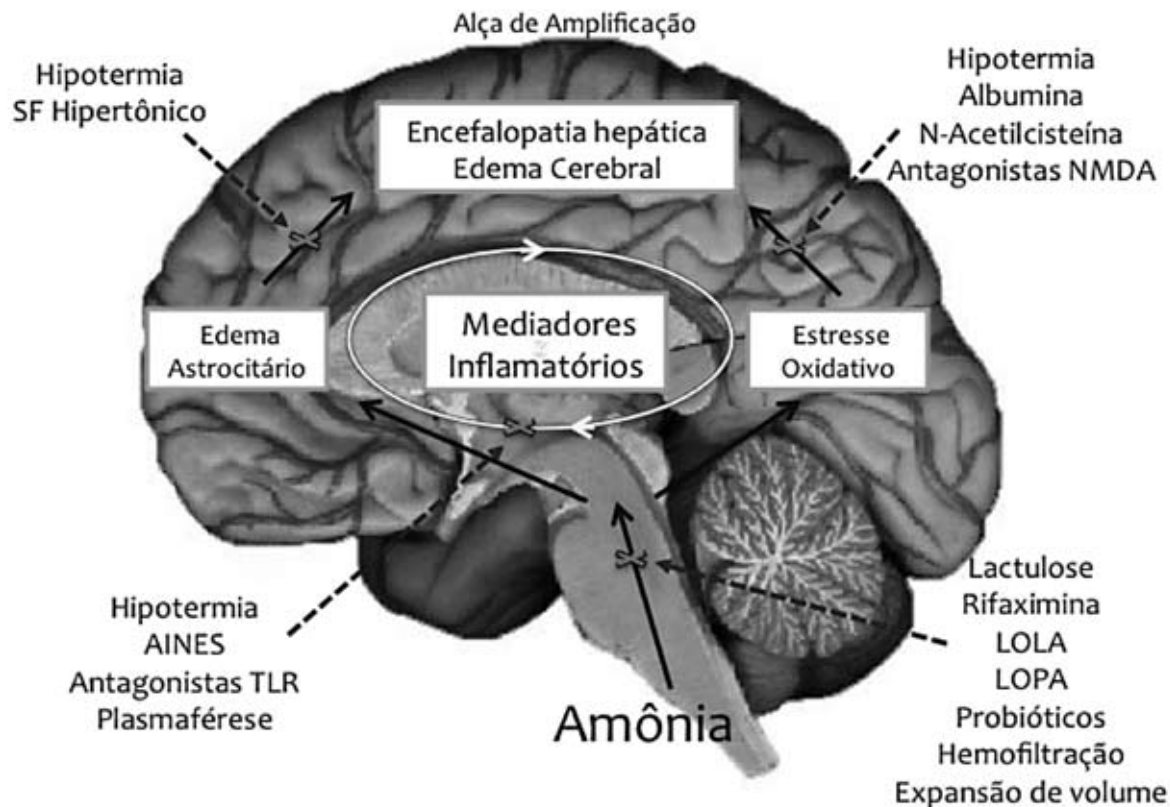
Da mesma forma, estresse oxidativo costuma ocorrer na EH. Vários estudos em animais demonstraram redução significativa da glutatona peroxidase e do superóxido dismutase, tanto em fígado como no cérebro. A produção de espécies reativas de oxigênio no cérebro é um dos fatores associados ao edema astrocitário encontrado na EH. A amônia pode promover a liberação e espécies reativas de oxigênio pela sua atuação sobre os neutrófilos¹⁹.

O entendimento da atuação de fatores associados na EH gerou a chamada hipótese dos dois golpes (*two-hit*), no qual o primeiro golpe seria a lesão hepática e sua consequente hiperamoniemia, e o segundo seriam os fatores que promovam sobrecarga de amônia, como sangramento digestivo, ou ainda processos sistêmicos de inflamação/infecção ou hiponatremia¹⁹. Tem ficado claro que, ao lado da elevação dos níveis de amônia circulantes, o papel da neuroinflamação tem importância fundamental e deve centralizar o foco terapêutico da EH nos próximos anos²¹ (Figura 4).

Endocanabinoides

Endocanabinoides são lipídios endógenos capazes de se ligar a receptores canabinoides CB1 e CB2. Estes receptores foram descobertos quando se investigava o modelo de ação da maconha. Em pacientes com cirrose, o sistema endocanabinoide parece estar relacionado a uma série de alterações: a ativação dos receptores CB1 associa-se a maior inflamação, fibrogênese, miocardiopatia cirrótica e também à encefalopatia hepática. Alguns estudos têm sido feitos avaliando o papel da estimulação dos receptores CB2, que exercem efeito oposto. Se iremos utilizar no futuro antagonistas CB1 ou agonistas CB2 no tratamento da encefalopatia, ainda é um ponto em aberto²².

Figura 4: Diferentes vias patogênicas na E.H. e respectivas condutas terapêuticas



NOMENCLATURA, DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA EH

A encefalopatia hepática (EH) é um distúrbio funcional do sistema nervoso central (SNC) associado à insuficiência hepatocelular, decorrente de quadros agudos ou crônicos de hepatopatia, e à presença de *shunts* portossistêmicos, sejam eles espontâneos, cirúrgicos ou após a colocação de *shunt* transjugular intra-hepático portossistêmico (TIPS)²³.

Classifica-se a EH de acordo com o grau de comprometimento da função hepática, duração e características do distúrbio neurológico ou pela presença de fatores desencadeantes. Várias terminologias já foram empregadas para descrever as manifestações clínicas da EH.

Atualmente, emprega-se a nomenclatura estabelecida no 11º Congresso Mundial de Gastroenterologia, realizado em Viena, em 1998²⁴, que classificou a EH em tipos A, B e C de acordo com as diferentes formas de acometimento hepático (Tabela 1).

O tipo A refere-se àquela associada à falência hepática aguda; o tipo B é devido a *shunts* portossistêmicos não associados à insuficiência hepatocelular, e o tipo C é aquele presente em pacientes cirróticos.

Tabela 1: Classificação da Encefalopatia Hepática

| Tipo | Caracterização | |
|---|--|--------------------------|
| A | Associada à falência hepática aguda | |
| B | Associada a <i>shunt</i> portossistêmico | |
| C | Associada à cirrose hepática | |
| | Episódica | Precipitada |
| | | Espontânea |
| | | Recorrente |
| | Persistente | Leve |
| | | Acentuada |
| | | Dependente de tratamento |
| | Mínima | |
| <i>Nomenclatura estabelecida no 11º Congresso Mundial de Gastroenterologia, Viena</i> | | |

A EH do tipo C, associada à cirrose, foi ainda subdividida em: 1) Episódica: definida como delírio agudo ou distúrbio de consciência, acompanhados por alterações cognitivas em pacientes previamente hígidos do ponto de vista neuropsiquiátrico. A EH episódica foi subclassificada em: a) precipitada, quando associada a fatores desencadeantes (como sangramento gastrointestinal, infecções, medicamentos, distúrbios hidroeletrólíticos, disfunção renal, hipoxemia e