

## **Encefalopatia hepática: uma revisão narrativa**

**Hepatic encephalopathy: a narrative review**

**Encefalopatía hepática: una revisión narrativa**

Recebido: 14/02/2023 | Revisado: 21/02/2023 | Aceitado: 23/02/2023 | Publicado: 27/02/2023

### **Luiz Felipe Neves Frazão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3080-9946>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [felipfrazao@gmail.com](mailto:felipfrazao@gmail.com)

### **Lucas Ribeiro Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5992-0563>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [Lucas.cb600@gmail.com](mailto:Lucas.cb600@gmail.com)

### **Adrian Victor Mendes Franco**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7946-6844>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [Adrianvmf@gmail.com](mailto:Adrianvmf@gmail.com)

### **Analyce Garcia Borges**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8921-355X>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [Borges.analyce10@gmail.com](mailto:Borges.analyce10@gmail.com)

### **Luís Eduardo Lopes Chaveiro Cardoso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4360-0703>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [Luis.eduardolopes15@hotmail.com](mailto:Luis.eduardolopes15@hotmail.com)

### **Joel Alves de Sousa Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1672-4073>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [Joel.junior.222@hotmail.com](mailto:Joel.junior.222@hotmail.com)

### **Anne Pietra Cândida Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1975-469X>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [Anne.pietra123@gmail.com](mailto:Anne.pietra123@gmail.com)

### **Sthefany Christina de Souza França**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1632-5155>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [sthefany.christinasf@gmail.com](mailto:sthefany.christinasf@gmail.com)

### **Isabela Vieira dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4439-5265>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [Isabela.vieiradossantos3@gmail.com](mailto:Isabela.vieiradossantos3@gmail.com)

### **Eduarda Vieira Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7211-3352>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [Eduarda.vieira1@hotmail.com](mailto:Eduarda.vieira1@hotmail.com)

### **Brenda Macedo Vilela**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4582-775X>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [Brenda.m.vilela@gmail.com](mailto:Brenda.m.vilela@gmail.com)

### **Rodrigo da Costa Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2274-3019>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
Email: [Rodrigo.crodrigues@acaio.unirv.edu.br](mailto:Rodrigo.crodrigues@acaio.unirv.edu.br)

### **Laura Marques Cruvinel**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4269-9684>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [Laurinham.cruvinel@gmail.com](mailto:Laurinham.cruvinel@gmail.com)

### **Henrique Vargus Cury**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2494>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [Henrique.vcury@gmail.com](mailto:Henrique.vcury@gmail.com)

### Resumo

O fígado é um órgão indispensável para a manutenção da homeostase do nosso corpo, sendo responsável por funções importantes como a eliminação de toxinas. Apresenta uma capacidade considerável de regeneração, porém, quando essas agressões não cessam, a regeneração ocorre de forma incorreta, surgindo cicatrizes e nódulos. Diante da importância epidemiológica do EH, este artigo visa discutir os mecanismos fisiopatológicos da doença. Este estudo trata-se de uma revisão narrativa com o propósito de discutir e descrever sobre a EH e sua fisiopatologia, como também, demonstrar como esta síndrome afeta a vida pessoal dos indivíduos acometidos. Foi utilizado o banco de dados: SciElo (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (US National Library of Medicine), com dados científicos de 2 de janeiro de 2023, sem restrição de idioma e sem restrição ao ano de publicação. Vários estudos mostram que o maior sistema neuroinibitório, GABA, está aumentado na EH. Ademais, uma importante consideração pela amônia diante da síndrome deve ser exposta; os receptores que ficam localizados na periferia da mitocôndria, pela presença da amônia, assim como de ligandinas, provocando a ativação da produção de neuroesteroides nos astrócitos. De qualquer maneira, todas as pesquisas afirmaram que quanto mais tardiamente é feito o diagnóstico, mais grave serão as consequências sistêmicas da patologia. Além disso, é de fundamental importância que os centros médicos responsáveis por oferecer o apoio hospitalar aos pacientes acometidos pela EH estejam preparados.

**Palavras-chave:** Encefalopatia hepática; Fisiopatologia; Semiologia.

### Abstract

The liver is an indispensable organ for maintaining our body's homeostasis, being responsible for important functions such as the elimination of toxins. It has a considerable capacity for regeneration, however, when these aggressions do not cease, regeneration occurs incorrectly, resulting in scars and nodules. Given the epidemiological importance of HE, this article aims to discuss the pathophysiological mechanisms of the disease. This study is a narrative review with the purpose of discussing and describing HS and its pathophysiology, as well as demonstrating how this syndrome affects the personal lives of affected individuals. The following databases were used: SciElo (Scientific Electronic Library Online) and PubMed (US National Library of Medicine), with scientific data from January 2, 2023, with no language restriction and no restriction on the year of publication. Several studies show that the major neuroinhibitory system, GABA, is increased in HE. Furthermore, an important consideration for ammonia in the face of the syndrome must be exposed; the receptors that are located on the periphery of the mitochondria, due to the presence of ammonia, as well as ligandins, triggering the activation of neurosteroid production in astrocytes. In any case, all studies have stated that the later the diagnosis is made, the more severe the systemic consequences of the pathology will be. In addition, it is of fundamental importance that the medical centers responsible for offering hospital support to patients affected by HE are prepared.

**Keywords:** Hepatic encephalopathy; Pathophysiology; Semiology.

### Resumen

El hígado es un órgano indispensable para mantener la homeostasis de nuestro organismo, siendo responsable de importantes funciones como la eliminación de toxinas. Tiene una considerable capacidad de regeneración, sin embargo, cuando estas agresiones no cesan, la regeneración se produce de forma incorrecta, dando lugar a cicatrices y nódulos. Dada la importancia epidemiológica de la EH, este artículo tiene como objetivo discutir los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. Este estudio es una revisión narrativa con el objetivo de discutir y describir la HS y su fisiopatología, así como demostrar cómo este síndrome afecta la vida personal de los individuos afectados. Se utilizaron las siguientes bases de datos: SciElo (Scientific Electronic Library Online) y PubMed (US National Library of Medicine), con datos científicos desde el 2 de enero de 2023, sin restricción de idioma y sin restricción de año de publicación. Varios estudios muestran que el principal sistema neuroinhibidor, GABA, está aumentado en la EH. Además, se debe exponer una consideración importante para el amoníaco ante el síndrome; los receptores que se ubican en la periferia de la mitocondria, debido a la presencia de amoníaco, así como de ligandinas, desencadenan la activación de la producción de neuroesteroides en los astrócitos. En cualquier caso, todos los estudios han afirmado que cuanto más tardío sea el diagnóstico, más graves serán las consecuencias sistémicas de la patología. Además, es de fundamental importancia que los centros médicos encargados de brindar apoyo hospitalario a los pacientes afectados por EH estén preparados.

**Palabras clave:** Encefalopatía hepática; Fisiopatología; Semiología.

## 1. Introdução

O fígado é um órgão indispensável para a manutenção da homeostase do nosso corpo, sendo responsável por funções importantes como a eliminação de toxinas. Apresenta uma capacidade considerável de regeneração, porém, quando essas agressões não cessam, a regeneração ocorre de forma incorreta, surgindo cicatrizes e nódulos. Neste estágio, podemos dizer que estamos perante uma cirrose. Significa isto que há teoricamente uma resistência na passagem do sangue pelo fígado e que poderá haver compromisso nas funções que desempenha (Nardelli et al; 2018).

A encefalopatia hepática (EH) é uma síndrome reversível de comprometimento da função cerebral que ocorre em pacientes com insuficiência hepática avançada. Porém, a EH não possui apenas uma característica clínica. Encefalopatia metabólica reversível, atrofia cerebral e edema cerebral, por exemplo, podem apresentar a clínica da síndrome. Esses fatores estão diretamente relacionados à insuficiência hepática. EH está associada a uma sobrevida pobre e a um alto risco de recorrência em casos do não tratamento. Mesmo em sua forma mais leve, a EH reduz a qualidade de vida relacionada à saúde (Bajaj et al; 2011).

A síndrome é caracterizada por um conjunto de alterações neuropsiquiátricas resultantes do acúmulo de substâncias neurotóxicas na corrente sanguínea, que chega no cérebro, causando alterações marcantes. Semiologicamente, geralmente há confusão, alterações de personalidade, desorientação e nível de consciência deprimido. O início da doença, durante a instalação da síndrome é frequentemente caracterizado por um padrão invertido de sono-vigília, os pacientes dormem durante o dia e ficam acordados durante a noite. À medida que a doença se instala no organismo os pacientes tendem a apresentar piora nos níveis de confusão, letargia e mudanças de personalidade. Nos estágios avançados, a encefalopatia hepática pode levar ao coma e, por fim, à morte (Acharya & Bajaj 2019).

Apesar de ser uma doença que pode ocasionar a morte, não há estudos que abordem de forma aprofundada a patogênese da EH ainda não é bem compreendida. A maioria dos dados publicados são derivados de modelos experimentais de EH. As sugestões mais comuns incluem o papel das neurotoxinas, onde ocorre uma falha na neurotransmissão devido a falhas metabólicas na insuficiência hepática, alterações no metabolismo energético cerebral, resposta inflamatória sistêmica e alterações da barreira hematoencefálica (Acharya & Bajaj 2018).

Diante da importância epidemiológica do EH, este artigo visa discutir os mecanismos fisiopatológicos da doença.

## **2. Metodologia**

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa com o propósito de discutir e descrever sobre a EH e sua fisiopatologia, como também, demonstrar como esta síndrome afeta a vida pessoal dos indivíduos acometidos. Foi utilizado o banco de dados: SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (US National Library of Medicine), com dados científicos de 2 de janeiro de 2023, sem restrição de idioma e sem restrição ao ano de publicação.

### **Estratégia de pesquisa**

Foi utilizado os unitermos para ir de encontro à temática, EH, com um desenho prospectivo: “encefalopatia hepática”, “fisiopatologia”, “semiologia”. Para complementar as buscas nas bases de dados, revisamos todas as referências dos artigos selecionados e dos artigos de revisão.

Objetivando colher dados sem esgotar as fontes de informações, fazendo-se a coleta de estudos originais e não originais, produzindo uma publicação ampla, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento da EH através da insuficiência hepática crônica, sob ponto de vista teórico ou contextual. (Pereira A. S. et al, 2018) como será o caso do proposto estudo.

### **Crítérios de inclusão e exclusão**

Utilizou-se os seguintes critérios de inclusão: estudo original e não original publicado em periódico com corpo editorial; um estudo prospectivo investigando a EH como exposição (variável independente) para a fisiopatologia (variáveis dependentes).

No banco de dados da SciELO, foram selecionados 10 de 49 artigos, dos quais, foram excluídos 5 e incluídos 5. Assim como, foram selecionados 20 de 50 artigos do PubMed, onde foram excluídos 5 e incluídos 15. Foram excluídos, editoriais,

comentários, cartas aos editores, resumos, estudos qualitativos, estudos que relataram apenas uma análise transversal, ensaios, estudos que relataram método de pesquisa ou validação de instrumento e estudos de acompanhamento que não tiveram um grupo de comparação (não exposto a EH).

### **Seleção e Extração dos artigos**

A apuração dos artigos foi realizada de forma independente pelo autor principal, seguindo três etapas: I- análise dos títulos dos artigos, II- leitura dos resumos e III- leitura dos textos completos. A cada ciclo, caso houvesse contradições, um segundo autor era solicitado a julgar, e a decisão final era tomada por consenso ou maioria.

### **Avaliação da qualidade metodológica dos estudos**

Um autor avaliou a qualidade dos artigos selecionados em conjunto através de uma leitura minuciosa da metodologia. Artigos que apresentassem divergências com o proposto eram substituídos por outros nas bases de dados.

## **3. Resultados e Discussão**

Vários estudos mostram que o maior sistema neuroinibitório, GABA, está aumentado na EH. Ademais, uma importante consideração pela amônia diante da síndrome deve ser exposta; os receptores que ficam localizados na periferia da mitocôndria, pela presença da amônia, assim como de ligandinas, provocando a ativação da produção de neuroesteroides nos astrócitos (Görg et al; 2013). A alopregnanolona, potente neuroesteroide inibitório, está aumentada no cérebro de pacientes autopsiados após morte por cirrose e EH, e seria ela a responsável pelo aumento dos tónus GABAérgico encontrado (Levitt & Levitt, 2018).

A deficiência de um importante mineral, zinco, pode alterar o rumo prognóstico da doença, o mesmo desempenha um papel como cofator às enzimas do ciclo da ureia, responsável pela metabolização da amônia. Contudo, o aumento da reserva de manganês nos gânglios da base do cérebro ocorre comumente na EH de diversos graus. O manganês possui uma certa toxicidade para os astrócitos, estando também associado à inibição dos neurotransmissores. Com isso, a patogênese da EH diante da 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 neuronal. A alteração na rede oscilatória sináptica produz os sintomas e sinais da EH (Ndraha, et al; 2011).

Em condições habituais, a amônia é produzida por bactérias no trato gastrointestinal, seguida de metabolismo e depuração pelo fígado. Porém, no caso de cirrose ou disfunção hepática avançada, há uma diminuição no número de hepatócitos funcionantes, shunt portossistêmico ou ambos, resultando em depuração de amônia diminuída e hiperamonemia (Gluud et al; 2013; Bass et al; 2010).

Quando o fígado consegue limpar o excesso de amônia, pega o produto do processo e o converte em glutamina para que assim impeça a entrada na circulação sistêmica (Ito et al; 1992). Porém, em estágios de EH, ocorre além de uma incapacidade de ser feita a desintoxicação por amônia, uma perda muscular, devido ao desvio do fluxo de sangue, isso por si só é gravíssimo, já que é no músculo que ocorre a desintoxicação extra-hepática (Tapper et al; 2018).

O edemaciamento dos astrócitos como consequência do aumento da amônia é um evento chave no desenvolvimento de EH em pacientes com cirrose (Laubenberger et al; 1997; Blei & Larsen 1999). A explicação mais plausível para o edema cerebral é um aumento na osmolaridade intracelular resultante do metabolismo da amônia nos astrócitos para formar glutamina. As concentrações cerebrais de glutamina sofrem um aumento expressivo na doença hepática aguda (Soria et al; 2013). Uma proteína fortemente implicada no inchaço celular é a proteína do canal de água aquaporina-4, que é abundantemente expressa em astrócitos (Donovan et al; 1998). A amônia também afeta diretamente a atividade elétrica

neuronal, inibindo a geração de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios e hemicanais corticais (Kaplan & Rossetti 2011; Jover et al; 2006; Sawhney & Jalan 2015).

Em suma, embora sejam necessários mais estudos para que se esclareça sobre a fisiopatologia da EH, diversas pesquisas já se mostram solidificadas para firmar a fisiopatologia da doença. Faz-se necessário uma ampla cobertura de exames em um curto prazo de tempo, para que se possa garantir, com antecedência, a profilaxia adequada para combate o desenvolvimento de delírio e coma nos pacientes (Wijdicks 2016).

#### 4. Conclusão

A fisiopatologia da EH estabelece uma grande relação da diminuição do fluxo de desintoxicação por amônia e a conversão em glutamina com o quadro clínico do paciente acometido pela doença. Embora não tenha muitos estudos que analisaram fielmente as consequências da EH de acordo com a edemaciação cerebral. De qualquer maneira, todas as pesquisas afirmaram que quanto mais tardiamente é feito o diagnóstico, mais grave serão as consequências sistêmicas da patologia. Além disso, é de fundamental importância que os centros médicos responsáveis por oferecer o apoio hospitalar aos pacientes acometidos pela EH estejam preparados.

Para trabalhos futuros, urge-se dados mais aprofundados e intrínsecos frente à fisiopatologia e epidemiologia da EH, uma vez que a doença apresenta várias formas clínicas que são baseadas em seu mecanismo patológico.

#### Referências

- Acharya C & Bajaj J. S. (2018) Manejo Atual da Encefalopatia Hepática. *Am J Gastroenterol*; 113 (11):1600-1612.
- Acharya C & Bajaj J. S. (2019). Microbioma alterado em pacientes com cirrose e complicações. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 17 (2):307-321.
- Bajaj J. S.; et al (2011) What is driving the legal interest in hepatic encephalopathy? *Clin Gastroenterol Hepatol* ;9:97-8.
- Bass N. M. et al (2010). Tratamento com rifaximina na encefalopatia hepática. *N Engl J Med*; 362 :1071-81.
- Blei A. T & Larsen F. S. (1999). Fisiopatologia do edema cerebral na insuficiência hepática fulminante. *J Hepatol*; 31 :771.
- Donovan J. P., et al (1998). Edema cerebral e aumento da pressão intracraniana na doença hepática crônica. *Lancet*; 351 :719.
- Glud L.L, et al. (2013). Os aminoácidos orais de cadeia ramificada têm um efeito benéfico nas manifestações da encefalopatia hepática em uma revisão sistemática com meta-análises de ensaios clínicos randomizados. *J Nutr*; 143 :1263-8.
- Görg B., et al (2013). Estresse osmótico e oxidativo/nitrosativo na toxicidade da amônia e encefalopatia hepática. *Arch Biochem Biophys*; 536 :158-63.
- Ito T, et al. (1992). Obliteração de shunts portal sistêmicos como terapia para encefalopatia hepática em pacientes com hipertensão portal não cirrótica. *Gastroenterol Jpn*; 27 :759-64.
- Jover R., et al. (2006). Edema cerebral e ativação inflamatória em ratos ligados ao ducto biliar com hiperamonemia induzida por dieta: um modelo de encefalopatia hepática na cirrose. *Hepatology*; 43 :1257.
- Kaplan P. W. & Rossetti A. O. (2011). Padrões de EEG e correlações de imagem na encefalopatia: encefalopatia parte II. *J Clin Neurophysiol*; 28 :233-51.
- Laubenberger J., et al. (1997). Espectroscopia de ressonância magnética de prótons do cérebro em pacientes sintomáticos e assintomáticos com cirrose hepática. *Gastroenterologia*; 112 :1610.
- Levitt D. G. & Levitt M. D. (2018). Um modelo de homeostase de amônia no sangue baseado em uma análise quantitativa do metabolismo do nitrogênio nos múltiplos órgãos envolvidos na produção, catabolismo e excreção de amônia em humanos. *Clin Exp Gastroenterol*; 11 :193-215.
- Nardelli S, et al. (2018). Manejo da Encefalopatia Hepática Não Responsiva aos Tratamentos de Primeira Linha. *Curr Treat Options Gastroenterol*; 16 (2):253-259.
- Ndraha S. et al (2011). O efeito de L-ornitina L-aspartato e aminoácidos de cadeia ramificada na encefalopatia e estado nutricional na cirrose hepática com desnutrição. *Acta Med Indones*; 43 :18-22.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. *UFMS*.
- Sawhney R & Jalan R. (2015). Fígado: o intestino é um alvo chave da terapia na encefalopatia hepática. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 12 :7-8.

Soria L. R., et al. (2013). A desintoxicação de amônia via ureagênese em hepatócitos de rato envolve canais mitocondriais de aquaporina-8. *Hepatology*; 57 :2061.

Tapper E. B. et al. (2018). A encefalopatia hepática afeta o valor preditivo do Fried Frailty Index. *Am J Transplante*; 18 (10):2566-2570.

Wijdicks E. F. (2016). Encefalopatia hepática. *N Engl J Med*; 375 :1660–70.