

**II WORKSHOP INTERNACIONAL
DE ATUALIZAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

***ENCEFALOPATIA
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO***


Prof. Edna Strauss

CURITIBA

Maio de 2007

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

DEFINIÇÃO

 É uma síndrome com sintomas neurológicos e mentais, apresentado-se em diferentes graus de gravidade, secundária a enfermidade hepática.

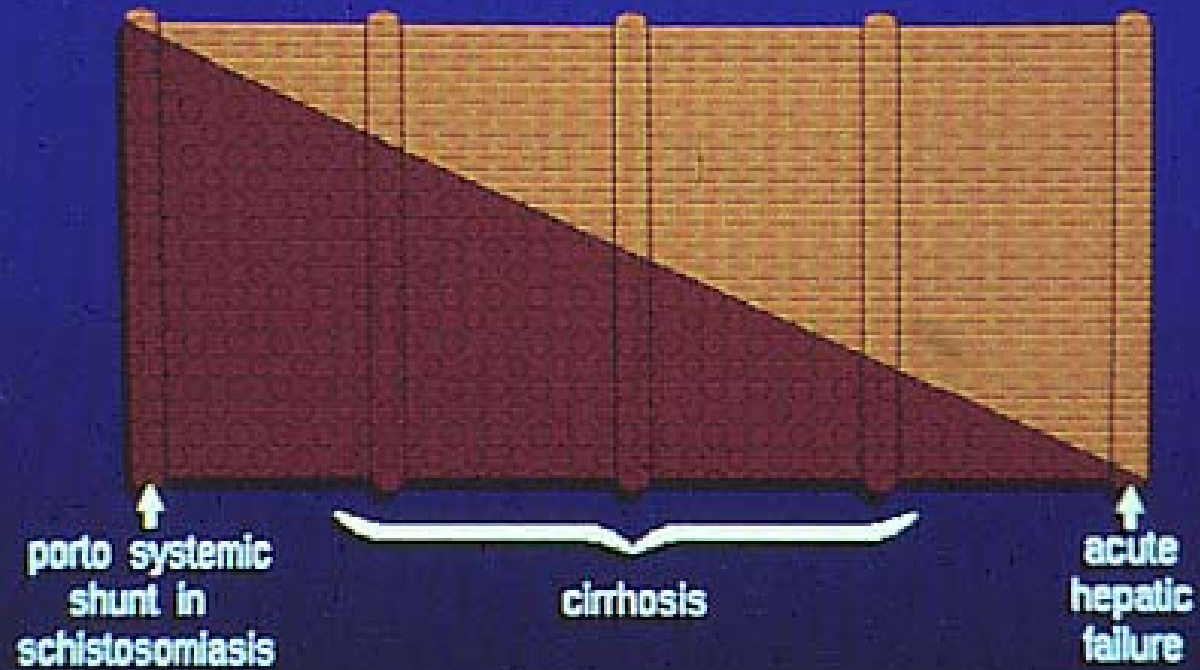
 Causada por um transtorno metabólico, a EH é potencialmente reversível.

SÍNDROME CLÍNICA DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

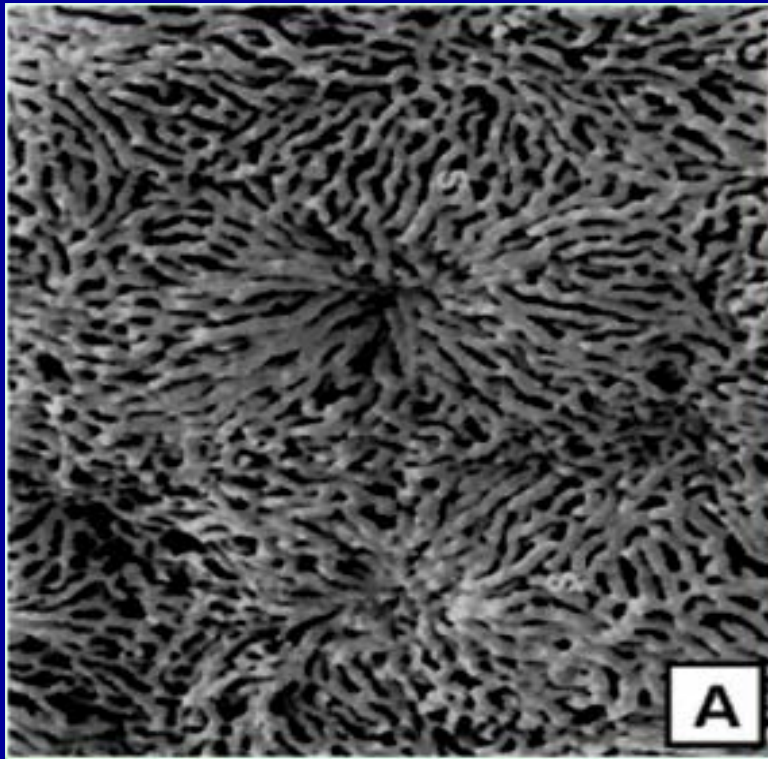
- **Tipo A:** Encefalopatia associada com Falência Hepática Aguda
- **Tipo B:** Encefalopatia associada com “Bypass” porto-sistémico.
- **Type C:** Encefalopatia associada com Cirrose e Hipertensão Portal

HEPATIC ENCEPHALOPATHY

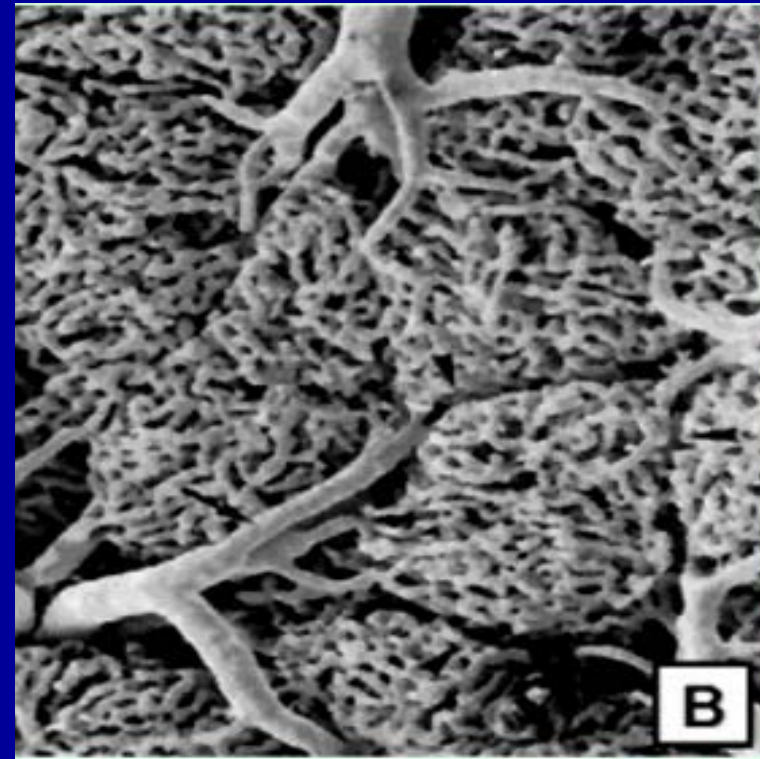
- Porto systemic anastomosis
- Hepatic insufficiency



MICROVASCULARIZAÇÃO HEPÁTICA

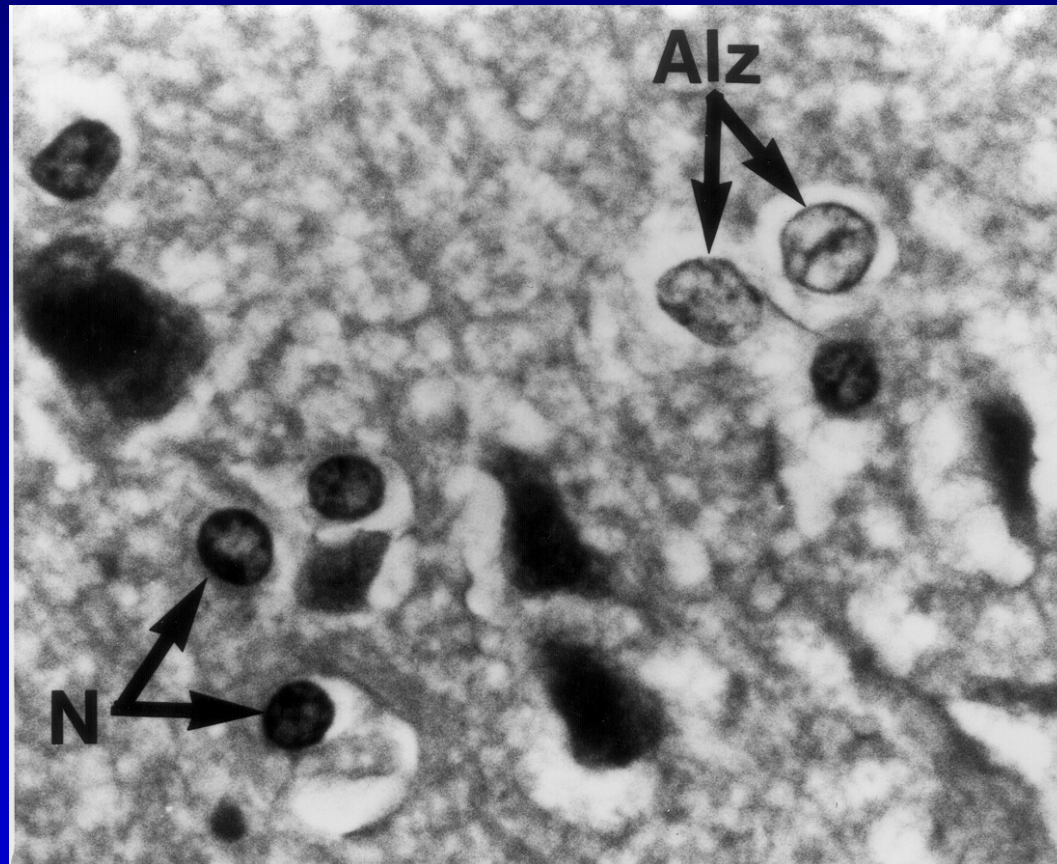


Fígado normal



Fígado cirrótico

Neuropathology of PSE: Alzheimer type II astrocytosis

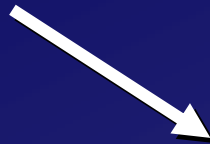


AMONIACO COMO NEUROTÓXICO

**De onde vem o
Amoníaco?**

A concentração de amoníaco é determinada por um balanço entre a taxa de produção e a taxa de consumo

Intestinos



Fígado

**Ureia
Glutamina**

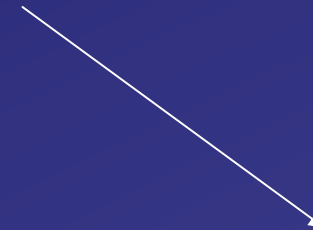


AMONIACO

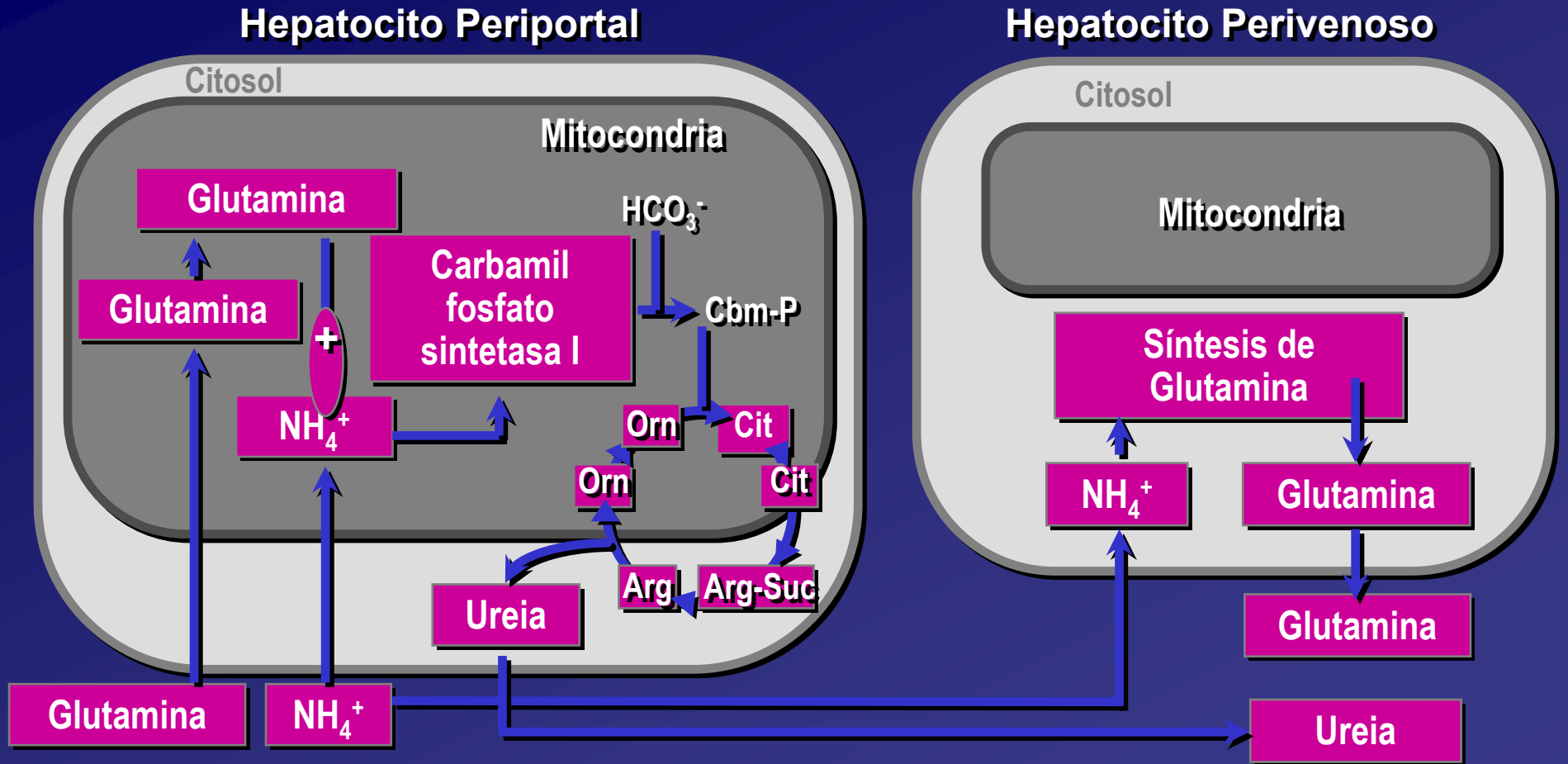


Rins

**Músculo, Cérebro
Glutamina**



DETOXIFICAÇÃO DA AMONIA



SPECTRUM OF DISORDERED MENTAL STATE IN ENCEPHALOPATHY

GRADE OF HE	PERSONALITY BEHAVIOR	NEUROMUSCULAR ABNORM.
0 Normal	No abnormality	No abnormality
1 Mild impairment	Exaggeration of normal behavior	Metabolic tremor
	Euphoria or depression Garrulousness Irritability	Muscular incoordination Impaired handwriting Asterixis
2 Moderate impairment	Decreased inhibitions	Slurred speech
	Overchange in personality Anxiety or apathy Inappropriate behavior	Hypoactive reflexes Ataxia Hyperactive reflexes
3 Severe impairment	Bizarre behavior	Nystagmus
	Paranoia of anger Rage	Babinski, clonus Rigidity
4 Coma	None	Coma Dilated pupils Opisthotonus

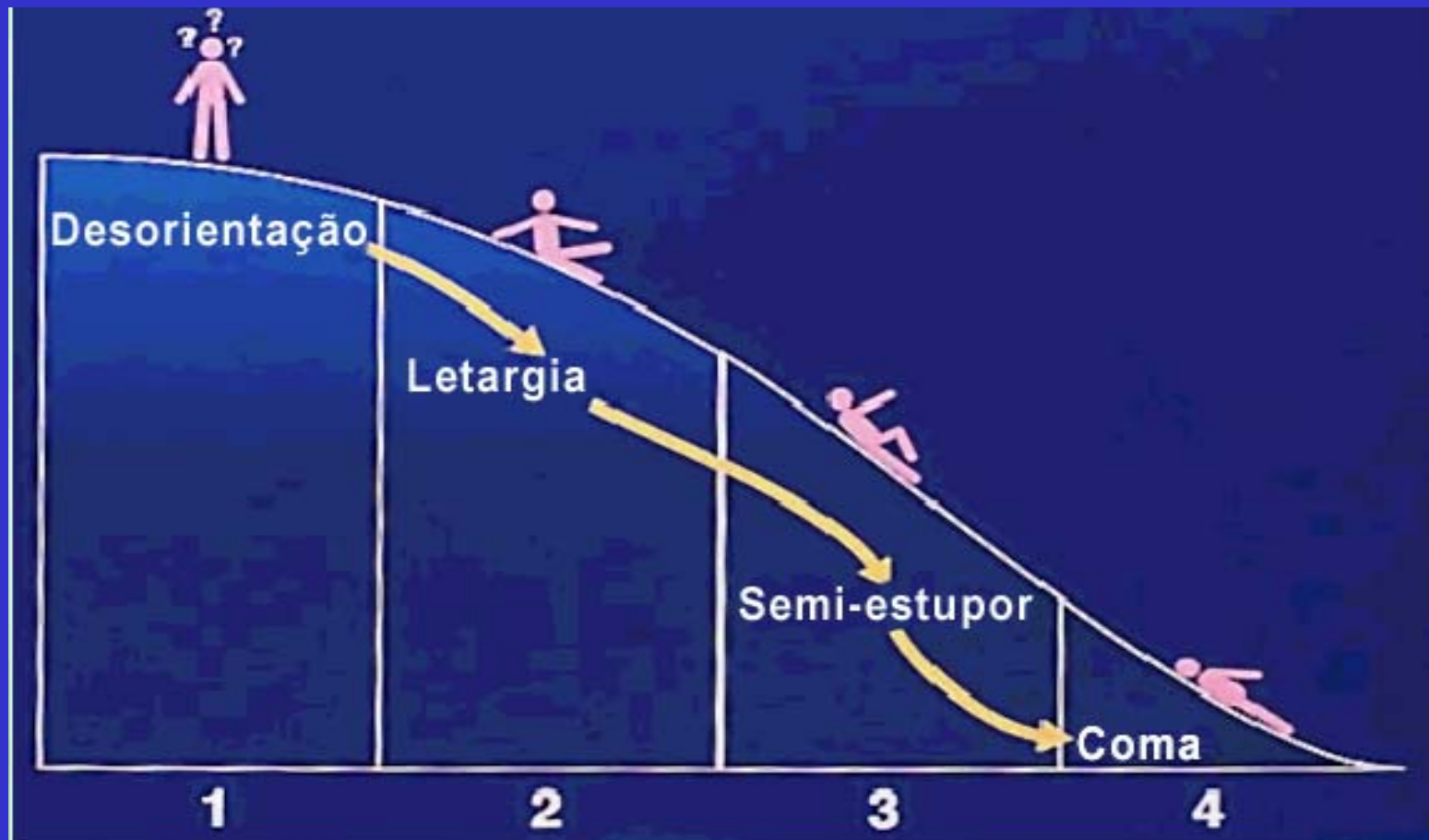
Conn & Lieberthal, 1979

SPECTRUM OF DISORDERED MENTAL STATE IN ENCEPHALOPATHY

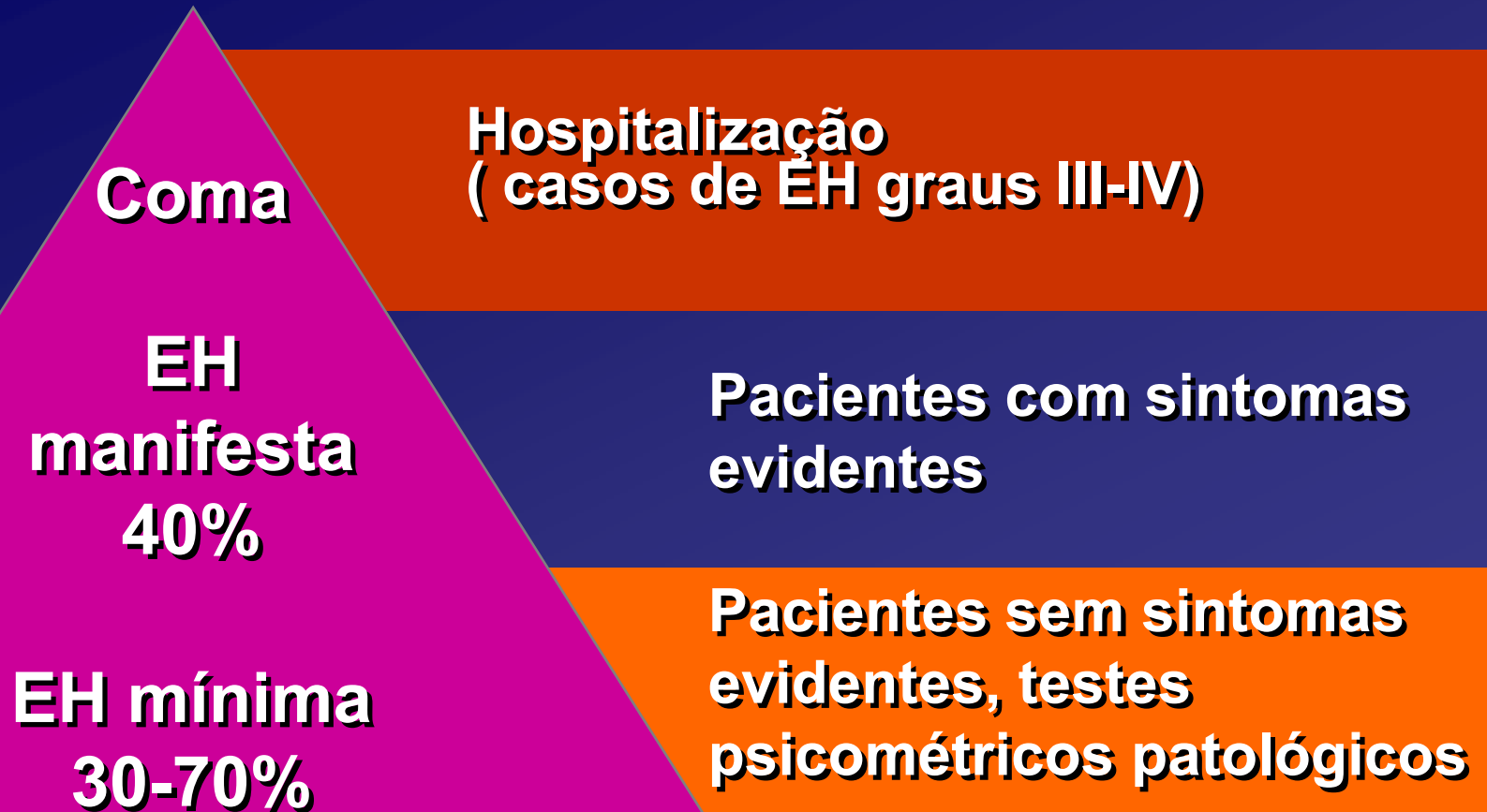
GRADE OF HE	STATE OF CONCIIOUSNESS	INTELLECTUAL FUNCTION
0 Normal	No abnormality	No abnormality
1 Mild Impairment	Hypersomnia, insomnia or inversion of sleep pattern	Subtly impaired computations
	Slow Responses	Shortened attention span
2 Moderate Impairment	Lethargy	Loss of Time
	Minimal disorientation	Grossly impaired computations Amnesia for post events
3 Severe Impairment	Somnolence	Loss of place
	Confusion	Amnesia for PSE
	Semi-stupor	Inability to compute
4 Coma	Stupor	Loss of self
	Unconscious	No intellect

Conn & Lieberthal, 1979

ESTADIAMENTO CLÍNICO DE “NEW HAVEN”



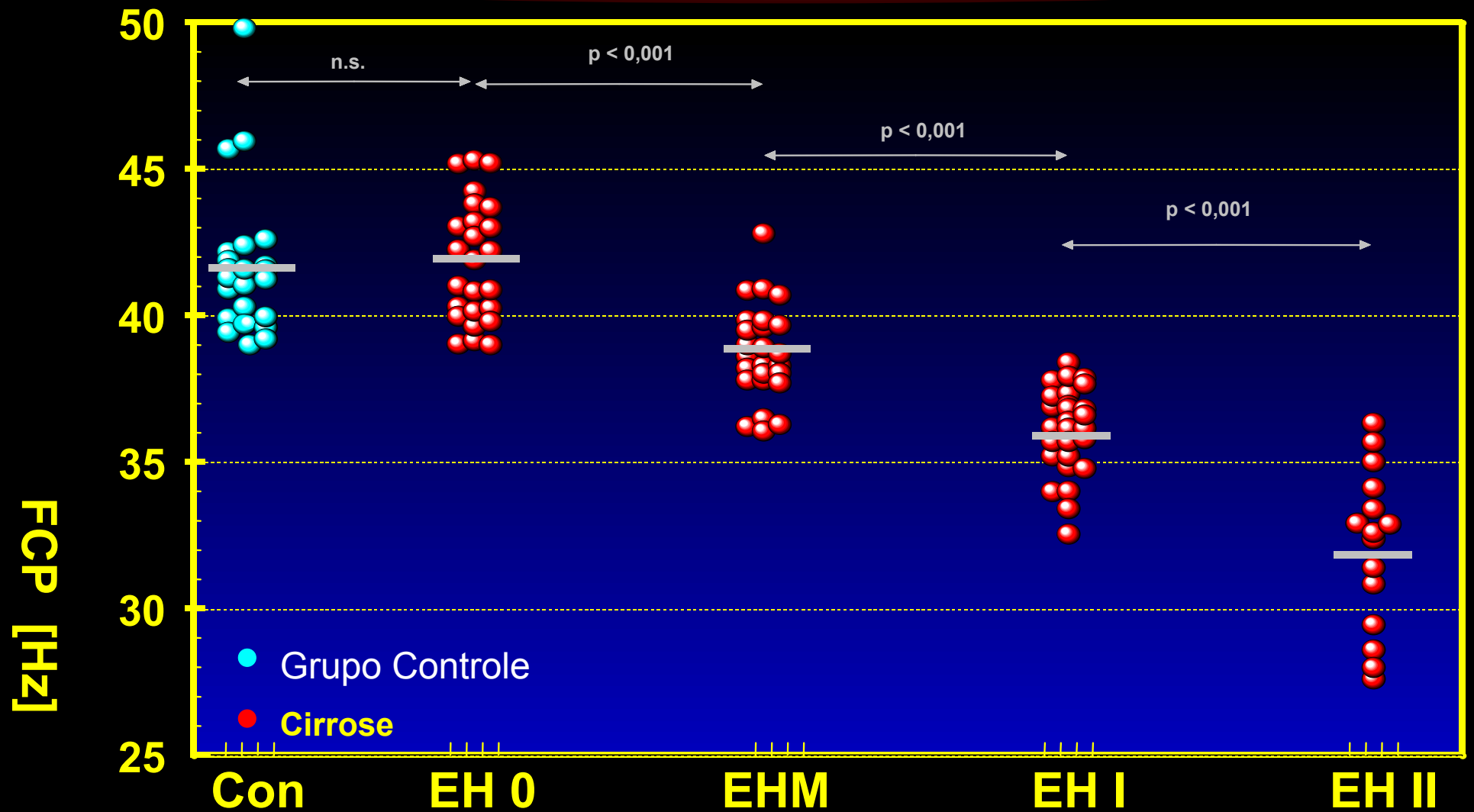
ESPECTRO CLÍNICO DA EH



DIAGNÓSTICO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

- Estadiamento clínico I – IV (“New Haven”)
- EEG – ondas lentas
- RNM – espectrometria
- Teste de “Flicker” ()

Vibração luminosa e Gravidade da EH

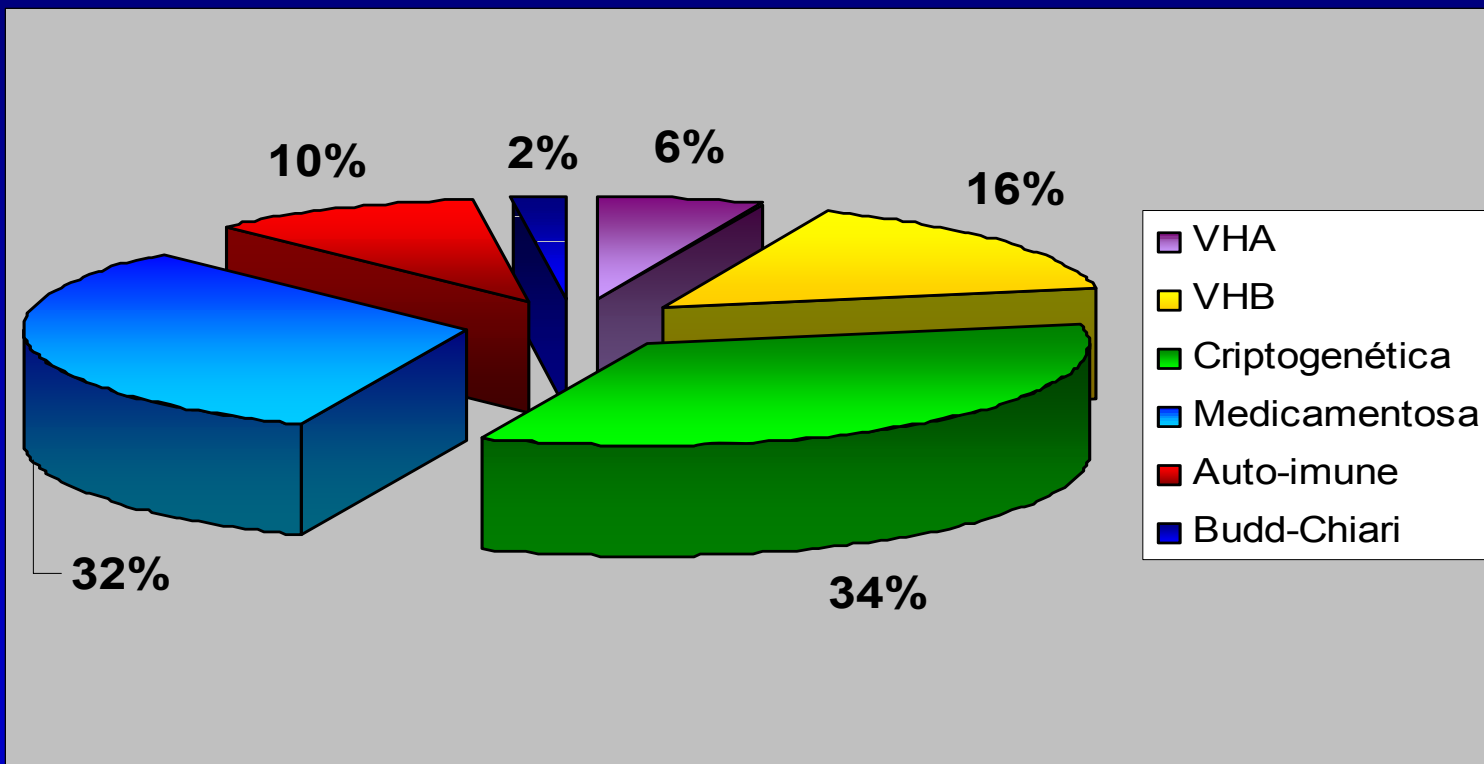


MEDIDAS TERAPÊUTICAS NA FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

OBJETIVOS DO TRATAMENTO

- TRATAMENTO ESPECÍFICO CONFORME A ETIOLOGIA**
- MEDIDAS DE SUPORTE PARA AS COMPLICAÇÕES**
- MEDIDAS DE EXCEÇÃO**

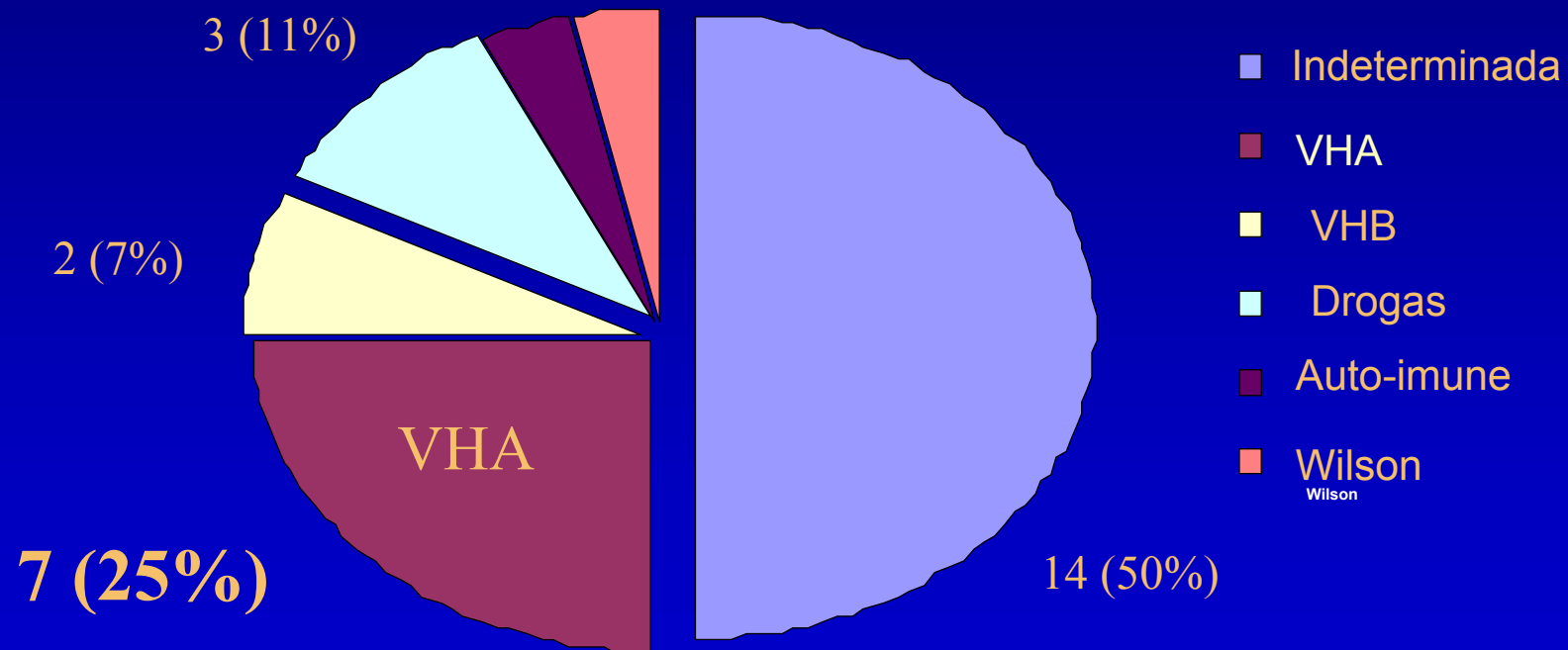
HEPATITE FULMINANTE ETIOLOGIA (n=54 casos)



Serviço de Transplante de Fígado - HCFMUSP

Grupo de Transplante – ICR – HC FMUSP 1989 – 1999 (10 anos)

Etiologia da Hepatite Fulminante



Santos, LRL; Tannuri U; ... Maksould JG - poster

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NA FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

TRATAMENTO ESPECÍFICO CONFORME A ETIOLOGIA

Hepatite B → Lamivudina ou Entecavir

Hepatite B grave ou fulminante tratados com LAM →

14/17 (82,4%) recuperaram

4/20 (20%) de controle histórico.

Tillmann HL et al. J. Viral Hepat. 2006: 13:256-63

**Hepatite A → vacinação universal já é rotina em Israel,
recomendada nos Estados Unidos e na Argentina. Brasil ???**

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NA FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

TRATAMENTO ESPECÍFICO CONFORME A ETIOLOGIA

Intoxicação pelo Acetaminofen →

Frequência crescente nos Estados Unidos e França

Dose dependente, risco previsível, nem sempre intenções suicidas

Cuidados → associação com álcool

medicamentos que consome glutathione... ↑ Sensibilidade

ANTIDOTO → N – ACETILCISTEINA , precocemente

Outras Drogas → mecanismo imprevisível.

Controles bioquímicos → suspender medicações nas alterações

(enzimas + bilirrubinas)

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NA FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

MEDIDAS DE SUPORTE PARA AS COMPLICAÇÕES

Edema Cerebral	Monitorar pressão intracraniana Evitar movimentos Evitar aspiração nasotraqueal Cabeceira a 45° Manitol
Hipoglicemia	Controle constante da glicemia S.G. em perfusão contínua
Insuficiência Renal	Diálise Hemofiltração
Hipotensão	Dopamina

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NA FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

MEDIDAS DE SUPORTE PARA AS COMPLICAÇÕES

Insuficiência Respiratória	Vigiar gases arteriais Intubação orotraqueal Ventilação mecânica
Infecções	Culturas frequentes Tratamento pre-emptivo (ausência de microorganismos), presença de SIRS Antibióticos de largo espectro
Hemorragias	Plasma fresco / plaquetas Fatores da coagulação Bloqueadores H2 / Inibidores de bomba de protons

TRATAMENTO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

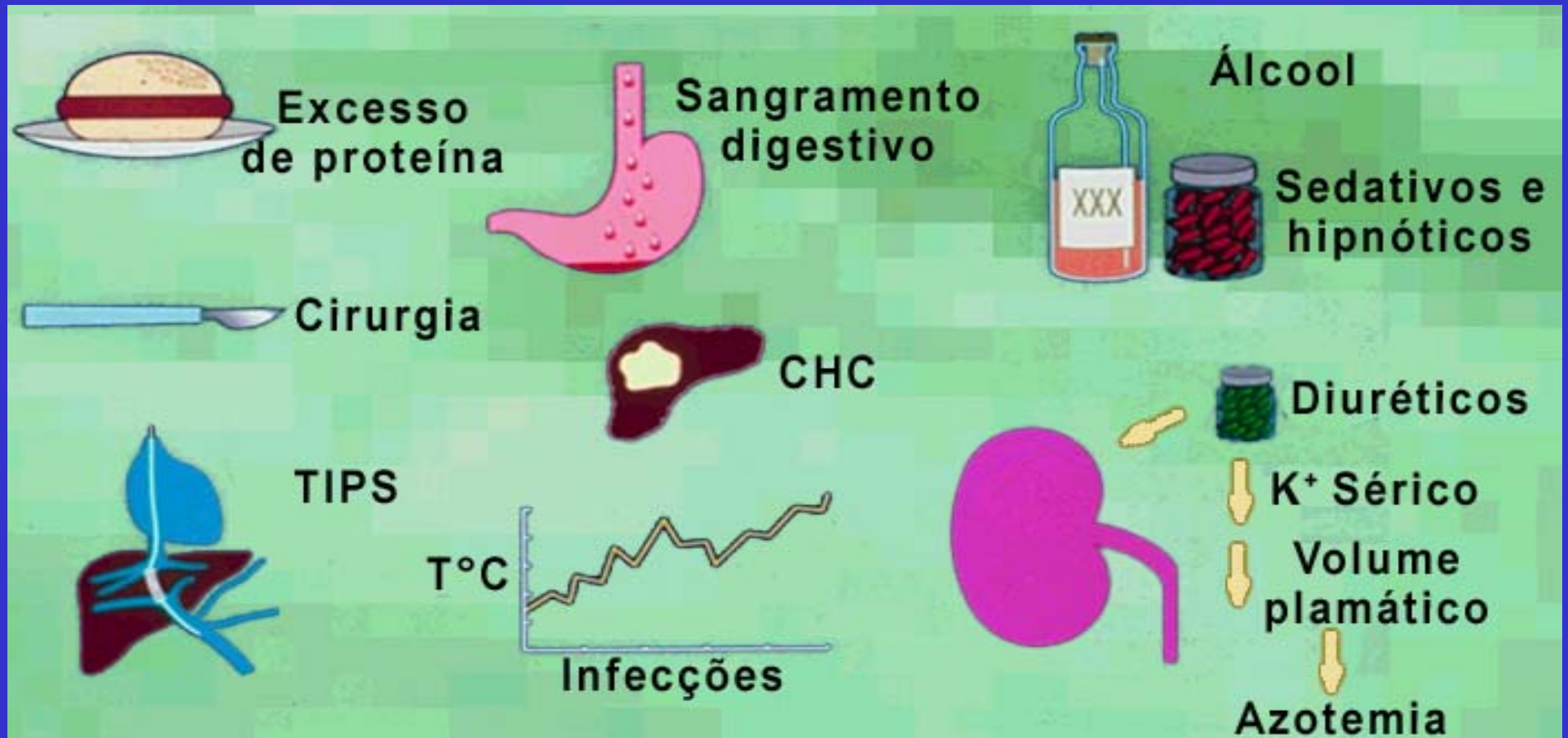
- **Tipo A: Encefalopatia associada com Falência Hepática Aguda**
- **Tipo B: Encefalopatia associada com “Bypass” porto-sistêmico.**
- **Tipo C: Encefalopatia associada com Cirrose e Hipertensão Portal**

SÍNDROME CLÍNICA DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

EH Tipo C

- **EH esporádica:** Precipitada
Espontânea
Recorrrrente
- **EH persistente:** Leve
Grave
Tratamento-dependente
- **Mínima**

FATORES PRECIPITANTES DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA



MEDIDAS TERAPÊUTICAS NA FALÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA

Alvo da Terapia	INTESTINOS	CÉREBRO	FÍGADO
Drogas mais Usadas	LACTULOSE (Dissacarídeos)	FLUMAZENIL anti benzo- diazepínicos	L-Ornitina L-Arginina (?)
Outras Drogas	Antibióticos (Neomicina)	AA.Cadeia Ramificada	(Zinco?) > síntese ureia
Outras Conduas	Limpeza Intestinal		Transplante Hepático

INIBIÇÃO INTESTINAL DA PRODUÇÃO DE AMONIA

- *Strauss et al. 1992; Neomicina vs Placebo; n=39*
Não há diferenças entre grupos tratado e controle
- *Blanc et al. 1994: Neomicina+Lactulose vs Placebo; n=80*
Não há diferenças entre grupos tratado e controle

Metronidazol, Vancomicina, Lactobacilos
Mostram eficácia semelhante à da lactulose

mas

NÃO HÁ ESTUDOS CONTROLADOS COM PLACEBO

MEDIDAS TERAPÊUTICAS NA FALÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA

- Antibióticos orais não-absorvíveis → RIFAXIMINA
- 1) n=14 - Rifaximina + Lactulose comparado com Sulfato de Nemocina em Encefalopatia Hepática crônica
Bons resultados, N.S.

Di Piazza, S et al. It. J. Gastroenterol., 1991

- 2) n=25 – Rifaximina 400mg 3x/dia por 10 dias, sem controle → bons resultados

Lata J et al Vnitr. Lek, 2002

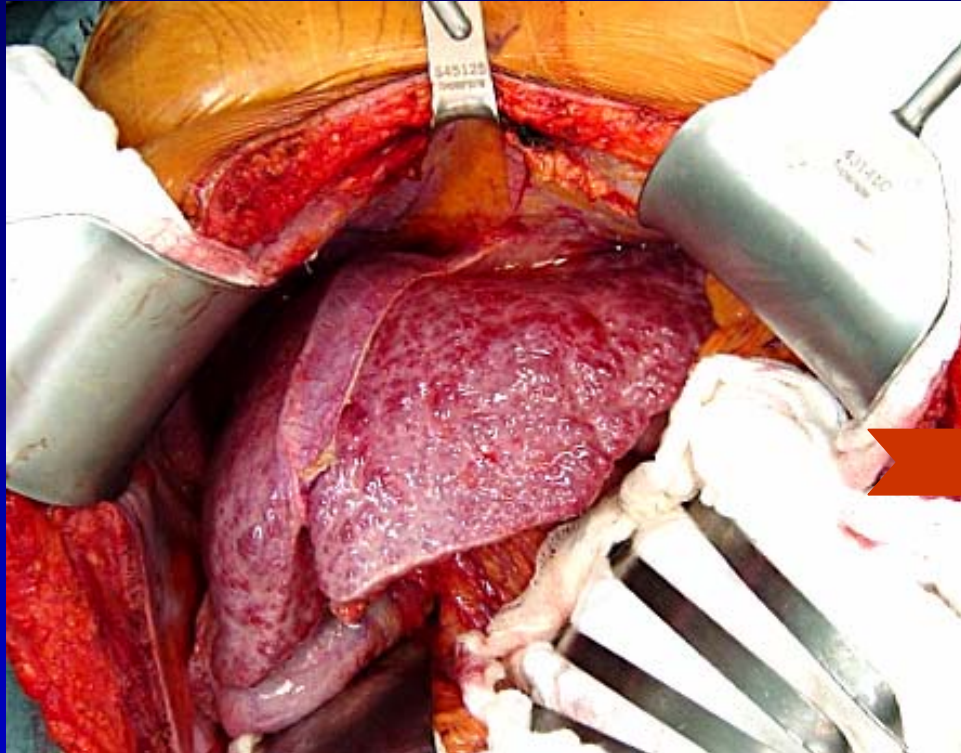
MEDIDAS TERAPÊUTICAS NA FALÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA

Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy:
systematic review of randomised trials
“Cochrane Group”

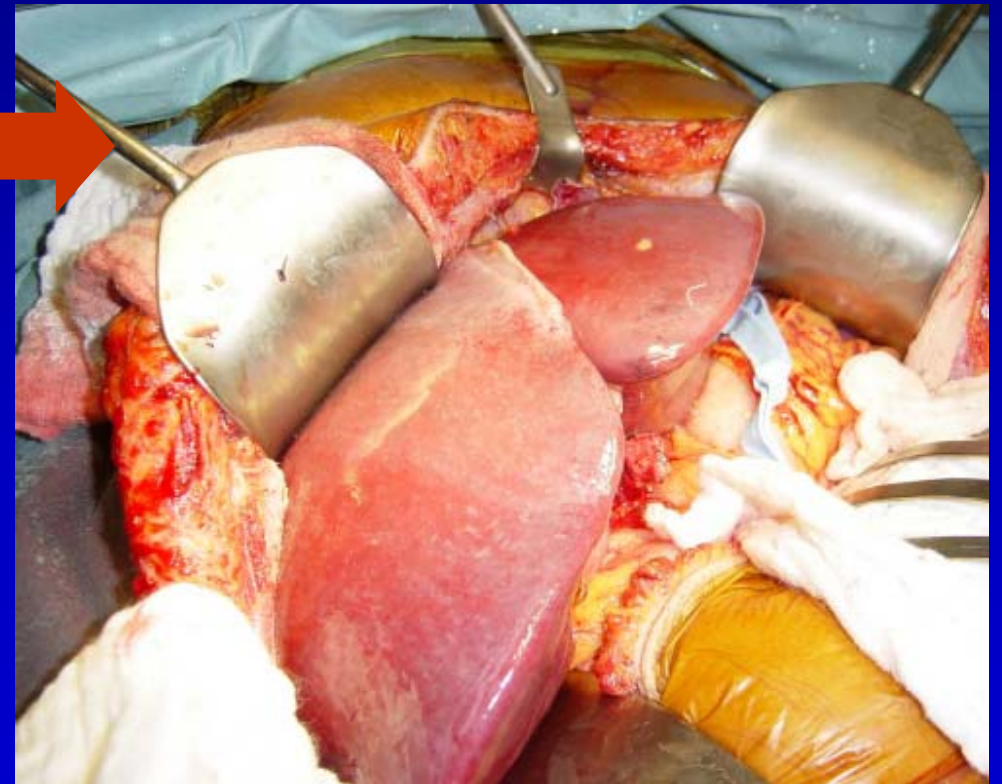
Medicina Baseada em Evidência
Eficácia não comprovada

Als-Nielsen B, Glud LL, Glud C
Brit. Med. J. 2004;328:1046.

TRANSPLANTE DE FÍGADO



Sobrevida média de 70% em 5 anos
Qualidade de Vida plenamente recuperada



Único tratamento CURATIVO
RESOLUÇÃO DEFINITIVA