

Encefalopatia hepática

Introdução

A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação comum de cirrose descompensada. Apresenta-se com um largo espectro de anormalidades neuropsiquiátricas potencialmente reversíveis classificadas de subclínica ou oculta (EHO) a clinicamente aparente ou manifesta (EHM) [1]. Os estudos sugerem que até 70% dos doentes cirróticos terão EH em algum momento da sua doença.

Após o diagnóstico de EH, a sobrevivência global é de 2 anos em todos os doentes, independentemente da etiologia e, nos doentes com mais de 65 anos, é de 1 ano [1]. A EH associa-se também ao aumento dos internamentos e dos custos dos cuidados de saúde e à diminuição da qualidade de vida dos doentes e dos cuidadores.

Nos últimos 30 anos, o tratamento da EH, embora eficaz quando usado correctamente, não tem evoluído. O seguimento das directrizes para o seu tratamento não são seguidas por muitos médicos.

A EH em doentes com doença hepática crónica é potencialmente reversível e tratável, mas uma EH com níveis de amónia no sangue a subir rapidamente é mais difícil de controlar devido ao edema cerebral difuso e ao dano estrutural do tronco cerebral [2].

Suspeita de EH

Na altura do diagnóstico, 10 a 14% dos doentes com cirrose compensada e 16 a 21% dos doentes com cirrose descompensada apresentam EHM [1]. Após a colocação de um shunt porto-sistémico, entre 10% e 50% dos doentes estão em risco de EHM. Para melhorar os resultados, é essencial o reconhecimento e o tratamento rápidos da EH.

A EH apresenta-se de várias formas, desde as mais subtis e difíceis de detectar até às observadas em doentes com doença hepática avançada, com confusão grave ou em coma [1]. A EHO afecta uma grande parte dos doentes com cirrose, mas esses doentes podem parecer bem durante uma consulta. Esses doentes estão propensos a problemas no emprego, a acidentes com veículos e a quedas. Um número significativo desses doentes progredirá para EHM. Assim, se um doente tiver um diagnóstico de doença hepática avançada, com ou sem história de EH, recomenda-se uma avaliação para EH em cada consulta.

Os sinais precoces de EH podem ser subtis, como esquecimento e irritabilidade, que o doente pode não reconhecer. Devem-se fazer perguntas simples ou utilizar um instrumento específico [3] para avaliar o estado cognitivo. Os cuidadores podem desempenhar um papel importante no processo de rastreio, podendo identificar sintomas como esquecimento, insónia, dificuldade em recuperar palavras, alterações na condução, dificuldade com matemática simples ou alterações da personalidade (ex., irritabilidade).

Diagnóstico

O diagnóstico de EHM baseia-se no exame clínico [3]. Os critérios de eleição são os de West Haven. No entanto, são subjectivos como uma fiabilidade interobservador limitada, especialmente para a grau I, mas a detecção de desorientação e de asterix têm boa fiabilidade.

Diagnosticar disfunção cognitiva não é difícil. Pode ser estabelecida pela observação clínica ou por testes. A dificuldade é atribuí-la à EH [3]. Por essa razão, a EHM permanece um diagnóstico de exclusão nesta população de doentes susceptível a alterações do estado mental resultantes de medicação, abuso de álcool, uso de drogas, efeito da hiponatremia e doenças psiquiátricas. Portanto, se clinicamente indicado, é necessário excluir outras etiologias por meio de avaliação laboratorial ou radiológica num doente com estado mental alterado.

Critérios de West Haven [3]			
		Descrição	Critérios operativos
Sem alteração		Sem EH nem história de EH	Testes normais
Mínimo	EHO	Alterações nos testes psicométricos ou neuropsicológicos, mas sem manifestações clínicas de alteração mental	
Grau I		- Falta de percepção ligeira - Euforia ou ansiedade - Amplitude de atenção encurtada - Alteração da soma ou subtração - Ritmo de sono alterado	Apesar de orientado no tempo e no espaço, o doente parece ter alguma degradação cognitiva/comportamental em relação ao seu padrão no exame clínico ou para os cuidadores
Grau II	EHM	- Letargia ou apatia - Desorientação no tempo - Alteração da personalidade óbvia - Comportamento inapropriado - Dispraxia - Asterix	Desorientação no tempo; pelo menos 3 dos seguintes estão errados: dia do mês, dia da semana, mês, estação, ano. ± os outros sintomas
Grau III		- Sonolência ou semi-estupor - Responsivo a estímulos - Confuso - Desorientação grosseira - Comportamento bizarro	Desorientado também para o espaço; pelo menos 3 dos seguintes estão errados: país, região, cidade ou lugar. ± os outros sintomas
Grau IV		Coma	Não responde mesmo a estímulos dolorosos

É necessário que as alterações estejam relacionadas com insuficiência hepática ou *shunt* porto-sistémico

Níveis elevados de amónia no sangue, isoladamente, não acrescentam valor diagnóstico, de estadiamento ou prognóstico na EH em doentes com doença hepática crónica. No entanto, se o nível de amónia for determinado num doente com EHM e estiver normal, o diagnóstico de EHM é duvidoso [3]. Para os fármacos que reduzem a amónia, medições repetidas podem ser úteis para avaliar a eficácia.

Há vários factores que podem precipitar EHM episodicamente ou de forma recorrente [3]:

Episódica	Recorrente
Infecções	Alteração electrolítica
Hemorragia digestiva	Infecções
Sobredosagem de diuréticos	Não identificado
Alteração electrolítica	Obstipação
Obstipação	Sobredosagem de diuréticos
Não identificado	Hemorragia digestiva

Frequência decrescente

Entre os factores precipitantes destacam-se as infecções. As infecções e a hiponatremia podem produzir encefalopatia por si só e EH por interacção com os mecanismos fisiopatológicos [3].

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de EH inclui múltiplas patologias [3]:

- EHM ou estado confusional agudo
 - Diabetes: hipoglicemia, cetoacidose, hiperosmolar, acidose láctica
 - Álcool: intoxicação, privação, Síndrome Wernicke-Korsakoff
 - Drogas: benzodiazepinas, antipsicóticos, opióides
 - Alterações electrolíticas: hiponatremia, hipercalcemia
 - Epilepsia não convulsiva
 - Doenças psiquiátricas
 - Hemorragia intracraniana e AVC
 - Stress médico grave: insuficiência de órgão e inflamação
- Outras apresentações
 - Demência
 - Lesões cerebrais: traumáticas, neoplasias, hidrocefalia de pressão normal
 - Apneia obstrutiva do sono

A síndrome de Wernicke-Korsakoff, em especial o estado amnésico da síndrome de Korsakoff, pode simular EH [2]. Um estado confusional partilha todas as características na EH inicial, incluindo inatenção, diminuição da capacidade de percepção, respostas irracionais a perguntas, incluindo a tendência a afastar-se do assunto. A confabulação (invenção de respostas ou

histórias) ocorre por vezes na síndrome de Korsakoff inicial, mas uma síndrome amnésica anterógrada ou de curto prazo, com incapacidade de reter palavras, nomes ou tarefas está invariavelmente presente.

As características do delirium agudo da privação de álcool sobrepõem-se às da EH em agravamento, mas o delirium da abstinência de álcool, ao contrário da EH, caracteriza-se por tremor rítmico grosseiro, gritos, discurso elidido (omissão de partes de palavras) e disautonomia com suores frios [2]. Os achados neurológicos são geralmente irrelevantes.

Alterações metabólicas recentes reduzem a capacidade de reacção e podem ocorrer com hiponatremia dilucional, hipoglicemia e alcalose metabólica. Os efeitos dessas alterações metabólicas na EH são pequenos porque são geralmente transitórios. É necessária uma grande redução do sódio para causar uma alteração da reactividade ou uma crise epiléptica [2]. Ao contrário, uma correcção agressiva do nível do sódio sérico pode levar a mielinólise pontina central, particularmente em doentes com hepatite ou cirrose alcoólica.

O estado epiléptico não convulsivo é um diagnóstico difícil de estabelecer [2]. Requer perícia especializada na interpretação dos dados do electroencefalograma.

O hematoma subdural agudo ou crónico pode simular EH, excepto quando estão frequentemente presentes sinais neurológicos focais no exame neurológico [2]. A adicção alcoólica e a doença hepática crónica, por sua vez, aumentam o risco de hematoma subdural, mas não o risco de hemorragia intracraniana.

Tratamento

Os episódios de EHM são tratados com fármacos específicos, incluindo dissacarídeos não absorvíveis, como a lactulose, e antibióticos, como a rifaximina [3]. Nos doentes hospitalizados, se não conseguirem engolir, pode-se introduzir uma sonda nasogástrica.

É importante prestar atenção aos factores precipitantes, como infecções, hemorragia digestiva, desidratação e hiponatremia. Estes factores devem ser corrigidos.

Lactulose

A lactulose é geralmente utilizada como tratamento inicial da EHM. A ausência de resposta à lactulose deve levar à rápida procura de factores precipitantes ainda não reconhecidos e causas alternativas de comprometimento cerebral [3]. A lactulose deve iniciar-se com 25 mL com intervalos de 1 a 2 horas até pelo menos sejam produzidas 2 dejectões de fezes moles ou

líquidas por dia [3]. Depois, a dose deve ser titulada para manter 2 a 3 dejetões por dia. Há o risco do uso excessivo da lactulose, levando a complicações, como aspiração, desidratação, hipernatremia e irritação da pele perianal grave; o uso excessivo da lactulose pode mesmo precipitar a EH.

Rifaximina

A rifaximina está indicada para reduzir o risco de recorrência de EHM [4]. É administrada na dose de 550 mg, 2 vezes por dia. Pode administrar-se em combinação com a lactulose. Num estudo, os doentes que fizeram a combinação de rifaximina e lactulose em comparação com a lactulose isolada tiveram uma incidência menor de peritonite bacteriana espontânea e infecções urinárias com sepsis.

Qualquer doente com cirrose e história de EH, deve levar uma prescrição de terapêutica profilática na altura da alta hospitalar para reduzir o risco de recorrência de EH e de reinternamento hospitalar [4]. Após o episódio inicial de EH, recomenda-se a lactulose para a prevenção de episódios recorrentes. Após o segundo episódio, recomenda-se adicionar rifaximina à lactulose para prevenir episódios recorrentes de EH [3]. Não se recomenda a profilaxia de rotina para a prevenção de EH após shunt porto-sistémico intra-hepático transjugular.

A profilaxia da recorrência da EH é, em princípio, mantida indefinidamente. No entanto, na circunstância de os factores precipitantes estarem bem controlados, como infecções ou hemorragia por varizes esofágicas, ou se houver melhoria da função hepática ou do estado nutricional, a profilaxia pode ser interrompida [3].

Não se recomenda o tratamento da EH mínima e da EHO não se recomenda de rotina, devendo ser decidida caso a caso [3].

Referências

1. Reau N, Bernstein D, Kwo P, Loftus M, Moore A, Saab S. A practical approach to the transjugular diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2026 Jan;139(1):14-23.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2025.08.041.

2. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016 Oct 27;375(17):1660-1670. doi: 10.1056/NEJMr1600561.
3. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014 Sep;61(3):642-59. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.042.
4. Rahimi RS, Brown KA, Flamm SL, Brown RS Jr. Overt Hepatic Encephalopathy: Current Pharmacologic Treatments and Improving Clinical Outcomes. *Am J Med*. 2021 Nov;134(11):1330-1338. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.06.007.