

L-ORNITINA L-ASPARTATO NO TRATAMENTO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Edison Roberto Parise – Professor Associado da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo

Introdução

O tratamento da encefalopatia hepática com dissacarídeos ou antibióticos não absorvíveis tem por objetivo diminuir a produção intestinal de amônia, sem interferir com seu metabolismo hepático ou muscular. Várias evidências sugerem que nos pacientes cirróticos, especialmente aqueles com encefalopatia, apresentam aumento da produção extra-intestinal e redução da capacidade de detoxificação da amônia circulante. Nesse sistema o cérebro, músculos e o fígado, representam importante papel, através da incorporação da amônia em glutamina e uréia no fígado e síntese de glutamina no cérebro e músculos (1-5). O tratamento com L-ornitina L-aspartato (LOLA) visaria aumentar a capacidade desse sistema de redução da amônia circulante, uma vez que a administração de ornitina restabeleceria o ciclo da uréia no fígado, enquanto o aspartato seria fonte de carbono para a síntese de glutamina no fígado, músculo e cérebro (3-5).

Estudos clínicos com LOLA

Buscando avaliar a capacidade do medicamento L-ornitina L-aspartato em reduzir a concentração de amônia sanguínea e sua capacidade em melhorar a encefalopatia hepática, realizamos (6) análise crítica dos estudos clínicos com esse medicamento na encefalopatia hepática (EH). No levantamento dos trabalhos publicados entre 1966-2006, buscando no LILAC, SciELO e MEDLINE, PubMed e Cochrane Registers, encontramos 67 referências de publicações que utilizaram LOLA medicação em estudo. Triando essas referências para estudos clínicos, randomizados, em língua inglesa, com utilização na forma endovenosa ou oral, ficamos apenas com 4 referências(7-10) e nos propusemos a responder a duas perguntas básicas: o medicamento é capaz de reduzir a taxa de amônia circulante? É eficaz no tratamento da encefalopatia?

Além do reduzido número de referências, apenas duas(8,9) eram de alta qualidade (escala de Jadad = 5) enquanto as outras duas(7,10) tiveram escala de 2 . Também chamava a atenção a mescla de pacientes com encefalopatia

subclínica ou mínima com pacientes com encefalopatia manifesta e em um dos trabalhos (7) as alterações encefálicas eram desencadeadas pela administração de glutamina. Além disso, também observamos variabilidade de tempo de tratamento (2 a 14 dias) e de dose utilizada. Esse último fato ficou bem demonstrado quando analisamos a capacidade da LOLA em reduzir a amônia circulante. Todos trabalhos conseguiram demonstrar melhora dos níveis de amônia, mas Staedt et al (10) só conseguiram observar essa redução na dose de infusão de 40g, enquanto Kirshei et al. (9) obtiveram esse resultado com infusão de 20g ao dia. Reees et al. (7) não encontraram melhora dos níveis de amônia em pacientes com EHE com TIPS o que ocorreu nos pacientes com EHE sem TIPS com dose de apenas 5g EV.

Quanto à eficácia na encefalopatia concluimos pela necessidade de novos estudos com maior rigor metodológico e padronização de pacientes.

Desde a conclusão de nossa análise até hoje, mais 3 trabalhos foram publicados e duas meta-análises que não constaram de nossa publicação.

No melhor trabalho publicado, que teve um excelente nível de controle, a despeito da baixa casuística, Poo et al. (11) realizaram estudo duplo-cego randomizado utilizando comparação entre dois grupos lactulona e LOLA. 10 pacientes com EHE graus I e II e com amônia sérica >60ug, foram alocados em cada grupo e tratados durante 14 dias com LOLA (1-2 envelopes VO 3 vezes ao dia) e lactulona na dose de 10-20ml 3 vezes ao dia. Os grupos eram comparáveis em termos de idade, gênero, etiologia, Child-Pugh, PSEI, ECG basal, tempo de doença e de EHE, assim como com respeito as variáveis bioquímicas e testes psicométricos. Ao final do estudo os dois tratamentos foram capazes de reduzir a amônia sérica e melhorar os parâmetros de qualidade de vida, mas somente LOLA foi capaz de melhorar o estado mental, NCT, Asterix e EEG, de forma significativa.

Os outros dois trabalhos apresentavam qualidade inferior. Schmid et al. (12) avaliou os NCT, teste visual Fliker, PSE tests e escore de postural de equilíbrio em 40 pacientes predominantemente com EHE subclínica que foram randomizados para receber placebo ou infusão de LOLA (40g ao dia) ou solução de placebo infundida também 2 vezes ao dia. Embora houvesse melhora importante dos parâmetros estudados no grupo tratado, o mesmo ocorreu no grupo placebo, fazendo com que não se observassem diferenças

significantes entre os grupos. Ao contrario do estudo anterior o controle desses pacientes foi falho pois 7 pacientes no grupo controle e 8 pacientes no grupo terapêutico receberam lactulona como medicação concomitante. No estudo mais recente, Mittal et al.(13) compararam probióticos (110 bilhões de unidades formadoras de colônia duas vezes ao dia), lactulona(30-60ml 2 vezes ao dia) e LOLA(6g 3 vezes ao dia) com ausência de tratamento na EHE mínima (diagnosticada pela alteração de 2 ou mais testes psicometricos) durante 3 meses (n=40 em cada grupo). Nesse estudo aberto e não controlado, embora todos os tratamentos tenham sido capazes de melhorar o índice de amônia arterial e de normalizar os testes psicométricos e melhorar a qualidade de vida, não houve diferença no percentual de desenvolvimento de encefalopatia manifesta dos grupos tratados quando comparados com os pacientes que não receberam tratamento.

Na meta-análise de Pilar e Mercado (14), foram incluídos três trabalhos para a análise final, os de Stauch et al. (8) e Kirshei et al.(9), exatamente os dois trabalhos de melhor qualidade anteriormente referidos e o de Chen et al. (14), trabalho publicado em chinês e que por isso não consta de nossa revisão. Nessa análise os autores observaram que houve melhora significativa do estado mental dos pacientes estudados, sem alteração do PSEI, quando comparado ao placebo. Quanto à queda do nível de amônia houve muita heterogeneidade que impediu a análise. A conclusão foi de que apesar da sugestão de que a terapêutica com LOLA seja efetiva, maior número de trabalhos de melhor qualidade é requerida para uma efetiva avaliação do medicamento na EH.

A segunda meta-análise publicada por Jiang et al. (15) selecionou apenas dois trabalhos para a análise final, os de Stauch et al e Kirshei et al.(8,9). Diferentemente das análises anteriores, esse autor avaliou separadamente os pacientes com EH subclínica daqueles com EH manifesta (graus I e II). A eficácia clínica foi definida como desaparecimento da EH ou redução de para um estágio inferior do grau de EH ou do PSEI. Nessa meta-análise a administração de LOLA foi efetiva em reduzir a encefalopatia manifesta (graus I e II), mas não a encefalopatia mínima. Também nesse trabalho, o autor chama a atenção para a evidente redução dos níveis de

amônia circulante que foi mais importante e mais rápida com a administração de LOLA quando comparada ao grupo placebo.

Finalmente resta avaliar a segurança e tolerabilidade da medicação. Nesses estudos efeitos colaterais foram observados em apenas três pacientes com quadro de náusea e vômitos. Entretanto, Staedt et al.(10) reportaram que na dose de 40g aplicados por via endovenosa, houve aumento dos níveis de glicemia e de insulina.

Em vista desses dados podemos concluir que:

A L-ornitina L-arginina representa uma alternativa diferente no tratamento da EH, objetivando diminuir a concentração circulante de amônia e não sua produção intestinal. Poucos trabalhos de alta qualidade foram produzidos, mas a análise desses trabalhos sugerem que ela seja efetiva em reduzir a concentração da amônia circulante e melhorar a EH manifesta. Não há, no entanto, evidências que indiquem seu uso na EH mínima ou subclínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Kaiser S, Gerok W, Haussinger D. Ammonia and glutamine metabolism in human liver slices: new aspects of the pathogenesis Eur Clin Invest 1988; 18:535-542.
- 2- Gebhardt R, Reichen J. Changes in distribution and activity of glutamine synthetase in CCl4-induced liver cirrhosis in rat: potential role in hyperammonemia. Hepatology 1994; 20: 684-691.
- 3- Cohen NS, Cheung CW, Raijman L. The effects of ornithine on mitochondrial carbamyl phosphate synthesis. J Biol Chem. 1980; 255: 10248-55.
- 4- Goodman MW, Zieve L, Konstantinides FN, Cerra FB. Mechanism of arginine protection against ammonia intoxication in the rat. Am J Physiol. 1984; 247(3 Pt 1): G290-5.
- 5- Zieve L, Lyftogt C, Raphael D. Ammonia toxicity: comparative protective effect of various arginine and ornithine derivatives, aspartate, benzoate, and carbamyl glutamate. Metab Brain Dis. 1986; 1:25-35.

- 6- Soárez PC, Oliveira AC, Padovan J, Parise ER, Ferraz MB. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment. *Arq Gastroenterol*. 2009; 46: 241-7.
- 7- Rees CJ, Oppong K, Al Mardini H, Hudson M, Record CO. Effect of L-ornithine-L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2000; 47: 571-4.
- 8- Stauch S, Kircheis G, Adler G et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol*. 1998; 28:856-64.
- 9- Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*. 1997; 25: 1351-60.
- 10- Staedt U, Leweling H, Gladisch R, et al. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. *J Hepatol*. 1993; 19: 424-30.
- 11- Poo JL, Góngora J, Sánchez-Avila F, et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol*. 2006; 5 :281-8.
- 12- Schmid M, Peck-Radosavljevic M, König F, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous L-ornithine-L-aspartate on postural control in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2010; 30: 574-82
- 13- Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 ; 23:725-32.
- 14- Pilar L, Mercado R. L-ornithine aspartate among cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: Does it make a difference?. *Phil J of Gastroenterology* 2006; 2:87-94.

15- Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24:9-14.