

## **FISIOPATOLOGIA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA**

Edna Strauss\* & Mario Reis Alvares-da-Silva\*\*

\*Professora de Pós-Graduação na Faculdade de Medicina da USP; Especialista em Hepatologia pela SBH-AMB; Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia

\*\* Professor Adjunto-Doutor de Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Especialista em Hepatologia pela SBH-AMB.

### **Introdução**

A Encefalopatia Hepática (EH) é uma complicação neuropsiquiátrica frequente nos hepatopatas. Caracteriza-se por distúrbios da atenção, alterações do sono e distúrbios motores que progridem desde simples letargia a estupor ou coma. É um distúrbio metabólico, portanto potencialmente reversível. A amônia está relacionada à sua gênese, ao lado de várias neurotoxinas e fatores diversos, como o edema cerebral, o tônus GABAérgico e elementos como zinco e manganês. Seu alvo comum via de regra é o astrócito.

Técnicas de ressonância magnética mostram que na EH do paciente cirrótico há edema cerebral (1), **que** se inicia ainda na fase de EH mínima e aumenta nas fases subsequentes. Ele pode reverter nos casos de tratamento bem sucedido ou após transplante hepático (2). Este grau leve de edema cerebral, mesmo quando assintomático, parece ser um gatilho para alterações astrocíticas e disfunção neuronal. Amônia e a indução de estresse oxidativo e nitrosativo exacerbam o edema cerebral. O aumento de citocinas inflamatórias, o uso de benzodiazepínicos e distúrbios hidroeletrólíticos integram-se como fatores que promovem o edema cerebral.

Vários estudos experimentais mostram que o maior sistema neuroinibitório dos mamíferos - o GABA, está aumentado na EH. O estudo de uma família de esteroides sintetizados no cérebro e também em outros órgãos, os neuroesteroides, parece lançar nova luz no velho problema. Receptores periféricos mitocondriais da benzodiazepina (PTBR) são ativados pela presença de amônia ou manganês assim como de ligandinas e provocam a síntese de neuroesteroides nos astrócitos. A alopregnanolona, potente neuroesteroide inibitório, está aumentada cerca de dez vezes no cérebro de pacientes autopsiados após morte por cirrose e EH, e seria ela a responsável pelo aumento do tonus GABAérgico encontrado.

A carência de zinco, cofator necessário às enzimas do ciclo da ureia, responsável pela metabolização da amônia, tem sido também descrita na cirrose, em especial em casos de EH (4). Por outro lado, o acúmulo de manganês nos gânglios da base do cérebro ocorre comumente na EH de diversos graus. O manganês é tóxico para os astrócitos, estando também associado à inibição dos neurotransmissores (5). Assim, no modelo atual de patogênese da EH a 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 (6). O distúrbio da rede oscilatória sináptica produz os sintomas e sinais da EH (Figura 1).

ENTRA FIGURA 1

### **Amônia e seu metabolismo**

A amônia deve ser vista como uma neurotoxina, pois promove alterações em astrócitos e induz neuroinflamação (figura 2). Seu papel na EH é fundamental. Existem diferentes processos metabólicos para

sua geração ou eliminação em diversos órgãos e sistemas, no chamado “metabolismo interórgão da amônia”.

#### ENTRA FIGURA 2

Produtos nitrogenados são absorvidos e aproveitados pelo organismo, tanto para a produção de energia como para a estrutura das células. Dentre os compostos da dieta, as proteínas, os aminoácidos livres e a amônia são fonte de nitrogênio. No organismo a forma gasosa da amônia ( $\text{NH}_3$ ) coexiste com o amônio ( $\text{NH}_4^+$ ), sendo que suas concentrações relativas dependem de modificações do pH. Para simplificar, chama-se de amônia o complexo  $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ . A amônia é hidrófila e facilmente transportada no plasma, onde se mantém em baixas concentrações. Ela pode ser sintetizada em vários órgãos, mas as maiores concentrações provêm dos intestinos, secundados pelos rins, havendo trocas metabólicas entre esses diversos compartimentos (figura 3).

#### ENTRA FIGURA 3

Duas principais enzimas interferem no seu metabolismo. A glutamino-sintetase (GS) transforma amônia e glutamato em glutamina, gastando uma molécula de ATP. Por outro lado a glutaminase ou glutaminase ativada pelo fosfato (PAG), faz a reação inversa transformando glutamina em glutamato e amônia (7). A glutamina é um aminoácido não essencial abundante em proteínas, que corresponde a 50% da quantidade total de aminoácidos do corpo humano, servindo tanto para doar nitrogênio, como aceitá-lo de volta.

#### **Papel dos Intestinos no metabolismo da Amônia**

A alimentação aumenta a produção intestinal de amônia, principalmente as carnes, seguida pelos laticínios e proteínas vegetais, com possível influência dos carboidratos. Além das proteínas da dieta, as bactérias intestinais produzem amônia. No entanto, estudos mais recentes comprovam que 50% da amônia intestinal é gerada a partir de aminoácidos que chegam aos intestinos pela circulação. De fato, a fonte de energia para os enterócitos é a glutamina, a qual é convertida em amônia e glutamato pela ação da PAG. Estudos experimentais e em humanos mostram que 80% da PAG intestinal está no intestino delgado e os outros 20% nos cólons. A glutamina, assim, é importante fonte de amônia, como demonstrado em ratos, em que há produção elevada de amônia, mesmo quando desprovidos de flora intestinal (8). Enquanto no intestino delgado a produção de amônia provém principalmente do metabolismo da glutamina, no cólon as bactérias respondem por cerca de 50% da amônia produzida. Assim, conceitos antigos e novas ideias reforçam a importância dos intestinos no metabolismo da amônia.

#### **Papel do Fígado no metabolismo da amônia**

As proteínas da dieta são carregadas ao fígado para serem metabolizadas, sendo de 100 gramas ao dia a quantidade necessária para suprir nossas necessidades de nitrogênio. O excesso proteico precisa ser convertido em formas não tóxicas a serem eliminadas e este processo ocorre tanto em hepatócitos periportais como perivenosos. As reações enzimáticas nos hepatócitos, entretanto, são compartimentadas, conforme ilustrado na figura 4.

#### ENTRA FIGURA 4

Os hepatócitos periportais são providos de arsenal enzimático que caracteriza o conhecido “ciclo da ureia”, em que a amônia é convertida em ureia, produto final do metabolismo do nitrogênio. Como o processo também envolve o bicarbonato, a detoxificação pode ser afetada por modificações do pH. A

presença de PAG nos hepatócitos periportais, agindo na produção de glutamato intramitocondrial, provoca a síntese de enzimas que agem na regulação do ciclo da ureia. Assim, amônia e glutamina, procedentes da veia porta são os principais substratos para a síntese de ureia, através do ciclo de Krebs. Os hepatócitos perivenosos são bem menos numerosos do que os hepatócitos periportais e não têm o mesmo arsenal enzimático. Entretanto, a grande quantidade de GS presente nesses hepatócitos, permite que eles convertam a amônia em glutamina. Assim, a amônia que escapa de ser detoxificada nos hepatócitos periportais pode sê-la nos perivenosos. Como nestes hepatócitos há tanto PAG como GS, eles têm função regulatória de controlar os níveis de amônia circulante. Assim, em fígados normais, mesmo no período pós-absortivo, não ocorre hiperamoniemia, na presença de fluxo hepático adequado (9).

A diminuição da atividade metabólica em hepatócitos periportais e perivenulares, característica dos processos de dano hepatocelular, reduz a capacidade de detoxificação da amônia, embora isto ocorra apenas em fase tardia. Assim, os níveis de amônia arterial no período pós-absortivo encontram-se discretamente elevados na cirrose (40 a 60  $\mu\text{mol/L}$ ), aumentados nos casos de lesão aguda em fígado crônico (70 a 90  $\mu\text{mol/L}$ ) e ainda mais na falência hepática aguda (200 a 240  $\mu\text{mol/L}$ ) (11). Por outro lado, os níveis de amônia no sangue venoso não se relacionam diretamente com o grau de EH, tendo valor diagnóstico muito restrito.

O papel da circulação colateral, tanto intra como extra-hepática, não pode ser esquecido, uma vez que ela pode ser responsável por redução de até 50% na detoxificação hepática de amônia. Em indivíduos com TIPS este percentual pode chegar a 93% (14).

#### **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 excretores 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 antiotensina 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 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 cirrose (15). 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 macrófagos (10).

### **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 oxidativo (18). A amônia está relacionada à disfunção neutrofílica, o que promove maior risco de inflamação sistêmica (19), e também induz diretamente neuroinflamação e ativação da microglia (20). 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 glutathione peroxidase e da 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 neutrófilos (19).

O entendimento da atuação de fatores associados na EH gerou a chamada hipótese dos dois golpes ("two-hit"), onde o primeiro golpe seria a lesão hepática e sua consequente hiperamoniemia, e o segundo ou fatores que promovam sobrecarga de amônia, como sangramento digestivo, ou ainda processos sistêmicos de inflamação/infecção ou hiponatremia (19). 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 anos (21).

### **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 aberto (22).

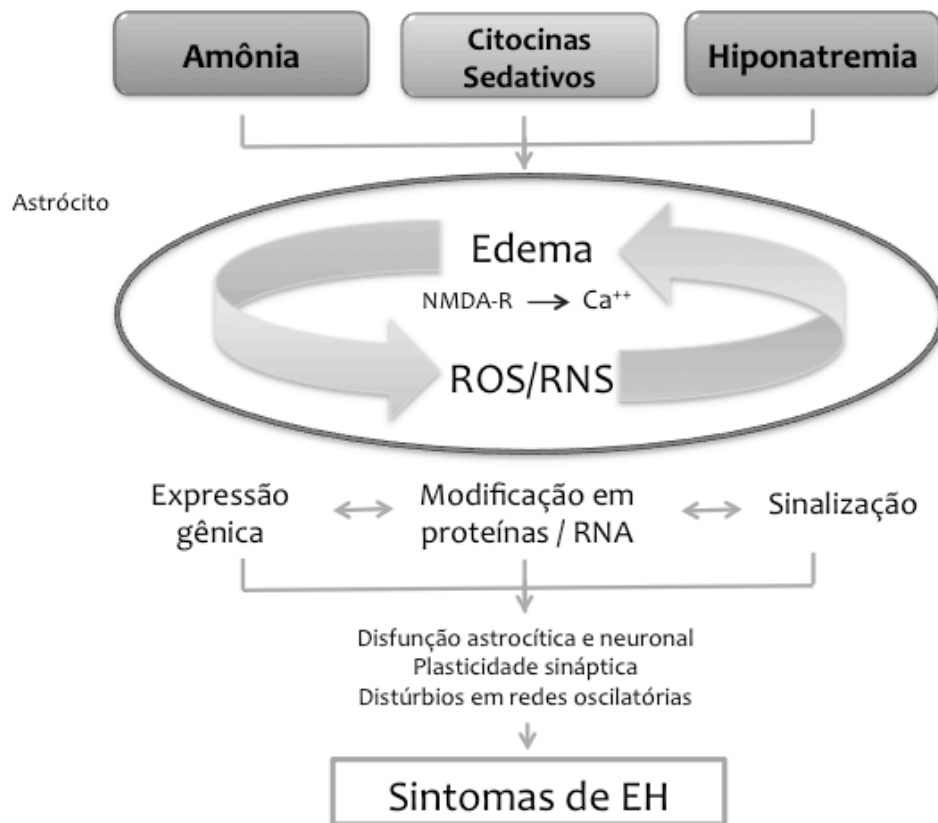


Figura 1.

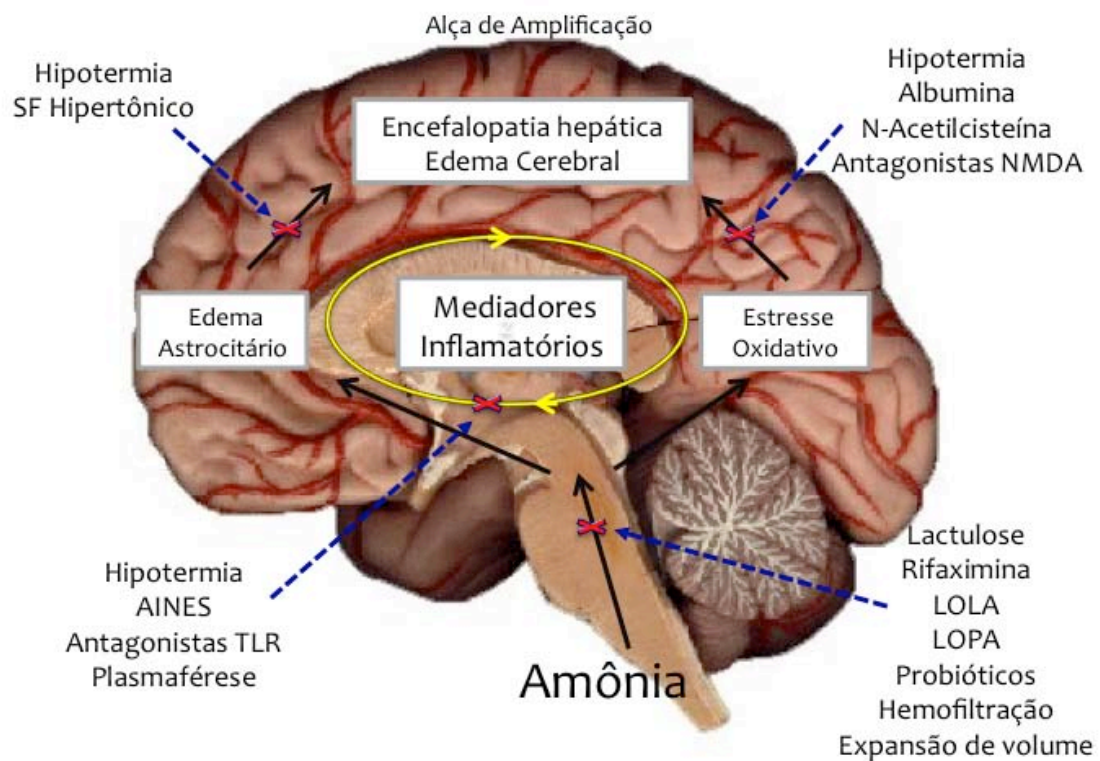


Figura 5.

### Referências Bibliográficas

1. Shah NJ, Neeb H, Kircheis G, Engels P, Haussinger D, Zilles K. Quantitative cerebral water content mapping in hepatic encephalopathy. *Neuroimage* 2008;41:706-17.
2. Cordoba J, Alonso J, Rovira A, Jacas C, Sanpedro F, Castells L, Vargas V, et al. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1)H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:598-604.
3. Ahboucha S, Layrargues GP, Mamer O, Butterworth RF. Increased brain concentrations of a neuroinhibitory steroid in human hepatic encephalopathy. *Ann Neurol* 2005;58:169-70.
4. Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Balducci G, Ziparo V, et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci* 1991;36:1204-08.
5. Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S, Bui L, Therrien G, Milette PC, Lebrun LH, et al. Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. *Hepatology* 1996;24:1116-20.
6. Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008;57:1156-1165.
7. Wright G, Noiret L, Olde Damink SW, Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. *Liver Int.* 2011; 31 (2): 163-75.
8. Schalm SW, van der Mey T. Hyperammonemic coma after hepatectomy in germ-free rats. *Gastroenterology* 1979;77:231-34.
9. Haussinger D. Hepatocyte heterogeneity in glutamine and ammonia metabolism and the role of an intercellular glutamine cycle during ureogenesis in perfused rat liver. *Eur J Biochem* 1983;133:269-275.
10. Calder PC, Yaqoob P. Glutamine and the immune system. *Amino Acids* 1999;17:227-41.
11. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999;29:648-53.
12. Romero-Gomez M, Ramos-Guerrero R, Grande L, de Teran LC, Corpas R, Camacho I, Bautista JD. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004;41:49-54.
13. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002;36:1163-71.
14. Debatin JF, Zahner B, Meyenberger C, Romanowski B, Schopke W, Marincek B, Fuchs WA. Azygos blood flow: phase contrast quantitation in volunteers and patients with portal hypertension pre- and postintrahepatic shunt placement. *Hepatology* 1996;24:1109-15.
15. Ganda OP, Ruderman NB. Muscle nitrogen metabolism in chronic hepatic insufficiency. *Metabolism* 1976;25:427-35.
16. Butterworth RF. Neuronal cell death in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; 22(3): 309-20.
17. Vaquero J, Butterworth RF. Mechanisms of brain edema in acute liver failure and impact of novel therapeutic interventions. *Neurol Res* 2007; 29(7): 683-90.
18. Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2010;16:3347-57.
19. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51 (3): 1062-9.
20. Rodrigo R, Cauli O, Gomez-Pinedo U, Agusti A, Hernandez-Rabaza V, García-Verdugo JM, Felipe V. Hiperammonemia induces neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 139 (2):675-84.
21. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology* 2011; 53 (4): 1372-6.

22. Mallat A, Teixeira-Clerc F, Deveaux V, Manin S, Lotersztain S. The endocannabinoid system as a key mediator during liver diseases: new insights and therapeutic openings. *Br J Pharmacol* 2011; 163 (7): 1432-40.