

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

IZABELLE VENTURINI SIGNORELLI

TRATAMENTO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

VITÓRIA

2008

Izabelle Venturini Signorelli

TRATAMENTO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica de Clínica Médica da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do programa de residência médica.

Orientadora: Prof. Dra Maria da Penha Zago Gomes.

VITÓRIA

2008

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por todas as oportunidades que tem me concedido.

Aos meus pais e ao meu irmão que estão sempre ao meu lado como fonte de inspiração para que o verdadeiro amor se torne pedra fundamental na minha vida.

Ao Lorenzo, que a todo momento me dá inspiração e força para continuar crescendo cada vez mais.

E finalmente, a todos os meus amigos pelo convívio e lições do dia-a-dia.

"Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim".

Chico Xavier

LISTA DE ABREVIATURAS

EH	Encefalopatia Hepática
CH	Cirrose Hepática
TIPS	Derivação Transjugular Intrahepática Portosistêmica
GABA	Ácido gama-aminobutírico
SNC	Sistema Nervoso Central
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
TC	Tomografia Computadorizada
EEC	Eletroencefalograma
HP	<i>Helicobacter Pylori</i>
BCAA	Aminoácidos de cadeia ramificada
SF68	<i>Enterococcus faecium</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
1.1	FISIOPATOLOGIA	09
1.2	SINAIS E SINTOMAS	11
1.3	DIAGNÓSTICO	13
2	JUSTIFICATIVA	14
3	OBJETIVOS	15
4	MATERIAIS E MÉTODOS	16
5	TRATAMENTO	17
5.1	REDUÇÃO DA PRODUÇÃO E ABSORÇÃO DA AMÔNIA	17
5.1.1	Restrição da ingestão de proteínas	17
5.1.2	Dissacarídeos não absorvíveis	19
5.1.3	Antibióticos	20
5.1.4	Erradicação do <i>Helicobacter Pilory</i> (HP)	22
5.1.5	Bactérias não produtoras de urease	23
5.2	AUMENTO DA METABOLIZAÇÃO DA AMÔNIA NOS TECIDOS	24
5.3	REDUÇÃO DA FORMAÇÃO DOS FALSOS NEUROTRANSMISSORES	25
5.4	INIBIÇÃO DOS RECEPTORES BENZODIAZEPÍNICO-ÁCIDO GAMA- AMINOBUTÍRICO (GABA)	26
5.5	CORREÇÃO DOS DEPÓSITOS DE MANGANÊS	27
5.6	CORREÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE ZINCO	28
5.7	TRANSPLANTE HEPÁTICO	29
5.8	TRATAMENTO DA EH PÓS TIPS	30
5.9	TRATAMENTO DOS FATORES PRECIPITANTES	31
6	PROGNÓSTICO	33
7	CONCLUSÃO	34
8	REFERÊNCIAS	35

RESUMO

A Encefalopatia Hepática é uma síndrome neuropsiquiátrica complexa caracterizada por distúrbios da consciência e do comportamento, alterações de personalidade, sinais neurológicos variáveis, asterix e alterações eletroencefalográficas características. Tem em sua gênese a amônia como principal substrato. Ela pode ser aguda e reversível ou crônica e progressiva. Nos casos mais graves pode ocorrer coma irreversível e óbito. O diagnóstico é eminentemente clínico e de exclusão. Alguns fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome tais como: o sangramento gastrointestinal, o uso abusivo de diuréticos, a ingestão excessiva de proteínas, dentre outros, devem ser prevenidos para se evitar a doença. O prognóstico do paciente cirrótico que desenvolve a EH é reservado tendo uma sobrevivência de 23% em três anos. Vários tratamentos eficazes são utilizados, como a redução na ingestão de proteína, o uso de dissacarídeos não absorvíveis, o aumento da metabolização da amônia nos tecidos, mas o tratamento definitivo quando a EH encontra-se em estágio avançado é o transplante hepático apesar de sua aplicabilidade ser reduzida devido à deficiência de doadores e à dificuldade de captação de órgãos. Todas as medidas empregadas no tratamento do paciente encefalopata visam uma melhora na qualidade de vida, porém são necessários mais estudos para se concluir qual deles será o melhor a ser empregado.

1 INTRODUÇÃO

A encefalopatia hepática (EH) é uma síndrome neuropsiquiátrica causada pelo efeito, no sistema nervoso central, de toxinas que se acumulam no sangue devido a perda da capacidade do fígado de detoxificação (RIORDAN e WILLIAMS, 1997), ou por derivações veno-arteriais que permitem que o sangue venoso do sistema porta, atinja a circulação sistêmica (KIRCHEIS e HAUSSINGER, 2002). Esta síndrome é uma das principais manifestações clínicas da cirrose hepática (CH), doença que se caracteriza por lesão crônica e irreversível do parênquima hepático, a qual inclui fibrose extensa em associação com a formação de nódulos regenerativos. As manifestações da CH derivam de alterações morfológicas e freqüentemente refletem a gravidade da lesão hepática. Dentre essas alterações, a disfunção hepato-celular e a hipertensão portal são as principais responsáveis pela EH (PODOLSKY e CHUNG).

A EH pode ocorrer em diversas situações e dentre essas podemos citar os erros no metabolismo da uréia, a doença hepática aguda ou crônica e a derivação venosa porto-sistêmica espontânea ou iatrogênica, incluindo a derivação transjugular intrahepática portosistêmica (TIPS) (RIORDAN e WILLIAMS, 1997). Em pacientes com falência hepática, o aumento na formação intestinal de amônia, o sangramento gastrointestinal, o abuso de diuréticos e/ou sedativos além de dieta rica em proteína são alguns dos fatores que podem favorecer o desenvolvimento da síndrome (KIRCHEIS e HAUSSINGER, 2002).

As manifestações da EH ocorrem em cerca de 30-45% dos pacientes com CH e em 10-50% dos pacientes com TIPS (POORDAD, 2006). Muitas manifestações, principalmente na EH aguda, são reversíveis com a instituição do tratamento no tempo correto. Entretanto, muitos pacientes apresentam manifestações debilitantes da EH como demência, paraparesia espástica, degeneração cerebelar e desordens extrapiramidais associadas com anormalidades na estrutura do sistema nervoso central, as quais são consideradas irreversíveis, mas que apresentam melhora gradual com a realização do transplante hepático, quando esse pode ser indicado (RIORDAN e WILLIAMS, 1997).

1.1 FISIOPATOLOGIA

A causa da EH é multifatorial (KATAYAMA, 2004). Os fatores mais relacionados na patogenia da síndrome são as derivações intra e extra hepáticas do sangue venoso portal para a circulação sistêmica fazendo com que a circulação seja em parte desviado do fígado, e as substâncias absorvidas no intestino não sejam nele filtradas. Das substâncias incriminadas no processo, a amônia é a mais importante, sendo esta produzida principalmente no intestino através do catabolismo das proteínas e da uréia pelas bactérias colônicas e da degradação do aminoácido glutamina pelos enterócitos (KATAYAMA, 2004). No músculo esquelético a amônia é aprisionada e liberada como amônia carreadora de glutamina e no baço, a glutamina é deaminada resultando em produção de amônia na circulação portal (CÓRDOBA e cols, 2004). Por encontrar-se na EH com níveis elevados na corrente sanguínea, a amônia é responsável por várias alterações e uma delas é o aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica, aumentando

assim o metabolismo cerebral da amônia, ocasionando com isso diminuição da perfusão cerebral em diferentes regiões do cérebro, aumento de alguns aminoácidos e edema nas células gliais (WILLIAMS, 2006). Todas essas anormalidades estruturais e funcionais do cérebro causadas pela amônia explicam em partes, os sinais e sintomas da EH (WILLIAMS, 2006).

Além da amônia, outros compostos e metabólitos também podem estar relacionados na etiologia da EH como os mercaptanos, os ácidos graxos de cadeia curta e os fenóis (KATAYAMA, 2004). Na doença hepática, a diminuição dos aminoácidos de cadeia ramificada e o aumento dos aminoácidos de cadeia aromática levam a produção de falsos neurotransmissores no cérebro e esse fato pode também desempenhar algum papel no aparecimento da EH, mas isso ainda não foi claramente estabelecido (KATAYAMA, 2004).

O aumento da concentração de manganês também pode contribuir para a EH. Essa conclusão foi percebida através de imagens hiperintensas na ressonância magnética em T1, descritas consistentemente em pacientes cirróticos (RIORDAM e WILLIAMS, 1997). Vários estudos sugerem também, que o aumento das concentrações séricas do ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório do SNC, associado aos benzodiazepínicos endógenos que agem através dos receptores GABA, sejam também responsáveis pelos baixos níveis de consciência encontrados na EH já que o fígado é incapaz de extrair os aminoácidos precursores ou remover o GABA do intestino (BLEI e CÓRDOBA, 2001).

Assim como a flora bacteriana entérica habitual, as bactérias patogênicas também estão incriminadas na patogênese da EH. Estudos mostram que

infecções bacterianas e a inflamação resultante dessas infecções são responsáveis por acionar episódios agudos de EH e, nos casos de EH crônica, piorarem os sinais e sintomas neurológicos do paciente (WILLIAMS, 2006).

No paciente portador da doença hepática crônica, o aumento da produção de amônia através de dieta rica em proteína, do sangramento intestinal, da constipação intestinal, da azotemia, de condições como hipovolemia, hipoxemia, hipocalemia, acidose, dentre outros, são alguns dos diversos fatores que podem favorecer o desenvolvimento dos quadros de EH e assim, piorarem o prognóstico (KIRCHEIS e HAUSSINGER, 2002).

1.2 SINAIS E SINTOMAS

Os pacientes que apresentam episódio agudo de EH geralmente são portadores de doença hepática crônica e por isso já apresentam algumas características físicas e laboratoriais próprias da disfunção hepática (PODOLSKY e CHUNG). Das características físicas encontradas no paciente com doença hepática crônica podemos incluir icterícia, ascite, atrofia muscular, telangectasias, eritema palmar, edema e rarefação de pelos. Somados a essas características, o paciente com episódio agudo de EH também apresentará sinais clínicos clássicos que irão se manifestar de acordo com o estágio em que a síndrome se encontrar (RIORDAN e WILLIAMS, 1997). Na EH subclínica por exemplo, as alterações neuro-psiquiátricas só são detectadas por testes psicométricos, não são percebidas nem pelo paciente, nem pelo médico, e estão presentes em grande parte dos pacientes com doença hepática crônica (POORDAD, 2006). Para que ocorra a EH geralmente é necessária a presença de alguns fatores precipitantes como já citado anteriormente. Entretanto, em

cirróticos com episódios recorrentes de EH, a alteração do estado mental pode ocorrer na ausência de fatores precipitantes ou as deficiências neurológicas podem não se reverter por completo após vários episódios (BLEI e CÓRDOBA, 2001).

As manifestações clínicas características da EH estão incluídas em um contexto neurológico. A alteração do ciclo sono-vigília é a primeira a surgir, antes mesmo dos sinais neurológicos, os quais aparecem pouco tempo depois e incluem a bradicinesia, asterix, hiper-reflexia, sinais plantares em extensão, rigidez, postura de descerebração transitória e raramente, convulsões.

A graduação e a classificação dos estágios da EH são de grande importância para acompanhar a evolução da doença e para avaliar a resposta do paciente à terapêutica instituída. A classificação pode ser feita em quatro estágios, baseada nas manifestações clínicas e eletroencefalográficas (RIORDAN e WILLIAMS, 1997). Essa classificação é apresentada na tabela 1.

Tabela 1: Estágios clínicos da Encefalopatia hepática – traduzida de Riordan e Williams, 1997

Estágio	Nível de Consciência	Personalidade e Intelecto	Sinais neurológicos	Anormalidades Eletroencefalográficas
0	Normal	Normal	Nenhum	Nenhuma
Subclínico	Normal	Normal	Anormalidade somente na análise psicométrica	Nenhuma
1	Inversão do padrão do sono, agitação	Esquecimento, ligeira confusão, agitação, irritabilidade	Tremor, apraxia, incoordenação, manuscrita prejudicada	Ondas trifásicas (5 ciclos/segundos)
2	Letargia, resposta diminuída	Desorientação no tempo, amnésia, diminuição da inibição, comportamentos inapropriados	Asterix, disartria, ataxia, reflexos hipoativos	Ondas trifásicas (5 ciclos/segundos)
3	Sonolência mas desperta, confusão	Desorientação no espaço, comportamento agressivo	Asterix, reflexos hiperativos, sinal de Babinski, rigidez muscular	Ondas trifásicas (5 ciclos/segundos)
4	Coma	Nenhum	Descerebração	Atividade delta

1.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EH é de exclusão (BLEI e CÓRDOBA, 2001). Ele é baseado em achados clínicos e laboratoriais. Na EH subclínica, em que o paciente não apresenta características clínicas da síndrome, a eletroencefalografia, associada ou não a testes psicométricos, pode auxiliar no diagnóstico, entretanto, as alterações possíveis de serem encontradas não são específicas da EH podendo conduzir a diferentes interpretações (BLEI e CÓRDOBA, 2001).

Em algumas situações os exames de neuroimagem são utilizados para o diagnóstico diferencial, sendo de real importância, já que ajudam a identificar anormalidades na estrutura cerebral que não a EH. Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Nuclear Magnética (RNM) tem sido largamente utilizada para a detecção de anormalidades na estrutura cerebral como, por exemplo, a atrofia, presente em pacientes alcoolistas crônicos mas que não necessariamente apresentem doença hepática significativa (GROVER e cols, 2006). Observações feitas em RNM mostraram que pacientes cirróticos apresentam sinal hiperintenso em T1 nos gânglios da base, sendo este achado sugestivo de depósitos de manganês no SNC, já que os níveis deste composto encontram-se elevados na corrente sanguínea de pacientes com doença hepática (RIORDAM e WILLIAMS, 1997).

De uma maneira geral, o diagnóstico do paciente com EH é eminentemente clínico, baseado na avaliação neuropsiquiátrica do paciente podendo este ser auxiliado por alterações encontradas em exames complementares (FERENCI e cols, 2002).

2 JUSTIFICATIVA

A EH é uma freqüente complicação da cirrose hepática sendo uma situação clínica muito comum na prática médica. O pronto reconhecimento desta complicação é de extrema importância, e requer intervenção imediata. O médico clínico deve saber reconhecer e abordar adequadamente tal complicação, instituindo todas as medidas necessárias para que se consiga, em um menor intervalo de tempo, retirar o paciente do episódio de EH e garantir uma melhor qualidade de vida.

3 OBJETIVOS

Realizar um levantamento bibliográfico dos principais tratamentos atualmente desenvolvidos e validados para a EH.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura. Para tanto foi realizada uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (disponível em www.pubmed.com.br, 5 de fevereiro de 2008) realizando-se uma busca com os seguintes localizadores “treatment of hepatic encephalopathy”. Dessa busca foram encontrados 5662 artigos sendo selecionados pela autora somente os artigos da língua inglesa que discutiam os aspectos do tratamento clínico e as formas de prevenção da Encefalopatia Hepática. Foi utilizado como material adicional o livro texto Harrison Medicina Interna - 15ª edição, publicado em 2001, tendo como editores Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo e J. Larry Jameson, sendo utilizadas informações contidas no capítulo de cirrose e suas complicações.

5 TRATAMENTO

A EH é uma complicação comum da CH sendo responsável por grande número de admissões hospitalares (CÓRDOBA e cols, 2004). As opções de tratamentos efetivos para a EH são limitadas e estão baseadas no princípio de que a amônia é a maior responsável pela patogênese da EH. As correntes terapêuticas são direcionadas para a redução das bactérias intestinais produtoras de amônia e para o aumento da eliminação desse composto nitrogenado (BASS, 2006). Outro ponto de essencial importância no manejo da EH é a eliminação dos fatores precipitantes já que, quando presentes, aumentam muito a chance de ocorrência de um episódio agudo de EH (KATAYAMA, 2004).

5.1 REDUÇÃO DA PRODUÇÃO E ABSORÇÃO DA AMÔNIA

5.1.1 RESTRIÇÃO DA INGESTÃO DE PROTEÍNAS

A restrição da ingestão de proteínas alimentares é essencial no manejo da EH (KIRCHEIS e HAUSSINGER, 2002). Entretanto, é de fundamental importância um mínimo de 0.8 a 1.0 g / kg / dia de ingestão protéica, para que se mantenha um balanço nitrogenado e se evite um possível quadro de desnutrição (RIORDAN e WILLIAMS, 1997). Proteínas de origem vegetal são preferidas as de origem animal, não só por aumentarem a quantidade de fibras da dieta, estimulando assim o peristaltismo e proporcionando efeito laxativo, mas também por inibirem a absorção de amônia, pois promovem acidificação do intestino (KATAYAMA, 2004). A suplementação de proteína de origem vegetal, ao invés de animal, pode ser muito vantajosa na medida que promove melhora

substancial no balanço nitrogenado sem contudo precipitar ou piorar o quadro de EH (RIORDAN e WILLIAMS, 1997).

A restrição da ingestão protéica é um ponto chave no tratamento do paciente com encefalopatia hepática, no entanto, estudo randomizado realizado com pacientes cirróticos com episódio agudo de EH ($n=30$) separados em grupo A que recebeu baixo teor de proteína no início sendo seguido por progressivos aumentos, e grupo B que recebeu dieta com teor normal de proteína durante todo o tempo, concluiu-se que a restrição do conteúdo de proteína na dieta pode resultar em efeitos adversos no estado nutricional do paciente e até mesmo no metabolismo da amônia, não promovendo benefícios reais no episódio de encefalopatia hepática. Assim, esse estudo sugere que baixos teores de proteína na dieta do paciente encefalopata por não promoverem grandes benefícios deveria ser abandonado (CÓRDOBA e cols, 2004).

Um ponto importante que deve ser analisado quando se propõe reduzir o teor de proteína da dieta no tratamento da EH é em relação a participação do músculo esquelético no metabolismo da amônia. Com a diminuição das proteínas circulantes, ocorre liberação de aminoácidos provenientes do músculo esquelético e nos cirróticos esse nitrogênio liberado pode resultar em aumento dos níveis de amônia plasmáticos devido à diminuição da capacidade de síntese de uréia que esses pacientes apresentam (CÓRDOBA e cols, 2004).

Ao se considerar necessária a restrição de proteína na dieta do paciente encefalopata, a melhora do nível de consciência e conseqüentemente do estágio da EH, serão parâmetros que orientarão o momento correto de aumentar progressivamente o teor de proteína da dieta, 10 g a cada três ou

cinco dias, até que a tolerância protéica do paciente tenha sido estabelecida (RIORDAN e WILLIAMS, 1997).

5.1.2 DISSACARÍDEOS NÃO ABSORVÍVEIS

Os dissacarídeos sintéticos como a lactulose (β -galactosidofrutose, 30-60 g/dia) e também o lactitol (β -galactosidosorbitol 18-36 g/dia), são agentes muito utilizados no tratamento do paciente com EH (KATAYAMA, 2004). São substâncias não absorvíveis no intestino, com ação laxativa, sendo por isso capazes de remover do lúmen intestinal, por ação osmótica, dieta e substratos amonigênicos, retirando assim compostos precipitadores da EH (KATAYAMA, 2004).

Degradados no trato gastrointestinal inferior, esses compostos promovem diminuição do pH intestinal como resultado da produção de ácidos orgânicos pela fermentação bacteriana, criando um ambiente hostil para sobrevivência de bactérias intestinais produtoras de urease. São capazes também de promover um aumento no número de lactobacilos não produtores de urease, resultando em redução da produção de amônia no lúmen colônico (RIORDAN e WILLIAMS, 1997).

Segundo Bass, Camma e cols, 1993, evidenciaram em meta-análise, comparando a lactulose e o lactitol, que a eficácia terapêutica de ambas substâncias são equivalentes no tratamento da EH (BASS, 2006). Entretanto, o lactitol apresenta a vantagem de ser mais saboroso, e apresentar menor incidência de efeitos colaterais, como a flatulência, desconforto abdominal e diarreia. Em geral eles são administrados por via oral, entretanto, enemas

podem ser utilizados quando a administração oral estiver prejudicada (KATAYAMA, 2004).

Em pacientes com encefalopatia crônica e que necessitem de repetidas internações hospitalares por quadros de descompensação hepática, tem-se utilizado pelo próprio paciente em seu domicílio enema de lactulose sendo este seguro e efetivo na redução dos níveis de amônia do plasma e na prevenção de recorrências dos quadros de descompensação da EH (SAITO e cols, 2002).

5.1.3 ANTIBIÓTICOS

Antibióticos com atividade contra as bactérias produtoras de urease como a neomicina ou o metronidazol são de grande valor no tratamento da EH (RIORDAM e WILLIAMS, 1997). Esses agentes, com ação contra as bactérias produtoras de urease, são efetivos na redução da produção intestinal de amônia entretanto, a segurança e eficácia desses agentes no tratamento da EH não tem sido muito bem demonstrada (BASS, 2006). A neomicina utilizada na dose de 6g/dia, mesmo que absorvida em pequena proporção pelo trato gastrointestinal (1-3%) pode ser responsável por efeitos ototóxicos e nefrotóxicos quando utilizada por longo período de tempo (KATAYAMA, 2004). Assim, em pacientes com insuficiência renal essa droga deve ser usada com cautela. O metronidazol na dose de 800 mg/dia possui efeito similar ao da neomicina, entretanto, pela possibilidade de efeitos adversos como transtornos gastrointestinais (diarréia, vômitos), cefaléia, urticária e até mesmo manifestações neurológicas seu uso deve ser limitado (RIORDAM e WILLIAMS, 1997). Pequeno estudo comparando a eficácia entre o metronidazol e a neomicina em pacientes com pequeno, moderado e grave episódios de EH

demonstrou que ambos tratamentos promoveram melhora no estado mental dos pacientes, no asterix e no EEG (eletroencefalograma), embora nenhum dos dois antibióticos melhoraram significativamente o nível de amônia sanguíneo (BASS, 2006).

Outra droga que pode ser empregada com segurança e eficácia no tratamento da EH é a rifaximin na dose de 1200 mg/dia. Derivada da rifampicina, é um medicamento pouco absorvido pelo intestino, sendo também empregado no tratamento de outras situações clínicas como gastroenterites, diverticulites, dentre outras (MAS e cols, 2003). Quando utilizada na dose de 1200 mg/dia por 14 dias a rifaximin se mostrou bastante eficaz quando comparada ao placebo na melhora do asterix, porém, não evidenciou diferença no estado mental dos pacientes (BASS, 2006). Estudo realizado comparando-se a rifaximin e o lactitol no tratamento da EH aguda de grau moderado a grave mostrou que a rifaximin pode ser uma melhor alternativa, visto que apresenta eficácia maior que o lactitol na redução dos níveis de amônia do plasma além de ser melhor tolerada pelos pacientes (MAS e cols, 2003). Essa mesma conclusão foi observada em estudo randomizado comparando-se 15 pacientes que fizeram o uso do rifaximin na dose de 1200 mg/dia com 15 pacientes que fizeram uso da neomicina na dose de 3 g/dia concluindo-se que o rifaximin é uma melhor opção terapêutica (BASS, 2006). Além dos melhores resultados alcançados com a rifaximin, observou-se que nenhum paciente apresentou efeitos colaterais com a droga, ao contrário da neomicina que provocou aumento de uréia e creatinina no sangue além de náuseas, vômitos e dor abdominal (BASS, 2006).

5.1.4 ERRADICAÇÃO DO HELICOBACTER PYLORI (HP)

O HP, por ser uma bactéria produtora de urease, tem um importante papel na produção gástrica de amônia. Essa enzima é capaz de hidrolizar a uréia em dióxido de carbono e amônia (ZULLO, HASSAN e MORINI; 2003) contribuindo substancialmente para o aumento dos níveis de amônia sanguíneos, especialmente na presença de hipocloridria gástrica, podendo assim precipitar ou exacerbar a EH em pacientes cirróticos (RIORDAM e WILLIANS, 1997). Entretanto, atualmente tem-se evidenciado que o nível de amônia no sangue e a EH não apresentam diferenças entre pacientes cirróticos com ou sem infecção pelo HP e que a erradicação desse microorganismo não promoverá significativas mudanças nos níveis de amônia ou no estado mental do paciente (ZULLO, HASSAN e MORINI; 2003). Miquel e cols, 2001, em estudo prospectivo realizado com 37 pacientes portadores de cirrose hepática avançada e EH subclínica, todos infectados pelo HP, mostrou que a infecção não contribui para o aumento dos níveis de amônia, não tendo portanto, efeitos na gênese ou no curso clínico da EH. Também demonstrou que a erradicação do microorganismo não proporcionou melhora nos testes psicométricos e/ou eletrofisiológicos utilizados para definir os pacientes portadores EH subclínica (MIQUEL e cols, 2001).

Embora a importância do HP como fator de risco para o desenvolvimento da EH e a terapia de erradicação do mesmo não tenham sido proposta em alguns estudos controlados, a erradicação desse microorganismo em pacientes cirróticos e naqueles com história de EH tem sido utilizada, tentando-se com isso evitar episódios recorrentes da síndrome (RIORDAM e WILLIANS, 1997). Assim, para que se obtenha melhora na qualidade de vida do paciente

encefalopata, a terapia de erradicação do HP deve ser considerada sendo esta útil no tratamento e na prevenção de episódios de EH em pacientes portadores de CH (YANG C e cols, 2007).

5.1.5 BACTÉRIAS NÃO PRODUTORAS DE UREASE

A utilização de bactérias não produtoras de urease no tratamento da EH foi proposta há mais de 30 anos atrás, quando um estudo não controlado sugeriu que altas doses de *Lactobacillus acidophilus* promoveriam um grande benefício aos pacientes cirróticos e portadores de EH (RIORDAM e WILLIANS, 1997).

A associação de *L. acidophilus* a neomicina tem sido de grande valor no manejo dos pacientes com EH. Essa associação, quando utilizada por um período de 1 a 4 semanas, tem promovido melhora do quadro de EH em até 71% dos pacientes, resultado não obtido quando se opta por utilizar uma ou outra substância sozinha (RIORDAM e WILLIANS, 1997).

A administração oral do *Enterococcus faecium* (SF68) por um período de três a quatro semanas, intercalado com um período de duas semanas sem administração da droga também tem sido utilizada no tratamento da EH. Sua ação está na redução da produção intestinal de amônia, e na transformação da flora bacteriana intestinal. Loguercio e cols, 1995, em estudo realizado com 40 pacientes cirróticos comparando-se os efeitos a longo prazo entre o uso do SF68 e da lactulose, confirmou que o benefício do SF68 é comparado ao da lactulose no tratamento de pacientes com EH graus 1 e 2 e que a ação do SF68 permanece mesmo nos períodos de intervalo da droga, além de ser isento de efeitos colaterais. Observou-se que houve uma melhora na evolução da EH nos dois grupos, mas no grupo dos pacientes que utilizaram o SF68 a

evidência de melhora foi significativamente maior. Na conclusão dos autores, o SF68 por ser de fácil manuseio e bem tolerado, deveria ser mais utilizado na abordagem terapêutica do paciente com EH graus 1 e 2 (LOGUERCIO e cols, 1995).

5.2 AUMENTO DA METABOLIZAÇÃO DA AMÔNIA NOS TECIDOS

Ornitina e aspartato são importantes substratos na conversão metabólica da amônia em uréia e glutamina, respectivamente. Esses substratos oferecem vias para a detoxificação da amônia . Estudos controlados sugerem que tanto a apresentação parenteral quanto a enteral da ornitina e aspartato, mas não da ornitina somente, reduzem significativamente os níveis da amônia no sangue de pacientes cirróticos e com EH de baixo grau tendo eficácia similar a lactulose. Deve ser utilizada na dose de 9 g três vezes ao dia (RIORDAM e WILLIANS, 1997).

A deficiência de zinco no paciente cirrótico, devido a sua grande perda pela urina, é outro fator incriminado no aumento dos níveis de amônia séricos, já que duas das cinco enzimas responsáveis pelo metabolismo da amônia em uréia são zinco dependentes (RIORDAM e WILLIANS, 1997). Segundo Riordam e Willians, Marchesini e cols, 1996, em estudo controlado, evidenciou que a suplementação oral com sulfato de zinco, na dose de 600 mg/dia durante três meses, mostrou ser eficaz na formação de uréia a partir de aminoácidos e amônia promovendo melhora no importante do quadro de EH, pois com a normalização dos níveis de zinco no sangue, haverá conseqüentemente redução dos níveis de amônia. Embora mais estudos sejam necessários, o paciente cirrótico com deficiência de zinco deveria receber suplementação,

visto que são grandes os benefícios desse procedimento (RIORDAM e WILLIANS, 1997).

5.3 REDUÇÃO DA FORMAÇÃO DOS FALSOS NEUROTRANSMISSORES

O tratamento da EH com formulações orais ricas em aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) e com concentrações pequenas de aminoácidos de cadeia aromática é baseada no princípio de que os aminoácidos de cadeia aromática podem promover o episódio de EH por aumentarem a formação de falsos neurotransmissores (RIORDAM e WILLIANS, 1997). A administração de fórmulas com altas concentrações de BCAA e com baixas de aminoácidos aromáticos em pacientes com EH subclínica ou manifesta, tem sido responsável por diversos efeitos favoráveis aos pacientes, além de promoverem uma melhoria no balanço nitrogenado, sem elevarem o risco de um episódio de EH (KIRCHEIS e HAUSSINGER, 2002). Assim, os autores que defendem o uso de BCAA, concluem que somente essa suplementação é capaz de manter um balanço nitrogenado positivo, mesmo na presença de restrição protéica diária necessária nos pacientes encefalopatas (KIRCHEIS e HAUSSINGER, 2002).

A diminuição da atividade de neurotransmissão dopaminérgica nos pacientes com EH tem sido sugerida como fator envolvido na patogênese da síndrome neuropsiquiátrica (RIORDAM e WILLIANS, 1997). A hipótese de que a administração de precursores dopaminérgicos como a L-dopa ou agonistas dopaminérgicos como a bromocriptina poderiam ter algum efeito benéfico no paciente encefalopata é controversa, principalmente diante dos seus efeitos clínicos. Em dois estudos realizados, nenhuma diferença foi encontrada em

relação à melhora clínica ou deteriorização dos pacientes com EH que fizeram uso da L-dopa, ou da combinação da L-dopa com inibidor da dopa-decarboxilase, ambos comparados com a administração do placebo. Entretanto, segundo Kircheis e Haussinger, Morgan e cols, 1980, em estudo sobre o uso da bromocriptina no tratamento da EH, evidenciou que seis pacientes com EH que foram tratados com tal substância apresentaram melhora clínica significativa do quadro o que demonstra, que mais estudos são necessários para que se esclareça se há ou não benefício em utilizá-la no manejo da EH (KIRCHEIS e HAUSSINGER, 2002).

5.4 INIBIÇÃO DOS RECEPTORES BENZODIAZEPÍNICO-ÁCIDO GAMA-AMINOBUTÍRICO (GABA)

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Os benzodiazepínicos exercem efeitos depressores no SNC por interagirem com grande afinidade nos sítios obrigatórios do complexo receptor benzodiazepínico-GABA (RIORDAM e WILLIAMS, 1997). Nos pacientes com EH é provável que exista grande quantidade de “benzodiazepínicos endógenos”, os quais agem através da via do receptor GABA promovendo efeito inibitório no SNC (BLEI e CÓRDOBA, 2001).

A concentração sanguínea de compostos com ação semelhante à dos benzodiazepínicos é diretamente proporcional ao grau de falência hepática. Assim, como na EH a falência hepática já se apresenta avançada, esses compostos têm sido identificados como fatores potenciais para a precipitação de um episódio de EH (WILLIAMS, 2006). A possibilidade de compostos semelhantes aos benzodiazepínicos serem os responsáveis pelos quadros de

EH se tornou mais consistente quando após a administração de um antagonista benzodiazepínico, o flumazenil, os pacientes que se apresentavam encefalopatas começaram a apresentar melhora evidente dos sintomas da EH (WILLIAMS, 2006). Em meta-análise comparando-se o uso do flumazenil com placebo no tratamento da EH em pacientes cirróticos, segundo Wright e Jalan, Goulenok e cols, 2002, evidenciaram que o flumazenil promove melhora clínica e encefalográfica dos pacientes com EH (WRIGHT e JALAN, 2007) no entanto não apresenta qualquer influência na mortalidade (KIRCHEIS e HAUSSINGER, 2002). Quando o flumazenil é comparado ao placebo concluiu-se que a melhora do estado mental dos pacientes encefalopatas que fizeram uso da substância foi superiormente maior que a dos que fizeram uso do placebo demonstrando assim que a substância tem grande relevância no manuseio da EH (BLEI e CÓRDOBA, 2001).

5.5 CORREÇÃO DOS DEPÓSITOS DE MANGANÊS

Observações clínicas têm sugerido que o manganês possa se acumular nos gânglios da base de pacientes cirróticos de várias etiologias, sendo este fato evidenciado por sinal hiperintenso em T1 na RNM (RIORDAM e WILLIAMS, 1997). Esse depósito de manganês nos gânglios da base tem sido detectado no *post-mortem* de pacientes que faleceram de doença hepática terminal, sugerindo assim que esses depósitos possam estar associados a EH, uma grande complicação da doença hepática crônica (GROVER e cols, 2006). Essa hipótese é baseada em aspectos similares entre EH crônica e intoxicação por manganês, além de relatos de melhora do quadro de EH e das anormalidades vistas na RMN após realização do transplante hepático (RIORDAM e WILLIAMS, 1997).

Pacientes com doença hepática e que apresentam colestase, principalmente colestase intensa e/ou derivação portosistêmica, apresentam algum depósito de manganês nos gânglios da base, o que promove danos neuropsiquiátricos graves. Essa relação com colestase é de grande importância, pois o manganês é normalmente eliminado do corpo através das vias biliares sendo acumulado quando estas se encontram obstruídas (GROVER e cols, 2006).

Estudos longitudinais são necessários para a investigação da possibilidade terapêutica para a redução dos depósitos de manganês nos gânglios da base dos pacientes cirróticos. Quelantes do manganês como o ácido para-aminosalicílico de sódio tem sido avaliados para o emprego no tratamento de intoxicação crônica pelo manganês devido à exposição ocupacional (RIORDAM e WILLIAMS, 1997).

5.6 CORREÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE ZINCO

O zinco tem importante papel em várias partes do corpo e um deles é o de participar como co-fator no ciclo da uréia. No paciente com doença hepática aguda ou crônica pode haver uma deficiência na concentração sanguínea de zinco, especialmente se associada a má nutrição (BLEI e CÓRDOBA, 2001). Essa carência de zinco no paciente cirrótico tem papel fundamental no aumento da concentração de amônia, já que envolve alterações no metabolismo do nitrogênio, fazendo com que quadros de EH sejam precipitados ou exarcebados (KATAYAMA, 2004). Estudos mostram que a administração de 600 mg/dia de acetato de zinco por um longo período de tempo, mantém a concentração de zinco no sangue em uma dosagem ideal, reduzindo assim a concentração de amônia e melhorando os índices de

episódios de EH (KATAYAMA, 2004). Portanto, em todo paciente com doença hepática aguda ou crônica, a terapia de suplementação do zinco deve ser considerada e por vezes utilizada (BLEI e CÓRDOBA, 2001).

5.7 TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante hepático é considerado em pacientes que tenham evidência de falência hepática fulminante, complicações sistêmicas da doença hepática ameaçadoras da vida, defeitos metabólicos devido à doença de base do fígado ou mais freqüentemente, cirróticos com complicações como EH, ascite, carcinoma hepatocelular, síndrome hepatorenal ou sangramento digestivo causado por hipertensão portal (O' LEARY, LEPE e DAVIS, 2008).

A cada dia, o transplante hepático tem sido mais utilizado no tratamento dos pacientes que se apresentam em estágio final da doença hepática crônica e até mesmo nos pacientes idosos que tenham EH juntamente com outras manifestações de descompensação hepática grave (RIORDAM e WILLIANS, 1997). Nos pacientes com EH grave e refratária, manifestando-se com síndromes de demência, paraparesia espástica, degeneração cerebelar, desordens extrapiramidais e até mesmo naqueles em que a EH é a única manifestação da doença hepática, o transplante está indicado sendo algumas vezes a única forma de tratamento (RIORDAM e WILLIANS, 1997). Embora o transplante hepático promova melhora no estado mental do paciente com EH grave, retornando à sua função mental normal, existem evidências que sugerem que a EH mínima ainda possa persistir após o transplante em alguns pacientes que já apresentavam alterações no cérebro ainda desconhecidas e irreversíveis (WRIGHT e JALAN, 2007).

O tratamento medicamentoso ou com medidas de suporte para a EH é fortemente utilizado nos pacientes que ainda não preencheram critérios para a indicação do transplante hepático, naqueles que apresentam EH grau leve, e naqueles que apresentem contra-indicação absoluta ou relativa ao transplante por outros problemas médicos ou problemas sociais, obtendo-se resultados positivos na resolução do quadro agudo ou crônico de EH (RIORDAM e WILLIAMS, 1997).

5.8 TRATAMENTO DA EH PÓS TIPS

As derivações espontâneas ou adquiridas são causas freqüentes de EH (RIGGIO, 2005). Cerca de 20-50% dos pacientes com derivação desenvolvem algum grau de déficit neuropsiquiátrico nos primeiros seis meses após o procedimento, mas principalmente, após o primeiro mês (MORGAN e AMODIO, 2005). A seleção dos pacientes candidatos ao TIPS deve ser bem estabelecida sendo contraindicado nos pacientes com episódios recorrentes ou persistentes de EH antes do procedimento, já que esses são fatores de risco importantes (RIGGIO, 2005). Naqueles pacientes que apresentem alguma diminuição na performance dos testes psicométricos, fato que está associado também a alto risco de desenvolvimento de EH pós TIPS, a indicação do procedimento deve ser feita com cautela e, quando realmente necessário, o diâmetro da derivação deve ser menor, mas capaz de reduzir a hipertensão portal sem induzir também a diminuição do gradiente de pressão portal que é também um fator de risco para o desenvolvimento de EH (RIGGIO, 2005).

A EH pós TIPS, uma vez presente, pode ser manuseada de forma fácil e segura na maioria dos pacientes utilizando com boa resposta a restrição

protéica (RIGGIO, 2005). Entretanto, 1-5% dos pacientes desenvolvem sintomas neuropsiquiátricos intratáveis os quais só se resolvem após redução ou revisão do TIPS (MORGAN e AMODIO, 2005).

Estudo realizado por Riggio e cols em 2005, para se tentar uma forma de profilaxia para a EH pós TIPS, testou o uso do lactitol ou do rifaxim durante o primeiro mês pós TIPS, comparando-se com pacientes que não fizeram uso de nenhum dos dois métodos. O resultado obtido foi de que o uso desses agentes não reduziu a incidência de EH pós TIPS no primeiro mês no entanto, não se analisou o uso dos agentes por um tempo maior não se podendo comprovar que realmente não trariam benefícios como método profilático (RIGGIO, 2005).

5.9 TRATAMENTO DOS FATORES PRECIPITANTES

Nos pacientes com doença hepática crônica é necessária a identificação e eliminação precoce do fator ou fatores precipitantes dos episódios de EH (BLEI e CÓRDOBA, 2001). Esses fatores podem agir aumentando a produção e absorção de amônia, aumentando a difusão da amônia pela barreira hematoencefálica, causando depressão no SNC e até mesmo alterando o catabolismo das proteínas (MULLEN, 2006). A tabela 2 lista alguns dos possíveis fatores precipitadores dos episódios de EH.

[Tabela 2: Fatores precipitadores da encefalopatia hepática -Traduzida de Mullen, 2006](#)

Ingestão excessiva de proteína	Diuréticos
Constipação	Paracenteses excessivas
Hiponatremia	Diarréia
Sangramento gastrointestinal	Vômitos
Infecção	Hipotensão arterial
Drogas sedativas e psicotrópicos	Hipóxia
Azotemia	Anemia
Hipocalemia	Febre
Cirurgia	Derivação porto-sistêmica
Desidratação	Álcool

É de essencial importância que os fatores precipitadores dos quadros de EH quando presentes sejam abordados de maneira eficaz e imediata (BLEI e CÓRDOBA, 2001). É necessário que se corrijam os distúrbios eletrolíticos quando presentes, que se controle o sangramento gastrointestinal e se retire o mais rápido possível o sangue no interior do intestino com uso de laxantes, que diminua a ingestão de proteína. É prioritário, de uma maneira geral, que todos os fatores precipitadores sejam eliminados ou tratados, para que os pacientes portadores de cirrose hepática estejam em parte protegidos dos episódios de EH e conseqüentemente tenham uma melhor qualidade de vida.

6 PROGNÓSTICO

A CH é uma doença muito comum. A EH é uma das maiores e mais freqüentes complicações da CH, afetando a qualidade de vida dos pacientes mesmo quando presente em sua forma subclínica e estima-se que 50 a 70% dos pacientes com a forma subclínica em algum momento desenvolverão a forma ativa da EH (ZULLO, HASSAN e MORINI, 2003). O prognóstico de um paciente cirrótico que desenvolve EH é reservado, sendo 42% de sobrevida no primeiro ano e 23% em 3 anos (BASS, 2006).

Pacientes cirróticos que apresentem a forma subclínica da EH apresentam 3 a 7 vezes mais chance de desenvolverem a forma clínica da doença, sendo este risco maior em cirróticos com Child-Pugh B/C e naqueles com varizes esofageanas (HARTMANN e cols, 2000). Assim, a prevenção da EH clinicamente manifesta deveria ser considerada em todos os pacientes cirróticos que apresentem a forma subclínica da doença, especialmente naqueles que já apresentem alguma função diária afetada (HARTMANN e cols, 2000).

7 CONCLUSÃO

A EH é uma complexa síndrome neuropsiquiátrica que pode ocorrer na CH e em diversas situações clínicas com manifestações que variam desde simples alterações neurológicas até o coma. As opções de tratamento para os pacientes com EH são limitadas e a fisiopatologia é multifatorial. Entretanto, avanços tem sido conquistados e novas opções terapêuticas estão surgindo, proporcionando assim melhor qualidade de vida aos pacientes. Partindo do princípio de que a acumulação de amônia na corrente sanguínea tenha um papel importante na fisiopatologia da EH, os mais recentes estudos têm abordado como terapêutica essencial, a redução das bactérias produtoras de amônia e a eliminação deste composto da circulação através do uso de antibióticos ou através do uso dos dissacarídeos não absorvíveis.

É essencial no manejo do paciente cirrótico, que está sujeito a um episódio agudo ou mesmo crônico de EH, que se eliminem todos os possíveis fatores precipitantes como o sangramento gastrointestinal, o uso abusivo de sedativos e outros fatores, para que seja possível mantê-lo o mais estável possível.

O tratamento da EH precisa ser eficaz e bem tolerado pelo paciente para que se obtenha o efeito desejado e se possa oferecer uma melhor qualidade de vida. Porém, mais estudos serão necessários para se determinar qual o melhor método terapêutico, qual proporcionará maiores benefícios e qual promoverá um melhor prognóstico aos pacientes cirróticos após o primeiro episódio de EH.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bass NM. *Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy*. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Feb; 25(1): 23-31.

Blei AT, Córdoba J. *Hepatic Encephalopathy*. Am J Gastroenterol. 2001 Jul; 96(7): 1968-76.

Córdoba J, Hellín-López J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, Esteban R, Guardia J. *Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study*. J Hepatol. 2004 April; 41: 38-43.

Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. *Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998*. Hepatology. 2002 Mar; 35(3): 716-21.

Grover VP, Dresner MA, Forton DM, Counsell S, Larkman DJ, Patel N, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. *Current and future applications of magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in hepatic encephalopathy*. World J Gastroenterol. 2006 May 21; 12(19): 2969-78.

Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, Schalm SW. *The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy*. Am J Gastroenterol. 2000 Aug; 95(8): 2029-2034.

Katayama K. *Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy*. Hepatol Res. 2004 Dec; 30S: 73-80.

Kircheis G, Haussinger D. *Management of hepatic encephalopathy*. J Gastroenterol Hepatol. 2002 Dec; 17(3): 260-7.

Loguercio C, Abbiati R, Rinaldi M, Romano A, Del Vecchio Blanco C, Coltorti M. *Long-term effects of Enterococcus faecium SF68 versus lactulose in the treatment of patients with cirrhosis and grade 1-2 hepatic encephalopathy.* J Hepatol. 1995 Jul; 23(1):39-46.

Mas A, Rodés J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V, Castells L, Rodríguez-Martínez D, Fernández-Rodríguez C, Coll I, Pardo A. *Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial.* J Hepatol. 2003 Jan; 38(1): 51-8.

Miquel J, Barcena R, Boixeda D, Fernández J, SanRoman AL, MartÑn-de-Argila C, Ramosa. *Role of Helicobacter pylori infection and its eradication in patients with subclinical hepatic encephalopathy.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Sep; 13(9): 1067-72.

Morgan MY, Amodio P. *Treatment for hepatic encephalopathy: tips from TIPS?* J Hepatol. 2005 May; 42(5): 626-8.

Mullen K. *Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy.* Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2006 Nov; 25(1): 11-16.

O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. *Indications for liver transplantation.* Gastroenterology. 2008 May; 134(6): 1764-76.

Podolsky K, Chung T. *Cirrose e suas complicações.* Harrison Medicina Interna-15^a edição. 2001; 299(11): 1859-1872.

Poordad F. *The burden of hepatic encephalopathy.* Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2006 Nov; 25(1): 3-9.

Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, Bezzi M, Attili AF, Merli M. *Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study.* J Hepatol. 2005 May; 42(5): 674-9.

Riordan M, Williams R. *Treatment of Hepatic Encephalopathy.* The New England Journal of Medicine. 2005 May; 337(7): 473-78.

Saito T, Shinzawa H, Watanabe H, Togashi H, Kawata. *Home lactulose enema: prevention of hepatic encephalopathy at home.* J Gastroenterol. 2002 Jan; 37(1): 68-9.

Williams R. *Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy.* Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2006 Nov; 25(1): 17-22.

Wright G, Jalan R. *Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis.* Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007; 21(1): 95-110.

Yang CS, Cao SY, He XJ, Wang YX, Zhang YL. *Study of correlation between helicobacter pylori infection and hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients.* Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2007 Jul; 19(7): 422-4.

Zullo A, Hassan C, Morini S. *Hepatic encephalopathy and Helicobacter pylori: a critical reappraisal.* J Clin Gastroenterol. 2003 Aug; 37 (2): 164-8