

FISIOPATOLOGIA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Isabelle Oliveira Santos¹, e-mail: bellebelissa@gmail.com;
Allef Roberto Gomes Bezerra¹, e-mail: allefroberto@gmail.com;
Jose Wilton da Silva¹, e-mail: medwilton@gmail.com;
Carine Vilarins de Souza, e-mail: carinevilarins7@gmail.com;
Carla Mariana Xavier Ferreira, e-mail: cmxf95@gmail.com;
Ana Miele Pereira Melo, email: ana-miele@hotmail.com.

Centro Universitário Tiradentes¹/Fisioterapia/Alagoas, AL.

4.01.05.00-8 Anatomia Patológica e Patologia Clínica 5.01.02.01-0 Fitopatologia 4.01.01.07-0 Neurologia
RESUMO:

Introdução. A encefalopatia hepática é definida como uma doença difusa cerebral com alterações de sua estrutura e função cuja etiologia é de natureza metabólico-sistêmica, que culmina com disfunção funcional do SNC potencialmente reversível. Apesar de sua forte relação com a doença hepática, sua gênese ainda não foi totalmente elucidada. Reconhecida, nos últimos anos, como uma complicação grave e frequente das cirroses, tem como causa a incapacidade de metabolização e detoxicação de certos metabólitos por parte do fígado que acabam atingindo e lesando o parênquima cerebral. **Objetivo.** Determinar a Fisiopatologia da Encefalopatia Hepática **Metodologia.** Para sua elaboração foram seguidas etapas: identificação do tema, elaboração dos critérios de inclusão e exclusão de artigos, avaliação e análise dos artigos selecionados na pesquisa. Nas bases de dados: PUBMED e SCIELO. Publicados entre o período de 2013 a 2017. **Resultados.** A amônia é gerada e eliminada em diversos órgãos e sistemas pelo metabolismo interórgão a exemplo do que ocorre no fígado, nos rins e na musculatura. É um composto nitrogenado hidrofóbico facilmente dissolvido e transportado pelo plasma, resultado do catabolismo proteico, além da absorção intestinal. A amônia sofre metabolização através do chamado ciclo da ureia, que ocorre exclusivamente nos hepatócitos. O metabolismo da amônia é influenciado principalmente por duas enzimas. A glutamino-sintetase (GS) que converte a amônia e glutamato em glutamina com o gasto de uma molécula de ATP e a glutaminase ativada pelo fosfato (PAG) responsável pela reação inversa transformando a glutamina em glutamato e amônia. A nível celular, o metabolismo da amônia processa-se em hepatócitos periportais ricos em PAG, que agem na produção de glutamato mitocondrial, o qual provoca a síntese de enzimas constituintes do arsenal responsável pela regulação do ciclo da ureia. A amônia que se esquia da detoxicação em hepatócitos periportais pode ser metabolizada em hepatócitos perivenosos, que contém tanto PAG como GS, capazes, portanto, de converter a amônia em glutamina, desempenhando, assim, a regulação dos níveis de amônia circulante. A lesão hepatocelular em fase tardia provoca a diminuição da atividade metabólica em hepatócitos periportais e perivenosos, resultando em menor capacidade de detoxicação da amônia. O dano hepatocelular ou o *shunt* portossistêmico levam à hiperamonemia, principal fator implicado na gênese da encefalopatia hepática. A hiperamonemia leva a NH_3^+ a ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE), com aumento de sua concentração no SNC. **Conclusão.** A gênese da encefalopatia hepática, embora bem relacionada à disfunção metabólica a nível hepatocelular, ainda não foi totalmente esclarecida. Dentre os fatores já consolidados, a amônia se sobressai devido aos seus

efeitos neurotóxicos, principalmente a nível astrocitário. Porém, seu alto nível sérico não explica todas as situações de encefalopatia hepática, portanto, há novos fatores sendo investigados.

Palavras-chave: Hepatologia, Neurologia, Ciclo da Ureia.

ABSTRACT:

Introduction. Hepatic encephalopathy is defined as a diffuse cerebral disease with its structure and function, the etiology of which is metabolic-systemic, culminating with potentially reversible functional CNS dysfunction. Despite its own association with liver disease, its genesis has not yet been fully elucidated. Recognized in recent years as a serious and frequent complication of cirrhosis, it is caused by an inability to metabolize and detoxify certain metabolites by the liver that end up active and damaging the cerebral parenchyma. **Objective.** To determine the pathophysiology of hepatic. **Methodology.** For its elaboration were followed steps: identification of the theme, elaboration of the criteria of inclusion and exclusion of articles, evaluation and analysis of the articles selected in the research. In the databases: PUBMED and SCIELO. Published between the period 2013 to 2017. **Results.** Ammonia is generated and eliminated in various organs and systems by the interorganic metabolism as in what occurs in the liver, kidneys and musculature. It is a hydrophobic nitrogen compound easily dissolved and transported by plasma, resulting from protein catabolism, in addition to intestinal absorption. Ammonia undergoes metabolism through the so-called urea cycle, which occurs exclusively in hepatocytes. The metabolism of ammonia is influenced mainly by two enzymes. Glutamine synthetase (GS) converts ammonia and glutamate to glutamine with the expenditure of one ATP molecule and phosphate-activated glutaminase (PAG) responsible for the reverse reaction, transforming glutamine into glutamate and ammonia. At the cellular level, the metabolism of ammonia is processed in periportal hepatocytes rich in PAG, which act in the production of mitochondrial glutamate, which causes the synthesis of the constituent enzymes of the arsenal responsible for regulating the urea cycle. Ammonia that bypasses detoxification in periportal hepatocytes can be metabolized in periventricular hepatocytes, which contains both PAG and GS, thus able to convert ammonia to glutamine, thereby regulating circulating ammonia levels. Late stage hepatocellular injury causes decreased metabolic activity in periportal and periventricular hepatocytes, resulting in reduced ammonia detoxification capacity. Hepatocellular damage or portosystemic shunt leads to hyperammonemia, the main factor involved in the genesis of hepatic encephalopathy. Hyperammonemia leads to NH_3 + overcoming the blood-brain barrier (BBB), with an increase in its concentration in the CNS. **Conclusion.** The genesis of hepatic encephalopathy, although well related to metabolic dysfunction at the hepatocellular level, has not yet been fully elucidated. Among the already consolidated factors, ammonia stands out due to its neurotoxic effects, mainly at the astrocyte level. However, its high serum level does not explain all situations of hepatic encephalopathy, therefore, there are new factors being investigated.

Key words: Hepatology, Neurology, Urea Cycle.

Referências/references:

SILVA, T. E.; SCHIAVON, L.L. PROTOCOLO ENCEFALOPATIA HEPATICA HU-UFSC

DAMIANI, D et al. **Encefalopatias: etiologia, fisiopatologia e manuseio clínico de algumas das principais formas de apresentação da doença.** Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2013 jan-mar;11(1):67-74

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **Encefalopatia Hepática: Relatório da 1ª Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia.** Gastroenterologia Endoscopia Digestiva. Volume 30 – Separata – Out/Dez, 2011