



## TRATAMENTO E FATORES PREDITIVOS DE PROGNÓSTICO DO PACIENTE COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA (HE)

### ARTIGO DE REVISÃO

OLIVEIRA, Igor de Sousa <sup>1</sup>

ALBUQUERQUE, Bárbara Prado de <sup>2</sup>

LIMA, Hugo Tomé de Souza <sup>3</sup>

BRANDÃO, Lara Bianca Soares <sup>4</sup>

IMAI, Lia Maki Hatisuka <sup>5</sup>

LIMA, Mara Georgia de Sousa <sup>6</sup>

ELIAS, Mariana Presot <sup>7</sup>

---

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Formação dos Professores, Cajazeiras – Paraíba.

<sup>2</sup> Discente do curso de Medicina do Centro Universitário INTA, campus Sobral, Sobral – CE.

<sup>3</sup> Discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, campus Juiz de Fora, Belo Horizonte – MG.

<sup>4</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Formação dos Professores, Cajazeiras – PB.

<sup>5</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, campus Presidente Prudente, São Paulo – SP.

<sup>6</sup> Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Unifacid, campus Horto I, Teresina – PI.

<sup>7</sup> Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte, campus Belo Horizonte, Belo Horizonte - MG.



TEODORO, Samanta Pereira <sup>8</sup>

PATRÍCIO, Weverton Flôr <sup>9</sup>

VASCONCELOS, Gilberto Loiola de <sup>10</sup>

OLIVEIRA, Igor de Sousa. Et al. **Tratamento e fatores preditivos de prognóstico do paciente com Encefalopatia Hepática (HE)**. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 05, Ed. 12, Vol. 05, pp. 95-126. Dezembro de 2020.

ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/preditivos-de-prognostico>

## RESUMO

Objetivos: Compreender e correlacionar os tratamentos comuns e alternativos da Encefalopatia Hepática, bem como os fatores preditivos de prognóstico do paciente com tal complicação patológica. Metodologia: Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa de caráter retrospectivo com abordagem quanti-qualitativa, elucidando a descrição e a aplicação de estudos. Tal estudo ocorreu nos meses de outubro e novembro de 2020 por meio da base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e seus sites aliados. Para isso, associaram-se os operadores booleanos com os descritores selecionados e pertinentes no corpo de trabalho, por meio da base Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo eles: “encefalopatia hepática”, “terapêutica” e “prognóstico”. Incluíram-se artigos disponíveis na íntegra, com recorte temporal dos últimos cinco anos e nos idiomas português, inglês e espanhol. Selecionaram-se vinte artigos para análise de dados concomitantes com os objetivos da pesquisa. Principais resultados: Constatou-se com o devido estudo que

<sup>8</sup> Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Unifaminas, campus Muriaé, Muriaé – MG.

<sup>9</sup> Discente do curso de Medicina da Faculdade Santa Maria, Cajazeiras – PB.

<sup>10</sup> Orientador. Médico residente em Clínica Médica pela Universidade Federal do Ceará na Santa Casa de Misericórdia de Sobral.



a Encefalopatia Hepática ainda está relacionada a tratamentos comuns e efetivos, destacando-se dissacarídeos não absorvíveis e antibióticos, a exemplo da lactulose e o lactitol associado com a rifaximina e o metronidazol. Por outro lado, como alternativa às adversidades do uso do tratamento convencional, destaca-se a L-ornitina L-aspartato (LOLA), L-carnitina associado à lactulose, probióticos, diálise extracorpórea de albumina, infusão de albumina e transplante da microbiota fecal. Além do desenvolvimento de tratamentos alternativos, o manejo do paciente com Encefalopatia Hepática também está relacionado a fatores preditivos de prognóstico que condicionam uma interpretação massiva do estado geral do paciente, levando em consideração, principalmente, a formalização de escalas e scores que interpretem exemplares, tais como: eletrólitos, grau de HE, função renal e os níveis de amônia. Conclusão: Logo, notou-se com tais questões que os avanços e reconhecimentos dos tratamentos e dos fatores preditivos de prognóstico do indivíduo acometido pela Encefalopatia Hepática devem ser constantes em prol de interpretar fatores concludentes correlacionados com a relação binomial "organismo-microorganismo" com o fito de proporcionar dados interpretativos de um melhor prognóstico do paciente acometido por essa complicaçāo.

**Palavras-chave:** Encefalopatia Hepática, tratamentos comuns e alternativos, fatores preditivos de prognóstico.

## INTRODUÇÃO

A encefalopatia hepática (HE) engloba um abrangente quadro de alterações neurológicas e neuropsiquiátricas decorrentes de insuficiência hepática aguda ou crônica. Frequentemente, a HE está associada a complicações graves da fase descompensada da cirrose hepática (CH), que por ter em seu curso natural a precipitação de áreas fibróticas de caráter progressivo e lesões nodulares, promovem disfunção hepática. Com isso, há uma incapacidade hepática em metabolizar substâncias, as quais são potencialmente irritativas ao parênquima cerebral, podendo gerar uma EH mínima, em que não há anormalidades neurológicas, apenas em testes neuropsicológicos ou mesmo uma EH evidente, quando já apresenta manifestações neurais e alterações do estado mental.



Segundo o Ministério da Saúde do Brasil (2018), na análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, de 2017, as cirroses e hepatopatias foram a segunda causa de morte em homens de 40 a 59 anos, tendo em mente que o caráter sintomático e, portanto, o diagnóstico tende a ser estabelecidos em fases mais avançadas da doença.

A EH, descrita em até 50% dos pacientes com CH, está associada a uma mortalidade de até 50% em um ano (SILVEIRA; ISER; BIANCHINI, 2016). A EH evidente apresenta uma série de graves manifestações neuropsiquiátricas, a exemplo de asterixis, dispraxia e até progressão para estupor e coma. A EH mínima prejudica funções cognitivas e a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes cirróticos e é considerada um fator preditivo importante para o desenvolvimento de EH evidente (LUO; GUO; CAO, 2015).

Diante disso, evidencia-se que se trata de uma doença grave, com um desenvolvimento desfavorável ao paciente, em que são necessários mais estudos sobre o assunto para que haja melhor conhecimento dos tratamentos, seja comum ou alternativo, bem como dos fatores prognósticos, visto que além da conduta terapêutica adequada, é necessário acompanhar rotineiramente a efetivação do quadro clínico do paciente e, consequentemente, saber qual o provável resultado desse tratamento. Desse modo, surge o seguinte questionamento: “Quais as repercussões dos tratamentos usados na atualidade, seja comum ou alternativo, e dos fatores preditivos de prognóstico quando correlacionados ao desfecho do paciente acometido com a encefalopatia hepática?”.

Por conseguinte, sem tratamento adequado para essas repercussões clínicas e sem fator de prognóstico de melhoria, esse paciente terá acometimento cerebral considerável, pois, a hiperamonemia, tida como uma das patogenias de HE, permite que os astrócitos aumentem a síntese de glutamina, causando, com isso, edema, degeneração celular e tecidual que culminará em disfunção neurocognitiva aguda. Ademais, o excesso de amônia na corrente sanguínea gera um desequilíbrio entre os neurotransmissores excitatórios e inibitórios, prejudicando a autorregulação do fluxo sanguíneo intracraniano e produzindo sintomas clínicos (XU; *et al.*, 2019). Nesse



sentido, o paciente com HE evidente cursará com alterações no estado mental, podendo ter desde desorientação até coma, como também, alterações na personalidade, mudanças na consciência, confusão mental, e cognição e memória prejudicada (FLAMM, 2018).

Dessa forma, essa pesquisa objetiva discutir as terapêuticas utilizadas atualmente no tratamento de HE, como também, abordar as repercussões dos valores preditivos de prognóstico nesses pacientes. Tal questionamento evidenciou-se devido ao assunto ser pouco explorado na comunidade acadêmica e profissional, carecendo de mais informações, visto que ainda há muitos efeitos colaterais nos tratamentos comuns e é uma condição sempre associada a um fator de piora.

## METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa com abordagem qualitativa e objetivo descritivo, incluindo, para isso, estudos nacionais e internacionais. Além disso, quanto à natureza do estudo, caracteriza-se como aplicada, uma vez que o estudo busca gerar conhecimento para a aplicação prática, correlacionando as principais condutas terapêuticas e possíveis prognósticos contidos na bibliografia escolhida com o fito de traçar o perfil de conduta a ser utilizado.

Nessa perspectiva, visando à elaboração do estudo, utilizaram-se duas bases de dados, sendo essas: a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e o PubMed. Ademais, a fim de localizar os descritores adequados ao objetivo deste estudo, utilizou-se a base Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), formalizando a escolha dos seguintes descritores disponíveis e pertinentes: “encefalopatia hepática”, “terapêutica” e “prognóstico”. Por fim, para formalização da fórmula de busca e, consequentemente, obter estudos que contribuíssem para a pesquisa de maneira mais assertiva, foi necessário a utilização de operadores booleanos, tais como: “parênteses”, “AND” e “OR”.

Desse modo, os artigos foram filtrados, sequencialmente, incluindo os que estavam disponíveis na íntegra e indexados, com recorte temporal de cinco anos e nos idiomas



pré-determinados (espanhol, inglês e português). Logo, com o uso da metodologia supracitada, foram encontrados 84 artigos disponíveis na BVS e 138 artigos disponíveis no PubMed.

Os critérios de elegibilidade utilizados foram: artigos que elucidassem pacientes, crianças ou adultos, independentemente de sua etnia ou sexo; artigos que apresentassem encefalopatia hepática em condição de tratamento, abordando as principais condutas terapêuticas e preditivas de prognóstico da doença. Por outro lado, foram excluídos artigos que abordassem somente a cirrose, bem como artigos de opinião, estudos duplicados e artigos que não estavam disponíveis na íntegra.

Para a seleção dos artigos, dois pesquisadores, ISO e MPE, avaliaram todos os títulos e resumos dos artigos encontrados nas bases de dados e selecionaram os estudos de acordo com os critérios de elegibilidade previamente citados, correlacionando também com o objetivo geral do estudo. Portanto, foram selecionados 9 artigos na BVS e 11 no PubMed.

Para este estudo, não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, visto que não se trata de pesquisa prática, mas de revisão bibliográfica. No entanto, ao elaborar este trabalho, buscou-se respeitar as recomendações éticas. Para isso, todos os autores consultados foram citados e referenciados a fim de respeitar os direitos autorais.

No que tange à análise de dados, visando elucidar os resultados obtidos, elaborou-se um quadro, organizado em ordem alfabética do título do artigo, com aspectos técnicos das bibliografias, sendo esses: título, autoria e principais resultados encontrados.

## RESULTADOS

De acordo com a execução da metodologia subjacente, a apresentação para análise de dados está elucidada no quadro a seguir.



Tabela 1.

	Título e autoria	Principais resultados
I	A retrospective study of drug utilization and hospital readmissions among Medicare patients with hepatic encephalopathy;  VADHARIYA <i>et al.</i>	O estudo considerou 384 admissões de HE entre 2011 e 2018, sendo considerado apenas 184 que tiveram atendimento ambulatorial ou uso de medicação associado à adesão de 30 dias ao plano de saúde. Ao analisar o uso de medicação, apenas 117 pacientes foram considerados para tal estudo, sendo a maioria do sexo masculino (54,71%) com idade média de 68,66 anos. Pacientes usando uma combinação de lactulose com rifaximina ou neomicina teve um PDC (proporção de dias cobertos) médio mais alto 0,82, seguido por aqueles que receberam rifaximina, e com o PDC médio mais baixo observado em pacientes usando lactulose. Os medicamentos não foram recarregados por 67 (36,4%) pacientes. Entre os pacientes que tomam qualquer medicamento, a taxa de adesão média de 90 dias (10,1%) foi baixa com variações entre medicamentos usados pelos pacientes, enquanto que a de 6 meses foi de 48 a 77% variando de acordo com a medicação. Um estudo avaliando fatores precipitantes para HE encontrou a não adesão a lactulose como o fator mais frequentemente relatado por 51% para 53% dos pacientes. A adesão a medicamentos também evita a ocorrência de outros fatores precipitantes, como



		constipação e infecção, para a qual os medicamentos são prescritos. O uso de lactulose pode ser complexo, pois os pacientes precisam autotitular e o uso excessivo pode causar diarreia, causando desidratação, que pode precipitar HE, bem como ser uma razão para não adesão.
II	Albumin infusion may decrease the incidence and severity of overt hepatic encephalopathy in liver cirrhosis;  <i>BAI et al.</i>	O estudo continha 2868 pessoas que participaram de dois estudos: estudo de prevenção e estudo de tratamento. Para o estudo de prevenção, 708 pacientes foram incluídos sendo 354 da infusão de albumina e 354 do controle, sendo o sexo predominante o masculino (62,10%) e a idade média de 56,80 anos. A dosagem média total de albumina foi de 30g (intervalo: 5–210g) no grupo de infusão de albumina. A incidência de HE evidente e a mortalidade intra-hospitalar foram de 8,50% (60/708) e 3,50% (25/708). O grupo de infusão de albumina teve significativamente maior quantidade de glóbulos vermelhos e hemoglobina e menor glóbulo branco do que o controle grupo. O grupo de infusão de albumina teve uma proporção significativamente maior de abdominais paracentese do que o grupo de controle (12,70% versus 7,90%). O grupo de infusão de albumina teve incidência significativamente menor de HE evidente (4,20% versus 12,70%) e mortalidade intra-



	<p>hospitalar (1,70% versus 5,40%) do que o grupo de controle. No estudo de tratamento, 182 pacientes foram escolhidos (91- grupo de infusão de albumina, 91- grupo de controle), sendo a idade média de 57,04 e masculino (67,60%) o sexo predominante. A dosagem média de albumina foi de 40g no grupo de infusão de albumina. A taxa de HE melhora e a mortalidade intra-hospitalar foi de 76,40% (139/182) e 13,70% (25/182), respectivamente. Nenhuma diferença significativa nas características da linha de base e intervenções foram observadas entre albumina grupos de infusão e controle. O grupo de infusão de albumina teve uma taxa significativamente mais alta de melhoria evidente de HE (84,60% versus 68,10%) e uma significativamente mortalidade hospitalar mais baixa (7,70% versus 19,80%) do que o grupo controle. A infusão de albumina foi associada à redução da incidência e melhoria de HE evidente. Com base nos resultados de nosso meta-análise, o número necessário para tratar foi 14 e 5 para prevenção o desenvolvimento de HE evidente e a melhoria da gravidade de HE evidente, respectivamente. Em segundo lugar, infusão de albumina pode estar associado à redução da mortalidade intra-hospitalar em pacientes cirróticos com ou sem EH evidente.</p>
--	---



III	CLIF-SOFA score and SIRS are independent prognostic factors in patients with hepatic encephalopathy due to alcoholic liver cirrhosis;  JEONG <i>et al.</i>	Após os critérios de exclusão, 105 pacientes foram escolhidos para esse estudo, sendo predominantemente do sexo masculino (91,4%) e de idade média de 57,8 anos. Quarenta e sete pacientes tiveram alto grau ELE. A síndrome hepatorrenal foi encontrada em 6 pacientes, espontânea peritonite bacteriana em 4 e sangramento por varizes em 11. As culturas foram realizadas em 58 pacientes, dos quais 16 apresentaram resultados positivos. Os escores médios de MELD e CTP foram 13,1 e 10,8, respectivamente. O escore CLIF – SOFA médio foi de 7,7. Todos os pacientes foram tratados com lactulose; enemas foram realizados na maioria dos pacientes. As variedades clínicas e laboratoriais foram comparadas e a síndrome hepatorrenal, WBC, INR, nível de bilirrubina total, pontuação MELD, pontuação CLIF-SOFA e SIRS foram considerados significativos. A taxa de mortalidade em 30 dias de pacientes alcoólicos com LC com HE foi de 6,7%, e a pontuação CLIF – SOFA e SIRS foram fatores significativos. Pacientes com CLIF – SOFA mais alto tiveram uma maior taxa de mortalidade em 30 dias. Estudos anteriores relataram que a pressão arterial sistólica, Pontuação MELD, WBC, eletrólitos, grau de HE, função renal e os níveis de amônia são fatores prognósticos significativos para EH.
-----	--	--



	<p>Um estudo para os pacientes com alcoólico LC também validou sistemas de pontuação e mostrou que CLIF-SOFA poderia prever a mortalidade em 4 semanas de forma mais precisa do que outros sistemas de pontuação. Nossa estudo também mostrou CLIF— SOFA foi um fator significativo para a mortalidade em 30 dias. Médico pode calcular facilmente a pontuação CLIF – SOFA e prever o prognóstico. SIRS é uma resposta inflamatória não controlada. Um SIRS e a presença de infecção são critérios usados para definir sepse. Porque o fígado desempenha um papel importante na resposta à infecção, os pacientes com doença hepática são propensos a infecções. Rolando <i>et al.</i> relatou que SIRS estava associado com pior prognóstico na insuficiência hepática aguda. Estudos recentes também sugeriram que SIRS tem um valor prognóstico no fígado agudo falha. Doenças crônicas do fígado também estão associadas a SIRS. Michelena <i>et al.</i> relataram que SIRS está relacionado a mortalidade em 90 dias em pacientes com hepatite alcoólica. Estes estudos mostraram que SIRS está significativamente associado a um pior prognóstico, independentemente da presença de infecção. Estudos têm mostrado que inflamação estéril desempenha um papel na doença hepática</p>
--	--



		<p>alcoólica, doença hepática não alcoólica e lesão hepática induzida por drogas. Padrões moleculares associados a danos endógenos liberados de células danificadas desencadeiam uma resposta inflamatória, resultando em fibrose do fígado imunomediada. Este inflama estéril pode estar relacionada a SIRS.</p>
IV	Complications of Cirrhosis in Primary Care: Recognition and Management of Hepatic Encephalopathy;  FLAMM.	<p>A encefalopatia hepática é uma complicações comum da cirrose, sendo tratada com lactulose. No entanto, terapias adicionais, como o uso de rifaximina, devem ser consideradas para pacientes sem respostas ou intolerantes à lactulose. Ademais, pacientes com histórico de encefalopatia hepática devem receber terapia profilática com lactulose, em monoterapia ou em associação com rifaximina, para prevenir a reincidência do quadro.</p>
V	Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy;  CHU; WANG; WANG.	<p>A terapia combinada de rifaximina e lactulose tem efeitos benéficos na encefalopatia hepática quando comparada com o uso de lactulose em monoterapia.</p> <p>Tal associação apresenta uma melhora na eficácia clínica e uma diminuição da mortalidade de pacientes com encefalopatia hepática. No entanto, os efeitos nos diferentes tipos de encefalopatia hepática ainda são incertos.</p>



VI	<p>Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications;</p> <p>KOCKERLING <i>et al.</i></p>	<p>Apesar de a farmacoterapia desempenhar um papel importante no manejo de pacientes cirróticos, sua aplicação é complexa e controversa, necessitando de mais estudos. Para atingir sua máxima eficácia, tal terapêutica deve ser individualizada e seguir certos critérios, como estágio da cirrose, presença de complicações, tipo de droga usada e sua dosagem.</p> <p>Ademais, o tratamento medicamentoso é uma parte do manejo ambulatorial da cirrose e só se mostrará efetivo usado em conjunto com o tratamento da etiologia subjacente da doença hepática, suporte nutricional adequado e orientação do paciente.</p>
VII	<p>Development and Validation of a Prognostic Score to Predict Covert Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis;</p> <p>LABENZ <i>et al.</i></p>	<p>O autor desenvolveu um score que identifica pacientes com um quadro de encefalopatia hepática velada, bem como o correlaciona com a qualidade de vida e o risco do paciente desenvolver encefalopatia hepática franca. Tal score contempla as seguintes variáveis: ascite clinicamente detectável, história de encefalopatia hepática prévia, nível sérico de albumina, um questionário sobre doença hepática crônica e um teste simplificado de nomeação de animais. O score foi desenvolvido testando 142 pacientes e validado testando 96 pacientes (todos em ambos os grupos cirróticos), seguindo o protocolo TRIPOD. No processo, os</p>



		<p>pacientes eram submetidos a uma pontuação para detectar uma encefalopatia hepática mínima (encefalopatia hepática psicométrica) e depois realizavam um teste de nomeação de animais simplificado, além de responderem um questionário sobre doença hepática crônica.</p>
VIII	Embolization of ortosystemic Shunts for Treatment of Medically Refractory Hepatic Encephalopathy;  <i>LYNN et al.</i>	<p>O estudo escolheu 25 pacientes, dos quais 5 foram excluídos devido fatores técnicos, comorbidades ou gravidade da doença hepática. Dos 20 pacientes submetidos à embolização PSS, as etiologias mais comuns de cirrose era esteatohepatite não-alcoólica, álcool e vírus da hepatite C. A pontuação MELD pré-procedimento média foi 13,1. Antes da embolização, 14 (70%) pacientes apresentavam hipertensão portal pré-existente; 10 (50%) com evidência de gastropatia hipertensiva portal (GPH): 8 (40%) com varizes de esôfago e 2 (10%) com ascite. Dos 8 pacientes com varizes esofágicas, 4 tinham história de sangramento anterior. O tipo mais comum de shunt presente foi esplenorenal shunt (<math>n = 12</math>; 60%). Em relação à classificação do HE, 13 (65%) persistentes e 7 (35%) teve HE recorrente. No geral, 20 de 20 pacientes experimentaram melhora significativa nos sintomas de HE em 1 semana do procedimento. Destes, 3 (17%) tiveram melhora leve, 10 (55%) tiveram melhora</p>



	<p>moderada, e 5 (28%) viram melhora acentuada. No geral, 28% (5/18) destes os pacientes conseguiram parar de tomar medicamentos para EH; 28% (5/18) foram capazes de diminuir o número de medicamentos HE; e 44% (8/18) mantiveram o mesmo regime. Dos 20, 8 não puderam ser contatados a longo prazo. Entre os 12 com dados de acompanhamento de longo prazo disponíveis, 12 tinham alcançou melhora imediata após a embolização, e 92% (11/12) relataram uma resposta ao tratamento. Entre os 11 pacientes que alcançaram melhora sustentada, 1 (9%) foi classificado como marcado, 6 (55%) como moderado e 4 leve (36%). No geral, 8/12 (67%) pacientes conseguiram evitar hospitalizações relacionadas ao HE ao longo do período de acompanhamento de 12 meses. Dos 4 que foram hospitalizados, 2 pacientes tiveram 1 internação e as outras 2 tiveram 3 internações, com tempo médio de internação de 4 meses após a embolização. A taxa geral de complicações do procedimento foi de 10%. Deve-se notar também que 35% (7/20) dos pacientes desenvolveram evidências de agravamento da hipertensão portal em algum ponto dentro do período de 12 meses. Seis (86%) foram notados como tendo novos (n = 3) ou agravamento da ascite (n = 3), e 1 (14%) desenvolveu novas pequenas varizes</p>
--	---



		<p>não hemorrágicas vistas em endoscopia de vigilância. Um consórcio europeu relatou sua experiência com 37 pacientes e notou-se que o mais forte positivo valor preditivo para pacientes com recorrência foi uma pontuação MELD maior que 11. Lá foram 8 complicações do procedimento nesta série, que incluiu 1 infecção cutânea no local de acesso, 3 hematomas no local de punção, 1 nefropatia por contraste, 2 febres periprocedimento e 1 sangramento subcapsular com choque hemorrágico resultante que requer cirurgia.</p>
IX	Fecal Microbiota Transplant from a Rational Stool Donor Improves Hepatic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial;  BAJAJ <i>et al.</i>	O transplante de microbiota fecal de um doador selecionado reduziu as hospitalizações, melhorou cognição e disbiose na cirrose com encefalopatia hepática recorrente. Essa conclusão foi obtida após um <i>follow up</i> de cinco meses em que 8 (80%) dos pacientes que receberam uma terapia convencional, tiveram um total de 11 eventos adversos. Por outro lado, 2 (20%) das pessoas que realizaram transplante fecal, em conjunto com a mesma terapia convencional, tiveram eventos adversos. Além disso, 5 pacientes tratados convencionalmente desenvolveram encefalopatia hepática.
X	I-Carnitine for the Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy in Patients	A associação terapêutica de lactulose com suplementação de I-carnitina pode ser uma opção no manejo de pacientes com



	with Advanced Liver Cirrhosis;  <i>TAJIRI et al.</i>	encefalopatia hepática franca. Chegou-se a essa conclusão tratando-se dois grupos de cirróticos com encefalopatia hepática de maneiras distintas, além de medir e comparar os níveis sanguíneos de amônia e a graduação na escala de Glasgow, sendo um recebendo lactulose, antibióticos e BCAA (26 pacientes) e o outro grupo recebendo os mesmos agentes, porém adicionando-se L-carnitine intravenosa (19 pacientes). Em estágios iniciais da terapia, o grupo que recebeu L-carnitina apresentou menores scores no Glasgow e maiores níveis de deterioração hepática. No entanto, após o terceiro dia, o grupo da L-carnitina apresentou melhora significativa do Glasgow em comparação com o outro grupo. Os níveis de amônia sérica nos pacientes que receberam L-carnitina se estabilizaram com o passar do tempo. Contudo, a sobrevivência foi similar nos dois grupos.
XI	Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN Consensus;  <i>BAJAJ et al.</i>	Algumas modalidades terapêuticas recentemente propostas e estudadas, no contexto da encefalopatia hepática, têm se mostrado bastante benéficas no tratamento e prognóstico de tal complicaçāo. São elas: uso do polietileno glicol (PEG), uso de albumina (ambas opções indicadas em associação com lactulose), fenilacetato de ornitina, fenilbutirato de glicerol, transplante



		de microbiota fecal e, por fim, uma terapia nutricional individualizada.
XII	Inflammation: A novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in liver cirrhosis;  LUO; GUO; CAO.	Dissacarídeos não absorvíveis diminuem a produção e absorção de amônia, reduzem os níveis circulantes de amônia e as citocinas pró-inflamatórias e endotoxinas, por isso são considerados os atuais na terapia de base para EH. Estudos de perfis colaterais extensos e potencial de resistência bacteriana a antimicrobianos limitou a utilização da maioria dos antibióticos, com exceção da rifaximina. Estudos mostraram que a rifaximina regula a flora intestinal, a produção de endotoxina e citocinas pró-inflamatórias e também melhorara a cognição de pacientes cirróticos com EH, além disso, ensaios clínicos também mostraram que ela foi bem tolerada e teve menos efeitos adversos que os outros dissacarídeos não absorvíveis. A rifaximina reduziu o risco de hospitalização por EH, além de iniciar a remissão de EH. Os probióticos inibem a atividade das ueras bacterianas, modulam os valores do pH intestinal e reduzem a absorção da amônia. Probióticos foram relatados para inibir ativadores bacterianos de receptores de Tollike (TLRs), restaurar a atividade fagocítica dos neutrófilos em pacientes cirróticos, modulam desarranjos na microbiota intestinal por meio da inibição do



		<p>crescimento excessivo de bactérias patogênicas e previnem a translocação bacteriana, portanto, pode reduzir significativamente os níveis séricos de endotoxina, e dessa forma, inibir a produção e atividade de citocinas pró-inflamatórias. Os probióticos não reduziram os níveis de complicações infeciosas e foram correlacionados com o risco aumentado de mortalidade em pacientes com pancreatite aguda, não se sabe se eles podem causar essas mesmas complicações em pacientes com EH. MARS demonstrou ser benéfico para encefalopatia hepática secundária à ACLF, porém, sua eficácia não estava relacionada com os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias. Dentre os pacientes com ACLF, o MARS conseguiu reduzir os níveis de citocinas no plasma, porém não no soro. Isso se deu pelo aumento de produção de citocinas pela ACLF. Apesar da melhora nas manifestações neurológicas nos pacientes com EH, não houve mudança significativa nas concentrações de TNFa, IL-6 e IL8 no soro após o tratamento com MARS.</p>
XIII	I-Ornithine I-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses;	O uso de I-Ornитина I-Aspartato no tratamento de pacientes com encefalopatia hepática se mostrou benéfico. Além disso, seu uso profilático deve ser considerado no contexto



	BUTTERWORTH; MCPHAIL.	de prevenção de uma recorrência dessa complicaçāo.
XIV	Recent advances in understanding and managing hepatic encephalopathy in chronic liver disease;  ANNAREIN; KEBERT <i>et al.</i>	Lactulose reduz os níveis de amônia circulante por meio da modulação da flora intestinal e, portanto, redução nas bactérias produtoras de urease e reduz a difusão de amônia e compostos nitrogenados, na corrente sanguínea, devido a seu efeito laxante. A lactulose é importante na primeira linha tratamento e na profilaxia secundária de HE. Uma meta-análise confirmou seu efeito benéfico na EH, desenvolvimento de complicações relacionadas ao fígado e mortalidade. A rifaximina tem como modo de ação a modulação da microbiota do intestino, redução da amônia, endotoxinas e citocinas pró inflamatórias. Adição de rifaximina ao lactulose é recomendada em pacientes com EH evidente recorrente em CLD apesar da profilaxia com lactulose. O uso de antibióticos em longo prazo está associado ao risco aumentado de infecção. O transplante de microbiota fecal é uma terapia nova. Em estudos, foi comprovado que o transplante de microbiota pode reduzir os níveis de amônia. Ensaios clínicos trouxeram resultados promissores no âmbito de segurança/tolerabilidade e eficácia (hospitalização, cognição, disbiose) de FMT. No entanto, um recente relato de caso descreve dois pacientes incluídos em dois



	<p>ensaios clínicos (um deles tinha CLD avançado e refratária HE) que desenvolveu beta-lactamase de espectro estendido Bacteremia por <i>Escherichia coli</i> produtora de (ESBL) após terem recebido cápsulas orais de FMT derivadas das mesmas fezes do doador L-ornitina L-aspartato (LOLA) podem promover a desintoxicação da amônia agindo como um substrato para o ciclo da ureia e ativando GS. Foi relatada administração intravenosa para reduzir a amônia e melhorar o estado mental em HE evidente. No entanto, a qualidade de evidências sobre o uso de LOLA em HE é pobre e são necessários mais estudos. Um risco potencial de LOLA é o chamado “rebote” da produção de amônia. Os sequestradores de nitrogênio que foram investigados em HE incluem benzoato de sódio, fenilbutirato de glicerol e fenil-butirato. Esses agentes diminuem a amônia, ativando conjugação de reações, promovendo assim a eliminação de resíduos de nitrogênio como conjugados de aminoácidos em vez de uréia. Vários ensaios foram feitos mostrando um efeito benéfico desses necrófagos nos níveis de saúde e o risco de desenvolvimento de HE. No entanto, os estudos quanto a isso também são poucos e a qualidade das evidências é pobre. Ainda são necessários mais estudos, porém, a suplementação de</p>
--	--



		<p>BCAA parece ser útil na prevenção da deterioração da insuficiência hepática e no estado nutricional do paciente cirrótico. O benefício potencial da suplementação de zinco foi estudado em vários ensaios clínicos mostrando os efeitos na HE. Há evidências de que uma combinação de zinco com lactulose ao longo de 3-6 meses pode melhorar o resultado de testes psicométricos em pacientes com HE oculto quando comparado com o uso da lactulose sozinha. O efeito benéfico do anti-inflamatório em HE como ibuprofeno (NSAID) e indometacina (um potente inibidor da ciclooxygenase-2) foram demonstrados em modelos pré-clínicos de HE. No entanto, precisa ser considerado que estes anti-inflamatórios não esteróides não são indicados no contexto do CLD devido seus efeitos deletérios na função renal e risco de sangramentos gastrointestinais. Sildenafil é um inibidor da fosfodiesterase que inibe a degradação de cGMP e, assim, melhora a função da via glutamato-NO-cGMP. Sildenafil foi mostrado para melhorar as habilidades de aprendizagem. Adicionalmente, foi relatado para reduzir a neuroinflamação.</p>
XV	Predicting Hepatic Encephalopathy-Related	Os autores, por meio do score MoCA-CFS, conseguiram prever, além da possibilidade de hospitalização por encefalopatia hepática, os impactos que tal complicação tem na



	Hospitalizations Using a Composite Assessment of Cognitive Impairment and Frailty in 355 Patients With Cirrhosis;  <i>NEY et al.</i>	qualidade de vida dos indivíduos. Tal pontuação pode ser usada como suporte para uma abordagem terapêutica multidisciplinar, visando identificar e tratar de maneira mais eficiente as diversas deficiências e fragilidades, tanto físicas quanto mentais, que são comuns de se apresentar em pacientes vítimas de encefalopatia hepática.
XVI	Recent developments in the diagnosis and treatment of covert/minimal hepatic Encephalopathy;  DE RUI; MONTAGNESE; AMODIO.	Os dados sobre o tratamento de HE mínimo sugerem que as drogas redutoras de amônia, ou suas combinações, e BCAA orais são eficazes em pacientes com MHE, e, como consequência, em. Duas meta-analises estão disponíveis e provam a eficácia da lactulose (nos resultados psicométricos). Uma análise de custo-efetividade sugere que a lactulose também é custo-efetiva. Visão de cinco anos: A determinação do limiar de risco com base na combinação de comportamentos / neurofisiológicos e biomarcadores bioquímicos permitirão a caracterização de pacientes nos quais o tratamento é útil e de baixo custo. A otimização de marcadores já existentes ou novos marcadores é uma clara requisito para a detecção de CHE. Razoavelmente, a resposta a um curso de curto prazo de tratamento de redução máxima de amônia dará utilidade diagnóstica e prognóstica viciante. Melhores estratégias



		de tratamento serão desenvolvidas, possivelmente com base em <i>i</i> ) um conhecimento mais completo de alterações da microbiota intestinal humana e <i>ii</i> ) a neurobiologia da encefalopatia.
XVII	Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity  KAJI <i>et al.</i>	Estudo com 20 pacientes, sendo predominantemente do sexo masculino (60%) e intervalo de idade de 46 a 81 anos. O tratamento com rifaximina por 4 semanas melhorou a hiperamonemia e tempo necessário para NCT em pacientes que tinha níveis mais elevados no início do estudo. A atividade da endotoxina era reduzida em correlação direta com a diminuição da amônia sérica níveis. Não estatisticamente significativo diferenças foram observadas no estimador de diversidade (Índice de diversidade de Shannon) e os principais componentes de o microbioma intestinal entre a linha de base e após grupos de tratamento, mas a relativa abundância do gênero <i>Veillonella</i> e <i>Streptococcus</i> foram abaixados. Administração de rifaximina não teve nenhum efeito adverso, incluindo hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, em qualquer paciente durante o período da pesquisa. Além disso, nenhuma mudança significativa foi observada na pontuação MELD, albumina sérica, bilirrubina total, tempo de protrombina, proteína criativa (CRP), glóbulos brancos (WBC), proporção



de plaquetas e aminoácidos de cadeia ramificada e tirosina (BTR) após 4 semanas de tratamento com rifaximina. Consistente com esta evidência, os presentes resultados indicam que 4 semanas de administração de rifaximina significativamente reduzida os níveis séricos de amônia e encurtou o tempo necessário para NCT em pacientes cirróticos que relataram níveis mais elevados na linha de base. Ensaios clínicos recentes sugerem que esses efeitos benéficos da rifaximina na HE são fortemente associados à melhora da endotoxemia .Estudos básicos *in vivo* revelaram a percepção mecanicista para a capacidade da rifaximina de reduzir os níveis da endotoxina plasmática. Kang *et al.* relataram que a rifaximina melhorou a endotoxemia induzida por humanização com fezes de pacientes com HE mínimo em camundongos livres de germe. Zhu *et al.* demonstraram que a rifaximina atenua fibrose hepática e hipertensão portal por inibições lipopolissacáridos (LPS)/receptor tipo toll (TLR) 4 via em fibrótico induzido por ductligação biliar. A rifaximina melhorou significativamente a cognição e reduziu atividade de endotoxina sem afetar significativamente a composição do microbioma intestinal em pacientes com cirrose descompensada.



XVIII	RiMINI – the influence of rifaximin on minimal hepatic encephalopathy (MHE) and on the intestinal microbiome in patients with liver cirrhosis: study protocol for a randomized controlled trial;  <i>SCHULZ et al.</i>	A terapia contínua com rifaximina em combinação com lactulose reduz significativamente o risco de HE evidente, recorrência de HE e relacionada à HE hospitalizações em ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. A rifaximina é aprovada para a terapia de HE evidente na Alemanha. O tratamento com lactulose demonstrou melhorar as funções cognitivas em pacientes com Cirrose hepática. O tratamento com rifaximina para pacientes com EH evidente tem sido demonstrado ser eficaz na melhoria da capacidade cognitiva função e na prevenção da recorrência de manifestações da HE. Em pacientes com MHE rifaximina significativamente melhora a função cognitiva e a QVRS. Contudo, mais de 90% dos pacientes com HE tratados em perspectivas de estudos receberam uma terapia combinada de rifaximina e lactulose. Apenas um único estudo prospectivo com um limitado número de assuntos abordou o efeito da rifaximina sobre MHE.
XIX	Serial assessment of hepatic encephalopathy in patients hospitalised for acute decompensation of cirrhosis;  <i>MAGGI et al.</i>	A encefalopatia hepática, presente em 53% dos pacientes no momento da admissão hospitalar, pode e deve ser usada com preditor de um prognóstico reservado em pacientes cirróticos, já que se prosseguir representa um grande perigo a vida do paciente em um curto espaço de tempo. Tal



		<p>progressão foi avaliada usando o score MELD: pacientes com pontuações baixas e certa melhora da encefalopatia hepática mostraram uma sobrevida de 91% em 90 dias, enquanto em pacientes com pontuações mais baixas e progressão da encefalopatia hepática sobrevida em 90 dias foi de 71 %. Do mesmo modo, pacientes que apresentaram uma alta pontuação no MELD e que tiveram uma melhora na encefalopatia hepática apresentaram maior sobrevida do que os pacientes que tiveram a progressão dessa complicaçāo (48% contra 31%).</p>
XX	<p>SIRS at Admission Is a Predictor of AKI Development and Mortality in Hospitalized Patients with Severe Alcoholic Hepatitis; <i>MAIWALL et al.</i></p>	<p>Dos 365 pacientes de HAS estudados, a maioria dos pacientes eram homens (97,5%) com idade média de 45,5 anos. SIRS, no início do estudo, estava presente em 236 (64,6%). O escore MELD médio foi 21 e 128 morreram em seguimento de 47 dias. Pontuação MELD, em progressão hospitalar de AKI e SIRS foram preditores significativos de mortalidade em 90 dias, enquanto a pontuação MELD alta e infecções bacterianas foram preditores independentes de mortalidade no segundo modelo multivariado. O SIRS está presente em dois terços dos pacientes com HSA. Isso não está associado com infecções bacterianas em uma proporção significativa. Além disso, SIRS na admissão prevê tanto o desenvolvimento como a progressão de AKI</p>



	<p>e influencia a mortalidade em 90 dias. Isso é importante na gestão de SAH no ponto de vista prognóstico e terapêutico. Esses dados são importantes implicações terapêuticas e prognósticas na gestão de SAH. Disfunção renal e SIRS: A associação de SIRS no desenvolvimento de disfunção renal é importante, pois as terapias direcionadas à inflamação podem prevenir e melhorar a disfunção renal em pacientes com SAH. Isso porque os pacientes com inflamação ou infecção AKI tem maior prevalência de lesão tubular e apoptose em associação com disfunção microvascular. Um aumento da expressão e excreção urinária do receptor Toll-like 4(TLR4) também foram relatados nesses pacientes a regulação positiva de TLR4 foi considerada possivelmente secundária à exposição contínua a bactérias intestinais, o que torna os rins mais suscetíveis à inflamação. Portanto, modulação da microbiota intestinal por probióticos, descontaminação intestinal por norfloxacina e antibióticos profiláticos podem ser úteis em prevenir lesões renais nesses pacientes.</p>
--	---

Fonte: Próprio autor, 2020.

Nessa perspectiva, constatou-se, por meio do ano de publicação, que a variação temporal das bibliografias escolhidas está presente no intervalo de 2015 a 2020. Diante disso, cabe salientar que a maioria dos artigos foram publicados no ano de



2019, referenciando 30% dos artigos totais incluídos na presente revisão bibliográfica. Ademais, ocorreu a presença de outros anos de publicações, como apresentado pelo ano de 2015, 2016, 2017, 2018 e 2020, correspondendo, respectivamente, 5%, 25%, 10%, 15% e 15% do total selecionado.

Além disso, é notório, também, que os artigos escolhidos para compor o estudo tiveram diversas vertentes de tipologias metodológicas, tais como: estudo de coorte, revisão bibliográfica, metanálise, caso-controle, estudo observacional, estudo clínico randomizado e estudo retrospectivo. Nesse viés, a tipologia metodológica de revisão bibliográfica destacou-se como predominante dentre as demais, sendo responsável por 30% do total. Posteriormente, percebeu-se a apresentação da tipologia metodológica de estudo de coorte (25%), seguido de estudo clínico randomizado (15%), metanálise (10%), estudo retrospectivo (10%), caso-controle (5%) e estudo observacional (10%).

## DISCUSSÃO

### TRATAMENTO

Devido às inúmeras complicações da HE a busca de tratamentos comuns e alternativos faz-se necessária, seja no meio científico como também na boa prática do profissional de saúde. O tratamento preconizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia, descrito no Manual de Cuidados Intensivos em Hepatologia de 2017, institui-se de acordo com os graus de comprometimento do nível de consciência, avaliação do estado mental e exame neurológico, conforme a classificação de West-Haven; além da busca de possíveis fatores precipitantes.

A partir da detecção dos desencadeadores da HE, faz-se necessário o tratamento individual acompanhado ao tratamento convencional de HE, bem como a prevenção de novos episódios. O tratamento convencional é realizado com dissacarídeos não absorvíveis e com antibióticos; a lactulose e o lactitol são os representantes dessa primeira classe medicamentosa e a rifaximina e o metronidazol são os exemplares de antibióticos preconizados (BITTENCOURT; ZOLLINGER; LOPES, 2017).



Os dissacarídeos não reabsorvíveis reduzem a produção e absorção de amônia e, consequentemente, reduzem os níveis circulantes desse metabólito, sendo assim capazes de diminuir os níveis de citocinas inflamatórias e endotoxinas reacionais a esse metabólito (BITTENCOURT; ZOLLINGER; LOPES, 2017). A não adesão ao tratamento com lactulose foi encontrada como um dos fatores precipitantes importantes, sendo esse medicamento também importante para evitar outros fatores precipitantes, como constipação e infecções (VADHARIYA *et al.*, 2020).

A rifaximina foi o antibiótico encontrado apto para regular a flora intestinal e a produção de endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias sem causar efeitos colaterais extensos quando relacionado aos dissacarídeos não absorvíveis, além de ter potencial de resistência bacteriana satisfatório em comparação a outros antibióticos (LABENZ *et al.*, 2019).

Esse antibiótico é uma alternativa adequada para o tratamento de HE refratário à lactulose e também em casos de intolerância a esse medicamento (VADHARIYA *et al.*, 2020). O tratamento combinado de rifaximina e lactulose mostrou-se também mais efetivo clinicamente e na redução da mortalidade que a lactulose em monoterapia em diversos estudos, como foi evidenciado em estudo realizado no Reino Unido, em 2019, em que a terapia combinada de rifaximina e latulose apresentou melhora na eficácia clínica e diminuição de mortalidade quando comparada à monoterapia com lactulose (CHUP *et al.*, 2019).

Outro medicamento, também indicado no Manual de Cuidados Intensivos em Hepatologia (2017), para o HE é a L-ornitina L-aspartato (LOLA). Esta, por sua vez, pode ser usada como terapia alternativa ou adicional ao tratamento convencional em pacientes não responsivos. Esse é um medicamento potencial para promover a desintoxicação da amônia, atuando como substrato no ciclo da ureia e por meio da ativação da glutamina sintetase. No entanto, a qualidade de evidências sobre esse medicamento ainda é questionável (ANNAREIN *et al.*, 2020).

Dentre as terapias alternativas temos o uso da suplementação de L-carnitina associado à lactulose como opção terapêutica para tratamento de HE; em estudo



realizado no Japão em 2018, foi observado que o grupo que recebeu essa associação apresentou no terceiro dia de tratamento melhora significativa do Glasgow comparado à monoterapia com lactulose. Todavia, essa associação mostrou prognóstico semelhante à monoterapia (TAJIRI *et al.*, 2018).

O uso de probióticos também foi testado com o intuito de modular o desarranjo na microbiota intestinal e, desse modo, inibir a proliferação de bactérias patogênicas e a translocação bacteriana (LUO *et al.*, 2015) (MAIWALL *et al.*, 2016). Entretanto, essa terapia não reduziu os níveis de complicações infecciosas além de serem relacionadas a risco aumentado de mortalidade em pacientes com pancreatite aguda (LUO *et al.*, 2015).

A utilização de diálise extracorpórea de albumina, principalmente o sistema de recirculação absorvente molecular (MARS), mostrou-se ser benéfico para HE secundária e à insuficiência hepática aguda sobreposta à crônica (ACLF), sendo uma terapia alternativa potencial. Contudo, o efeito terapêutico do MARS no tratamento da inflamação patogênica da HE ainda precisa de mais estudos para ser averiguada (LUO *et al.*, 2015).

Em relação ao tratamento com infusão de albumina, foi observado em estudo realizado em Nova York em 2019 contemplando um grupo-teste com infusão de albumina e grupo-controle sem essa terapêutica, resultando com o grupo-teste demonstrado taxa significativamente maior de melhoria evidente de HE, bem como de queda de mortalidade relevante quando comparado ao grupo controle (BAI *et al.*, 2019).

Outra alternativa terapêutica que se mostrou viabilidade foi a nutricional, sendo observado que a restrição proteica em pacientes hospitalizados por HE piora o prognóstico, enquanto a realização de uma refeição na madrugada foi benéfica para controlar níveis de nitrogênio, aumento de massa muscular, melhora na qualidade de vida e redução da HE. Apesar disso, ainda são necessários mais estudos a respeito da terapia nutricional e suas consequências (BAJAJ *et al.* 2020).



Por fim, em um estudo realizado nos Estados Unidos da América, em 2017, foi proposto o tratamento e prevenção da HE através do transplante de microbiota fecal. Nesse estudo ficou evidente uma redução nas hospitalizações, melhora na cognição e disbiose em pacientes que estavam recebendo terapia convencional associada ao transplante fecal quando comparado ao grupo-controle, o qual somente recebeu a terapia convencional (BAJAJ *et al.* 2020).

## FATORES PREDITIVOS DE PROGNÓSTICO

Partindo das perspectivas das correlações de tratamento e prognóstico, sabe-se que a HE é uma complicação associada a pior prognóstico em pacientes com cirrose hepática descompensada (CL). O percurso prognóstico a ser apresentado por um paciente com tal quadro pode ser elucidado de forma mais satisfatória por índices e escores pré-estabelecidos, a depender da relevância e sensibilidade apresentadas por esses valores (JEONG *et al.*, 2016).

A descrição de fatores prognósticos para mortalidade de até 30 dias em pacientes alcoolistas foi verificada com o auxílio do escore CLIF-SOFA, o qual leva em consideração a avaliação de insuficiência hepática crônica e de insuficiência de órgãos. Em estudo realizado nos Estados Unidos da América, em 2016, foram analisados 105 pacientes, tratados com lactulose, apresentando CLIF-SOFA médio de 7,7. A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 6,7%, e a pontuação CLIF-SOFA foi fator significativo. Pacientes com valor mais alto tiveram uma maior taxa de mortalidade durante os 30 dias de observação. O escore CLIF-SOFA também foi validado como preditivo de mortalidade em 4 semanas de forma mais precisa do que outros sistemas de pontuação, além de ser facilmente calculado pelo médico. Outros fatores preditivos associados também foram considerados significativos, como a pontuação MELD, WBC, eletrólitos, grau de HE, função renal e os níveis de amônia e SIRS (JEONG *et al.*, 2016).

Outro score a ser considerado, está relacionado à aplicação de uma pontuação prognóstica para predizer HE oculta em pacientes com cirrose. Esse índice visa identificar quadros de HE velada, bem como o correlacionar com a qualidade de vida



e o risco do paciente em desenvolver HE franca. As seguintes variáveis são consideradas: ascite clinicamente detectável, história de encefalopatia hepática prévia e nível sérico de albumina. Ademais, os pacientes passam por questionário para teste e confirmação seguindo o protocolo TRIPOD. No processo, a detecção de HE mínima (HE psicométrica) se dá a partir da análise da pontuação alcançada pelo paciente, realizando-se, posteriormente, um teste de nomeação de animais simplificado e questionário sobre doença hepática crônica. A validade deste sistema foi verificada em estudo realizado nos Estados Unidos da América, em 2019. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram 90%, 91%, 85% e 94%, respectivamente. As pontuações mais altas foram associadas, ainda, a pior qualidade de vida (LABENZ *et al.*, 2009).

O score MoCA-CFS é, também, um importante fator preditivo a se considerar, podendo ser útil para avaliar a possibilidade de hospitalização relacionada à HE em pacientes cirróticos. Dessa forma, a previsão de resultados clínicos adversos é capaz de possibilitar uma abordagem multifacetada que aborde a deficiência cognitiva e fragilidade física. Além de ser um preditor independente de internações HE dentro de 6 meses, a pontuação composta MoCA-CFS também prevê admissões dentro de 6 meses, avaliando, ainda, os impactos de tais complicações na qualidade de vida dos indivíduos. Tal relação é comprovada por estudos, a exemplo do que foi promovido nos Estados Unidos da América, em 2018, o qual obteve sucesso na avaliação de hospitalizações relacionadas à HE, utilizando uma análise composta de comprometimento cognitivo e fragilidade em 355 pacientes com cirrose. (NEY *et al.*, 2018)

Como análise de preditores para desenvolvimento de AKI e de mortalidade em pacientes hospitalizados com hepatite alcoólica grave, por sua vez, a avaliação de SIRS na admissão mostrou-se promissora e efetiva. Em estudo realizado em 2016, nos Estados Unidos da América, validou-se esta afirmação, demonstrando, também, que o aumento do risco de HE, insuficiência renal e mau resultado geral é maior em pacientes com alto índice de SIRS na admissão. Nesse mesmo estudo, SIRS foi preditor significativo de mortalidade em 90 dias, enquanto a pontuação MELD alta e



infecções bacterianas foram preditores independentes de mortalidade no segundo modelo multivariado. Em vista disso, SIRS na admissão prevê tanto o desenvolvimento como a progressão de AKI e influencia a mortalidade em 90 dias. Tal informação pode, definitivamente, ter um efeito terapêutico e implicação terapêutica (MAIWALL *et al.*, 2016).

## CONCLUSÃO

Em face do exposto nessa revisão bibliográfica, conclui-se que a HE faz parte do espectro de manifestações psíquicas e neurológicas do paciente com doença hepática aguda ou crônica. As alterações vão desde um simples desequilíbrio do sono até coma hepático, e são domadas, especialmente, por origens metabólicas, mas podem envolver atrofia e/ou edema cerebral. A HE está presente em metade dos pacientes com cirrose hepática e pode ser causada por substâncias nitrogenadas, principalmente, a amônia que afetam desfavoravelmente a função cerebral. Além disso, pode haver envolvimento da ativação excessiva de receptores gabaérgicos (GABA) com elevação da sua inibição no SNC. Desse modo, em relação ao tratamento desta patologia, é necessário manter estudos com frequência devido à sensibilidade do paciente aos fatores preditivos de prognósticos ruins, correlacionando com os altos índices de letalidade contidos nessa doença.

No que concerne ao tratamento da HE, elucidou-se que os laxativos osmóticos (dissacarídeos não absorvíveis) possuem medidas que diminuem as substâncias amoniogênicas na luz do intestino por meio da redução do PH do cólon e pelo mecanismo aumenta a evacuação intestinal, ocorrendo o esvaziamento colônico. A lactulose é a primeira escolha de tratamento em pacientes com HE episódica ou recorrente. O lactilol é efetivo tanto quanto a lactulose para tratar pacientes com HE, porém apresenta menos efeitos adversos. Outrossim, os antibióticos orais têm importância também no tratamento pela redução de bactérias produtoras de urease no intestino. A rifaximina é um antibiótico não absorvível que possui amplo espectro contra bactérias entéricas e expressa boa tolerância quando comparada à lactulose. O uso de probióticos como tratamento adicional ou alternativo para lactulose mostrou melhora dos testes cognitivos. A L-onitina-L-aspartato possui dois substratos



fundamentais, ornitina e aspartato, na metabolização hepática e muscular da transformação da amônia em ureia e glutamina, mostrou resultado importante dos sintomas clínicos. O tratamento Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) consiste em componentes de terapias renais modificativas extracorpóreas, este procedimento usa dialisato enriquecido com albumina para auxiliar a retirada de toxinas ligadas à albumina, e propicia a retirada do excesso de água e de elementos hidrossolúveis por diálise. A dieta em pacientes com HE é importante o consumo de alimentos proteicos de origem vegetal ricos em fibras que facilitam na desintoxicação do organismo. O transplante hepático, por sua vez, é a única opção de tratamento da HE nos pacientes com cirrose hepática que apresentam refratariedade aos tratamentos citados anteriormente.

O prognóstico dos pacientes com encefalopatia por meio dos escores citados é pobre, principalmente, em HE grave e descompensada tanto na aguda quanto na crônica, levando a um desfecho ruim e apresentando elevado número de mortes. Nessa perspectiva, destacam-se os fatores preditivos que condicionem uma interpretação mais significativa do quadro clínico do paciente e, consequentemente, a interpretação do seu desfecho, a exemplo do que ocorre com os fatores CLIF-SOFA, a pontuação MELD, WBC, eletrólitos, grau de HE, função renal e os níveis de amônia e SIRS. Por outro lado, é de interesse interpretativo a evolução da HE de quadro e caráter silencioso, o qual foi condicionado e direcionado pelo protocolo TRIPOD, bem como o score MoCA-CF o qual delimitou, além do prognóstico elucidado, a taxa de hospitalização de pacientes com HE.

De fato, os tratamentos e os fatores preditivos da HE evoluem continuamente e devem ser considerados para efeitos de atualizações da equipe multidisciplinar, uma vez que a EH destaca-se ainda como uma doença com alta taxa de letalidade e, consequentemente, compromete aspectos cognitivos que prejudicam a qualidade de vida do paciente. Logo, constata-se que é de caráter efetivo a busca e a ampliação dos estudos que correlacionem os devidos dados do objetivo da pesquisa em questão.



## REFERÊNCIAS

- BAI, Z. *et al.* **Albumin infusion may decrease the incidence and severity of overt hepatic encephalopathy in liver cirrhosis.** Aging (Albany NY), v. 11, n. 19, p. 8502, 2019.
- BAJAJ, J. S. *et al.* **Fecal Microbiota Transplant from a Rational Stool Donor Improves Hepatic Encephalopathy:** A Randomized Clinical Trial. Hepatology (Baltimore, Md.), v. 66, 6 (2017): 1727-1738. doi: 10.1002/hep.29306.
- BAJAJ, J. S. *et al.* **Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy:** An ISHEN Consensus. The American Journal of Gastroenterology, v. 15 (2020), doi: 10.14309/ajg.0000000000000603.
- BUTTERWORTH, R. F.; MCPHAIL, M. J. W. **I-Ornithine I-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis:** Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. Drugs, v. 79, Suppl 1 (2019): 31-37. doi:10.1007/s40265-018-1024-1.
- DE RUI, M.; MONTAGNESE, S.; AMODIO, P. **Recent developments in the diagnosis and treatment of covert/minimal hepatic encephalopathy.** Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, v. 10, n. 4, p. 443-450, 2016.
- FLAMM, S. L. **Complications of Cirrhosis in Primary Care: Recognition and Management of Hepatic Encephalopathy.** Am J Med Sci, p. 4, 2018.
- JEONG, J. H. *et al.* **CLIF-SOFA score and SIRS are independent prognostic factors in patients with hepatic encephalopathy due to alcoholic liver cirrhosis.** Medicine, v. 95, n. 26, 2016.
- KAJI, K. *et al.* **Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity.** World journal of gastroenterology, v. 23, n. 47, p. 8355, 2017.



KERBERT, A. JC.; JALAN, R. **Recent advances in understanding and managing hepatic encephalopathy in chronic liver disease.** F1000Research, v. 9, 2020.

KOCKERLING, D. *et al.* **Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications.** World J Gastroenterol, v. 25, n. 8, p. 888-908, 2019.

LABENZ, C. *et al.* **Development and Validation of a Prognostic Score to Predict Covert Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis.** The American journal of gastroenterology, v. 114,5 (2019): 764-770. doi:10.14309/ajg.0000000000000121

LUO, M; GUO, JY. CAO, WK. **Inflammation:** A novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. World J Gastroenterol. Nov 7, 2015; 21(41):11815-11824.

LYNN, Amanda M. *et al.* Embolization of portosystemic shunts for treatment of medically refractory hepatic encephalopathy. Liver Transplantation, v. 22, n. 6, p. 723-731, 2016.

MAGGI, D. C. *et al.* **Serial assessment of hepatic encephalopathy in patients hospitalised for acute decompensation of cirrhosis.** Annals of hepatology, v. 18,2 (2019): 331-337. doi:10.1016/j.aohep.2018.11.002.

MAIWALL, R. *et al.* **SIRS at admission is a predictor of AKI development and mortality in hospitalized patients with severe alcoholic hepatitis.** Digestive diseases and sciences, v. 61, n. 3, p. 920-929, 2016.

MINISTÉRIO DE SAÚDE DO BRASIL. Mortalidade pelas principais causas específicas em 2015: diferenças regionais. *In:* SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS E PROMOÇÃO DA SAÚDE (Brasília, Distrito Federal). Ministério da Saúde do Brasil. **Saúde Brasil 2017:** Uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. 1. ed. Brasília, Distrito Federal: MS, 2018. v. 81, cap. 4, p. 81-95. ISBN 978-85-334-2585-9.



NEY, M. M. D. *et al.* Predicting Hepatic Encephalopathy-Related Hospitalizations Using a Composite Assessment of Cognitive Impairment and Frailty in 355 Patients With Cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 113, 10 (2018): 1506-1515. doi:10.1038/s41395-018-0243-0.

SILVEIRA, L. R; ISER, B. P. M; BIANCHINI, F. **Fatores prognósticos de pacientes internados por cirrose hepática no Sul do Brasil.** GED gastroenterol. endosc. dig. 2016;35(2): 41-51.

SCHULZ, C. *et al.* RiMINI—the influence of rifaximin on minimal hepatic encephalopathy (MHE) and on the intestinal microbiome in patients with liver cirrhosis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, v. 17, n. 1, p. 111, 2016.

TAJIRI, Kazuto *et al.* L-Carnitine for the Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy in Patients with Advanced Liver Cirrhosis. *Journal of nutritional science and vitaminology*, vol. 64,5 (2018): 321-328. doi:10.3177/jnsv.64.321

VADHARIYA, A. *et al.* A retrospective study of drug utilization and hospital readmissions among Medicare patients with hepatic encephalopathy. *Medicine*, v. 99, n. 16, 2020.

XU, X. Y., *et al.* Chinese guidelines on management of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *World journal of gastroenterology*, v. 25, p. 8, 2019.

Enviado: Dezembro, 2020.

Aprovado: Dezembro, 2020.