



## **Abordagem da encefalopatia hepática: Terapia farmacológica**

### **Approach to hepatic encephalopathy: Pharmacological therapy**

DOI: 10.56238/isevjhv2n5-032

Recebimento dos originais: 20/10/2023

Aceitação para publicação: 08/11/2023

#### **Magna Carolina Santos Tanajura**

Médica pelo Centro Universitário UNIFIPMoc

E-mail: magnacarolina@hotmail.com

#### **Denise Teles e Silva**

Médica pela Universidade Anhembi Morumbi

E-mail: deniseteles28@gmail.com

#### **Neiva Angelina Bolonhin Beltrao**

Médica pela Universidade Anhembi Morumbi

E-mail: neivabeltrao@gmail.com

#### **Yasmine Ibrahim Rizzi**

Médica pela Universidade Anhembi Morumbi

E-mail: yasmine.ibrahimrizzi@gmail.com

#### **Walker Henrique Viana Caixeta**

Acadêmico de medicina do Centro Universitário UNIFIPMoc

E-mail: walkerhcaixeta@hotmail.com

#### **Nathália Vieira de Oliveira**

Acadêmica de medicina do Centro Universitário UNIFUNORTE

E-mail: nathvieira7@gmail.com

### **RESUMO**

Introdução: A encefalopatia hepática é uma complicação neuropsiquiátrica que ocorre em pacientes com doença hepática avançada, resultando em uma variedade de sintomas neurológicos e psiquiátricos. Seu tratamento eficaz é de suma importância devido à morbidade associada a essa condição. Objetivo: Este estudo tem como objetivo revisar as abordagens terapêuticas atuais para a encefalopatia hepática, destacando as estratégias de tratamento mais comuns e as perspectivas futuras de intervenção terapêutica. Metodologia: A revisão foi realizada por meio da pesquisa em bases de dados científicas, incluindo ensaios clínicos relevantes, para identificar as estratégias terapêuticas utilizadas na encefalopatia hepática. Resultados: As abordagens terapêuticas comuns para a encefalopatia hepática incluem a restrição dietética de proteínas, o uso de Lactulose para excreção de amônia e a administração de antibióticos, como a rifaximina, para reduzir a flora intestinal produtora de amônia. Várias pesquisas estão sendo realizadas com o intuito de descobrir futuras terapias farmacológicas. Conclusão: A abordagem terapêutica da encefalopatia hepática é multifacetada e visa aliviar os sintomas agudos e prevenir recorrências. Uma estratégia multidisciplinar é essencial para o manejo eficaz dessa condição complexa, e a pesquisa contínua está explorando novas terapias que podem melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes afetados. A compreensão da fisiopatologia da encefalopatia hepática está evoluindo, o que oferece esperanças para tratamentos mais eficazes no futuro.

**Palavras-chave:** Encefalopatia hepática, Terapia farmacológica, Terapia.

## 1 INTRODUÇÃO

A Encefalopatia Hepática (EH) é uma síndrome neuropsiquiátrica, potencialmente reversível, de origem metabólica, secundária ao acúmulo de substâncias neurotóxicas no tecido cerebral decorrente da complicação da cirrose e das hepatopatias agudas. A falência hepática crônica é a principal etiologia da EH, e está entre as principais causas de morte da América Latina. Possui um curso de evolução lento, geralmente em torno de meses, mas pode apresentar períodos de exacerbação. As manifestações clínicas da doença são heterogêneas, caracterizadas principalmente por alterações de personalidade, consciência, cognição e função motora. Essa enfermidade gera comprometimento na qualidade de vida do paciente e gastos significativos para os provedores de saúde. (DANI, 2011; CIOGLIA; LIMA, 2019)

O fígado normal é responsável pela metabolização e clareamento de substâncias proteicas com potencial neurotóxico, originárias do intestino. Em condições fisiológicas, as toxinas são absorvidas pelos enterócitos, células que revestem a mucosa intestinal, passam pela circulação mesentérica, chegam à veia porta e então penetram no espaço hepático para serem metabolizadas. Contudo, em pacientes com disfunção hepatocelular e/ou com hipertensão portal, devido à falha na metabolização e/ou ao desvio de sangue da circulação mesentérica para a circulação sistêmica, as toxinas alcançam o tecido cerebral. (DANI, 2011; SANTOS; COSAC, 2020)

Existem várias maneiras de se classificar a Encefalopatia Hepática. Segundo as diretrizes da Associação Americana para Estudo de Doenças do Fígado (AASLD), de acordo com a causa subjacente, pode-se dividir a EH em três tipos: tipo A relacionada à insuficiência hepática aguda, tipo B como consequência à presença de shunts porto-sistêmicos na ausência de disfunção hepática e tipo C relacionada à presença de shunts porto-sistêmicos com presença de cirrose hepática. Discussões atuais consideram um quarto tipo (tipo D), definido como “acute-on-chronic liver failure” e caracterizado pela deterioração aguda da função hepática em pacientes com doença hepática crônica. (WEISSENBORN, 2019)

Em relação as manifestações clínicas e ao grau de comprometimento da autonomia do doente, a doença pode ser dividida em mínima ou subclínica, leve (grau I) e grave (grau II, III, IV). Quanto aos fatores desencadeantes, pode-se dividir em precipitado, quando se reconhece um fator causador, ou não precipitado, quando esse fator não é encontrado. Por fim, existe a divisão temporal classificada em episódica, recorrente (quando ocorrem pelo menos 2 episódios de EH em um período de 6 meses) e persistente (presença de alterações comportamentais que estão sempre

presentes e impactam negativamente o convívio social e o comportamento do doente). Estudos demonstram que cerca de 80% dos pacientes com falência hepática crônica desenvolverão a EH mínima, que é considerada um importante fator preditivo para o desenvolvimento de EH no futuro. (CIOGLIA; LIMA, 2019; FERENCI, 2002)

Apesar de se tratar de uma síndrome complexa, ainda não existem estudos que abordem os mecanismos fisiopatogênicos de forma aprofundada, fazendo com que não tenham sido bem elucidados. Entre as sugestões existentes estão: disfunção de neurotransmissores, estresse oxidativo e nitrosativo, hiperamonemia e neuroinflamação. Atualmente, a neurotoxina protagonista na origem da doença é a amônia. (FRAZÃO et al., 2023; STRAUSS; REIS, 2011)

A sintomatologia observada é muito ampla, dessa forma, nos achados semiológicos podem ser citados: confusão mental, alterações de personalidade, desorientação e nível de consciência debilitado. Os primeiros sintomas a aparecer costumam ser os distúrbios do sono, como alteração no ciclo sono-vigília. Alterações de personalidade podem ser mais frequentes do que quando comparado com doenças psiquiátricas. A presença de asteríxis (ou "tremor de flapping") pode ser detectada, no entanto, não é patognômico da doença. Quando a EH decorre de cirrose hepática, pode estar presente, ainda, o hálito hepático. Em estágio avançados, os pacientes podem evoluir com coma e, por fim, a morte, caso não sejam transplantados. (FRAZÃO et al., 2023; CIOGLIA; LIMA, 2019)

O diagnóstico é eminentemente clínico e baseia-se em uma boa anamnese, composta pela história do paciente, exame físico e avaliação de função hepática. Os exames complementares existentes possuem algumas limitações, a dosagem de amônia sérica estará aumentada, mas tem baixa especificidade e os níveis encontrados não podem ser relacionados ao grau da encefalopatia. Além disso, o eletroencefalograma pode demonstrar alterações, contudo, nenhuma delas é considerada patognômico da EH, além de não possuírem valor prognóstico. Para avaliação da gravidade pode-se utilizar escalas e testes neurológicos específicos, como a Escala de Coma de Glasgow e a escala de West Havens para encefalopatia hepática. Fatores de descompensação, como hemorragia digestiva alta, constipação e infecções também devem ser avaliados no momento do diagnóstico. (SANTOS; COSAC, 2020)

O tratamento possui como base a redução da produção de amônia pelo organismo, através do controle da proliferação de bactérias do intestino e do aumento da absorção da amônia pelo organismo. A terapia de primeira linha é baseada na Lactulose (beta-galactosidofruktose), composto que é metabolizado por bactérias intestinais e transformado em ácidos orgânicos capazes de

diminuir o PH entérico e impedir a produção de bactérias produtoras de amônia. (FALLAHZADEH; RAHIMI, 2022)

Em pacientes com encefalopatia recorrente a terapêutica tem sido baseada no uso de antibióticos inabsorvíveis que atuam nas bactérias intestinais, resultado em diminuição da produção de amônia. Estudos tem demonstrado que a Rifaximina, único antibiótico aprovado para uso em EH, é capaz de atuar na recuperação do paciente e na prevenção de novos quadros, dessa forma, pode ser usado como tratamento de fase aguda e de manutenção. (FALLAHZADEH; RAHIMI, 2022)

Outras opções de tratamento têm sido discutidas atualmente, como: L-ornitina- L-aspartato, capaz de aumentar o metabolismo de amônia em glutamina, mas que tem seu uso limitado em caso de insuficiência renal grave. A L-acetil-carnitina vem sendo apontada como opção, visto que atua aumentando a produção de acetilcolina no cérebro e melhorando a síntese de proteínas e fosfolípidos capazes de aliviar a toxicidade neuronal na encefalopatia hepática. Além disso, o uso de probióticos, Benzoato de Sódio e suplementação oral com zinco têm sido citados como opção terapêutica. É valido ressaltar, ainda, a importância do manejo dos fatores precipitantes no tratamento do quadro e na prevenção de recorrências. (LANNA et al., 2011; FALLAHZADEH; RAHIMI, 2022)

## 2 OBJETIVO

Esse estudo tem como objetivo abordar opções de tratamento para a Encefalopatia Hepática, visto que se trata de uma condição para a qual existem poucas terapias aprovadas e variadas opções terapêuticas que ainda estão em processo de desenvolvimento, necessitando, assim, que mais estudos sejam feitos.

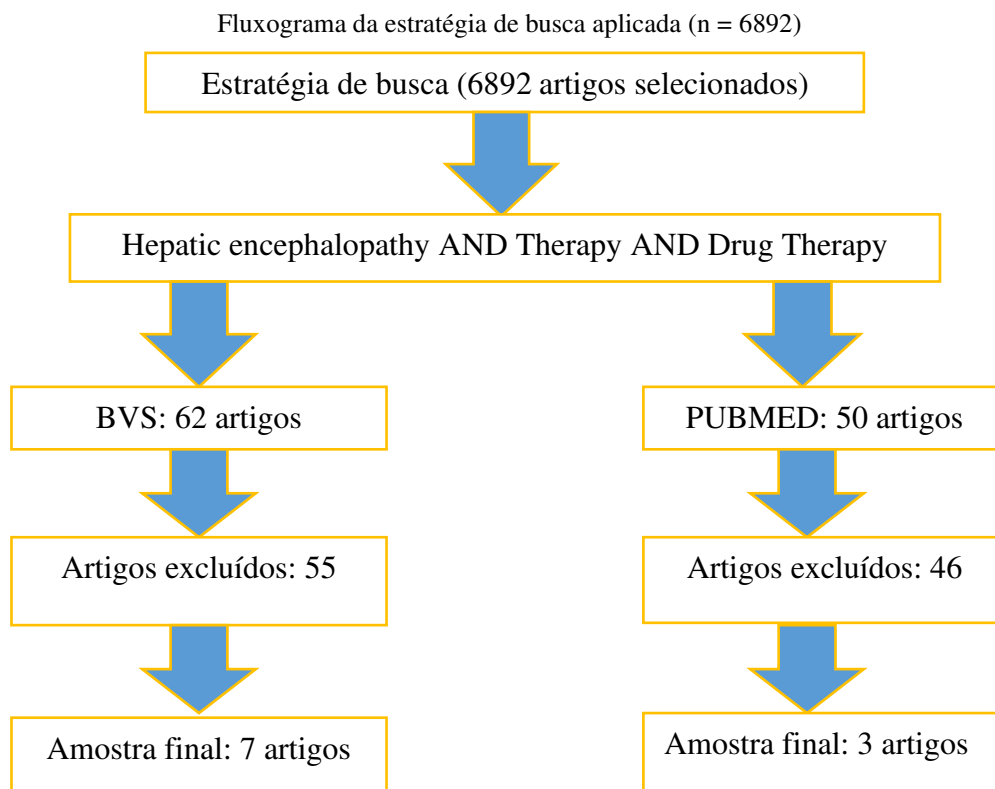
## 3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão integrativa de literatura que possibilita a busca, a avaliação crítica e a síntese de evidências disponíveis acerca do tema investigado. Na primeira etapa, a seguinte questão norteadora foi realizada: “Quais as opções de tratamento para a Encefalopatia Hepática?”.

Em seguida, na segunda etapa, em outubro de 2023, foi realizada a busca científica por meio das plataformas PubMed e BVS, utilizando os seguintes descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): ‘hepatic encephalopathy’, ‘therapy’ e ‘drug therapy’, os quais foram reunidos por meio do descritor booleano AND.

Em relação aos critérios de inclusão para a seleção dos artigos, foram estabelecidos os seguintes: artigos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis como texto completo e no idioma inglês, português ou espanhol.

Inicialmente, foram encontrados 6892 estudos a partir do uso dos descritores nas bases de dados, sendo 35 no PubMed, 6702 no Medline, 21 na Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), 14 no Index Medicus para o Pacífico Ocidental (WPRIM), 6 no Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), 1 na Bibliografía Nacional em Ciencias de la Salud (BINACIS) e 1 na Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías em Salud de las Américas (BRISA/RedTESA). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 112 estudos; esses foram triados considerando a leitura do título e palavras-chave, e 23 estudos foram considerados na próxima etapa de seleção. Em seguida, houve a exclusão de 4 por duplicidade, restando 19 trabalhos a serem lidos e, destes, 15 passaram por uma análise na íntegra e 10 investigações compuseram a amostra final.



Por fim, um formulário de coleta de dados foi utilizado para a análise crítica dos estudos, composto pelas informações: título; autores; ano; local de execução do estudo; amostra; objetivo; delineamento e principais resultados (Pinheiro *et al.*, 2021). A seleção dos artigos foi realizada de forma independente por três autores e não houve discordância quanto aos trabalhos selecionados.

## 4 RESULTADOS

Os estudos analisados foram publicados entre 2018 e 2023 e realizados nos Estados Unidos, Inglaterra, Índia, Israel, Austrália, Suíça, Dinamarca, Ucrânia, Rússia, Polônia, Hungria, Egito e China. Em relação ao enfoque metodológico, os estudos eram do tipo ensaio clínico não-randomizado (n=1, 10%) e ensaio clínico randomizado (n=9, 90%). Participaram dos estudos adultos com diagnóstico de cirrose hepática estabelecido através de critérios como Child-Phug, que tenham ou não histórico de encefalopatia hepática (Quadro 1).

Quadro 1 – Características dos estudos selecionados. (n=10)

Autor e ano	Delineamento	Objetivo	Amostra e cenário	Principais resultados
PATEL et al., 2021	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Examinar o mecanismo de ação da Rifaximina, considerada um tratamento efetivo para a Encefalopatia Hepática	Ensaio clínico randomizado com duração de 17 meses, e com período de duplo-cego controlado por placebo de 90 dias. Amostra composta por 50 pacientes com cirrose hepática e encefalopatia hepática crônica. Foi administrada 550mg de Rifaximina, por duas vezes ao dia em um grupo e placebo em outro grupo.	A Rifaximina levou à resolução de encefalopatia hepática encoberta e aparente, reduziu a probabilidade de infecção, reduziu a oralização do intestino e atenuou a inflamação sistêmica.
FAGN et al., 2023	Ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado por placebo	Determinar o impacto da albumina vs. solução salina na encefalopatia hepática mínima e na qualidade de vida em indivíduos com histórico de encefalopatia hepática que já estão em tratamento.	Ensaio clínico randomizado com período de 5 semanas de duplo-cego. Amostra composta por pacientes com cirrose e histórico de encefalopatia hepática, que estavam com encefalopatia hepática mínima e hipoalbuminemia já em tratamento para EH. Foram excluídos pacientes que já recebiam infusão regular de albumina EV. Foi administrada infusão semanal de 25% de albumina EV em dose de 1,5g/kg em um grupo e placebo e solução salina em outro grupo.	Infusões de albumina foram associadas à melhoria da função cognitiva e à qualidade de vida, provavelmente devido a melhoria da disfunção endotelial.
BAJAJ et al., 2019	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo.	Determinar a segurança, a tolerabilidade e o impacto na microbiota da mucosa e/ou das fezes após transplante de microbiota fecal por cápsulas de uso oral e sua influência na função cerebral na encefalopatia hepática.	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo com duração de 5 semanas. Amostra composta por 20 pacientes com cirrose hepática e encefalopatia hepática recorrente em uso de Lactulose e Rifaximina. Foram administradas 15 cápsulas de transplante de microbiota fecal compostas por fezes de um mesmo doador e placebo em outro grupo.	A administração de transplante de microbiota fecal por via oral foi associada a uma mudança favorável na composição microbiana da mucosa e das fezes e ao aumento na barreira intestinal.

<p>AHMED et al., 2020</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p>	<p>Comparar a diferença na eficácia e desfecho da administração de PEG+Lactulose versus Lactulose isolada na “acute-on-chronic- liver failure”.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado. Amostra composta por 60 pacientes com “acute-on-chronic liver failure” com grau <math>\text{EH} \geq 2</math> de acordo com os critérios de West Haven. Foram excluídos pacientes que usavam Rifaximina. Foi administrada PEG3350+Lactulose em um grupo de 29 pacientes e Lactulose sozinha em outro grupo de 31 pacientes.</p>	<p>O PEG resultou em resolução precoce e sustentada da encefalopatia hepática com melhor sobrevivência a curto prazo. Demonstrou ser um medicamento seguro em pacientes com EH aguda no ACLF.</p>
<p>RAHIMI et al., 2021</p>	<p>Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a eficácia e a segurança do Fenilacetato de Ornitina (OP) em pacientes hospitalizados com cirrose, aumento nos níveis de amônia na triagem e encefalopatia hepática aguda ou manifesta.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado em fase I com duração de 35 meses, e com período de duplo-cego controlado por placebo de 5 dias. Amostra composta por 231 pacientes hospitalizados com cirrose hepática, hiperamonemia e encefalopatia hepática estágio 2 ou superior na Ferramenta de Estágio de Encefalopatia Hepática (HEST). Foi administrada infusão intravenosa contínua de OP por 5 dias ou menos em dose de 500ml/24h (20.8ml/h) + medicamento padrão da instituição em um grupo e placebo + medicamento padrão da instituição em outro grupo.</p>	<p>O tempo médio para a melhora clínica com base em medições de amônia em laboratórios locais não demonstraram diferença significativa entre os grupos. Análises realizados em laboratório central com base nos níveis de amônia demonstraram melhora clínica com uma média de aproximadamente 21 horas mais cedo no grupo que recebeu OP. A relação de eventos adversos entre os grupos não demonstrou alteração significativa.</p>
<p>SAFADI et al., 2022</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo.</p>	<p>Analisar os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do Fenilacetato de Ornitina (OP) em pacientes com encefalopatia hepática e avaliar o efeito clínico da redução plasmática da concentração de amônia no estágio da EH.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado em fase II com duração de 35 meses, e com período de duplo-cego controlado por placebo de 5 dias. Amostra composta por 231 pacientes hospitalizados com cirrose hepática, hiperamonemia e encefalopatia hepática estágio 2 ou superior na Ferramenta de Estágio de Encefalopatia Hepática (HEST) apesar do tratamento padrão de atendimento por 48 horas. Foi administrada infusão intravenosa contínua de OP por 5 dias ou menos em dose de 500ml/24h (20.8ml/h) + medicamento padrão da</p>	<p>Os resultados da análise farmacocinética/farmacodinâmica são consistentes com o suposto mecanismo de ação do Fenilacetato de Ornitina. Os níveis plasmáticos de OP atingem o estado estacionário em aproximadamente 48-72 horas, independente da dose, e parecem aumentar à medida que a função</p>

			instituição em um grupo e placebo + medicamento padrão da instituição em outro grupo.	hepática diminui. O tratamento com OP melhora significativamente a amônia plasmática e o estágio clínico da encefalopatia hepática.
MONTAGNES E et al., 2021	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo.	Analisar dados sobre a segurança, farmacocinética (PK) e eficácia da Golexanolona em pacientes adultos com cirrose hepática.	Ensaio clínico randomizado com período de duplo-cego controlado por placebo de 3 semanas. Amostra composta por 45 pacientes com cirrose hepática Child-Pug A/B e tempo de reação contínua anormal (CRT) na triagem. Foi administrada Golaxenolona (10, 40 ou 80 mg), duas vezes ao dia em um grupo e placebo em outro grupo.	A Golexanolona exibiu segurança e PK satisfatórias, sendo bem tolerada e associada à melhoria no desempenho cognitivo. Esses resultados implicam a relação de neuroesteróides moduladores do receptor GABA-A na patogênese da encefalopatia hepática, suportando o potencial terapêutico da Golexanolona.
VIDOT et al., 2019	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo	Investigar o efeito da suplementação oral com simbióticos e/ou BCAAs na encefalopatia hepática em pacientes que estavam recebendo tratamento contínuo com Lactulose.	Ensaio clínico randomizado com período de duplo-cego controlado por placebo de 8 semanas. Amostra composta por 49 pacientes com cirrose hepática e histórico de encefalopatia hepática, que estavam em uso de Lactulose diária, abstinência de álcool e drogas intravenosas por pelo menos 3 meses antes da entrada no estudo. O estudo foi dividido em 4 grupos. Foi administrado placebo de simbiótico e placebo de BCAA no grupo 1, simbiótico + placebo de BCAA no grupo 2, BCAA + placebo de simbiótico no grupo 3 e simbiótico + BCAA no grupo 4.	Resultados sugerem que a suplementação oral com uma combinação de simbióticos e BCAAs na encefalopatia hepática pode ser um tratamento adicional eficaz, contudo, ocorreu uma melhora cognitiva sem mudança nos níveis de amônia.
SHEHATA et al., 2018	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a segurança e eficácia do Polietilenoglicol (PEG) versus Lactulose no manejo da encefalopatia hepática.	Ensaio clínico randomizado com duração de 7 meses. Amostra composta por 100 pacientes com cirrose hepática pós hepatite C que foram admitidos com encefalopatia hepática. Foi administrada Lactulose em um grupo de 50 pessoas e PEG em outro grupo de 50 pessoas.	Tanto a Lactulose quanto a PEG foram seguras no tratamento da encefalopatia hepática (EH). PEG reduziu significativamente o tempo necessário para o tratamento

				da EH, diminuindo o tempo de permanência hospitalar.
YU et al., 2022	Ensaio clínico	Avaliar o impacto da administração de Rifaximina na microbiota intestinal e no perfil de resistência bacteriana em pacientes cirróticos.	Ensaio clínico. Amostra composta por 21 pacientes com cirrose que estavam em remissão de encefalopatia hepática recorrente receberam rifaximina 400mg, três vezes ao dia por 12 semanas.	<b>A rifaximina melhorou a hiperamonemia e a função cognitiva nos 21 pacientes. As observações mostraram que a diversidade da microbiota intestinal, a composição e o número de genes de resistência, plasmídeos e sequências de inserção não mudaram significativamente.</b>

## 5 DISCUSSÃO

A cirrose avançada traz consigo diversas complicações, incluindo encefalopatia hepática (EH), sangramento varicoso, ascite e propensão ao desenvolvimento de infecções. Além do citado, na cirrose acontece uma alteração na microbiota intestinal, favorecendo a proliferação de espécies de bactérias inflamatórias produtoras de amônia, e a um aumento nos biomarcadores de inflamação sistêmica derivados do intestino, como TNF- $\alpha$  e TLR-4. Apesar de existirem outros fatores relacionados ao desenvolvimento da EH, a hiperamonemia é a principal causa associada com a ocorrência de encefalopatia hepática e o seu controle está diretamente relacionada às principais terapias médicas aprovadas por instituições médicas, como a Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas e a Associação Europeia de Estudo do Fígado.

Entre os tratamentos existentes e recomendados atualmente está o antimicrobiano Rifaximina- $\alpha$ . Em um estudo randomizado controlado por placebo com o intuito de analisar o mecanismo de ação da Rifaximina na melhora da EH, foi mostrado que a droga se associou a uma redução nos níveis de biomarcadores de inflamação sistêmica derivados do intestino. O antimicrobiano suprimiu o crescimento de patógenos orais oportunistas e levou a um aumento nos níveis de Lactobacillus e Streptococcus spp associados a saúde bucal. Ademais, a Rifaximina foi capaz de prevenir casos de EH através da melhora na função da barreira intestinal, pela promoção da proliferação de células epiteliais e da produção de muco. Os níveis de lactato plasmático também foram reduzidos pelo medicamento. Considerando que mais de 75.000 genes microbianos se

diferem entre os pacientes com cirrose e indivíduos saudáveis, e que mais de 50% das bactérias são originárias da saliva, percebe-se que a droga citada é eficaz na encefalopatia hepática e está relacionada a uma melhora na função neurocognitiva do paciente. (PATEL et al., 2021)

O uso constante de antimicrobiano pode levar ao desenvolvimento de resistência bacteriana. Seguindo tal viés, um estudo feito por YU et al., 2022 buscou analisar o impacto da Rifaximina na microbiota intestinal e no perfil de resistência em pacientes cirróticos. Os resultados encontrados corroboraram os achados do estudo feito por PATEL et al., 2021, demonstrando que o medicamento teve pouco efeito na diversidade da microbiota intestinal, aumentou a produção de *F. prusnitzii*, uma cepa que produz efeitos anti-inflamatórios que melhoram significativamente a inflamação intestinal e controlam a obesidade, além de reduzir bactérias associadas a danos na barreira intestinal e manter a abundância de bactérias benéficas. Em relação ao desenvolvimento de resistência, a pesquisa não observou aumento significativo de genes de resistência intestinal nos pacientes, não havendo nenhum aumento significativo de plasmídeos e sequências de inserção relacionados ao transporte e transmissão de genes relacionados a resistência, mostrando segurança no uso constante da Rifaximina. Contudo, vale ressaltar que o tempo de pesquisa foi de apenas 12 semanas, levantando questionamentos sobre a resistência em períodos mais longos. Ademais, a amostragem foi pequena (n=21) e não foi levada em conta fatores intrínsecos de cada paciente, como a dieta, estilo de vida, uso de outros medicamentos, história de vida e genética.

Entre as consequências da encefalopatia hepática está um comprometimento cognitivo que afeta a qualidade de vida e a condição socioeconômica do paciente. Evidências demonstram que esse estado de alteração cognitiva persistente é acompanhado não apenas por uma inflamação sistêmica e por altos níveis de amônia, mas também por uma redução nos níveis de albumina e sua capacidade de se ligar a metabólitos que precipitam EH em pacientes com cirrose avançada. No estudo conduzido por FAGN et al., 2023 essa hipótese foi comprovada e mostrou-se que albumina intravenosa está associada a melhora na disfunção cognitiva em indivíduos com cirrose, melhorando níveis de marcadores inflamatórios e disfunção endotelial quando comparado ao grupo placebo. No entanto, vale ressaltar que não houve mudança na gravidade da doença hepática ou nos níveis de amônia venosa entre os grupos. Tal estudo demonstra que a terapia com albumina melhora o desempenho cognitivo que persiste por até uma semana após a descontinuação da albumina. Contudo, são necessários que sejam realizados estudos maiores para validar esses achados, visto que apenas outros 2 estudos acerca do uso da albumina foram realizados, mas nenhum deles avaliou os resultados no comprometimento cognitivo dos pacientes. (FAGN et al., 2023)

Seguindo a linha de raciocínio que relaciona a EH com uma disbiose intestinal, o estudo de BAJAJ et al., 2019 avalia a segurança do transplante fecal de microbiota (FMT) através de cápsulas orais. É demonstrado que a FMT é segura, bem tolerada e associada a uma mudança favorável nos níveis de proteína de ligação a lipopolissacarídeos (LBP) sérica, além de melhorar as barreiras e a mucosa duodenal. Contudo, tal estudo manteve a administração de Rifaximina nos pacientes, levantando questionamentos acerca dos resultados encontrados, visto que o antimicrobiano apresenta resultados semelhantes já comprovados. Nesse sentido, se tornam necessários mais estudos para comprovação da eficácia e corroboração dos resultados encontrados.

Considerando, ainda, a disbiose intestinal identificada em pacientes com cirrose, o estudo conduzido por VIDOT et al., 2019 buscou investigar os efeitos da administração de simbióticos e/ou BCAAs no tratamento da EH. Foi considerado que a suplementação proposta promoveria um aumento no crescimento e diversidade de bactérias benéficas, resultando em melhora na função cerebral e cognitiva. Os resultados não mostraram efeitos adversos do uso de simbióticos e BCAAs, de forma isolada ou combinada, e demonstraram resultados positivos no tratamento no uso de simbióticos juntamente com BCAAs, sugerindo que o uso combinado dos dois compostos poderia ser um tratamento adicional efetivo em indivíduos com EH, demonstrando, assim, a necessidade e importância de mais pesquisas nesse sentido.

Os protocolos atuais para tratamento da EH na “acute-on-chronic liver failure” consistem em abordagem de fatores precipitantes, correção de eletrólitos, tratamento da sepse e disbiose intestinal e terapia focada em amônia como o uso de Lactulose e antibióticos. Considerando que a evacuação intestinal precoce e a excreção de amônia através das fezes são cruciais para o tratamento da EH, foi abordada a possibilidade do PEG ser uma alternativa melhor à Lactulose. Foi demonstrado que uma purga intestinal precoce usando PEG3350 alcançou uma resolução mais precoce, duradoura e segura quando comparada a Lactulose sozinha. Tais resultados demonstram vantagens como tempo de internação hospitalar reduzido e recuperação mais rápida com PEG. Apesar da melhora clínica relatada, os níveis de amônia não apresentaram alteração significativa, sugerindo que a PEG tenha agido de outras maneiras que não sejam a redução da amônia. Mesmo que o estudo tenha demonstrado melhora na sobrevida e resolução precoce, os resultados podem ser questionados por não serem controlados por placebo e por não ter ocorrido cegamento no estudo. Além disso, o uso do PEG ocorreu juntamente com o uso de Lactulose, levantando, assim, dúvidas sobre os verdadeiros benefícios do PEG. (AHMED et al., 2020)

Outro ensaio clínico que seguiu essa mesma linha de raciocínio, buscou avaliar a segurança e eficácia do polietilenoglicol versus a Lactulose, investigando, assim, a lacuna observada no estudo

de AHMED et al., 2020. Os resultados desse estudo mostraram que pacientes com cirrose que receberam PEG como terapia inicial para encefalopatia hepática apresentaram melhora clínica mais rápida que os pacientes que receberam Lactulose, favorecendo que os indivíduos voltassem mais rapidamente para a vida normal. PEG se apresentou como mais bem tolerado e não apresentou efeitos adversos sérios. O estudo realizado por Shehata et al., 2018 corroborou os resultados encontrados por AHMED et al., 2020 de que PEG seria uma boa alternativa à Lactulose e abordou os questionamentos deixados por tal ensaio. Portanto, pesquisas maiores abordando essa hipótese seriam benéficas e poderiam provocar alterações no tratamento da EH aprovado atualmente.

Ainda que os estudos tenham demonstrado uma etiologia complexa e multifatorial para a EH, o aumento no nível de amônia é considerado a chave para a fisiopatologia da doença. O Fenilacetato de Ornitina se trata de um catador de amônia, capaz de reduzir os níveis de amônia independentemente da ação intestinal em pacientes com cirrose. Considerando essa informação, um estudo realizado por RAHIMI et al., 2021 buscou analisar a eficácia do medicamento no tratamento da encefalopatia hepática. Os resultados obtidos demonstraram que não houve diferença no tempo média de melhora entre o grupo que recebeu a droga e o grupo placebo. Foi demonstrado, ainda, que o perfil de segurança do medicamento suporta que mais estudos sejam realizados futuramente com o intuito de corroborar os resultados encontrados. Outro estudo realizado por SAFADI et al., 2022 buscou caracterizar a farmacocinética e farmacodinâmica do Fenilacetato de Ornitina (OP), considerando o nível plasmático de amônia como a variável farmacodinâmica primária. O OP foi significativamente superior ao placebo em relação à redução dos níveis plasmáticos de amônia e do tempo necessário para a normalização desses níveis, e está diretamente relacionado com a dose utilizada (dose-dependente). Os estudos demonstraram, ainda, a correlação entre os valores da amônia e a resposta clínica, indo de encontro aos resultados encontrados no estudo realizado por RAHIMI et al., 2021. Nesse sentido, é possível questionar os resultados encontrados no estudo realizado por SAFADI et al., 2022, visto que, além de apresentar resultados discrepantes do outro, também foi observada redução dos níveis de amônia no grupo placebo. Considerando que tanto o grupo placebo quanto o grupo teste receberam terapia padrão durante a internação hospitalar e que o grupo placebo também apresentou melhora, surgem questionamentos acerca de até onde o Fenilacetato de Ornitina realmente foi benéfico. Ademais, no estudo de SAFADI et al., 2022 a dose de OP não foi randomizada, mas sim, calculada com base em parâmetros individuais de cada paciente. Conclui-se, assim, a necessidade de realização de ensaios maiores para avaliação do OP no tratamento da encefalopatia hepática, visto que os dois estudos utilizados nesse trabalho chegaram a conclusões diferentes quanto à progressão clínica da doença.

Nas várias formas de divisão propostas para a encefalopatia hepática, a doença pode ser dividida em mínima/subclínica, leve ou grave de acordo com as manifestações clínicas apresentadas. A base terapêutica aprovada nos dias atuais é focada na EH manifestada, não existindo, assim, tratamento indicado diretamente para o tipo subclínico. Um estudo realizado por Montagnese et al., 2021 considerou que os problemas cognitivos apresentados nessa fase da doença poderiam ser melhorados por uma droga projetada para normalizar a função dos receptores que inibem a função cerebral, a Golexanolona. Tal hipótese pode ser corroborada por outros estudos recentes que sugerem que os efeitos cerebrais da hiperamonemia e outras injúrias como neuroinflamação, são mediadas pela ativação alostérica induzida por neuroesteróides dos receptores inibitórios GABA-A. O sistema GABA, principal sistema neurotransmissor inibitório do cérebro regula funções como aprendizado, memória, sistema vigília e sono. Além do GABA, neuroesteróides endógenos como a alognanolona são fortes moduladores alostéricos positivos mediados pela ativação de receptores GABA-A e estão presentes em quantidades aumentadas em cérebros de pacientes com EH. Seguindo essa linha de raciocínio, o estudo demonstrou benefícios da Golexanolona na performance cognitiva de pacientes com EH, sendo geralmente bem tolerado, apoiando a hipótese do papel de neuroesteróides na patogênese da sonolência relacionada a doença. Faz-se necessário que estudos maiores sejam feitos para comprovação de tais achados.

## 6 CONCLUSÃO

A encefalopatia hepática é uma das mais graves complicações da cirrose hepática, se apresentando como uma condição debilitante que afeta a qualidade de vida do paciente e traz altos custos à saúde. O reconhecimento rápido e o manejo correto da encefalopatia hepática estão diretamente relacionados com a melhora clínica do indivíduo.

O tratamento é baseado na eliminação de fatores desencadeantes e de substâncias tóxicas provenientes do intestino. As medidas terapêuticas aprovadas atualmente são a Lactulose e o uso de antibióticos como a Rifaximina e o Metronidazol. É necessário, também, realizar a oferta energética e proteica, além de ter cuidado com os valores glicêmicos e distúrbios hidroeletrólíticos.

Como demonstrado ao longo deste trabalho, diversas intervenções são sugeridas e estudadas para prevenção e tratamento da encefalopatia hepática, como o uso de albumina, transplante fecal por cápsulas de uso oral, polienoetilenoglicol, Fenilacetato de Ornitina, simbióticos, BCAAs e Golexanolona. Contudo, mais pesquisas e estudos são necessários.



Considerando o grande impacto causado pela EH e o alto risco de morte associado a essa doença, mais estudos nesse viés são importantes para aumentar a acurácia terapêutica e garantir tratamento de excelência e melhor qualidade de vida para os indivíduos afetados.

## REFERÊNCIAS

- AHMED, S. et al. Combined PEG3350 Plus Lactulose Results in Early Resolution of Hepatic Encephalopathy and Improved 28-Day Survival in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 56, n. 1, p. e11–e19, 13 out. 2020.
- BAJAJ, J. S. et al. Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology*, v. 70, n. 5, p. 1690–1703, 18 jun. 2019.
- CIOGLIA, L.; LIMA, D. UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS Programa de Pós-Graduação em Patologia Faculdade de Medicina PATOLÓGICAS, INFLAMATÓRIAS E NEUROQUÍMICAS NA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA EXPERIMENTAL. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/42272/3/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20FINAL%20Luiza%20Cioglia.pdf>>.
- DANI, R. *Gastroenterologia Essencial*. [s.l.] Guanabara Koogan, 2011. v. 4
- FAGAN, A. et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of albumin in outpatients with hepatic encephalopathy: HEAL study. *Journal of Hepatology*, v. 78, n. 2, p. 312–321, 1 fev. 2023.
- FALLAHZADEH, M. A.; RAHIMI, R. S. Hepatic Encephalopathy: Current and Emerging Treatment Modalities. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 20, n. 8, p. S9–S19, ago. 2022.
- FERENCI, P. Hepatic encephalopathy—Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, v. 35, n. 3, p. 716–721, mar. 2002.
- FRAZÃO, L. F. N. et al. Encefalopatia hepática: uma revisão narrativa. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 3, p. e10712340587, 27 fev. 2023.
- HANY, H. et al. Sa1441 - Randomized Controlled Trial of Polyethylene Glycol Versus Lactulose for the Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology*, v. 154, n. 6, p. S-1114, maio 2018.
- LANNA, A. et al. Abordagem terapêutica na encefalopatia hepática. *Rev Med Minas Gerais*, v. 21, 2011.
- MONTAGNESE, S. et al. A pilot study of golexanolone, a new GABA-A receptor-modulating steroid antagonist, in patients with covert hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, v. 75, n. 1, p. 98–107, 24 mar. 2021.
- PATEL, V. C. et al. Rifaximin reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial. *Journal of Hepatology*, v. 76, set. 2021.



RAHIMI, R. S. et al. Efficacy and Safety of Ornithine Phenylacetate for Treating Overt Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 19, n. 12, p. 2626-2635.e7, 1 dez. 2021.

SAFADI, R. et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of L-ornithine phenylacetate in overt hepatic encephalopathy and the effect of plasma ammonia concentration reduction on clinical outcomes. *Clinical and Translational Science*, v. 15, n. 6, p. 1449–1459, 3 mar. 2022.

SANTOS, C. N.; COSAC, L. M. D. P. ENCEFALOPATIA HEPÁTICA ETIOLOGIA, SINTOMATOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E MANEJO CLÍNICO / HEPATIC ENCEPHALOPATHY ETIOLOGY, SYMPTOMATOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL MANAGEMENT. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 10, p. 76197–76208, 2020.

STRAUSS, E.; REIS, M. FISIOPATOLOGIA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA (EH). [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://sbhepatologia.org.br/pdf/encefalopatia/d5.pdf>>.

VIDOT, H. et al. Supplementation with Synbiotics and/or Branched Chain Amino Acids in Hepatic Encephalopathy: A Pilot Randomised Placebo-Controlled Clinical Study. *Nutrients*, v. 11, n. 8, p. 1810, 6 ago. 2019.

WEISSENBERN, K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*, v. 79, n. S1, p. 5–9, 31 jan. 2019.

YU, X. et al. Rifaximin Modulates the Gut Microbiota to Prevent Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis Without Impacting the Resistome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, 18 jan. 2022.