



Protocolo de Atenção à Saúde

Protocolo de Tratamento da Encefalopatia Hepática

Área(s): Gastroenterologia

Portaria SES-DF Nº 279 de 14 de junho de 2024, publicada no DODF Nº114 de 18/06/24.

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

Medline/Pubmed, Cochrane, Embase e diretrizes de tratamento. Realizado um estudo de revisão para mapear os principais conceitos, alcance e extensão das medidas clínicas e terapêuticas da encefalopatia hepática (EH), publicadas nos últimos 10 anos.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão artigos escritos em português, inglês e espanhol; estudos de caráter quantitativo e qualitativo, estudos de metanálise, ensaios clínicos randomizados e diretrizes de tratamento. Após uma pesquisa genérica em bases de dados eletrônicas como MEDLINE, PUBMED e SCielo, identificamos as palavras-chave dessa temática: Encefalopatia hepática, cirrose hepática e complicações da cirrose. Uma vez que o objetivo da pesquisa pretende apurar o tratamento clínico da encefalopatia hepática, o outro elemento utilizado para cruzar a pesquisa com as palavras-chave foi “Tratamento da encefalopatia hepática”.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Encefalopatia hepática (EH); cirrose hepática (CH).

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

2011 a 2021 - 10 artigos relevantes publicados.

2- Introdução

A Encefalopatia Hepática (EH) é uma disfunção cerebral que pode ser considerada uma síndrome neuropsiquiátrica complexa, acometendo geralmente pessoas que

apresentam quadro de cirrose em geral, cirrose descompensada e na presença de shunts porto- sistêmicos (TIPS). Nestes contextos clínicos a incidência da EH varia de 10 a 14%, 16 a 21% e 10 a 50%, respectivamente.

Quanto a classificação a EH pode ser dividida em:

- a) Tipo A: Associada a falência hepática aguda.
- b) Tipo B: Ausência de lesão hepatocelular intrínseca associado a shunt porto- sistêmicos
- c) Tipo C: Associado a cirrose hepática.

A International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) propôs uma nova classificação:

- a) Ausente
- b) Encoberta (covert)
- c) Aparente (overt)

Devido a grande variabilidade dos sintomas vem sendo utilizado de forma mais ampla, na prática clínica, o sistema de pontuação de gravidade da EH de West-Haven, com base em uma escala de 0 a 4. Estes critérios variam das manifestações psicomotoras mínimas ao estado de coma.

Quadro 1. Critérios de West-Haven para graduação da EH

Grau I	Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias, como alternância do ritmo do sono, distúrbios discretos do comportamento como riso e choro “fácil”, hálito hepático.
Grau II	Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de flapping.
Grau III	Sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira e agitação psicomotora, desaparecimento do flapping.
Grau IV	Coma não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante à dor.

Fonte: GED Gastroenterol. Endosc. Dig. 2011; 30 (Separata):10-34.

A amônia produzida nos enterócitos, a partir da glutamina, e pelo catabolismo de proteínas pela ação das bactérias colônicas, desempenha um dos papéis principais na complexa e ainda não completamente elucidada patogênese da EH. Os níveis aumentados de amônia causam edema cerebral, inchaço dos astrócitos, aumento dos neurotransmissores e receptores GABA e alterações do metabolismo da glicose cerebral.

O manejo adequado das complicações da cirrose, ressaltando a EH, é necessário para diminuir o tempo de internação e óbitos destes pacientes que já estão fragilizados clinicamente.

3- Justificativa

É necessário o estabelecimento de um protocolo de atendimento ao paciente cirrótico com encefalopatia hepática em virtude da elevada frequência nos atendimentos desses pacientes na rede assistencial de saúde. O estabelecimento de um protocolo eficaz de atendimento ao paciente com EH desencadeada por complicações da cirrose hepática, tem o intuito de diminuir o tempo de internação e as complicações que exijam leitos na unidade de internação intensiva (UTI). A padronização ou sistematização do tratamento além de diminuir o ônus do sistema de saúde pública ou privado, também favorece a maior rotatividade de leitos devido a menor permanência do paciente no hospital.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

K72 - Insuficiência hepática não classificada em outra parte

G93.4 – Encefalopatia não especificada

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

O diagnóstico da EH é baseado nos dados clínicos e exame físico do paciente com cirrose hepática, com abrangência de manifestações clínicas que atingem a consciência, a função motora, o ciclo sono-vigília, desorientação, agitação psicomotora, estupor e coma. Os sintomas são acompanhados ou não de bradicinesia, tremores, asterix e lentificação da fala. Para os casos de EH encoberta utiliza-se testes neuropsicoméricos, teste de controle inibitório ou testes de direção simulada. Sendo indicado a realização de pelo menos dois destes testes para a confirmação diagnóstica.

6- Critérios de Inclusão

Pacientes com cirrose e encefalopatia hepática diagnosticados através da história clínica e dos exames laboratoriais e/ou testes específicos.

7- Critérios de Exclusão

São excluídos os pacientes que apresentam algum quadro confusional agudo, com sintomas semelhantes a EH, tais como:

- Acidose e uremia;
- Medicamentos (neurolépticos, opioides e benzodiazepínicos);
- Distúrbios psiquiátricos;
- Diabetes;
- Alcoolismo;
- Hiponatremia e hipercalemia;

- Hipoxemia e hipercapnia;
- Epilepsia;
- AVC;
- Neuroinfecção.

8- Conduta

Durante o primeiro atendimento a pacientes com quadro sugestivo de EH, recomenda-se: anamnese e avaliação laboratorial quanto a presença de hematemese/melena/queda de índices hematimétricos; avaliação hidroeletrólítica; suspensão de diuréticos se em uso domiciliar; medidas para constipação.

Deve ser ressaltada que a exclusão de infecções é extremamente importante. Focos infecciosos comuns no paciente cirrótico e que devem ser pesquisados são: peritonite bacteriana espontânea (portanto pacientes com ascite puncionável devem ser submetidos a paracentese diagnóstica na admissão), infecção do trato urinário, infecções respiratórias, infecções de pele.

Os tratamentos atuais da EH são direcionados para eliminar ou corrigir os fatores precipitantes (Infecção, sangramento do trato gastrointestinal, diuréticos, distúrbios renais e hidroeletrólíticos, constipação, uso de benzodiazepínicos e narcóticos, piora aguda da função renal) que atuam na redução dos efeitos tóxicos da amônia exercidos sobre o sistema nervoso central. O tratamento desses eventos, por si só, já está associado à melhora da EH, devendo ser prontamente instituído.



Os doentes com graus mais elevados de EH que estão em risco ou que desenvolveram incapacidade de proteger a via aérea precisam de acompanhamento mais rigoroso e devem ser avaliados para intubação orotraqueal.

Em relação ao tratamento medicamentoso, a lactulose é a primeira escolha para o tratamento da EH episódica. Antibióticos orais como metronidazol e rifaximina são terapêuticas alternativas.

8.1 Conduta Preventiva

As medidas preventivas relacionadas a encefalopatia hepática estão relacionadas ao tratamento ou vacina, se disponível, da doença hepática que deu origem a cirrose.

Deve-se evitar os fatores precipitantes da EH nos pacientes cirróticos (Infecção, sangramento do trato gastrointestinal, diuréticos, distúrbios renais e hidroeletrólíticos, constipação, uso de benzodiazepínicos e narcóticos, piora aguda da função renal).

8.2 Tratamento Não Farmacológico

Os pacientes cirróticos com encefalopatia devem evitar dieta com restrição de proteínas. A medida de restrição proteica não apresenta benefícios para o tratamento da EH. Pois, a desnutrição é um marcador de mau prognóstico a longo prazo.

8.3 Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico da encefalopatia hepática no cirrótico é realizado com medicamentos de uso oral, citadas acima, e neste protocolo incluímos as drogas com maiores evidências científicas e com menos reações adversas ao paciente.

8.3.1 Fármaco(s)

- A) Lactulose
- B) Rifaximina
- C) Metronidazol

I - INIBIDORES DA PRODUÇÃO DE AMÔNIA (DISSACARÍDEOS NÃO ABSORVÍVEIS)

- A) Lactulose

Dosagem: 30 a 45ml de 8/8h a 6/6h

Nota: Geralmente é recomendada como terapia de primeira escolha. Os usuários podem apresentar desidratação, diarreia, hipernatremia e flatulência como principais reações adversas.

II – ANTIBIÓTICOS

- B) Rifaximina

Dosagem: 550mg de 12/12h

Nota: Pode ser usado isoladamente ou em associação com a lactulose. No momento apresenta o melhor perfil de segurança entre os antibióticos utilizados para EH. Quando associado com a lactulose a sua eficácia é bem mais efetiva do que a monoterapia com a lactulose.

C) Metronidazol

Dosagem: 250mg a 500mg de 8/8h

Nota: Foi considerado eficaz em alguns ensaios e séries de casos. Em metanálises comparativas não foi possível mostrar eficácia e os dados que corroboram para seu uso ainda são insuficientes. Pode apresentar como fator limitante ao uso as reações adversas no trato gastrointestinal como vômitos e risco de neuropatia periférica.

Código REME-DF	Descrição	Local de Dispensação
37399	lactulose líquido oral 667 mg/mL frasco 120mL ou 200mL	UBS e uso Hospitalar
90909	metronidazol (benzoil) suspensão oral 40mg/mL frasco de 80mL a 120mL com doseador	UBS e uso Hospitalar
38190	rifaximina comprimido revestido 550mg	Atenção Secundária (Policlínica de Planaltina, de Taguainga, do Gama e CEDIN) e Hospitalar

Considerando que o medicamento rifaximina possui critério de inclusão e exclusão para dispensação ambulatorial, o formulário de medicamentos que deve ser apresentando, junto à receita médica e documentos pessoais do paciente, encontra-se no Anexo II.

8.3.2 Esquema de Administração

MEDICAMENTO	DOSE E POSOLOGIA
Lactulose	30 a 45 mL [20 a 30 gramas] por via oral 2 a 4 vezes por dia até que sejam apresentados dois ou três episódios de fezes amolecidas.
Rifaximina	550 mg 12/12h por via oral
Metronidazol	250 a 500mg 8/8h por via oral, tempo máximo de uso 15 dias pelo risco de efeitos colaterais.

O tratamento deve ser feito com a rifaximina em associação da lactulose por via oral ou SNE com metronidazol. As doses de lactulose podem ser aumentadas gradualmente de acordo com a resposta do paciente ao esquema terapêutico até a resposta ideal. Espera-se que os pacientes obtenham uma melhora do quadro clínico desencadeado pela EH o mais precoce possível.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

O tratamento com lactulose é realizado por tempo indeterminado, até a melhora clínica ou a realização de transplante hepático.

O tratamento com metronidazol é realizado por tempo máximo de 15 dias ou inferior a 15 dias se a melhora clínica ou a realização de transplante hepático. Pode-se considerar interromper o tratamento se há controle da EH ou efeitos colaterais ao tratamento.

No caso de encefalopatia hepática refratária aos tratamentos o tratamento com rifaximina pode ser realizado por período prolongado de até 6 meses ou até a melhora clínica ou a realização de transplante hepático. Para o caso de avaliação clínica de uma condição que precipitou a encefalopatia hepática (por exemplo, hipocalemia), esta deve ter sido resolvida. Caso não haja recorrência da encefalopatia hepática em três meses, a rifaximina pode ser descontinuada.

Em caso de encefalopatia recorrente com indicação de associação de medicamentos, manter lactulose líquido oral 667 mg/ml e rifaximina comprimido revestido 550mg conforme posologia do protocolo por tempo prolongado e condicionado a reavaliações de acordo com a observação clínica.

9- Benefícios Esperados

Espera-se que os pacientes obtenham uma melhora do quadro clínico desencadeado pela EH o mais precoce possível e que o acompanhamento destes após o primeiro episódio seja realizado de forma a garantir o tratamento preconizado como melhor evidência clínica e com menos reações adversas ao paciente.

10- Monitorização

A adesão ao tratamento deve ser monitorada e incentivada considerando a relevância do tratamento e os efeitos adversos gastrointestinais importantes que podem impactar na assiduidade do tratamento.

Os pacientes devem ser monitorizados através da avaliação clínica com o sistema de pontuação de gravidade da EH de West-Haven, com base em uma escala de 1 a 4 (Quadro 1).

Monitorar periodicamente o desequilíbrio eletrolítico quando a lactulose for usada > 6 meses ou em pacientes predispostos a anormalidades eletrolíticas (por exemplo, pacientes pediátricos, idosos e debilitados).

Algumas formas farmacêuticas de rifaximina podem conter propilenoglicol que em grandes quantidades são potencialmente tóxicas; portanto pacientes em uso devem ser monitorados em relação à hiperosmolaridade, acidose láctica, convulsões e depressão respiratória.

Após o tratamento primeiro episódio de EH o paciente deve manter o uso de lactulose por tempo indeterminado visando manter 2 a 3 evacuações diárias. Nos casos de EH de repetição, pode-se considerar a associação de rifaximina.

Conforme clinicamente indicado, não para diagnóstico de EH mas a fim de exclusão de outras etiologias, especialmente em casos mais acentuados ou com apresentações menos características, recomenda-se avaliação radiológica (exame inicial: tomografia computadorizada de crânio sem contraste).

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Os pacientes serão acompanhados ambulatorialmente para controle dos fatores precipitantes da EH e da cirrose, com consultas e exames periódicos (tempo determinado de acordo com rotina do serviço de saúde). Os pacientes com EH refratária serão avaliados para tratamento clínico com lactulose e rifaximina ou encaminhados para a realização de transplante hepático.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

Não se aplica.

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

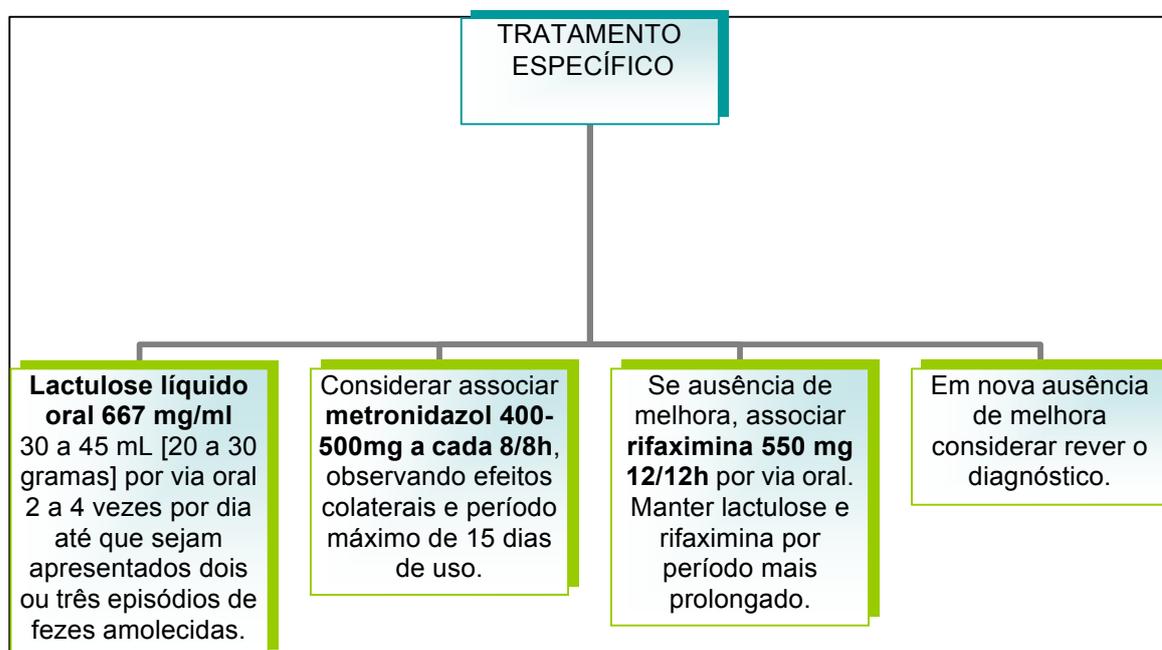
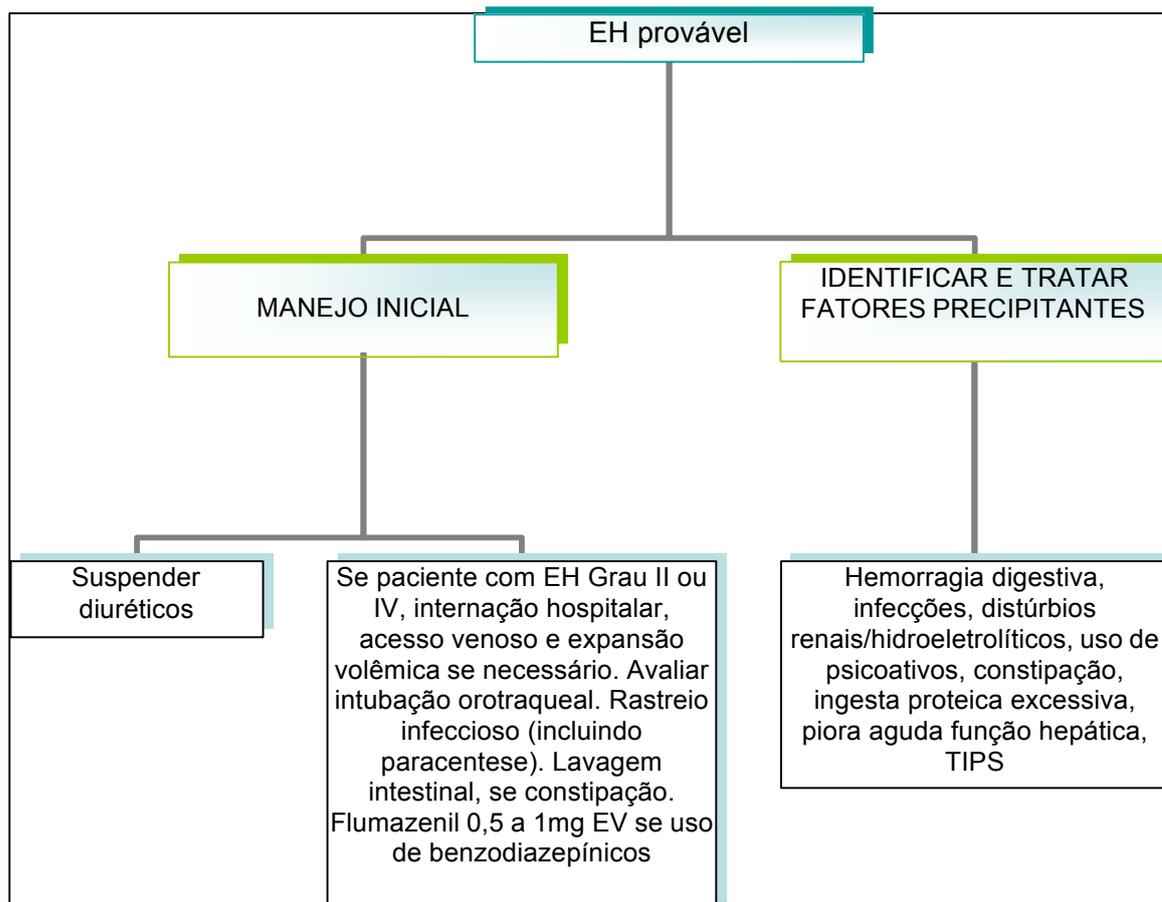
Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses de medicamentos prescritos e da adequação de uso. Portadores de ascite devem ser atendidos em hospitais/ambulatórios de referência para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

14- Referências Bibliográficas

- 1- Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med. 2016; 375(17):1660-1670. doi:10.1056/NEJMra1600561.
- 2- Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. Drugs. 2019;79(Suppl 1):5-9. doi:10.1007/s40265-018-1018-z.
- 3- Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(12):2048-2061. doi:10.1016/j.cgh.2015.06.039.
- 4- Karanfilian BV, Park T, Senatore F, Rustgi VK. Minimal Hepatic Encephalopathy. Clin Liver Dis. 2020;24(2):209-218. doi:10.1016/j.cld.2020.01.012.
- 5- Said VJ, Garcia-Trujillo E. Beyond Lactulose: Treatment Options for Hepatic Encephalopathy. Gastroenterol Nurs. 2019;42(3):277-285. doi:10.1097/SGA.0000000000000376.

- 6- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-735. doi:10.1002/hep.27210.
- 7- Bajaj JS. Hepatic encephalopathy: classification and treatment. *J Hepatol*. 2018;68(4):838- 839. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.005.
- 8- Sivolap YP. Profilaktika i lechenie pechenochnoï .ntsefalopatii [Prevention and treatment of hepatic encephalopathy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(10):144-147. doi:10.17116/jnevro2017117101144-147.
- 9- GED, Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva. Encefalopatia Hepática: Relatório da 1ª reunião monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia, v.30, separata Out/Dez, 2011.
- 10- Feldman, M. Sleisenger e Fordtran Gastroenterologia e Doen.as do F.gado. (tradu..o da 9.ed), Rio de Janeiro: Elsevier, 20.

ANEXO I – Fluxogramas



ANEXO II – Formulário



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL
Subsecretaria de Logística
Diretoria de Assistência Farmacêutica

FARMÁCIA AMBULATORIAL (CESMU, Policlínicas de
Planaltina; Taguatinga e Gama)
FORMULÁRIO DE DISPENSAÇÃO MEDICAMENTOS

Especialidade:

Nome do paciente:

Fone:

Número SES:

CID da doença: K72 () G93.4 ()

Medicamento: Rifaximina 550 mg

Posologia:

Duração do tratamento:

Critérios para escolha do medicamento:

Possui alguma dessas condições? Quais?

- Acidose e uremia
- Uso de neurolépticos, opioides e benzodiazepínicos
- Distúrbios psiquiátricos
- Diabetes
- Alcoolismo
- Hiponatremia e hipercalemia
- Hipoxemia e hipercapnia
- Epilepsia
- AVC
- Neuroinfecção

Médico(a):

Data:

Nome e carimbo c/ CR