

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA REFRACTÁRIA: USO COMBINADO DE LACTULOSE, RIFAXIMINA E CORREÇÃO DE FATORES PRECIPITANTES (CONSTIPAÇÃO, INFECÇÕES E HIPOCALEMIA)

REFRACTORY HEPATIC ENCEPHALOPATHY: COMBINED USE OF LACTULOSE, RIFAXIMIN, AND CORRECTION OF PRECIPITATING FACTORS (CONSTIPATION, INFECTIONS, AND HYPOKALEMIA)

Gabriel Felipe Damo¹, Alan Felipe Bello Secco², Leonardo Ermindo Rempel Roveda³.

1. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 2. Professor do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 3. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco, rovedaxx@hotmail.com.

Eixo: 1

RESUMO

Introdução: A Encefalopatia Hepática (EH) é uma manifestação neuropsiquiátrica debilitante decorrente da insuficiência hepática e da existência de *shunts* portossistêmicos, afetando até 40% dos cirróticos ao longo da evolução da doença. A forma recorrente ou refratária impõe elevada taxa de reinternação hospitalar, comprometimento funcional cognitivo e aumento da mortalidade em curto prazo. **Objetivo:** Analisar os mecanismos fisiopatológicos da neurotoxicidade amoniacal, detalhar a eficácia da terapia farmacológica combinada de lactulose com rifaximina e avaliar o impacto da identificação e correção de fatores precipitantes reversíveis no manejo intra-hospitalar e ambulatorial. **Método:** Revisão integrativa da literatura científica compreendendo o período de 2021 a 2026 nas bases de dados PubMed, MEDLINE e Cochrane Library, fundamentada em consensos da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) e European Association for the Study of the Liver (EASL). **Resultados:** A amônia circulante não metabolizada cruza a barreira hematoencefálica, induzindo edema astrocitário por acúmulo de glutamina e estresse oxidativo. A lactulose acidifica o lúmen colônico, convertendo a amônia lipossolúvel em íons amônio não absorvíveis, enquanto a rifaximina atua como antibiótico não absorvível de amplo espectro que reduz a microbiota colônica produtora de urease. O uso combinado de lactulose e rifaximina reduziu em mais de 50% o risco de novos episódios de EH e diminuiu a mortalidade hospitalar quando comparado à monoterapia. **Discussão:** A erradicação ativa de gatilhos como peritonite bacteriana espontânea, constipação intestinal, alcalose metabólica e hipocalemia é indispensável para restaurar a resposta terapêutica e evitar o diagnóstico errôneo de refratariedade verdadeira. **Conclusão:** O manejo contemporâneo da encefalopatia hepática refratária apoia-se no sinergismo farmacológico entre lactulose e rifaximina associado à neutralização rigorosa de insultos metabólicos e infecciosos intercorrentes, assegurando estabilização clínica e suporte até o transplante hepático.

Palavras-chave: Encefalopatia Hepática. Cirrose Hepática. Lactulose. Rifaximina. Amônia.

INTRODUÇÃO

A encefalopatia hepática (EH) representa uma das complicações mais frequentes e incapacitantes da cirrose descompensada com hipertensão portal, associando-se a declínio cognitivo, inversão do ciclo sono-vigília, asterixe e progressão para coma¹. A fisiopatologia central envolve o desvio do sangue do leito esplâncnico através de colaterais portossistêmicas e a perda da massa funcional dos hepatócitos, resultando no acúmulo sistêmico de neurotoxinas intestinais, com destaque absoluto para a amônia (NH₃)^{2,3}. No sistema nervoso

central, a amônia é captada pelos astrócitos e convertida em glutamina pela enzima glutamina sintetase, processo que gera sobrecarga osmótica, edema celular glial, estresse oxidativo e disfunção da neurotransmissão gabaérgica e glutamatérgica⁴.

A classificação clínica baseada nos critérios de West Haven gradua o acometimento neuropsiquiátrico desde o estágio I (alterações leves de humor e atenção) até o estágio IV (coma profundo não responsivo), sendo os estágios II a IV denominados encefalopatia hepática evidente (*overt*)⁵. Quando os episódios se tornam recorrentes (dois ou mais eventos no período de um ano) ou persistentes a despeito do tratamento convencional com dissacarídeos não absorvíveis, estabelece-se o quadro de encefalopatia hepática refratária, o qual deteriora substancialmente a qualidade de vida e impõe alto risco de institucionalização e óbito^{6,7}.

Na maioria expressiva dos casos, a descompensação cerebral não decorre de piora estrutural primária do fígado, mas sim da presença de gatilhos precipitantes agudos que elevam a produção de amônia ou aumentam sua permeabilidade cerebral⁸. A identificação sistemática e o tratamento precoce desses fatores — com ênfase em constipação intestinal, infecções bacterianas ocultas, hemorragia digestiva, distúrbios hidroeletrólíticos e uso de sedativos — constituem o primeiro passo imperativo da abordagem médica^{9,10}. Esta revisão analisa o racional do bloqueio intestinal combinado com lactulose e rifaximina e as medidas de neutralização dos precipitantes clínicos.

MÉTODO

A presente análise estruturou-se por meio de uma revisão integrativa da literatura médica recente publicada entre 2021 e 2026. A busca documental sistemática foi realizada nas plataformas PubMed, MEDLINE, Scopus e Cochrane Database of Systematic Reviews, utilizando os descritores em ciências da saúde (MeSH): *Hepatic Encephalopathy*, *Liver Cirrhosis*, *Lactulose*, *Rifaximin*, *Ammonia* e *Hypokalemia*.

A seleção incluiu ensaios clínicos controlados, revisões sistemáticas com metanálise e diretrizes conjuntas emitidas pela *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH)^{1,6,11}. Foram incluídos artigos que avaliaram a eficácia e segurança da rifaximina como terapia adjuvante à lactulose na prevenção secundária e no tratamento de episódios agudos de EH evidente, bem como estudos focados no impacto da correção de hipocalemia, alcalose metabólica e rastreamento infeccioso. Foram descartados relatos de casos

anedóticos sem metodologia analítica e estudos restritos a insuficiência hepática fulminante por paracetamol sem cirrose subjacente.

RESULTADOS

A literatura científica contemporânea estabelece que mais de 80% dos episódios de EH evidente são deflagrados por um ou mais fatores precipitantes identificáveis, cuja resolução rápida restaura a função cognitiva basal na maioria dos indivíduos afetados^{8,12}. A constipação prolongada promove o aumento da proliferação bacteriana e a retenção luminal de substrato proteico, maximizando a absorção sistêmica de amônia; por sua vez, a hemorragia digestiva alta atua fornecendo uma sobrecarga proteica maciça de sangue digerido na luz intestinal, elevando os níveis de amoniemia em poucas horas^{13,14}.

No que tange aos distúrbios hidroeletrólíticos, a hipocalemia frequentemente induzida pelo uso vigoroso de diuréticos de alça (furosemida) e tiazídicos exerce impacto direto na amoniogênese renal¹⁵. A depleção de potássio estimula a captação de íons hidrogênio para o interior das células tubulares renais em troca de potássio, gerando acidose intracelular no túbulo proximal que ativa a enzima glutaminase renal e duplica a síntese e liberação de amônia na circulação sistêmica, agravada pela alcalose metabólica hipoclorêmica associada, a qual converte o íon amônio polar (NH_4^+) na forma lipossolúvel (NH_3) que atravessa livremente a barreira hematoencefálica^{4,15}. Paralelamente, infecções bacterianas — em particular a peritonite bacteriana espontânea (PBE) e infecções do trato urinário — amplificam a resposta inflamatória sistêmica através da liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e IL-6), as quais aumentam a permeabilidade endotelial cerebral e potencializam a neurotoxicidade da amônia mesmo em concentrações plasmáticas moderadas^{8,16}.

No âmbito da farmacoterapia de erradicação intraluminal, a lactulose permanece como a medicação de primeira linha, administrada na dose de 20 a 30 mL (15 a 30 g) por via oral a cada 8 a 12 horas, com titulação dinâmica para atingir o alvo estrito de 2 a 3 evacuações de fezes pastosas por dia¹. Sua fermentação bacteriana em ácidos graxos de cadeia curta reduz o pH colônico para menos de 5,0, convertendo NH_3 em NH_4^+ não absorvível que é carregado nas fezes, além de exercer ação osmótica e catártica direta².

Para os pacientes com EH recorrente ou falha terapêutica sob lactulose isolada, a adição de rifaximina na dose de 550 mg a cada 12 horas (ou 400 mg a cada 8 horas) consagrou-se como o padrão-ouro de tratamento e prevenção secundária em ensaios clínicos randomizados de grande escala^{6,17}. A rifaximina atua inibindo a subunidade beta da RNA

polimerase dependente de DNA das bactérias gram-negativas e anaeróbias produtoras de urease no intestino, exibindo absorção sistêmica insignificante (inferior a 0,4%) e baixo risco de indução de resistência microbiana¹¹. Ensaios multicêntricos e metanálises demonstraram que a associação de lactulose mais rifaximina reduz o risco relativo de novas crises de EH em 58% e as taxas de internação hospitalar relacionada à EH em 50% em 6 meses, associando-se a menor mortalidade global aos 90 dias em comparação ao uso da lactulose em monoterapia^{6,17,18}.

DISCUSSÃO

A abordagem do paciente com EH de difícil controle exige a quebra do mito de que a elevação indiscriminada da dose de lactulose compensará a ausência de investigação clínica aprofundada. O uso excessivo de dissacarídeos não absorvíveis pode induzir diarreia profusa, hipernatremia grave, desidratação e íleo adinâmico paradoxal decorrente de distensão gasosa, transformando a própria medicação em novo fator precipitante de colapso metabólico e piora neurológica^{1,9}. Portanto, a monitorização do número de evacuações e o respeito ao alvo de 2 a 3 dejeções diárias são indispensáveis para garantir a segurança da terapia.

A correção profilática e terapêutica da hipocalemia deve ser agressiva, preconizando a suspensão imediata de diuréticos espoliadores de potássio na admissão hospitalar e a reposição de cloreto de potássio oral ou intravenoso para manter a calemia firmemente acima de 4,0 a 4,5 mEq/L, abortando a produção de amônia tubular renal¹⁵. De forma análoga, qualquer cirrótico admitido com confusão mental sem causa evidente deve ser submetido à paracentese diagnóstica imediata para afastar PBE (contagem de neutrófilos no líquido ascítico superior a 250 células/mm³), radiografia de tórax e urocultura, instituindo-se antibioticoterapia empírica com ceftriaxona caso haja suspeita clínica de sepse subjacente^{8,16}.

Em pacientes que mantêm episódios de EH recorrente a despeito da associação plena de lactulose e rifaximina, a investigação anatômica de grandes derivações portossistêmicas espontâneas (como *shunts* esplenorrenais calibrosos) por meio de angiotomografia abdominal torna-se mandatória³. A embolização ou oclusão vascular percutânea desses vasos anômalos tem demonstrado altas taxas de resolução definitiva da EH refratária sem agravamento crítico da hipertensão portal em centros de excelência intervencionista^{11,14}. Outras opções adjuvantes de suporte metabólico incluem o uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) intravenoso e a suplementação oral de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), os quais favorecem o consumo muscular de amônia e corrigem o desbalanço de aminoácidos aromáticos na desnutrição avançada^{4,18}.

CONCLUSÃO

A Encefalopatia Hepática Refratária impõe um desafio prognóstico na condução da cirrose avançada, no qual a simples intensificação empírica de laxativos é insuficiente para restabelecer a integridade neurológica do paciente. A compreensão de que o distúrbio metabólico é frequentemente desencadeado por gatilhos clínicos reversíveis exige um rastreio sistemático e imediato de constipação, infecções bacterianas e distúrbios hidroeletrólíticos como a hipocalcemia e a alcalose.

A combinação sinérgica de lactulose e rifaximina consolidou-se como o tratamento farmacológico mais eficaz para neutralizar e eliminar a amônia de origem intestinal, proporcionando proteção sustentada contra novas hospitalizações e melhorando a sobrevida. Nos casos refratários persistentes, a investigação de *shunts* portossistêmicos calibrosos para eventual oclusão intervencionista e a pronta inclusão do paciente em lista de transplante hepático ortotópico representam as condutas fundamentais para modificar o curso natural da doença hepática terminal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol.
2. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. Drugs.
3. Laleman W, Simon-Talero M, Adebayo D, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. Hepatology.
4. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. J Hepatol.
5. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy - an Assessment by the United States Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. Aliment Pharmacol Ther.
6. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med.

7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy in cirrhosis: 2024-2026 Update. J Hepatol.
8. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther.
9. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD Practice Guidance on the Management of Hepatic Encephalopathy. Hepatology.
10. Mullen KD. Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and classification of hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis.
11. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Manejo da Encefalopatia Hepática – Atualização 2026. Arq Gastroenterol.
12. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol Hepatol.
13. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial comparing lactulose with placebo. Gastroenterology.
14. Bureau C, Thabut D, Oberti F, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt vs Medical Treatment to Reduce the Risk of Rebleeding in Patients With Cirrhosis and Refractory Ascites: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med.
15. Riggio O, Masini A, Efrati C, et al. Pharmacological management of hepatic encephalopathy: an update. Expert Opin Pharmacother.
16. Merli M, Lucidi C, Valeriano V, et al. Spontaneous bacterial peritonitis and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: Clinical impact and management. J Clin Exp Hepatol.
17. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol.
18. Cochrane Database of Systematic Reviews. Non-absorbable disaccharides and rifaximin for hepatic encephalopathy: A systematic review and network meta-analysis. Cochrane Library.