

BMJ Best Practice

Encefalopatia hepática

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	12
Critérios de diagnóstico	15
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	20
Novidades	24
Acompanhamento	25
Recomendações	25
Complicações	25
Prognóstico	26
Diretrizes	27
Diretrizes de diagnóstico	27
Diretrizes de tratamento	27
Nível de evidência	28
Referências	29
Aviso legal	34

Resumo

- ◇ Síndrome neuropsiquiátrica causada por insuficiência hepática aguda ou crônica.
- ◇ A gravidade dos sintomas varia de leve alteração do estado mental a coma, sendo geralmente reversíveis com tratamento.
- ◇ Acredita-se que as causas sejam multifatoriais, resultando em exposição do cérebro à amônia que tenha sido desviada pelo fígado por meio de anastomose portossistêmica.
- ◇ O diagnóstico se baseia nos deficit neurológicos reportados em combinação com anormalidades laboratoriais mostrando disfunção hepática grave.
- ◇ As abordagens do tratamento incluem cuidados de suporte (como aspiração preventiva), correção de fatores precipitantes e redução da produção gastrointestinal de amônia.
- ◇ Entre os pacientes com insuficiência hepática aguda e encefalopatia grave, entre 75% e 80% desenvolverão edema cerebral.

Definição

A encefalopatia hepática (EH) envolve um espectro de anormalidades neuropsicológicas em pacientes com disfunção hepática grave. O Congresso Mundial de Gastroenterologia sugere as seguintes definições: [1]

A EH persistente inclui déficit cognitivo, que afeta de forma negativa as funções sociais e ocupacionais, e anormalidades não cognitivas persistentes (como alterações extrapiramidais ou perturbações do sono).

A EH episódica corresponde ao "Delirium devido a uma condição médica geral" no sistema de classificação do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-V). O delirium é definido como "uma perturbação da percepção acompanhada por uma alteração na cognição que não é mais bem explicada por uma demência preexistente estabelecida ou em evolução", desenvolve-se em um breve período de tempo e oscila em sua gravidade.

A EH mínima engloba pacientes sem sintomas clínicos reconhecidos de disfunção cerebral. Logo, o pré-requisito para o diagnóstico da EH mínima é a cuidadosa exclusão dos sintomas clínicos.

Epidemiologia

Essa condição é uma manifestação comum em pacientes com doença hepática em estágio terminal, mas também pode ser observada em pacientes com insuficiência hepática aguda e em pacientes não cirróticos que necessitem de anastomose porto-cava. Por não haver testes definitivos, a prevalência não é conhecida com clareza. Há relatos de que até um terço dos pacientes cirróticos têm achados clínicos consistentes com a doença e até dois terços têm um diagnóstico sugestivo.[2]

Etiologia

É provável que a encefalopatia hepática (EH) reflita uma combinação de encefalopatia metabólica, atrofia cerebral e/ou edema cerebral, e não uma única entidade clínica. Os mecanismos exatos causadores da disfunção cerebral em pacientes com insuficiência hepática ainda não estão bem compreendidos. A amônia é vista como neurotoxina na patogênese da doença, já que os níveis de amônia ficam significativamente elevados em pacientes com insuficiência hepática crônica e aguda.[3] [4] No entanto, uma falta de correlação mais forte entre os níveis séricos de amônia e o grau da encefalopatia sugere que outros fatores também podem afetar esse desenvolvimento.

Para pacientes com doença hepática crônica, os fatores precipitantes podem incluir hemorragia digestiva, infecção, uso de sedativos/tranquilizantes, hipocalemia, alcalose, aumento do consumo de proteínas e constipação. A hemorragia digestiva e o aumento do consumo de proteínas causam um aumento na produção de amônia. A hipocalemia geralmente é acompanhada pelo movimento dos íons de hidrogênio do líquido extracelular para dentro das células, a fim de manter a neutralidade elétrica. Acredita-se que a subsequente alcalose metabólica estimule a conversão de íons de amônio (NH_4^+) (partículas carregadas que não cruzam a barreira hematoencefálica) em amônia não ionizada (NH_3), que consegue cruzar a barreira hematoencefálica e, assim, promover a doença. Nesses pacientes, as causas precipitantes devem ser rapidamente identificadas e tratadas.

Fisiopatologia

O intestino é a principal fonte da amônia absorvida na circulação pelo sistema venoso portal. A amônia é um subproduto do catabolismo bacteriano colônico de fontes de nitrogênio, como o nitrogênio das proteínas ingeridas e da ureia secretada. Ela também é produzida pelos enterócitos a partir da glutamina. Danos nas funções hepáticas comprometem o clearance da amônia. Além disso, a cirrose causa a anastomose portossistêmica, que reduz ainda mais o clearance da amônia.

A hiperamonemia pode alterar a concentração cerebral de aminoácidos e, assim, afetar a síntese dos neurotransmissores.[5] A hiperamonemia também pode levar ao aumento da osmolaridade do astrócito intracelular, induzindo o edema astrocitário e raramente ocasionando aumento da pressão intracraniana.[6] Níveis elevados de amônia sérica também podem alterar a atividade elétrica neuronal.[7] O aumento da ativação do sistema inibidor do neurotransmissor GABA-benzodiazepínico e as alterações da função glutamatérgica também estão envolvidos na patogênese.[8] A barreira hematoencefálica também demonstra aumento da permeabilidade em diversos modelos animais com insuficiência hepática aguda, causando aumento da exposição a substâncias neurotóxicas.[9]

Classificação

Congresso Mundial de Gastroenterologia[1]

A nomenclatura proposta a seguir pelo Congresso Mundial de Gastroenterologia é usada com mais frequência pelos gastroenterologistas que pelos intensivistas:

- Tipo A. Encefalopatia associada à insuficiência hepática aguda
- Tipo B. Encefalopatia associada à derivação portossistêmica e sem doença hepatocelular intrínseca
- Tipo C. Encefalopatia associada à cirrose e à hipertensão portal ou à anastomose sistêmica
 - Encefalopatia hepática (EH) episódica (desencadeada, espontânea ou recorrente)
 - EH persistente (leve, grave ou dependente de tratamento)
 - EH mínima.

Prevenção secundária

O tratamento profilático com lactulose mostrou ser eficaz para prevenir a recorrência da EH em pacientes com cirrose.^[53] A lactulose deve ser administrada cronicamente a pacientes (tolerantes à lactulose) com cirrose/hipertensão portal e episódios prévios ou recorrentes de EH.^{4[B]}[Evidence](#)

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 50 anos chega ao pronto-socorro com história de melena, mas nega hematêmese e dor abdominal. Sua família relata confusão progressiva. A história é significativa para cirrose e alcoolismo. Ao exame, a frequência cardíaca é de 112 bpm e pressão arterial (PA) é de 105/66 mmHg. Ele está ictérico e letárgico, orientado quanto às pessoas e lugares, mas não quanto a datas, e apresenta ascite moderada. Os exames neurológicos revelam asterixis (flapping) e o exame de fezes baseado no guáiaco é positivo (positivo para sangue oculto).

Outras apresentações

Alguns pacientes podem apresentar doença hepática crônica que não foi previamente diagnosticada. Outros podem apresentar insuficiência hepática aguda. Pupilas dilatadas e estado comatoso devem suscitar suspeita de edema cerebral.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Essa condição é um diagnóstico de exclusão; as manifestações podem ser sutis. Deve-se manter um índice de suspeita elevado para encefalopatia hepática (EH) como possível diagnóstico em qualquer paciente com disfunção hepática crônica ou aguda. Em pacientes com doença hepática crônica, um fator precipitante pode causar o desenvolvimento da EH, como hipovolemia, hemorragia digestiva, hipocalemia, alcalose metabólica, hipóxia, uso de sedativos, hipoglicemia, infecção ou trombose hepática da veia porta.[10] [11] Pacientes com insuficiência hepática aguda sofrerão rápida deterioração na função hepática e poderão apresentar coagulopatia. Deve-se colher meticulosamente a história com relação a possíveis exposições a infecções virais, medicamentos (superdosagem de paracetamol é a causa mais comum) e toxinas. Deve-se questionar também se pacientes com doença hepática existente tiveram episódios prévios de EH.

É necessário excluir outras causas de alteração do estado mental.[15] Entre essas causas estão infecção, anormalidades eletrolíticas (sódio, cálcio e potássio), anormalidades da glicose, hipoxemia, uremia, exposição a toxinas (álcool ou medicamentos sedativos) e anormalidades primárias no sistema nervoso central (SNC), como sangramento ou infecção.

História

Se possível, a história completa deve ser colhida para estabelecer se existe uma causa desencadeadora ou outra causa de alteração do estado mental. Pode ser necessário obter uma história paralela com um parente ou amigo.

Os pacientes podem descrever sintomas relacionados ao déficit neurológico leve, como perturbações do sono (insônia ou hipersonia), euforia ou depressão, e distúrbios motores, como asterixis (flapping) e ataxia. Outros déficits neurológicos avançados se manifestam na forma de sonolência, que podem ser seguidos de inconsciência ou coma.

Exame físico

Deve-se realizar um exame físico completo em busca de sinais de fatores precipitantes e outras causas de alteração do estado mental. Os achados físicos de cirrose podem incluir icterícia, ascite, eritema palmar, edema e telangiectasias aracniformes. Pode-se observar hepatomegalia na hepatite viral inicial. Pode ou não haver icterícia. É possível que haja alteração nos reflexos e nistagmo. Em uma série de casos, 17% dos pacientes tiveram déficit focal, sendo o mais comum a hemiplegia.[16]

Investigações iniciais

Devem ser solicitados eletrólitos, testes de função hepática (TFH), perfil renal, hemograma completo, culturas microbiológicas, perfil de coagulação, urinálise e rastreamento de toxinas.

Uma radiografia torácica e uma tomografia computadorizada (TC) de crânio ajudam a estreitar o diagnóstico diferencial, no qual a presença de outras alterações pode ajudar a excluir outras patologias. Apesar de a ressonância nuclear magnética (RNM) e a TC de crânio poderem detectar edema cerebral, essas alterações não são sensíveis nem específicas da EH. Deve-se considerar uma ultrassonografia do quadrante abdominal superior em todos os pacientes com descompensação aguda inexplicada, já que uma trombose aguda da veia porta ou hepática pode ser a causa.

Podem ser usados testes psicométricos para avaliar a encefalopatia hepática (EH) sutil ou inicial, ainda que eles não sejam recomendados para todos os pacientes. O escore psicométrico da EH é uma bateria de 5 testes escritos que podem ser realizados à beira do leito em cerca de 20 minutos. Esses testes foram recomendados pelo Congresso Mundial de Gastroenterologia de 1998 e pela International Society on Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism e incluem os testes de conexão numérica e o teste dígito e símbolo.[17] [18]

Outras investigações

A utilidade dos níveis de amônia é controversa: níveis muito reduzidos ou muito elevados podem ser úteis no contexto clínico adequado. O monitoramento das tendências da amônia pode ser útil ao longo da terapia, mas não é necessário para realizar o diagnóstico.[19]

Um eletroencefalograma (EEG) pode ser útil no diagnóstico da EH leve e na exclusão de atividades convulsivas ocultas em pacientes comatosos.[20] A EH pode estar associada à diminuição da frequência e da amplitude das ondas cerebrais.

Em pacientes com ascite, deve-se também realizar uma paracentese diagnóstica a fim de excluir peritonite bacteriana espontânea, que pode desencadear a EH.

Fatores de risco

Fortes

cirrose

- Pode estar associada à encefalopatia hepática (EH) persistente leve (West Haven grau I).
- As causas comuns da cirrose são alcoolismo e hepatite B ou C.

hipovolemia

- Pode desencadear EH episódica.[10] [11]

hemorragia digestiva

- Pode desencadear EH episódica.[10] [11]

hipocalemia

- Pode desencadear EH episódica.[10] [11]

alcalose metabólica

- Pode desencadear EH episódica.[10] [11]

hipóxia

- Pode desencadear EH episódica.[10] [11]

uso de sedativos

- Pode desencadear EH episódica.[10] [11]

hipoglicemia

- Pode desencadear EH episódica.[10] [11]

infecção

- Pode desencadear EH episódica.[10] [11]

trombose da veia porta ou hepática

- Pode desencadear EH episódica.[10] [11]

insuficiência hepática aguda

- Pode estar associada a uma doença grave. O aumento agudo das enzimas hepáticas, como a aspartato transaminase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT), deve estar presente. Se as enzimas hepáticas estiverem elevadas, deve-se determinar o tempo de protrombina. O prolongamento do tempo de protrombina sugere uma lesão mais grave, sendo que níveis acima de 20 segundos requerer um maior monitoramento e uma possível avaliação de transplante de fígado.
- Causas mais raras de insuficiência hepática aguda incluem doença de Wilson, hepatite autoimune, lesão isquêmica aguda, esteatose hepática aguda da gravidez/hemólise, enzimas hepáticas elevadas, síndrome de plaquetopenia (HELLP) e trombose aguda da veia hepática ou porta.[12] [13]

anastomose porto-cava

- Relatou-se que a incidência da doença é de aproximadamente 30% após a anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS).[14]
- Pacientes idosos (>65 anos), pacientes com doença hepática mais avançada ou pacientes com episódios prévios de EH podem ter maior risco de desenvolver EH após a TIPS.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os fatores de risco incluem cirrose, insuficiência hepática aguda e anastomose porto-cava.

distúrbios do humor (comum)

- Os pacientes podem estar eufóricos ou deprimidos.

perturbações do sono (comum)

- Os pacientes podem ter perturbações do sono, como insônia ou hipersonia.

distúrbios motores (comum)

- Os pacientes podem ter distúrbios motores, como asterixis (flapping) e ataxia.

deficit neurológico avançado (comum)

- Os pacientes podem ter sonolência e confusão mental, que podem ser seguidos de inconsciência ou coma. Pode haver hiper-reflexia, nistagmo, asterixis (flapping) e clônus.

Outros fatores de diagnóstico**eritema palmar (comum)**

- Pode haver também achados consistentes com doença hepática crônica no exame físico.

aranhas vasculares (comum)

- Pode haver também achados consistentes com doença hepática crônica no exame físico.

edema periférico (comum)

- Pode haver também achados consistentes com doença hepática crônica no exame físico.

icterícia (comum)

- Pode haver também achados consistentes com doença hepática crônica no exame físico.

hepatomegalia (comum)

- Pode-se observar hepatomegalia na hepatite viral inicial.

ascite (comum)

- Pode haver também achados consistentes com doença hepática crônica no exame físico.

hemiplegia (incomum)

- Em uma série de casos, 17% dos pacientes tiveram deficit focal transitório, sendo o mais comum a hemiplegia.^[16]

Exames diagnóstico**Primeiros exames a serem solicitados**

Exame	Resultado
TFHs <ul style="list-style-type: none"> • O resultado depende da presença e do tipo da disfunção hepática. 	anormal

Exame	Resultado
glicose sérica <ul style="list-style-type: none"> A glicose sérica deve estar normal em pacientes com encefalopatia hepática. A hipoglicemia deve ser excluída, pois pode ser tratada. 	normal
perfil de coagulação	tempo de protrombina elevado
urocultura <ul style="list-style-type: none"> A urocultura de rotina pode identificar potenciais causas desencadeadoras, como infecção do trato urinário. 	pode ser positiva
hemocultura <ul style="list-style-type: none"> A hemocultura de rotina pode identificar potenciais causas precipitantes, como bacteremia e peritonite bacteriana espontânea. 	pode ser positiva
rastreamento de toxina na urina <ul style="list-style-type: none"> Realizada para investigar o uso de narcóticos ou sedativos. 	pode ser positiva para toxinas
ultrassonografia <ul style="list-style-type: none"> Descarta trombose aguda da veia hepática ou porta como fator precipitante. Deve-se considerar uma ultrassonografia do quadrante superior em todos os pacientes com descompensação aguda inexplicada. 	pode revelar trombose da veia porta ou hepática
testes psicométricos <ul style="list-style-type: none"> Podem ser usados testes psicométricos para avaliar a encefalopatia hepática (EH) sutil ou inicial, ainda que eles não sejam recomendados para todos os pacientes. O escore psicométrico da EH é uma bateria de 5 testes escritos que podem ser realizados à beira do leito em cerca de 20 minutos. Esses testes foram recomendados pelo Congresso Mundial de Gastroenterologia de 1998 e pela International Society on Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism e incluem os testes de conexão numérica e o teste dígito e símbolo.^{[17] [18]} 	deficit mental
tomografia computadorizada (TC) de crânio <ul style="list-style-type: none"> Deve-se realizar uma TC de crânio em todos os pacientes com suspeita da doença a fim de excluir outras causas, como hematoma subdural oculto. A TC também pode demonstrar evidências de edema cerebral. 	ausência de outras causas e presença de edema

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
eletroencefalograma (EEG) <ul style="list-style-type: none"> Um eletroencefalograma (EEG) pode ser útil no diagnóstico da EH leve e na exclusão de atividades convulsivas ocultas em pacientes comatosos.^[20] A EH pode estar associada à diminuição da frequência e da amplitude das ondas cerebrais. 	diminuição da frequência e da amplitude das ondas cerebrais

Exame	Resultado
nível de amônia <ul style="list-style-type: none"> Pouco se ganha medindo a amônia arterial ou a pressão parcial de amônia em vez da amônia venosa. Embora os níveis de amônia arterial estejam mais estreitamente correlacionados com o grau de encefalopatia que com os níveis de amônia venosa,[21] a amônia arterial não é mais sensível ou específica para o diagnóstico da EH (usando-se o limite de corte de 101 microgramas/dL para a amônia arterial, a sensibilidade é de 92% e a especificidade é de 86%; usando-se o limite de corte de 73 microgramas/dL para a amônia venosa, a sensibilidade é de 85% e a especificidade é de 93%).[22] Os níveis de amônia também podem ser alterados de forma significativa ao longo do tempo (por exemplo, durante as refeições, com o cerramento do pulso ou ao usar um torniquete); e a hiperamonemia também pode ser causada por outros processos, como hemorragia digestiva e doença renal, que podem estar presente nessa população de pacientes. A maioria dos testes também mede a amônia total sem distinguir entre íons amônio (NH₄⁺) e amônia não ionizada (NH₃). Como somente a amônia não ionizada pode cruzar a barreira hematoencefálica, postulou-se que a medição da amônia não ionizada (estimada pela pressão parcial de amônia) teria uma melhor correlação com a EH. 	hiperamonomia
punção lombar <ul style="list-style-type: none"> Pode-se considerar a realização de uma punção lombar quando houver suspeita de meningite ou outros processos do sistema nervoso central (SNC). Na encefalopatia hepática, os níveis devem estar normais. 	contagem celular e níveis de proteína normais
paracentese abdominal <ul style="list-style-type: none"> Em pacientes com ascite, deve-se realizar uma paracentese diagnóstica a fim de excluir peritonite bacteriana espontânea, que pode desencadear a EH. 	contagem normal de neutrófilos no líquido peritoneal; elevada caso exista peritonite bacteriana espontânea

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Tumores cerebrais	<ul style="list-style-type: none"> Sinais neurológicos focais. 	<ul style="list-style-type: none"> A tomografia computadorizada (TC) de crânio pode apresentar lesão com efeito de massa.
Hematoma subdural	<ul style="list-style-type: none"> História de trauma, sinais neurológicos focais. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC de crânio pode mostrar hemorragia.
Acidente vascular cerebral (AVC) agudo	<ul style="list-style-type: none"> Exames neurológicos podem mostrar deficits neurológicos focais na encefalopatia hepática (EH), mas eles são mais comuns no AVC. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC de crânio pode mostrar hemorragia ou infarto.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Meningite	<ul style="list-style-type: none"> Cefaleia, fotofobia, rigidez de nuca, náuseas, febre. 	<ul style="list-style-type: none"> A punção lombar pode mostrar líquido cefalorraquidiano turvo com aumento de leucócitos e proteínas, além de redução da glicose na meningite meningocócica. Podem ser encontrados organismos por meio da coloração de Gram e da cultura. A ressonância nuclear magnética (RNM) pode mostrar realce meníngeo.
Encefalite	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem apresentar febre, cefaleia ou história de infecção (por exemplo, sarampo). 	<ul style="list-style-type: none"> O envolvimento do lobo temporal na RNM é altamente sugestivo de encefalite por vírus da herpes simples (HSV). O líquido cefalorraquidiano pode estar normal ou apresentar linfócitos.
Uremia	<ul style="list-style-type: none"> História de doença/ insuficiência renal, fadiga, fraqueza. Palidez, edema, hipertensão, dispneia, câimbras na perna, asterixis (flapping) e neuropatia periférica podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> O aumento da creatinina sérica e do nitrogênio ureico no sangue são compatíveis com disfunção renal e uremia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hiper ou hipoglicemia	<ul style="list-style-type: none"> História de diabetes e hipoglicemia são mais comuns em pacientes mais idosos ou aqueles que tentam fazer um controle rigoroso. Os diferentes recursos incluem sinais de hiperatividade autonômica, sudorese, taquicardia e coma. A cetoacidose diabética pode ser precedida de poliúria, náuseas e confusão. Os pacientes podem apresentar hálito cetônico, taquicardia e dor abdominal. A hiperglicemia pode ocorrer na ausência de corpos cetônicos e também pode causar encefalopatia metabólica. 	<ul style="list-style-type: none"> Deve-se medir a glicose sérica, já que tanto a hiperglicemia quanto a hipoglicemia podem causar encefalopatia metabólica.
Hipercapnia	<ul style="list-style-type: none"> Sinais de insuficiência respiratória crônica. 	<ul style="list-style-type: none"> O nível normal de PaCO₂ geralmente aceitável varia entre 35 e 45 mmHg. Níveis elevados podem causar alterações do estado mental.
Superdosagem de benzodiazepínicos	<ul style="list-style-type: none"> História de depressão e ideação suicida podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Os testes com flumazenil em pacientes selecionados podem diagnosticar superdosagem de benzodiazepínicos.
Superdosagem de antidepressivo tricíclico	<ul style="list-style-type: none"> Podem estar presentes taquicardia e hipotensão. 	<ul style="list-style-type: none"> O eletrocardiograma (ECG) mostra desvio de eixo dos 40 ms terminais para a direita, observado como uma deflexão da onda R em uma onda aVR ou S em derivação I ou aVL.
Encefalopatia de Wernicke	<ul style="list-style-type: none"> Caracterizada por encefalopatia, disfunção oculomotora (nistagmo, paralisia do olhar) e ataxia da marcha. 	<ul style="list-style-type: none"> A RNM pode apresentar aumento na sinalização de T2 e diminuição na sinalização de T1 ao redor do aqueduto e terceiro ventrículo, dentro do tálamo e dos corpos mamilares (53% de sensibilidade, 93% de especificidade).[23]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Peritonite bacteriana espontânea	<ul style="list-style-type: none"> Dor ou sensibilidade abdominal, febre, náuseas/vômitos, diarreia, sangramento do sistema gastrointestinal 	<ul style="list-style-type: none"> Deve-se realizar um diagnóstico por paracentese em todos os pacientes hospitalizados com cirrose e ascite. O critério aceito para o diagnóstico da peritonite bacteriana espontânea é a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) do líquido peritoneal >250 células/mm³.

Critérios de diagnóstico

Critérios de West Haven[24]

Esses critérios se baseiam na intensidade

- Grau 0. Normal
- Grau I. Comprometimento leve: alterações do sono, função intelectual levemente comprometida, irritabilidade elevada, tremor metabólico e coordenação muscular comprometida
- Grau II. Comprometimento moderado: letargia, função intelectual gravemente comprometida, desorientação temporal, comportamento estranho ou inapropriado, fala indistinta, reflexos hipoativos, ataxia
- Grau III. Comprometimento grave: sonolência, confusão, desorientação, paranoia ou raiva, reflexos hiperativos, nistagmo, reflexo de Babinski positivo, clônus
- Grau IV. Coma: inconsciência, pupilas dilatadas.

Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo primário do tratamento é fornecer cuidados de suporte, identificar e corrigir fatores precipitantes, reduzir a carga de nitrogênio do intestino e avaliar a necessidade da terapia de longo prazo.[24] [25]

Cuidados de suporte

Em geral, monitoramento frequente do estado mental e neurológico do paciente. Pacientes em estado comatoso devem ser internados em unidade de terapia intensiva; deve-se considerar intubação endotraqueal se as vias aéreas estiverem comprometidas. Pode ser necessário monitorar a pressão intracraniana de pacientes com edema intracerebral significativo. O monitoramento atento da glicose sérica e do tempo de protrombina é necessário caso a encefalopatia hepática (EH) seja acompanhada de insuficiência hepática aguda.

Identificação e correção dos fatores precipitantes

Se os fatores precipitantes tiverem sido identificados por meio da história e dos exames físicos, eles precisarão ser corrigidos. Entre eles estão hemorragia digestiva, infecções, distúrbios eletrolíticos e insuficiência renal, ingestão de sedativos ou narcóticos, consumo excessivo de proteínas pela alimentação, trombose aguda da veia porta ou hepática e colocação recente de uma anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS). A ultrassonografia abdominal pode ajudar a identificar uma trombose da veia hepática ou porta ou um carcinoma hepatocelular. Ocasionalmente, a TIPS pode ser ocluída se a afecção não puder ser tratada de outra forma.

Redução da carga de nitrogênio

A diminuição do aporte de proteínas pelos pacientes foi uma hipótese colocada para reduzir a produção de amônia intestinal, mas essa hipótese também pode piorar a desnutrição proteico-calórica preexistente em pacientes com cirrose. Um ensaio clínico randomizado e controlado não encontrou diferença entre a restrição moderada e rígida de proteínas.[26] Na verdade, em um segundo ensaio clínico randomizado e controlado, uma dieta com ingestão normal em proteínas não estava associada ao aumento do risco de EH quando comparada a uma dieta de baixo teor de proteína.[27] No entanto, as diretrizes de 2001 para o manejo da EH aguda recomendam restrição alimentar de proteínas.[24] A supressão de proteínas pode ser implementada no primeiro dia e, em seguida, ser aumentada aos poucos para um máximo de 1.2 g de proteínas/kg/dia. Não há vantagens quanto à nutrição parenteral na população cirrótica.

A carga de nitrogênio do intestino pode ser reduzida com o tratamento com dissacarídeos não absorvíveis ou antibióticos. A limpeza colônica também ajuda a reduzir a amônia do intestino e, em seguida, os níveis de amônia no sangue.

Apesar de ser a base da terapia, o mecanismo exato da ação dos dissacarídeos não absorvíveis, como a lactulose (um laxante), não é claro. A lactulose é decomposta pelas bactérias intestinais do ácido láctico e outros ácidos orgânicos. A acidificação do lúmen intestinal favorece a conversão dos íons amônio em amônia, auxiliando a passagem da amônia dos tecidos para o lúmen. A acidificação também inibe as bactérias coliformes produtoras de amônia. Os efeitos colaterais, como diarreia, desconforto abdominal e flatulência, limitam a adesão ao tratamento. Os dados relativos à eficácia em ensaios clínicos randomizados e controlados são limitados. Metanálises concluíram que a lactulose melhora a EH, mas não traz benefícios para a mortalidade, apesar deste último benefício não ter sido observado quando estudos apenas de qualidade superior foram incluídos ou uma redução de risco relativo menor foi usada.[28] [29] É importante notar que o polietilenoglicol tem sido investigado para o tratamento de

EH aguda,[30] oferecendo um efeito laxativo sem acidificação do intestinal. Embora o estudo tenha excluído os pacientes que receberam tanto a lactulose quanto a rifaximina, um esquema de tratamento comum, ele sugeriu a remissão da EH aguda em resposta ao polietilenoglicol superior em relação à monoterapia com lactulose.

O uso de antibióticos não está bem definido. Um estudo de 1997 revelou que a neomicina é tão eficaz quanto a lactulose, embora outro estudo não tenha reportado nenhuma diferença entre a neomicina e o placebo.[31] [32] A ototoxicidade e a nefrotoxicidade limitam o uso prolongado da neomicina. O metronidazol é mais bem tolerado que a neomicina, embora a neuropatia periférica seja uma preocupação com o uso prolongado. A vancomicina oral e a rifaximina também foram utilizadas:[33] [34] porém, vale ressaltar que, de acordo com a European Medicines Agency, os dados disponíveis não respaldam adequadamente o uso da vancomicina oral para descontaminação do trato gastrointestinal de pacientes imunocomprometidos e não se deve usá-la para essa indicação.[35]

Uma metanálise comparativa de ensaios clínicos randomizados e controlados concluiu que a rifaximina não é superior aos dissacarídeos não absorvíveis no tratamento de EH episódica ou persistente.[36] No entanto, uma segunda metanálise sugeriu que a rifaximina promove uma melhor resposta de eletroencefalograma e de graus de encefalopatia portossistêmica comparando com dissacarídeos não absorvíveis.[37] Ambas as metanálises indicaram que a rifaximina é mais bem tolerada. 1[A]Evidence Em um estudo retrospectivo de 145 pacientes com EH, somente 31% deles relataram tomar mais de 75% das doses prescritas de lactulose, enquanto 92% reportaram tomar mais de 75% das doses prescritas de rifaximina.[38] Uma segunda metanálise de ensaios clínicos randomizados e controlados comparando a rifaximina a outros agentes orais sugeriu que a rifaximina pode estar associada a uma tendência não estatisticamente significativa de melhorar a amônia sérica e o estado mental, em comparação com os dissacarídeos e outros antibióticos, bem como a uma melhora significativa nos parâmetros psicométricos e do eletroencefalograma (EEG).[39] O perfil de segurança, sobretudo a diarreia, também favoreceu a rifaximina em relação aos dissacarídeos e outros antibióticos.[39] Dignos de nota, 2 ensaios clínicos randomizados e controlados indicaram que a rifaximina está associada à melhora da qualidade de vida relacionada à saúde.[40] [41] No entanto, em ambos os estudos, a rifaximina foi comparada ao placebo, limitando a interpretação desse achado em relação a outros agentes orais. O tratamento com rifaximina demonstrou manter a remissão da EH em comparação com o placebo, além de reduzir o risco de hospitalização por EH.[34] [42] 2[A]Evidence Embora dados recentes relativos ao uso de rifaximina e lactulose em combinação não tenham sugerido um benefício,[43] um estudo controlado e randomizado mais recente que comparou lactulose e rifaximina versus lactulose e placebo demonstrou um benefício significativo na reversão da encefalopatia hepática (EH), no tempo de hospitalização e na mortalidade.[44] Embora esses dados sejam promissores, precaução é necessária antes da implementação de terapia combinada como padrão de prática, por causa da predominância de pacientes com doença de prognóstico fraco (Child-Turcotte-Pugh de classe C) e da taxa de mortalidade em 10 dias acentuadamente elevada no grupo de controle.

L-ornitina-L-aspartato

A estimulação da síntese da glutamina por hepatócitos periportais via ornitina e aspartato aumentam a remoção da amônia. Como resultado, houve um grande interesse na L-ornitina-L-aspartato (LOLA) como terapia adjuvante para a EH. Duas metanálises diferentes de ensaios clínicos randomizados e controlados comparando LOLA ao placebo para o tratamento de EH concluíram que LOLA possui um efeito significativo na melhora da EH.[45] [46] Uma terceira metanálise concluiu que LOLA aumentou de maneira significativa o nível de amônia sérica e o tempo do teste A de conexão numérica.[47] No entanto, embora uma quarta metanálise que estava investigando essa questão também tenha

encontrado evidências que embasam a diminuição dos níveis de amônia sérica com o uso do LOLA, os autores destacam que as medidas clínicas da EH (como testes neuropsicológicos) não foram realizadas, limitando a interpretação da utilidade clínica.[48] Outra metanálise comparando a terapia com LOLA com rifaximina, dissacarídeos não absorvíveis, neomicina e aminoácidos de cadeia ramificada demonstrou uma tendência em direção à eficácia clínica superior com terapia com LOLA, apesar de não alcançar um nível de significância.[49] Além disso, faltam comparações da terapia com LOLA versus lactulose para o tratamento da EH, pois apenas um estudo demonstra que não há diferença entre os dois.[50] 3[A]Evidence

Aminoácidos de cadeia ramificada

Os aminoácidos essenciais em cadeia ramificada (BCAA) leucina, isoleucina e valina são comumente baixos em pacientes com cirrose. Como o BCAA tem um papel na sinalização do cérebro, há interesse em seu uso no tratamento de EH. Uma metanálise de 16 estudos de uso de BCAA na EH demonstrou melhora na EH em comparação com placebo ou dieta, mas com efeitos colaterais significativos de náuseas e diarreia.[51] No entanto, nesses estudos comparando o BCAA com neomicina ou lactulose, não houve efeito significativo na EH.

Terapia de longo prazo

Devem-se tomar cuidados para ajudar pacientes com doença hepática crônica a evitarem eventos recorrentes. Isso inclui evitar medicamentos psicoativos sempre que possível, realizar a profilaxia da peritonite bacteriana espontânea, caso tenha sido indicada, evitar a constipação e realizar a profilaxia contra hemorragia digestiva. Como o desenvolvimento da EH possui prognóstico desfavorável, os candidatos adequados devem ser encaminhados a centros de transplante hepático após o primeiro episódio de encefalopatia. O modelo de prognóstico usado mais comumente para estimar a gravidade da doença e para determinar a ordem na lista do transplante é a escala modelo para doença hepática terminal (MELD). Um escore ≥ 15 é um indicador adequado para encaminhamento para avaliação de transplante.[52]

O tratamento profilático com lactulose mostrou ser eficaz para prevenir a recorrência da EH em pacientes com cirrose.[53] A lactulose deve ser administrada cronicamente a pacientes (tolerantes à lactulose) com cirrose/hipertensão portal e episódios prévios ou recorrentes de EH.4[B]Evidence Um único ensaio clínico randomizado e controlado sugere que a terapia com probióticos também pode ser eficaz na prevenção da recidiva da EH,[54] mas são necessários estudos adicionais.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
todos os pacientes	
1a	cuidados de suporte + reversão dos fatores precipitantes
mais	lactulose

Agudo (resumo)	
2a	cuidados de suporte + reversão dos fatores precipitantes
mais	monoterapia com antibiótico ou rifaximina + lactulose

Em curso (resumo)	
episódio prévio/recorrente	
1a	lactulose
adjunto	encaminhamento a um centro de transplante hepático

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

todos os pacientes

1a cuidados de suporte + reversão dos fatores precipitantes

» Os cuidados de suporte, em geral, envolvem monitoramento frequente do estado mental e neurológico do paciente. Pacientes em estado comatoso devem ser internados em unidade de terapia intensiva; deve-se considerar intubação endotraqueal se as vias aéreas estiverem comprometidas. Pode ser necessário monitorar a pressão intracraniana de pacientes com edema intracerebral significativo. O monitoramento atento da glicose sérica e do tempo de protrombina é necessário caso a encefalopatia hepática (EH) seja acompanhada de insuficiência hepática aguda.

» Se os fatores precipitantes tiverem sido identificados por meio da história e dos exames físicos, eles precisarão ser corrigidos. Entre eles estão hemorragia digestiva, infecções, distúrbios eletrolíticos e insuficiência renal, ingestão de sedativos ou narcóticos, consumo excessivo de proteínas pela alimentação, trombose aguda da veia porta ou hepática e colocação recente de uma anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS). A ultrassonografia abdominal pode ajudar a identificar uma trombose da veia hepática ou porta ou um carcinoma hepatocelular. Ocasionalmente, a TIPS pode ser ocluída se a afecção não puder ser tratada de outra forma.

mais lactulose

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **lactulose**: 20-30 g (30-45 mL) por via oral a cada 1-2 horas até que o laxante faça efeito, depois ajustar a dose para produzir 2-3 evacuações diarreicas por dia; 300 mL diluídos em 700 mL de água e administrados como enema retal, reter por 30-60 minutos; pode ser repetido a cada 4-6 horas

» Pode-se utilizar enema retal se o paciente estiver em coma ou com coma iminente. Deve-

Agudo

2a

se mudar o paciente para terapia oral o quanto antes.

cuidados de suporte + reversão dos fatores precipitantes

» Os cuidados de suporte, em geral, envolvem monitoramento frequente do estado mental e neurológico do paciente. Pacientes em estado comatoso devem ser internados em unidade de terapia intensiva; deve-se considerar intubação endotraqueal se as vias aéreas estiverem comprometidas. Pode ser necessário monitorar a pressão intracraniana de pacientes com edema intracerebral significativo. O monitoramento atento da glicose sérica e do tempo de protrombina é necessário caso a encefalopatia hepática (EH) seja acompanhada de insuficiência hepática aguda.

» Se os fatores precipitantes tiverem sido identificados por meio da história e dos exames físicos, eles precisarão ser corrigidos. Entre eles estão hemorragia digestiva, infecções, distúrbios eletrolíticos e insuficiência renal, ingestão de sedativos ou narcóticos, consumo excessivo de proteínas pela alimentação, trombose aguda da veia porta ou hepática e colocação recente de uma anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS). A ultrassonografia abdominal pode ajudar a identificar uma trombose da veia hepática ou porta ou um carcinoma hepatocelular. Ocasionalmente, a TIPS pode ser ocluída se a afecção não puder ser tratada de outra forma.

mais

monoterapia com antibiótico ou rifaximina + lactulose

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **rifaximina**: 550 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **metronidazol**: 250 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **neomicina**: 1000-3000 mg por via oral a cada 6 horas por 5 dias

OU

Agudo

» **vancomicina**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **lactulose**: 20-30 g (30-45 mL) por via oral a cada 1-2 horas até que o laxante faça efeito, depois ajustar a dose para produzir 2-3 evacuações diarreicas por dia; 300 mL diluídos em 700 mL de água e administrados como enema retal, reter por 30-60 minutos; pode ser repetido a cada 4-6 horas

-e-

» **rifaximina**: 550 mg por via oral duas vezes ao dia

» O uso de antibióticos não está bem definido. Os antibióticos devem ser limitados a pacientes que são intolerantes ou resistentes à lactulose.

» A ototoxicidade e a nefrotoxicidade limitam o uso prolongado da neomicina. O metronidazol é mais bem tolerado que a neomicina, embora a neuropatia periférica seja uma preocupação com o uso prolongado.

» A vancomicina oral e a rifaximina também foram utilizadas;^{[33] [34]} porém, vale ressaltar que, de acordo com a European Medicines Agency, os dados disponíveis não respaldam adequadamente o uso da vancomicina oral para descontaminação do trato gastrointestinal de pacientes imunocomprometidos e não se deve usá-la para essa indicação.^[35]

» Uma metanálise comparativa dos ensaios clínicos randomizados e controlados concluiu que a rifaximina não é superior aos dissacarídeos não absorvíveis no tratamento da encefalopatia hepática aguda ou crônica, exceto que pode ser mais bem tolerada.^[36]
1[A]Evidence O tratamento com rifaximina demonstrou manter a remissão da EH em comparação com o placebo, além de reduzir o risco de hospitalização por EH.2[A]Evidence

» Embora dados recentes relativos ao uso de rifaximina e lactulose em combinação não tenham sugerido um benefício,^[43] um estudo controlado e randomizado mais recente que comparou lactulose e rifaximina versus lactulose e placebo demonstrou um benefício significativo na reversão da encefalopatia hepática (EH), no tempo de hospitalização e na mortalidade.^[44] Embora esses dados sejam promissores, precaução é necessária antes da implementação de terapia combinada como padrão de prática, por causa da predominância

Agudo

de pacientes com doença de prognóstico fraco (Child-Turcotte-Pugh de classe C) e da taxa de mortalidade em 10 dias acentuadamente elevada no grupo de controle.

» Pode-se utilizar enema retal de lactulose se o paciente estiver em coma ou com coma iminente. Deve-se mudar o paciente para terapia oral o quanto antes.

Em curso

episódio prévio/recorrente

1a lactulose

Opções primárias

» **lactulose**: 20-30 g (30-45 mL) por via oral a cada 1-2 horas até que o laxante faça efeito, depois ajustar a dose para produzir 2-3 evacuações diarreicas por dia

» A lactulose deve ser administrada cronicamente em pacientes (tolerantes à lactulose) com cirrose/hipertensão portal e episódios prévios ou recorrentes de EH.[53]
4[B]Evidence

» Os pacientes devem ser instruídos a evitar narcóticos, bebidas alcoólicas e benzodiazepínicos. Não há evidências para embasar a recomendação de restringir o consumo de proteínas em pacientes com EH.

adjunto encaminhamento a um centro de transplante hepático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Como o desenvolvimento da EH possui prognóstico desfavorável, os candidatos adequados devem ser encaminhados a centros de transplante hepático após o primeiro episódio de encefalopatia. O modelo de prognóstico usado mais comumente para estimar a gravidade da doença e para determinar a ordem na lista do transplante é a escala modelo para doença hepática terminal (MELD). Um escore ≥ 15 é um indicador adequado para encaminhamento para avaliação de transplante.[52]

Novidades

Diálise extracorpórea com albumina

A diálise extracorpórea com albumina (ECAD) é um sistema de suporte hepático artificial que faz a diálise sanguínea contra um dialisado enriquecido com albumina a fim de remover toxinas ligadas à albumina, além de bilirrubina, aminoácidos aromáticos e substâncias solúveis na água. Uma série de casos formada por 60 pacientes com cirrose e encefalopatia hepática (EH) tratados com ECAD demonstraram melhora neurológica na maioria dos pacientes.[55] Um ensaio clínico randomizado e controlado de ECAD em oposição aos cuidados usuais demonstrou melhora nos pacientes com EH dos grupos de tratamento e aumentou a sobrevida em 30 dias.[56] Essa terapia está em investigação e ainda não está amplamente disponível.

Flumazenil

Uma revisão sistemática de 12 ensaios clínicos randomizados e controlados concluiu que o flumazenil não possui um efeito significativo sobre a EH, seja na recuperação ou na sobrevida. No entanto, o flumazenil tem um efeito significativo sobre a melhora da EH no curto prazo em alguns pacientes com doença hepática crônica, além de um prognóstico altamente favorável. Os resultados de um ensaio clínico duplo cego sugerem que o flumazenil é benéfico somente em um subgrupo selecionado de pacientes cirróticos com EH grave.[57] Considerando a natureza variável da EH, os futuros estudos clínicos devem usar um desenho paralelo e avaliar se o tratamento com flumazenil conduz a uma melhora sustentada ou se aumenta a recuperação e a sobrevida. Até que isso tenha sido demonstrado, o flumazenil pode ser considerado para pacientes com doença hepática crônica e EH, ou para pacientes que tenham recebido benzodiazepínicos, mas não pode ser recomendado para o uso clínico de rotina.[58]

Probióticos

Como as modalidades de tratamento para EH foram focadas na interrupção da produção de amônia e na absorção intestinal, a manipulação da microbiota intestinal atraiu a atenção. Foi estudado o tratamento com probióticos (suplementos alimentares com micro-organismos vivos cujo objetivo é melhorar o equilíbrio microbiano intestinal) e simbióticos (combinação de probióticos com ingredientes alimentares não digeríveis que busca estimular o crescimento bacteriano específico). Uma metanálise de 4 estudos examinando o efeito dos probióticos e simbióticos demonstrou melhora da EH.[59] Houve uma diminuição de 50% no risco de ausência de melhora da EH em 2 estudos de simbióticos, em comparação com uma diminuição de 60% em 2 estudos de probióticos e 67% de diminuição em 5 estudos sobre a lactulose. Em uma segunda metanálise de 7 estudos,[60] o tratamento com probióticos ou simbióticos foi associado a uma maior melhora da EH em relação ao placebo ou à lactulose. Os probióticos também foram associados à diminuição da amônia arterial, mas não da amônia venosa. Um único ensaio clínico randomizado e controlado sugere que a terapia com probióticos também pode ser eficaz na prevenção da recidiva da EH,[54] mas, novamente, são necessários outros estudos. Além disso, os probióticos e os simbióticos podem ser mais bem tolerados que a lactulose.[59] No entanto, em uma revisão Cochrane separada, os probióticos não foram associados à melhora na mortalidade, à falta de recuperação, aos eventos adversos ou à qualidade de vida em comparação com o placebo. Em comparação com a lactulose, os probióticos não estiveram associados à melhora na falta de recuperação, aos eventos adversos ou à concentração de amônio.[61] São necessárias novas pesquisas para estabelecer a utilidade da terapia com probióticos para EH.

Recomendações

Monitoramento

Pacientes com estado mental alterado profundo, obnubilação e com incapacidade de proteger as vias aéreas devem ser monitorados na unidade de terapia intensiva (UTI). Todos os pacientes com cirrose e um episódio de encefalopatia hepática (EH) devem ser encaminhados a um gastroenterologista. Pacientes ambulatoriais devem ser monitorados a cada 3 meses. Deve-se consultar um neurologista no episódio agudo de EH se houver suspeita de causa não metabólica do estado mental alterado ou se houver uma anormalidade na neuroimagem.

Instruções ao paciente

Deve-se aconselhar pacientes com cirrose a evitar fatores que desencadeiem o desenvolvimento da EH, como uso de sedativos, constipação e estados hipoglicêmicos e hipóxicos. Eles também devem ser orientados a buscar atendimento médico caso apresentem hemorragia digestiva, desenvolvam uma infecção ou se sintam indispostos.

Os pacientes devem ser instruídos a evitar narcóticos, bebidas alcoólicas e benzodiazepínicos.

Não há evidências para embasar a recomendação de restringir o consumo de proteínas em pacientes com EH.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pneumonia por aspiração	curto prazo	baixa
<p>Os pacientes podem ser incapazes de proteger as vias aéreas, possivelmente devido ao estado mental alterado.</p> <p>A cabeceira do leito deve ser mantida a 30° para ajudar a evitar a aspiração e proteger as vias aéreas. O paciente deve ser intubado, caso necessário.</p> <p>A inflamação pode ser devida à pneumonite química ou à infecção bacteriana (geralmente anaeróbica).</p> <p>A antibioticoterapia deve ser dirigida para anaeróbios (sobretudo em pacientes com pouca dentição). Geralmente, administra-se nesse quadro ampicilina+sulbactam ou clindamicina.</p>		
cegueira cortical	curto prazo	baixa
<p>Foi relatado um caso de cegueira cortical, no qual a cegueira foi revertida após o tratamento de encefalopatia hepática (EH).^[65]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
deficits neurológicos	longo prazo	baixa
Alguns pacientes apresentam deficit neurológico persistente e não reversível em longo prazo, incluindo o aumento do tônus muscular, disartria ou apraxia, demência, parkinsonismo ou mielopatia. Perder o emprego, parar de dirigir e não ser capaz de cuidar de si próprio também são complicações, particularmente se os episódios forem recorrentes.		
edema cerebral	longo prazo	baixa
Ao contrário da insuficiência hepática aguda, na qual o edema cerebral é comum, na EH sem insuficiência hepática aguda essa é uma complicação extremamente rara.[66]		

Prognóstico

Embora algumas formas dessa doença sejam reversíveis, no geral, o desenvolvimento de encefalopatia hepática (EH) manifesta indica um prognóstico desfavorável. Em um estudo retrospectivo de 111 pacientes cirróticos, um episódio de EH manifesta estava associado a 42% de sobrevida de 1 ano e 23% de sobrevida de 3 anos.[62] Para pacientes no grau IV (coma), quando a encefalopatia se desenvolve, a mortalidade foi determinada em 80%. Da mesma forma, um segundo estudo retrospectivo de 494 pacientes com doença hepática em estágio terminal observaram que um episódio de EH manifesta estava associado a um risco 3.9 vezes maior de morte ($p < 0.01$).[63] Mesmo após a resolução de um episódio de EH manifesta, pode-se detectar comprometimento cognitivo residual.[64]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Internacional

Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by AASLD and EASL

Publicado por: American Association for the Study of Liver Disease;
European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2014

Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guideline

Publicado por: International Society on Hepatic Encephalopathy and
Nitrogen Metabolism

Última publicação em:
2009

América do Norte

Hepatic encephalopathy

Publicado por: American College of Gastroenterology

Última publicação em:
2001

Diretrizes de tratamento

Internacional

Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by AASLD and EASL

Publicado por: American Association for the Study of Liver Disease;
European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2014

América do Norte

Hepatic encephalopathy

Publicado por: American College of Gastroenterology

Última publicação em:
2001

Nível de evidência

1. Melhora clínica: há evidências conflitantes com relação à superioridade da rifaximina sobre dissacarídeos não absorvíveis no tratamento da encefalopatia hepática (EH) aguda ou persistente, no entanto esta parece ser mais bem tolerada.[36] [37]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Melhora clínica: existem evidências de alta qualidade de que o tratamento com a rifaximina mantém a remissão da EH e reduz o risco de hospitalização envolvendo a encefalopatia hepática (EH) em comparação com o placebo.[34] [42]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
3. Melhora clínica: existem evidências de alta qualidade de que a L-ornitina-L-aspartato (LOLA) tem um efeito significativo na melhora da encefalopatia hepática (EH) em comparação com o placebo,[45] e evidências de qualidade moderada de que ela pode demonstrar uma tendência em direção à superioridade sobre a rifaximina, dissacarídeos não absorvíveis e a neomicina.[49]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
4. Prevenção de recorrência: existem evidências de qualidade moderada de que a lactulose é eficaz para prevenir a recorrência da encefalopatia hepática (EH) em pacientes com cirrose em comparação ao placebo.[53]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Tarantino G, Citro V, Esposito P, et al. Blood ammonia levels in liver cirrhosis: a clue for the presence of portosystemic collateral veins. BMC Gastroenterol. 2009;9:21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 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;60:715-735. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. Liver Int. 2009;29:629-635. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 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. 2013;108:1458-1463. [Resumo](#)
- Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. Gastroenterology. 2009;137:885-891. [Resumo](#)

Referências

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology. 2002;35:716-721. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Gitlin N. Subclinical portal-systemic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 1988;83:8-11. [Resumo](#)
3. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. Cell Mol Life Sci. 2005;62:2295-2304. [Resumo](#)
4. Tarantino G, Citro V, Esposito P, et al. Blood ammonia levels in liver cirrhosis: a clue for the presence of portosystemic collateral veins. BMC Gastroenterol. 2009;9:21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. James JH, Ziparo V, Jeppsson B, et al. Hyperammonaemia, plasma amino acid imbalance, and blood-brain amino acid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy. Lancet. 1979;2:772-775. [Resumo](#)
6. Häussinger D, Kircheis G, Fischer R, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? J Hepatol. 2000;32:1035-1038. [Resumo](#)
7. Raabe W. Ammonium ions abolish excitatory synaptic transmission between cerebellar neurons in primary dissociated tissue culture. J Neurophysiol. 1992;68:93-99. [Resumo](#)

8. Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. *Lancet*. 1982;1:18-20. [Resumo](#)
9. Horowitz ME, Schafer DF, Molnar P, et al. Increased blood-brain transfer in a rabbit model of acute liver failure. *Gastroenterology*. 1983;84:1003-1011. [Resumo](#)
10. Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. *Digestion*. 2006;73(suppl 1):86-93. [Resumo](#)
11. Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut*. 2008;57:1156-1165. [Resumo](#)
12. Yik KY, Sullivan SN, Troster M. Neuropsychiatric disturbance due to occult occlusion of the portal vein. *Can Med Assoc J*. 1982;126:50-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Mínguez B, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2006;43:707-714. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Riggio O, Merlli M, Pedretti G, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Incidence and risk factors. *Dig Dis Sci*. 1996;41:578-584. [Resumo](#)
15. 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;60:715-735. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Cadranet JF, Lebiez E, Di Martino V, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol*. 2001;96:515-518. [Resumo](#)
17. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001;34:768-773. [Resumo](#)
18. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int*. 2009;29:629-635. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Stahl J. Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Ann Intern Med*. 1963;58:1-24. [Resumo](#)
20. Amodio P, Gatta A. Neurophysiological investigation of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2005;20:369-379. [Resumo](#)
21. Fraser CL, Arieff AI. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 1985;313:865-873. [Resumo](#)
22. Nicolao F, Efrati C, Masini A, et al. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2003;38:441-446. [Resumo](#)
23. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, et al. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171:1131-1137. [Texto completo](#) [Resumo](#)

24. Blei AT, Cordoba J; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2001;96:1968-1976. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2006;55(suppl 6):1-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Horst D, Grace ND, Conn HO, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. Hepatology. 1984;4:279-287. [Resumo](#)
27. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. J Hepatol. 2004;41:38-43. [Resumo](#)
28. Luo M, Li L, Lu CZ, et al. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011;23:1250-1257. [Resumo](#)
29. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(5):CD003044. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, et al. Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2014;174:1727-1733. [Resumo](#)
31. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. Gastroenterology. 1977;72:573-583. [Resumo](#)
32. Strauss E, Tramote R, Silva EP, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology. 1992;39:542-545. [Resumo](#)
33. Rothenberg ME, Keeffe EB. Antibiotics in the management of hepatic encephalopathy: an evidence-based review. Rev Gastroenterol Disord. 2005;5(suppl 3):26-35. [Resumo](#)
34. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med. 2010;362:1071-1081. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. European Medicines Agency. EMA recommends changes to prescribing information for vancomycin antibiotics. May 2017. <http://www.ema.europa.eu/> (last accessed 24 May 2017). [Texto completo](#)
36. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, et al. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008;20:1064-1070. [Resumo](#)
37. Wu D, Wu SM, Lu J, et al. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides for the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. Gastroenterol Res Pract. 2013;2013:236963. [Texto completo](#) [Resumo](#)

38. Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2007;52:737-741. [Resumo](#)
39. Eltawil KM, Laryea M, Peltekian K, et al. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:767-777. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol*. 2011;106:307-316. [Resumo](#)
41. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:853-861. [Resumo](#)
42. Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, et al. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:39-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Mohammad RA, Regal RE, Alaniz C. Combination therapy for the treatment and prevention of hepatic encephalopathy. *Ann Pharmacother*. 2012;46:1559-1563. [Resumo](#)
44. 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*. 2013;108:1458-1463. [Resumo](#)
45. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, et al. L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:9-14. [Resumo](#)
46. Pérez Hernández JL, Higuera de la Tijera F, Serralde-Zúñiga AE, et al. Critical analysis of studies evaluating the efficacy of infusion of L-ornithine L-aspartate in clinical hepatic encephalopathy in patients with liver failure. *Ann Hepatol*. 2011;10(suppl 2):S66-S69. [Resumo](#)
47. Hu W, Tang SH. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the treatment of hepatic encephalopathy: a systematic review. *Chinese J Evid Based Med*. 2012;12:799-803.
48. Soárez PC, Oliveira AC, Padovan J, et al. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment. *Arq Gastroenterol*. 2009;46:241-247. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, et al. Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:624-635. [Resumo](#)
50. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, et al. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:725-732. [Resumo](#)
51. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD001939. [Texto completo](#) [Resumo](#)

52. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-470. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*. 2009;137:885-891. [Resumo](#)
54. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1043-1050. [Resumo](#)
55. Stange J, Mitzner SR, Klammt S, et al. Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. *Liver Transpl*. 2000;6:603-613. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Heemann U, Treichel U, Looock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology*. 2002;36:949-958. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Flumazenil for hepatic coma in patients with liver cirrhosis: an Italian multicentre double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Eur J Emerg Med*. 1998;5:213-218. [Resumo](#)
58. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD002798. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, et al. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:662-671. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Holte K, Krag A, Gluud LL. Systematic review and meta-analysis of randomized trials on probiotics for hepatic encephalopathy. *Hepatol Res*. 2012;42:1008-1015. [Resumo](#)
61. McGee RG, Bakens A, Wiley K, et al. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD008716. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30:890-895. [Resumo](#)
63. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, et al. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2007;13:1366-1371. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2010;138:2332-2340. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Ammar T, Auzinger G, Michaelides M. Cortical blindness and hepatic encephalopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81:402-404 (errata: 2006;84:716). [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Munoz SJ. Hepatic encephalopathy. *Med Clin North Am*. 2008;92:795-812. [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Emily Speelmon, MD, PhD

Affiliate Assistant Professor, Pulmonary and Critical Care Medicine
Department of Medicine, Oregon Health and Science University School of Medicine, Portland, OR
DIVULGAÇÕES: ES declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Emily Speelmon would like to gratefully acknowledge Dr Robert Hyzy and Dr Meilan Han, previous contributors to this monograph. MH and RH declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Jorge A. Marrero, MD

Assistant Professor of Medicine
Division of Gastroenterology, University of Michigan, Ann Arbor, MI
DIVULGAÇÕES: JAM declares that he has no competing interests.