

Recomendações de Orientação Clínica

Encefalopatia hepática na doença hepática crónica: 2014

Recomendações da Associação Europeia para o Estudo do Fígado e Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado

Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado*[†]
Associação Europeia para o Estudo do Fígado*[†]

Preâmbulo

Estas recomendações fornecem uma abordagem baseada em dados. Baseiam-se no seguinte: (1) revisão e análise formal da literatura mundial recentemente publicada sobre o tema; (2) as políticas de orientação abrangidas pela Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado/Associação Europeia para o Estudo do Fígado (AASLD/EASL) Política de Desenvolvimento Conjunto e Uso de Recomendações; e (3) a experiência dos autores no tema especificado.

Destinadas a ser usadas por médicos, as recomendações contidas neste documento sugerem abordagens preferenciais quanto ao diagnóstico, terapêutica e aspetos preventivos dos cuidados. Destinam-se a ser flexíveis, em contraste com os padrões de tratamento, que são políticas inflexíveis para ser seguidas em todos os casos. As recomendações específicas baseiam-se em informações publicadas relevantes.

Para caracterizar mais detalhadamente as evidências disponíveis que apoiam as recomendações, o Subcomité das Recomendações Práticas da AASLD/EASL adotou a classificação

utilizada pelo grupo de trabalho GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation), com pequenas modificações (Tabela 1). As classificações e recomendações baseiam-se em três categorias: a fonte de evidências de níveis I a III; a qualidade da evidência considerada alta (A), moderada (B), ou de baixa qualidade (C); e a força das recomendações classificada como forte ou fraca (2).

Revisão e análise da literatura

As bases de dados da literatura e as estratégias de pesquisa encontram-se descritas abaixo. A base de dados da literatura resultante esteve disponível para todos os membros do grupo de redação (ou seja, os autores). Estes selecionaram referências dentro do seu campo de especialização e experiência e classificaram as referências de acordo com o sistema GRADE [1]. A seleção de referências para as normas de orientação baseou-se na validação da adequação do desenho do estudo para os efeitos indicados, no número relevante de doentes participantes no estudo e na confiança nos centros participantes e nos autores. As referências em dados originais foram as preferidas e as que se consideraram insatisfatórias em qualquer destes aspetos foram excluídas da avaliação adicional. Pode haver limitações nesta abordagem quando são necessárias recomendações sobre problemas raros ou problemas sobre os quais estão disponíveis dados originais escassos. Em tais casos, pode ser necessário contar com referências menos qualificadas com uma classificação baixa. Como resultado das alterações importantes no tratamento de complicações de cirrose (insuficiência renal, infeções e hemorragias varicosas [HV]), os estudos realizados há mais de 30 anos não têm sido geralmente considerados para estas recomendações

Introdução

A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação frequente e uma das manifestações mais debilitantes da doença hepática, que afeta gravemente a vida dos doentes e respetivos prestadores de cuidados. Além disso, o comprometimento cognitivo associado à cirrose resulta na utilização de mais recursos de saúde em adultos do que outras manifestações de doença hepática [2].

Os progressos na área têm sido dificultados pela patogénese complexa que ainda não está totalmente elucidada. Para além de tais fatores biológicos, resta o maior obstáculo de não existirem recomendações universalmente aceites para a definição, diagnóstico, classificação ou tratamento da EH, principalmen-

Recebido a 28 de maio de 2014; aceite a 28 de maio de 2014

* Correspondência: EASL Office, 7 rue Daubin, CH 1203 Genebra, Suíça. Tel.: 41 22 807 0360; fax: 41 22 328 0724.

Endereço de e-mail: easloffice @ easloffice.eu.

[†] **Contribuintes:** Presidente: Hendrik Vilstrup. Membros responsáveis pelas Recomendações: Piero Amodio, Jasmohan Bajaj, Juan Cordoba (Falecido), Peter Ferenci, Kevin D. Mullen, Karin Weissenborn, Philip Wong. Subcomité da AASLD / EASL para as Recomendações sobre Encefalopatia Hepática: Jayant A. Talwalkar (Presidente, AASLD), Hari S. Conjeevaram, Michael Porayko, Raphael B. Merriman, Peter LM Jansen, Fabien Zoulim.

Estas recomendações de orientação foram aprovadas pela Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado e pela Associação Europeia para o Estudo do Fígado e representa a posição de ambas as associações.

Estas recomendações de orientação foram desenvolvidas pela AASLD e a EASL e publicadas simultaneamente na *Hepatology* (Volume 60, número 2) e no *Journal of Hepatology* (Volume 61, número 3).

Abreviaturas: AACR, aminoácidos de cadeia ramificada; AASLD, Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado; ACLF, insuficiência hepática crónica agudizada; CWH, critérios de West Haven; DHA, doença hepática alcoólica; DHC, doença hepática crónica; DM, diabetes mellitus; DPS, derivação portossistémica; EASL, Associação Europeia para o Estudo do Fígado; ECA, ensaio controlado aleatorizado; EEG, eletroencefalografia; EH, encefalopatia hepática; FCC, frequência crítica de cintilação; HV, hemorragia varicosa; EHM, EH mínima; EHO, EH observável; EV, por via endovenosa; EHI, EH inobservável; EPS, encefalopatia portossistémica; GI, gastrointestinal; GRADE, a classificação de recomendação de avaliação, desenvolvimento e cálculo; GCS, escala de coma de Glasgow; GFB, gliceril fenilbutirato; HTP, hipertensão portal; IHA, insuficiência hepática aguda; ISHEN, sociedade internacional para encefalopatias hepáticas e metabolismo do nitrogénio; LOLA, L-ornitina L-aspartato; MH, mielopatia hepática; MT, memória de trabalho; PP, pressão portal; PPEH, Pontuação psicométrica de encefalopatia hepática; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada; TIPS, shunt portossistémico intrahepático transjugular; TCI, teste de controlo inibitório; TH, transplante hepático; TRC, tempo de reação contínuo; VHC, vírus da hepatite C.



Disclaimer:

The Portuguese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Normas de Orientação Clínica

Tabela 1. Sistema GRADE para evidências.

GRADE	Evidência	
I	Ensaio clínico controlado aleatorizados	
II-1	Ensaio clínico controlado sem aleatorização	
II.2	Estudos analíticos de coorte ou caso-controlo	
II.3	Séries temporais múltiplas; experiências não controladas	
III	Opiniões de peritos; epidemiologia descritiva	
Evidência (qualidade)	Descrição	
Alta	É muito improvável que a pesquisa adicional mude a nossa confiança no efeito estimado	A
Moderado	A pesquisa adicional é susceptível de ter um impacto importante sobre a nossa confiança no efeito estimado e pode alterar a estimativa	B
Baixa	A pesquisa adicional é susceptível de ter um impacto importante sobre a nossa confiança no efeito estimado e é susceptível de alterar a estimativa. Qualquer mudança de estimativa é incerta	C
Recomendação		
Forte	Fatores que influenciam a força de recomendação incluíram a qualidade das evidências, resultados presumidos como importantes para os doentes e custos	1
Fraca	Variabilidade nas preferências e valores, ou mais incerteza. A recomendação é feita com menos certeza, custos mais elevados, ou consumo de recursos	2

te em resultado de estudos clínicos insuficientes e de definições padronizadas. A abordagem clínica tende a ser dependente de padrões locais e pontos de vista pessoais. Esta é uma situação desfavorável para os doentes e contrasta com a gravidade da patologia e o elevado nível de padronização existente noutras complicações da cirrose. A falta de consistência na nomenclatura e nas recomendações gerais dificulta a comparação entre estudos e populações de doentes, apresenta enviesamento e impede o progresso na pesquisa clínica para EH. As últimas tentativas para padronizar a nomenclatura foram publicadas em 2002 e as sugestões para o projeto de ensaios de EH em 2011. Uma vez que há uma necessidade não satisfeita de recomendações sobre a abordagem clínica da EH, a EASL e a AASLD acordaram em criar em conjunto as presentes recomendações. Está fora do âmbito destas recomendações a reflexão sobre as teorias da patogénese da EH, assim como o controlo da encefalopatia resultante de insuficiência hepática aguda (IHA), publicada recentemente na forma de recomendações. Pelo contrário, o seu objetivo é apresentar terminologia e recomendações padronizadas para todos os profissionais de saúde que tenham doentes com EH, independentemente da sua especialidade médica, e concentrar-se em doentes adultos com doença hepática crónica (DHC) que é, de longe, o cenário mais frequente.

Enquanto estas recomendações sobre EH eram criadas, os autores encontraram uma quantidade limitada de evidências de alta qualidade para extrair da literatura existente. Há muitas razões para isto; o carácter elusivo da EH está entre elas, bem como a falta de termos geralmente aceites e utilizados para a descrição e categorização da EH. Isso faz com que seja ainda mais necessária uma recomendação para a melhoria futura dos estudos clínicos e, subsequentemente, da qualidade do controlo de doentes com EH. Com o atual corpo de evidências, estas recomendações englobam as melhores opiniões dos autores, cuidadosamente consideradas. Embora nem todos os leitores possam necessariamente concordar com todos os aspetos das recomendações, a sua criação e a adesão a elas é o melhor caminho a seguir, com ajustes futuros quando surgirem novas evidências.

Definição da doença/patologia

Descrição geral

A doença hepática avançada e a derivação portossistémica (DPS), longe de serem alterações isoladas do fígado, têm consequências bem conhecidas no corpo e, nomeadamente, no funcionamento cerebral. As alterações no funcionamento cerebral, que podem produzir efeitos comportamentais, cognitivos e motores, foram denominadas de encefalopatia portossistémica (EPS) [3] e mais tarde incluídas no termo EH [4].

A menos que a doença hepática subjacente seja tratada com sucesso, a EH está associada a uma sobrevida precária e a um alto risco de recidiva [5,6]. Mesmo na sua forma mais ligeira, a EH reduz a qualidade de vida relacionada com a saúde e é um fator de risco para episódios de EH grave [7–9].

Definição de EH

A Encefalopatia hepática é uma disfunção cerebral causada por insuficiência hepática e/ou DPS; manifesta-se como um amplo espectro de anomalias neurológicas ou psiquiátricas que variam de alterações subclínicas ao coma

Esta definição, em linha com versões anteriores [10,11], baseia-se no conceito de que as encefalopatias são “perturbações difusas da função cerebral” [5] e que o adjetivo “hepática” implica uma ligação causal com a falência hepática e/ou a derivação vascular peri-hepática [6].

Epidemiologia

A incidência e a prevalência de EH estão relacionadas com a gravidade da insuficiência hepática e da DPS subjacentes [12–15]. Em doentes com cirrose, a EH observável totalmente sintomática (EHO) é um evento que define a fase descompensada da doença, tal como a HV ou a ascite [7]. A encefalopatia hepática observável é também relatada em indivíduos sem cirrose com DPS extensa [8,9].

A manifestação da EH pode não ser clinicamente óbvia e existem várias ferramentas para a sua deteção, o que influencia a variação nas taxas de incidência e prevalência relatadas.

A prevalência de EHO no momento do diagnóstico de cirrose é de 10%-14%, em geral [16-18], 16%-21% nos indivíduos com cirrose descompensada [7,19] e 10% a 50% em doentes com derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS) [20,21]. Os números acumulados indicam que a EHO irá ocorrer em 30%-40% dos pacientes com cirrose, em algum momento durante o seu curso clínico e nos sobreviventes, na maioria dos casos, repetidamente [22]. A EH mínima (EHM) ou EH inobservável (EHI) ocorre em 20%-80% dos doentes com cirrose [23-27,81]. A prevalência de EH na hipertensão portal não cirrótica pré-hepática (HTP) não está bem definida.

O risco para o primeiro ataque de EHO é de 5% a 25% no espaço de 5 anos após o diagnóstico de cirrose, dependendo da presença de fatores de risco, tais como outras complicações da cirrose (EHM ou EHI, infecções, HV, ou ascite) e, provavelmente, diabetes e hepatite C [28-32]. Descobriu-se que indivíduos com um episódio anterior de EHO tinham um risco cumulativo de 40% de sofrer de EHO recidivante no prazo de 1 ano [33] e os indivíduos com EHO recidivante têm um risco cumulativo de 40% de sofrer uma outra recidiva dentro de 6 meses, apesar do tratamento com lactulose. Mesmo os indivíduos com cirrose e apenas uma leve disfunção cognitiva ou ligeiro retardamento na eletroencefalografia (EEG) desenvolvem aproximadamente uma crise de EHO a cada 3 anos de sobrevivência [34,35].

Após uma TIPS, a incidência cumulativa mediana de EHO num ano é 10%-50% [36,37] e é muito influenciada pelos critérios de seleção de doentes adotados [38]. Dados semelhantes foram obtidos na cirurgia para DPS [39].

Dá-nos uma ideia sobre a quantidade de doentes com EH com que o sistema de saúde se confronta e que resultaram em aproximadamente 110.000 hospitalizações por ano (2005-2009) [40] nos Estados Unidos. Embora os números na União Europeia (UE) não estejam prontamente disponíveis, espera-se que estas previsões sejam semelhantes. Além disso, o peso da DHC e da cirrose está a aumentar rapidamente [41,42] e mais casos serão encontrados para melhor definir a epidemiologia da EH.

Apresentação clínica

A encefalopatia hepática produz um amplo espectro de manifestações neurológicas e psiquiátricas inespecíficas [10]. Na sua expressão mais ligeira [43,44], a EH altera apenas os testes psicométricos dirigidos à atenção, memória de trabalho (MT), velocidade psicomotora e capacidade visuo-espacial, bem como as medidas cerebrais eletrofisiológicas e outras medidas funcionais [45,46].

À medida que a EH progride, mudanças de personalidade, tais como apatia, irritabilidade e desinibição, podem ser relatadas por familiares do doente [47] e ocorrem alterações óbvias na consciência e na função motora. Os distúrbios do ciclo vigília-sono com sonolência diurna excessiva são frequentes [48], ao passo que se observa com menor consistência a reversão completa do ciclo vigília-sono [49,50]. Os doentes podem desenvolver progressiva desorientação face ao tempo e espaço, comportamento impróprio e estados confusionais agudos com agitação ou sonolência, letargia e, por fim, coma [51]. O consenso recente da ISHEN (Sociedade Internacional para a Encefalopatia Hepática e Metabolismo do Azoto) considera o aparecimento da desorientação ou asterixis como o início de EHO [65].

Em doentes não comatosos com EH, podem ser observadas anormalias do sistema do motor, tais como hipertonía, hiperreflexia

e um sinal de Babinski positivo. Em contraste, os reflexos tendinosos profundos podem diminuir e até desaparecer no coma [52], embora possam continuar a observar-se sinais piramidais. Raramente, podem ocorrer défices neurológicos focais transitórios [53]. As convulsões são muito raramente relatadas na EH [54-56].

A disfunção extrapiramidal, como a hipomímia, rigidez muscular, bradicinesia, hipocinesia, monotonia e lentidão da fala, tremor de tipo parkinsoniano e discinesia com movimentos voluntários diminuídos, são achados comuns; em contraste, a presença de movimentos involuntários semelhantes a tiques ou coreia raramente ocorrem [52,57].

O asterixis ou "flapping" está muitas vezes presente nos primeiros estádios ou nos estádios intermédios da EH que precedem estupor ou coma e é, na realidade, não um tremor, mas uma mioclonia negativa que consiste em perda do tónus postural. É facilmente provocado por ações que exigem tónus postural, como a hiperextensão dos pulsos com os dedos separados ou a compressão rítmica dos dedos do examinador. No entanto, o asterixis pode ser observado noutras áreas, tais como os pés, pernas, braços, língua e pálpebras. O asterixis não é patognomónico de EH, uma vez que pode ser observado noutras doenças [57] (por exemplo, uremia).

De uma forma particular, os sinais mentais (quer cognitivos, quer comportamentais) e motores da EH podem não ter expressão, ou não progredir em paralelo, em cada indivíduo, produzindo, portanto, dificuldades no estadiamento da gravidade da EH.

A mielopatia hepática (MH) [58] é um padrão particular de EH, possivelmente relacionado com uma derivação portocava marcada de longa data, caracterizada por anormalidades motoras graves que excedem a disfunção mental. Casos de paraplegia com espasticidade progressiva e fraqueza dos membros inferiores com hiperreflexia e alterações mentais persistentes ou recorrentes relativamente ligeiras foram relatados e não respondem à terapêutica padrão, incluindo diminuição da amónia, mas podem reverter com o transplante hepático (LT) [59].

A EH persistente pode apresentar-se com sinais extrapiramidais e/ou piramidais proeminentes, parcialmente sobrepostos com MH, em que a análise do tecido cerebral na autópsia revela atrofia cerebral [60]. Esta patologia foi anteriormente denominada de degeneração hepatolenticular adquirida, um termo atualmente considerado obsoleto. No entanto, este parkinsonismo associado à cirrose não responde à terapêutica de redução de amónia e pode ser mais comum do que se considerava inicialmente em doentes com doença hepática avançada, apresentando-se em aproximadamente 4% dos casos [61].

Para além destas manifestações menos usuais de EH, é amplamente aceite na prática clínica que todas as formas de EH e as suas manifestações são completamente reversíveis e essa suposição é ainda uma base operacional bem fundamentada para estratégias de tratamento. No entanto, a pesquisa em doentes com EH pós transplante hepático e em doentes após resolução de episódios repetidos de EHO lança dúvidas sobre a reversibilidade completa. Alguns défices neurológicos, para além dos atribuíveis a outras causas relacionadas com o transplante, podem persistir e são identificados mais tarde, em indivíduos transplantados [135]. Da mesma forma, os episódios de EHO podem estar associados a défices cumulativos na MT e na aprendizagem [14].

Normas de Orientação Clínica

Tabela 2. CWH e descrição clínica.

MH incluindo EHM	ISHEN	Descrição	Crítérios operativos sugeridos	Comentário
Sem comprometimento		Sem qualquer encefalopatia, sem história de EH	Testado e provado como sendo normal	
Mínima	Inobservável	Alterações psicométricas ou neuropsicológicas de testes que exploram as funções de executivas psicomotoras ou alterações neurofisiológicas sem evidência clínica de alteração mental.	Resultados anormais de testes psicométricos ou neuropsicológicos estabelecidos sem manifestações clínicas	Não existem critérios universais para diagnóstico. Necessárias normas e conhecimentos locais
GRADE I		<ul style="list-style-type: none"> Ocasional alteração da consciência Euforia ou ansiedade Tempo de atenção encurtado Comprometimento da adição ou subtração Ritmo de sono alterado 	Embora orientado no tempo e no espaço (ver abaixo), o doente parecer ter algum declínio cognitivo/comportamental relativamente ao seu habitual no exame clínico, ou para os cuidadores	Achados clínicos geralmente não reprodutíveis
GRADE II	Observável	<ul style="list-style-type: none"> Letargia ou apatia Desorientação temporal Óbvia alteração da personalidade Comportamento impróprio 	Desorientado quanto ao tempo (pelo menos três dos seguintes itens estão errados: dia do mês, dia da semana, mês, estação ou ano) ± os outros sintomas mencionados	Achados clínicos variáveis, mas reprodutíveis até certo ponto
GRADE III		<ul style="list-style-type: none"> Sonolência a semi-estupor Reage a estímulos Confusão Desorientação profunda Comportamento bizarro 	Desorientado também quanto ao espaço (pelo menos três dos seguintes itens relatados erradamente: país, estado [ou região], cidade ou local) ± os outros sintomas mencionados	Achados clínicos reprodutíveis até certo ponto
GRADE IV		Coma	Não reage mesmo a estímulos dolorosos	Estado comatoso geralmente reprodutível

Todas as patologias têm de estar relacionada com insuficiência hepática e/ou DPS.

Classificação

A encefalopatia hepática deve ser classificada de acordo com todos os seguintes quatro fatores [10].

- Consoante a doença subjacente**, a EH subdivide-se em
 - Tipo A, resultante de IHA
 - Tipo B resultante predominantemente de derivação ou desvio portossistémico
 - Tipo C resultante de cirrose
 As manifestações clínicas dos tipos B e C são semelhantes, ao passo que o tipo A tem características distintas e, em particular pode associar-se a aumento da pressão intracraniana e risco de herniação cerebral. O controlo da EH tipo A é descrito em recomendações recentes sobre IHA [62,63] e não está incluído no presente documento.
- Consoante a gravidade das manifestações**. O continuum em que consiste a EH foi arbitrariamente subdividido. Para fins clínicos e de pesquisa, é fornecido um esquema dessa classificação (Tabela 2). As classificações operativas que se referem a deficiências funcionais definidas visam aumentar a confiabilidade intra e inter-examinador e devem ser usadas sempre que possível.
- De acordo com o seu curso no tempo, a EH subdivide-se em
 - EH episódica**
 - A **EH recorrente** indica episódios de EH que ocorrem com um intervalo de tempo igual ou inferior a 6 meses.
 - A **EH persistente** indica um padrão de alterações comportamentais que estão sempre presentes e às quais se sobrepõem recaídas de EH observável.

Tabela 3. Fatores desencadeantes para EHO, por ordem decrescente de frequência.

Episódica	Recorrente
Infeções*	Alterações eletrolíticas
Hemorragia gastrointestinal	Infeções
Excesso de diuréticos	Não identificado
Alterações eletrolíticas	Obstipação
Obstipação	Excesso de diuréticos
Não identificado	Hemorragia gastrointestinal

Modificado de Strauss E, da Costa MF A importância das infeções bacterianas como fatores desencadeantes de encefalopatia hepática crónica na cirrose. Hepato-gastroenterologia 1998; 45:900-904.

*Séries de casos não publicados mais recentes confirmam o papel dominante das infeções.

- Consoante a existência de fatores desencadeantes**, a EH subdivide-se em
 - Não desencadeada** ou
 - Desencadeada**, e os fatores desencadeantes devem ser especificados. Os fatores desencadeantes podem ser identificados em quase todos os episódios de EH episódica tipo C e devem ser ativamente procurados e tratados quando encontrados (Tabela 3).

Foi recentemente sugerida uma quinta classificação, consoante o doente apresente ou não insuficiência hepática crónica agudizada (ACLF) [64]. Embora a gestão, mecanismo e o impacto do prognóstico variem, esta classificação ainda é uma área de pesquisa.

Tabela 4. Diagnóstico diferencial de.

EH observável ou estado confusional agudo	
Diabético	(hipoglicemia, cetoacidose, hiperosmolar, acidose láctica)
Álcool	(intoxicação, abstinência, Wernicke)
Infecções neurológicas	
Distúrbios eletrolíticos	(hiponatremia e hipercalcemia)
Epilepsia não convulsiva	
Hemorragia intracraniana e acidente vascular cerebral	
Complicação médica grave	(disfunção de órgão e inflamação)
Outras apresentações	
Demência	(primária e secundária)
Lesões cerebrais	(traumáticas, neoplasias, hidrocefalia de pressão normal)
Apneia obstrutiva do sono	

A hiponatremia e a septicemia, por si só, podem produzir encefalopatia e desencadear EH por interferência com os mecanismos fisiopatológicos. Na doença hepática em estágio terminal, a encefalopatia urêmica e a EH podem sobrepor-se.

Tabela 5. Descrição da EH e exemplo clínico

Tipo	GRADE		Período de tempo	Espontânea ou desencadeada
A	EHM	Inobservável	Episódica	Espontânea
	1			
B	2	Evidente	Recorrente	Desencadeada (especificar)
	3			
C	4		Persistente	

O doente com EH deve ser caracterizado por um componente de cada uma das quatro colunas. Exemplo da descrição recomendada de um doente com EH: "O doente tem EH, tipo C, GRADE 3, recorrente, desencadeada (por infecção do trato urinário)". A descrição pode ser completada com classificações operativas (por exemplo, o Índice de Coma de Glasgow ou desempenho psicométrico).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico exige a detecção de sinais sugestivos de EH num doente com insuficiência hepática grave e/ou DPS sem causas alternativas óbvias de disfunção cerebral. O reconhecimento dos fatores desencadeantes de EH (por exemplo, infecção, hemorragia e obstipação) suporta o diagnóstico de EH. O diagnóstico diferencial deve considerar doenças comuns que alteram o nível de consciência (Tabela 4).

Recomendações

1. A encefalopatia hepática deve ser classificada de acordo com o tipo de doença subjacente, a gravidade das manifestações, o curso temporal e fatores desencadeantes (GRADE III, A, 1)
2. É necessária avaliação diagnóstica, que tenha em conta outras doenças que possam alterar a função cerebral e mimetizem a EH (GRADE II-2, A, 1)

Todos os casos e episódios de EH devem ser descritos e classificados de acordo com todos os quatro fatores, devendo tal ser repetido em intervalos relevantes de acordo com a situação clínica. As recomendações encontram-se resumidas na Tabela 5.

Diagnóstico e testes

Avaliação clínica

A avaliação e medição da gravidade da EH é abordada de forma contínua [65]. As estratégias de teste implementadas vão desde escalas clínicas simples a instrumentos psicométricos e neurofisiológicos sofisticados; no entanto, nenhum dos testes atuais é válido para todo o espectro [11,66]. O teste apropriado e as opções de diagnóstico diferem de acordo com a acuidade da apresentação e o grau de comprometimento [67].

Diagnóstico e testes para EHO

O diagnóstico de EHO baseia-se num exame clínico e numa decisão clínica. São utilizadas escalas clínicas para analisar a sua gravidade. Só são necessários testes quantitativos específicos em contextos de estudo. O gold-standard são os critérios West Haven (CWH; Tabela 2, incluindo descrição clínica). No entanto, são ferramentas subjetivas com limitada reprodutibilidade interobservador, especialmente para aEH de GRADE I, uma vez que a hipocinesia ligeira, a lentificação psicomotora e a falta de atenção podem facilmente ser ignoradas no exame clínico. Em contraste, a detecção de desorientação e asterixis têm boa reprodutibilidade entre avaliadores e, assim, são escolhidos como sintomas marcadores de EHO [67]. Escalas mistas ou de orientação têm sido usadas para distinguir a gravidade da EH [68,69]. Em doentes com estado de consciência significativamente alterado, a Escala de Coma de Glasgow (GCS; Tabela 6) é amplamente utilizada e fornece uma descrição operacional robusta. O diagnóstico de disfunção cognitiva não é difícil. Pode ser estabelecido a partir da observação clínica, bem como de testes neuropsicológicos e neurofisiológicos. A dificuldade está em associá-los à EH. Por esta razão, a EHO continua a ser um diagnóstico de exclusão nesta população de doentes, que são muitas vezes suscetíveis a alterações do estado mental resultantes de medicamentos, abuso de álcool, consumo de drogas, efeitos da hiponatremia e doenças psiquiátricas (Tabela 4).

Portanto, conforme clinicamente indicado, existe indicação para a exclusão de outras etiologias por avaliação laboratorial e imagiológica num doente com alteração do estado mental.

Normas de Orientação Clínica

Tabela 6. GCS[169].

	GCS					
	1	2	3	4	5	6
Olhos	Não abre olhos	Abre os olhos em resposta a estímulos dolorosos	Abre os olhos em resposta à voz	Abre os olhos espontaneamente	n.a.	n.a.
Verbal	Não emite sons	Sons incompreensíveis	Profere palavras inadequadas	Confuso, desorientado	Orientado, conversa normalmente	n.a.
Motor	Não realiza movimentos	Extensão perante estímulos dolorosos (resposta descerebrada)	Flexão anormal a estímulos dolorosos (resposta descortificada)	Flexão/retração perante estímulos dolorosos	Localiza estímulos dolorosos	Obedece a comandos

A escala é composta por três testes: respostas oculares, verbais e motoras. São considerados os três valores separadamente, bem como a sua soma. A menor GCS possível (a soma) é 3 (coma profundo ou morte), enquanto a mais alta é de 15 (pessoa totalmente desperta). Abreviatura: n.a., não aplicável.

Testes de EHM e EHI

A encefalopatia hepática mínima e a EHI definem-se como a presença de sinais, clínicos ou dependentes da realização de testes, de disfunção cerebral em doentes com DHC que não estão desorientados ou não apresentam asterixis. O termo “mínima” significa que não há nenhum sinal clínico, cognitivo ou outro, de EH. O termo “encoberta” inclui a EH mínima e de GRADE 1. As estratégias de teste podem ser divididas em dois tipos principais: psicométricas e neurofisiológicas [70,71]. Como a patologia afeta vários componentes da capacidade cognitiva, que podem não estar comprometidas na mesma magnitude, a ISHEN sugere a utilização de, pelo menos, dois testes, de acordo com as recomendações e a disponibilidade da população local e, de preferência, com um dos testes a ser mais amplamente aceite para servir como termo de comparação. Testar a EHM e a EHI é importante porque pode prever o desenvolvimento de EHO, indicar precária qualidade de vida e redução do potencial socioeconómico e ajudar a aconselhar os doentes e cuidadores sobre a doença. A ocorrência de EHM e EHI em doentes com DHC parece aproximar-se de 50% [72], por isso, o ideal é que todos os doentes em risco sejam testados. No entanto, esta estratégia pode ser dispendiosa [73] e as consequências do processo de rastreio nem sempre são claras e o tratamento nem sempre é recomendado. Uma abordagem operacional pode ser a de testar os doentes com alterações da sua qualidade de vida ou naqueles em que são referidas queixas por parte dos doentes e seus familiares [74]. Testes positivos de EHM ou EHI antes de suspender a terapêutica farmacológica da EH irão identificar os doentes em risco de desenvolver EH recorrente [33,75]. Por outro lado, nenhum dos testes disponíveis é específico para a patologia [76], pelo que é importante testar apenas os doentes que não têm fatores de confusão, tais como distúrbios neuropsiquiátricos, fármacos psicoativos ou uso de álcool.

O teste deve ser realizado por um examinador treinado cumprindo as instruções que acompanham as ferramentas de teste. Se o resultado do teste for normal (isto é, negativo para EHM ou EHI), recomenda-se a repetição do mesmo no período de 6 meses [77]. Um diagnóstico de EHM ou EHI não significa automaticamente que o sujeito afetado seja um condutor perigoso [78]. Os prestadores de serviços médicos não são treinados para avaliar formalmente a aptidão para conduzir e também não são representantes legais. Portanto, os profissionais devem agir no melhor interesse tanto do doente como da sociedade seguindo simultaneamente as leis locais aplicáveis [78].

No entanto, os médicos não podem demitir-se da responsabilidade de aconselhar os doentes com diagnóstico deEH sobre as possíveis consequências perigosas de conduzirem e, muitas vezes, o conselho mais seguro é o de parar de conduzir até que as autoridades responsáveis considerem formalmente o doente autorizado a desempenhar uma condução segura. Em casos difíceis, o médico deve consultar as autoridades com conhecimentos para testar a capacidade de condução e a autoridade que revoga a licença.

Abaixo encontra-se uma listagem das estratégias de testemais estabelecidas. As recomendações variam de acordo com a logística, a disponibilidade de testes, as normas locais e o custo [65,66,71].

- (1) Teste de síndrome de encefalopatia portossistémica (EPS). Este conjunto de testes consiste em cinco testes de papel-lápis que avaliam a velocidade de processamento cognitivo e psicomotor e a coordenação visuomotora. Os testes são relativamente fáceis de administrar e têm uma boa validade externa [76]. O teste é muitas vezes referido como o Índice Psicométrico de Encefalopatia Hepática (PPEH), sendo a última a soma da pontuação de todos os testes secundários do conjunto. Pode ser obtido a partir da Hannover Medical School (Hannover, Alemanha), que detém os direitos de autor (Weissenborn.karin@mh-hannover.de). O teste foi desenvolvido na Alemanha e foi traduzido para uso em muitos outros países. Para os doentes analfabetos, o teste de ligação de figuras tem sido usado como um teste secundário em vez do teste de ligação de números [79].
- (2) O teste de frequência crítica de cintilação (FCC – Critical Flicker Frequency) é uma ferramenta psicofisiológica definida como a frequência a que uma luz fundida (apresentada a partir de 60 Hz para baixo) parece, ao observador, estar a cintilar. Os estudos têm demonstrado que a sua redução relaciona-se com compromisso da cognição e verifica-se a sua melhoria com a terapêutica. O teste FCC requer várias tentativas, visão binocular intacta, ausência de daltonismo e equipamento especializado [80,81].
- (3) O teste de Tempo de Reação Contínua (TRC). O teste TRC baseia-se no registo repetido do tempo de reação motora (pressionando um botão) a estímulos auditivos (através de auscultadores). O resultado mais importante do ensaio é o índice de TRC, que mede a estabilidade dos tempos de reação. O resultado do teste consegue dividir a disfunção neurológica em orgânica e metabólica e não é influenciado pela idade ou sexo do doente, não havendo igualmente

nenhum efeito do grau de escolaridade ou do cansaço nos resultados. São necessários software e hardware simples [82].

- (4) O Teste de Controlo Inibitório (TCI) é um teste computadorizado de inibição da resposta e memória de trabalho [83] e pode ser transferido gratuitamente em www.hecme.tv. O teste TCI foi considerado como tendo uma boa validade, mas requer doentes altamente funcionais. As normas para o teste têm de ser extrapoladas para outros centros para além dos poucos que o têm usado.
- (5) O teste de Stroop avalia a capacidade psicomotora e a flexibilidade cognitiva pela interferência entre o tempo de reação de reconhecimento a um campo de cor e um nome de cor escrito. Recentemente, um software de aplicações móveis (“apps” para um smartphone ou tablet) baseado neste teste demonstrou ser capaz de identificar a disfunção cognitiva em doentes com cirrose em comparação com os testes de papel-lápis [84]. Outros estudos estão em desenvolvimento para avaliar o seu potencial para a triagem de EHM e EHI.
- (6) O teste SCAN é um teste computadorizado que mede a velocidade e precisão para realizar uma tarefa de memória de reconhecimento de dígitos de complexidade crescente. O teste SCAN mostrou ter valor prognóstico [85].
- (7) O exame por eletroencefalografia pode detetar mudanças na atividade cerebral cortical em todo o espectro de EH sem que seja necessária a cooperação do doente ou sem que exista o risco de um efeito dependente do grau de escolaridade [70]. No entanto, é inespecífico e pode ser influenciado por perturbações metabólicas, como a hiponatremia, bem como por drogas. Possivelmente, o grau de confiabilidade da análise de EEG pode ser maior com uma análise quantitativa. Esta deve especificamente incluir a frequência de base e a frequência dominante média ou a análise de banda espectral [60]. Além disso, na maioria das situações, a EEG requer uma determinada logística institucional e uma análise realizada por peritos, sendo os custos variáveis entre os hospitais.

Embora os testes acima descritos tenham sido utilizados para testar EHM e EHI, existe, na maioria das vezes, uma fraca correlação entre os mesmos, uma vez que a EH é uma disfunção multidimensional [86]. O efeito da escolaridade é muitas vezes observado nos testes psicométricos e não está claro se a atual terapêutica da EH desempenha um papel no desempenho do mesmo. Portanto, a interpretação destes testes e a consideração dos resultados para futuros tratamentos requer uma compreensão da história do doente, da sua terapêutica atual e dos efeitos nas suas atividades diárias se forem encontrados sinais de EH. Para os estudos multicêntricos, o diagnóstico de EHM ou EHI por consenso deve utilizar pelo menos duas das atuais estratégias de testes validadas: papel-lápis (PPEH) e um dos seguintes procedimentos: computadorizado (TRC, TCI, SCAN ou Stroop) ou neurofisiológico (FCC ou EEG) [66]. Nos estudos clínicos de rotina ou unicêntricos, os investigadores podem usar os testes com que estão familiarizados para avaliar a gravidade da EH, desde que os dados normativos de referência estejam disponíveis e os testes tenham sido validados para uso nessa população de doentes [66].

Testes laboratoriais

Os níveis elevados de amónia no sangue, isoladamente, não adicionam qualquer valor de diagnóstico, estadiamento ou prognóstico em doentes com EH e DHC [87]. No entanto, caso se verifique um nível normal de amónia num doente com EHO o diagnóstico de EH pode ser duvidoso. Para monitorizar as terapêuticas que visam diminuir os níveis de amónia pode ser útil efetuar avaliações laboratoriais seriadas de forma a testar a sua eficácia. Podem existir problemas logísticos para medir com precisão a amónia sérica, o que deve ser tido em consideração. A amónia pode ser medida no sangue venoso, arterial ou no plasma, pelo que deve ser usado o normal adequado. Estão disponíveis vários métodos, mas as medições só devem ser utilizadas quando os padrões do laboratório permitem análises confiáveis.

Exames tomográficos cranioencefálicos

A tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), ou outra modalidade de exames imagiológicos não contribuem com informações de diagnóstico ou classificação. No entanto, o risco de hemorragia intracerebral é pelo menos 5 vezes superior neste grupo de doentes [88] e os sintomas podem ser indistinguíveis, pelo que a tomografia cerebral faz, normalmente, parte da investigação diagnóstica de rotina na EH inicial e perante suspeita clínica de outra patologia.

Recomendações

3. A encefalopatia hepática deve ser tratada como um contínuo dinâmico que vai da função cognitiva intacta com grau de consciência intacto até ao coma
(GRADE III, A, 1)
4. O diagnóstico de EH é feito através da exclusão de outras causas de disfunção cerebral
(GRADE II-2, A, 1)
5. A encefalopatia hepática deve ser dividida em vários estádios de gravidade, refletindo o grau de autossuficiência e a necessidade de cuidados
(GRADE III, B, 1)
6. A encefalopatia hepática evidente é diagnosticada por critérios clínicos e pode ser classificada de acordo com os CWH e a GCS
(GRADE II-2, B, 1)
7. O diagnóstico e a classificação de EHM e EHI podem ser feitos usando vários testes neurofisiológicos e psicométricos que devem ser realizados por examinadores experientes
(GRADE II-2, B, 1)
8. Os testes de EHM e EHI poderiam ser usados nos doentes que mais beneficiariam desses testes, tais como os doentes com comprometimento da qualidade de vida ou com implicações laboriais ou de saúde pública
(GRADE III, B, 2)
9. Valores séricos aumentados de amónia, isoladamente, não adicionam qualquer valor ao diagnóstico, estadiamento, ou prognóstico da EH em doentes com DHC. Um valor normal necessita de reavaliação do diagnóstico
(GRADE II-3, A, 1)

Normas de Orientação Clínica

Tratamento

Princípios gerais

Neste momento, apenas a EHO é tratada por rotina [10]. A encefalopatia hepática mínima e a EHI, como a própria designação sugere, não são evidentes no exame clínico de rotina e são predominantemente diagnosticadas por técnicas descritas na secção anterior. Apesar da sua natureza subtil, a EHM e a EHI podem ter um efeito significativo na vida diária do doente. Podem ocorrer circunstâncias especiais em que pode haver indicação para tratar determinado doente (por exemplo, perturbações na capacidade de condução, desempenho laboral, qualidade de vida, ou queixas cognitivas). A transplantação hepática é mencionada nas recomendações de tratamento.

Recomendações

As recomendações gerais para tratamento de EHO episódica tipo C incluem:

10. Um episódio de EHO (espontânea ou desencadeada) deve ser tratado ativamente (GRADE II-2, A, 1)
11. Após um episódio de EH evidente é recomendada a profilaxia secundária (GRADE I, A, 1)
12. Não é necessária profilaxia primária para a prevenção de episódios de EHO, salvo em doentes com cirrose e com um elevado risco conhecido de desenvolver EH (GRADE II-3, C, 2)
13. A EHO recorrente e intratável, juntamente com a insuficiência hepática, são uma indicação para TH (GRADE I)

Abordagem específica para tratamento da EHO

Recomenda-se uma abordagem em quatro frentes para o controlo da EH (GRADE II-2, A, 1):

14. Iniciar tratamento em doentes com alteração da consciência
15. Causas alternativas de alteração do estado de consciência devem ser investigadas e tratadas
16. Identificação de fatores desencadeantes e sua correção
17. Início do tratamento empírico da EH (GRADE II-3, A, 1)

Comentários sobre a estratégia de controlo

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 são idealmente monitorizados num ambiente de cuidados intensivos. As causas alternativas de encefalopatia não são raras em doentes com cirrose avançada. Em termos técnicos, se outras causas de encefalopatia estiverem presentes, o episódio de encefalopatia pode não ser denominado EH. No contexto clínico, a abordagem resulta no tratamento da EH e da não-EH.

O controlo dos fatores desencadeantes na gestão da EHO é de extrema importância, pois quase 90% dos doentes podem ser tratados apenas com a correção do fator desencadeante [89]. A atenção especial a esta questão continua a ser a pedra basilar do controlo da EH.

Terapêutica para episódios de EHO

Além dos outros elementos da abordagem em quatro frentes para o tratamento daEH, o tratamento com fármacos específicos faz parte do seu controlo. A maioria dos medicamentos não foram testados em estudos aleatorizados e controlados e são utilizados com base em observações circunstanciais. Estes agentes incluem dissacáridos não-absorvíveis, tais como a lactulose e antibióticos, tais como rifaximina. Outras terapêuticas, tais como aminoácidos de cadeia ramificada (AACR),L-ornitina L-aspartato (LOLA) por via endovenosa (IV), probióticos e outros antibióticos, têm também sido utilizadas. Em meio hospitalar, pode ser usado uma sonda nasogástrica para administração de fármacos em doentes com alterações da deglutição ou com risco de aspiração.

Dissacáridos não absorvíveis

A lactulose é geralmente usada como tratamento inicial na EHO. Uma extensa metanálise não apoiou totalmente a lactulose como um agente terapêutico para o tratamento da EHO mas, por razões técnicas, não incluiu os ensaios de maior dimensão, pelo que estes agentes continuam a ser amplamente utilizados [90]. A ausência de efeito da lactulose deve levar a uma procura clínica de fatores desencadeantes não reconhecidos e das causas que concorrem para o comprometimento neurológico. Embora se tenha assumido que os efeitos pré-bióticos (o fármaco se tratar de uma substância não digerível que promove o crescimento de microrganismos benéficos a nível intestinal) e a natureza acidificante da lactulose têm um benefício adicional para além do efeito laxante, estudos dirigidos não suportaram esses pressupostos [75,91]. Além disso, os estudos mais recentes acerca do papel da lactulose têm sido estudos abertos por natureza. As considerações económicas, por si só, reforçamos argumentos em favor deste fármaco [92]. Em alguns centros, o lactitol é preferido em relação à lactulose, com base em pequenas metanálises de ensaios ainda de menor dimensão [93,94].

Em populações com uma elevada prevalência de intolerância à lactose, foi sugerida a utilização de lactose [95]. No entanto, o único ensaio que tentou demonstrar que os enemas acidificantes fecais (lactose e lactulose) eram superiores aos enemas de água foi pouco expressivo [96]. A utilização da preparação de polietilenoglicol [97] precisa de futura validação.

A dosagem de lactulose deve ser iniciada [98] quando os três primeiros elementos da abordagem em quatro frentes estiverem concluídos, com 25 ml de xarope de lactulose a cada 12 h até serem produzidos pelo menos duasdejeções de consistência pelo menos pastosa por dia. Subsequentemente, a dose é titulada para manter duas ou três dejeções por dia. Esta redução da dose deve ser implementada. É um equívoco pensar que a ausência de efeito de pequenasquantidades de lactulose é ultrapassada por doses muito superiores. Existe o perigo de uso excessivo de lactulose que leva a complicações como a aspiração, desidratação, hipernatremia e irritação grave da região perianal, podendo o uso excessivo até contribuir para a EH [99].

Rifaximina

A rifaximina tem sido usado para a terapêutica da EH em alguns ensaios [100] em comparação com placebo, outros antibióticos, dissacáridos não absorvíveis e em estudos de dose. Estes ensaios mostraram um efeito da rifaximina equivalente ou superior ao

dos agentes em análise, com boa tolerabilidade. A terapia cíclica de longo prazo ao longo de 3-6 meses com rifaximina para doentes com EHO foi também estudada em três ensaios (dois em comparação com dissacarídeos não absorvíveis e um com a neomicina) mostrando equivalência na melhoria cognitiva e na redução dos níveis de amónia

Um estudo multicêntrico internacional [101] para manter em remissão doentes com doisepisódios prévios de EHO mostrou superioridade da rifaximina vs. placebo (com uso de lactulose a 91% como terapêutica concomitante). Não existem dados sólidos que suportem a utilização de rifaximina isoladamente

Outras terapêuticas

Muitos fármacos têm sido usados para o tratamento da EH, mas os dados que apoiam a sua utilização são limitados, preliminares, ou não existem de todo. No entanto, a maioria desses medicamentos pode ser utilizada com segurança apesar da limitada eficácia provada dos mesmos.

AACR

Uma meta-análise atualizada de oito ensaios clínicos aleatorizados (ECAs) indicou que as formulações enriquecidas com AACR orais melhoram as manifestações deEH episódica, quer se trate de EHO ou EHM [102,130]. Não há qualquer efeito de AACR EV nos episódios ocasionais de EH [127].

Quelantes metabólicos de amónia

Estes agentes, através do seu metabolismo, atuam como substitutos da ureia excretada na urina. Estes medicamentos têm sido utilizados no tratamento de alterações inatas do ciclo da ureia desde há vários anos. Estão disponíveis em diferentes formas e atualmente apresentam-se como agentes promissores em investigação. O fenilacetato de ornitina tem sido estudado para aEH, mas esperam-se dados clínicos adicionais [103]. O gliceril fenilbutirato (GFB) foi testado num recente ECA [104] em doentes que tinham experimentado dois ou mais episódios deEH nos últimos 6 meses e que foram mantidos com terapêutica padrão (lactulose ± rifaximina). O braço de GFB teve menos episódios deEH e hospitalizações, bem como um tempo mais longo face ao primeiro evento. Estão em curso mais estudos clínicos sobre o mesmo princípio e, se confirmados, podem levar a recomendações clínicas.

L-ornitina L-aspartato (LOLA)

Um ECA em doentes com EH persistente demonstrou melhoria com o uso de LOLA EV em testes psicométricos e nos níveis venosos de amónia pós-prandiais [105]. A suplementação oral com LOLA é ineficaz.

Probióticos

Um estudo recente, aberto, comparou a terapêutica com lactulose, probióticos ou ausência de terapêutica em doentes com cirrose que recuperaram deEH, tendo constatado menos episódios de EH nos braços de lactulose ou probióticos, em comparação com o placebo. Não se verificaram diferença entre as duas intervenções terapêuticas utilizadas. Não houve diferença nas taxas de readmissão em qualquer um dos braços do estudo [106].

Inibidores da glutaminase

A derivação portossistémica provoca uma maior expressão do

gene da glutaminase intestinal, pelo que os inibidores da glutaminase intestinal podem ser úteis ao reduzir as quantidades de amónia produzidas a nível intestinal.

Neomicina

Este antibiótico é ainda defendido por alguns autores, tendo sido amplamente usado no passado no tratamento deEH; é um conhecido inibidor da glutaminase [107].

Metrodinazol

Como terapêutica de curto prazo [108], o metronidazol também tem sido defendido por alguns autores. No entanto, a ototoxicidade, nefrotoxicidade e neurotoxicidade a longo prazo tornam este agente pouco atrativo para o uso contínuo a longo prazo.

Flumazenil

Este medicamento não é usado com frequência. Melhora transitória o estado neurológico na EHO sem melhoria na recuperação clínica ou na sobrevida. O efeito pode ter importância em situações marginais para evitar a ventilação assistida. Da mesma forma, o efeito pode ser útil em situações complicadas de diagnóstico diferencial, permitindo observar a reversibilidade do quadro (por exemplo, quando a terapêutica padrão não tem sucesso ou quando se suspeita de toxicidade das benzodiazepinas).

Laxantes

Os laxantes simples, por si só, não têm as propriedades pré-bióticas dos dissacarídeos e não se esperam publicações sobre o seu papel.

Albumina

Um ECA recente em doentes com EHO sob rifaximina com albumina EV diária ou soro fisiológico não mostrou nenhum efeito Na resolução da EH, mas foi relacionado com uma sobrevida superior após a alta [109].

Recomendação

18. Identificar e tratar fatores desencadeantes de HE (GRADE II-2, A, 1)
19. A lactulose é a primeira escolha para o tratamento da EHO episódica (GRADE II-1, B, 1)
20. A rifaximina é uma terapêutica eficaz quando adicionada à lactulose para a prevenção da recidiva de EHO (GRADE I, A, 1)
21. Os AACR por via oral podem ser utilizados como um agente alternativo ou adicional para tratar os doentes que não recuperem com a terapêutica convencional (GRADE I, B, 2)
22. O LOLA EV pode ser usado como um agente alternativo ou adicional para tratar os doentes que não recuperem com a terapêutica convencional (GRADE I, B, 2)
23. A neomicina é uma opção alternativa para o tratamento de EHO (GRADE II-1, B, 2)
24. O metronidazol é uma opção alternativa para o tratamento de EHO (GRADE II-3, B, 2)

Normas de Orientação Clínica

Prevenção da encefalopatia hepática evidente após um episódio de EHO

Não existem estudos aleatorizados e controlados por placebo relativamente ao papel da lactulose para a manutenção da remissão na EHO. No entanto, a mesma continua a ser amplamente recomendada e praticada. Um ECA aberto, unicêntrico, com lactulose, demonstrou menor recidiva de EH em doentes com cirrose [33]. Um ECA recente suporta a lactulose na prevenção da EH após hemorragia gastrointestinal superior (GI) [110].

A rifaximina adicionada à lactulose é o agente mais bem documentado para manter a remissão em doentes que já sofreram um ou mais episódios de EHO durante o tratamento com lactulose após o episódio inicial de EHO [101].

Encefalopatia hepática após TIPS

Depois de a TIPS ter passado a ser amplamente utilizada para tratar complicações da HTP, a sua tendência para causar o aparecimento de EH, ou menos comumente, EH persistente intratável, foi documentada. Confrontados com EH grave como uma complicação de um procedimento de TIPS, os médicos depararam-se com um grande dilema. Inicialmente, era rotina usar o tratamento padrão para EH para evitar a EH pós-TIPS. No entanto, um estudo ilustrou que nem a rifaximina nem a lactulose impediram a EH pós-TIPS melhor do que o placebo [111]. Uma seleção cuidadosa dos casos tem reduzido a incidência de EH grave pós-TIPS. Se ocorrer, a redução do diâmetro do shunt pode reverter a EH [112]. No entanto, a situação clínica que motivou a colocação da TIPS pode reaparecer.

Outra questão relevante relacionada com a TIPS diz respeito à pressão portal desejada (PP) alcançada após a colocação dos stents. Uma pressão demasiado baixa devido a um grande diâmetro do stent pode levar ao desenvolvimento de EH intratável, conforme descrito anteriormente. Existe falta de consenso acerca da possibilidade de tentar reduzir a PP em 50% ou para um valor inferior a 12 mmHg. Este último está associado a maior taxa de episódios de encefalopatia [113]. É amplamente usado para tratar EH recorrente pós-TIPS tal como acontece com outros casos de EH recorrente, incluindo os casos que não podem ser controlados pela redução do diâmetro do shunt.

Encefalopatia hepática na sequência de derivações portossistémicas (DPS)

Episódios recorrentes de EH evidente em doentes com função hepática preservada a ter em consideração devem levar a uma procura por DPSs espontâneas extensas. Certos tipos de shunt, tais como os shunts espleno-renais, podem ser embolizados com sucesso com uma clearance rápida de EH evidente numa fração de doentes com função hepática preservada apesar do risco de HV subsequente [114].

Recomendação

25. A lactulose é recomendada para a prevenção de episódios recorrentes de EH após o episódio inicial (GRADE II-1, A, 1)
26. A rifaximina como suplemento para a lactulose é recomendada para a prevenção de episódios recorrentes de EH após o segundo episódio (GRADE I, A, 1)
27. A terapêutica profilática de rotina (lactulose ou rifaximina) não é recomendada para a prevenção de EH pós-TIPS (GRADE III, B, 1)

Descontinuação da terapêutica profilática

Existe uma política quase uniforme para continuar indefinidamente o tratamento depois de ter revertido com sucesso um episódio de EHO. O conceito pode passar por considerar que, uma vez que os limiares para EHO sejam alcançados, os doentes estão em alto risco de sofrerem episódios recorrentes. Este risco parece aumentar à medida que a função hepática se deteriora. No entanto, o que ocorre muitas vezes é o desenvolvimento de episódios recorrentes de EHO associados a um conjunto de fatores desencadeantes.

Se um fator desencadeante recorrente puder ser controlado, como infeções recidivantes ou hemorragias variceais, a recidiva de EH pode não ser um risco e a terapêutica da EH pode ser suspensa. Ainda com maior influência no risco de outras descompensações sob a forma de EHO encontram-se a função hepática em geral e a constituição física. Se os doentes recuperarem uma quantidade significativa da função hepática e a massa muscular a partir do momento em que tiveram episódios de EHO, poderá ser possível suspender a terapêutica. Existem muito poucos dados acerca desta questão, mas testes positivos de EHM ou EHI antes de suspender a terapêutica terapêutica medicamentosa de EH poderão identificar os doentes em risco de recidiva de EH.

Recomendação

28. Numa circunstância em que os fatores desencadeantes sejam controlados (ou seja, infeções e HV) ou a função hepática ou o estado nutricional tenham recuperado, a terapêutica profilática poderá ser interrompida (GRADE III, C, 2)

Tratamento da EH mínima e EH encoberta

Embora não seja a norma oferecer tratamento para EHM e EHI, foram realizados estudos usando vários métodos de terapêutica. A maioria dos estudos teve uma duração inferior a 6 meses e não reflete o curso total da patologia. Trata-se de uma vasta gama de estudos, desde pequenos ensaios clínicos abertos até estudos de maiores dimensões, aleatorizados e controlados, usando tratamentos que vão desde os probióticos à rifaximina, passando pela lactulose. A maioria dos estudos mostrou uma melhoria no estado cognitivo subjacente, mas o modo de diagnóstico variou consideravelmente entre os estudos. Uma minoria dos estudos usou parâmetros clinicamente relevantes. Num estudo aberto [115], mostrou-se que a lactulose pode impedir o desenvolvimento do primeiro episódio de EHO, mas é necessária a sua replicação num estudo mais amplo, de forma cega, antes de poderem ser feitas recomendações firmes. Estudos que utilizaram lactulose e rifaximina mostraram uma melhoria na qualidade de vida [34,116] e também na condução em simulador [117]. Os probióticos também têm sido utilizados, mas a natureza de venda livre, as diferentes quantidades e tipos de organismos e os diferentes resultados obtidos dificultam a sua recomendação como opções terapêuticas atualmente [118–121].

Em virtude da existência de vários métodos para definir a EHM e a EHI, variados parâmetros, estudos com tratamentos de curto prazo e diferentes agentes utilizados nos estudos realizados até à data, o tratamento por rotina para a EHM não é recomendado neste estágio. Podem ser feitas exceções caso a caso, utilizando tratamentos que são aprovados para a EHO, particularmente em doentes com EHI e West Haven de GRADE I HE.

Recomendação

29. O tratamento de EHM e EHI não é recomendado como rotina, devendo ser considerado caso a caso (GRADE II-2, B, 1)

Nutrição

A modulação do metabolismo do azoto é crucial para o controlo de todos os graus de EH e as opções nutricionais são relevantes neste sentido. Orientações recentes detalhadas para a nutrição de doentes com EH são discutidas em outros âmbitos [122]. A desnutrição é frequentemente subdiagnosticada e, aproximadamente, 75% dos doentes com EH sofrem de desnutrição proteico-calórica moderada a grave com perda de massa muscular e de depósitos de energia. A restrição proteica crónica é prejudicial porque as necessidades proteicas dos doentes são relativamente maiores do que as de indivíduos saudáveis, encontrando-se em risco de ter um metabolismo acelerado em jejum. A desnutrição e a perda de massa muscular são um fator de risco para o desenvolvimento de EH e outras complicações da cirrose. Provou-se que a sarcopenia é um importante indicador de prognóstico em doentes com cirrose [123,124]. Todos os doentes com EH devem ser submetidos a uma avaliação do estado nutricional, colhendo uma boa história dos hábitos alimentares, com dados antropométricos e medição da força muscular como medidas práticas e úteis do estado nutricional. No doente despido, é dada especial atenção às estruturas musculares ao redor dos ombros e dos glúteos. Os peridos são a retenção hidrossalina e a obesidade. Embora o índice de massa corporal raramente seja útil, a proporção entre a altura e a creatinina pode ser útil, bem como a técnica de bioimpedância. Técnicas mais avançadas, tais como a absorciometria de raio-X de dupla energia/TC/RM, raramente são úteis para fins clínicos.

O doente deve passar por uma avaliação estruturada da dieta, de preferência por um nutricionista ou outro profissional especialmente treinado. A maioria dos doentes com EH cumprirá os critérios para a terapêutica nutricional. A terapêutica passa pela realimentação com hiperalimentação moderada, tal como indicado adiante. Devem ser incentivadas as pequenas refeições distribuídas uniformemente ao longo do dia e uma ceia [125], evitando o jejum. A glicose pode ser a fonte de calorías mais prontamente disponível, mas não deve ser utilizada como a única fonte nutricional. A hiperalimentação deve ser administrada por via oral, a doentes que consigam cooperar, por meio de sonda gástrica, a doentes que não conseguem ingerir as quantidades necessárias, e por via parentérica, aos restantes. A terapêutica nutricional deve ser iniciada sem demoras e monitorizada durante as consultas de manutenção. O uso de um multivitamínico é geralmente recomendado, embora não haja dados sólidos sobre os benefícios da suplementação vitamínica e mineral. É fornecida substituição de micronutrientes específicos se existirem défices documentados, e a suplementação com zinco deve ser considerada ao tratar a EH. Se se suspeitar de síndrome de Wernicke, devem ser administradas grandes doses de tiamina por via parentérica e antes de qualquer administração de glicose. A administração de grandes quantidades de fluídos não salinos deve ser ajustada de modo a evitar a indução de hiponatremia, particularmente em doentes com cirrose avançada. Se a hiponatremia grave for corrigida, tal deve ser feito lentamente.

É consensual que a nutrição com restrição de proteínas deve ser evitada em doentes com EH. Algum grau de restrição proteica poderá ser inevitável nos primeiros dias de tratamento da EHO, mas não deve ser prolongada. A substituição da proteína à base de leite ou proteína vegetal, ou a suplementação com AACR é preferível à redução da ingestão total de proteínas. Uma formulação nutricional oral enriquecida com AACR pode ser utilizada para tratar aEH e, geralmente, melhora o estado nutricional dos doentes com cirrose [126], mas os AACR EV não têm qualquer efeito num episódio de EH [127]. Os estudos sobre o efeito dos AACR por via oral têm sido mais encorajadores [128,129] e confirmados por uma recente meta-análise de 11 estudos [130]. Em última análise, os efeitos destes aminoácidos podem vir a ter resultados mais importantes na promoção da manutenção de um baixo índice de massa gorda do que um efeito direto sobre a EH.

Recomendação

30. A ingestão energética diária deve ser de 35-40 kcal/kg de peso corporal ideal (GRADE I, A, 1)
31. A ingestão diária de proteínas deve ser de 1,2-1,5 g/kg/dia (GRADE I, A, 1)
32. Devem ser oferecidas pequenas refeições ou suplementos nutricionais líquidos, distribuídos uniformemente ao longo do dia e uma refeição à ceia (GRADE I, A, 1)
33. A suplementação de BCAA por via oral pode permitir atingir e manter a ingestão de azoto recomendada em doentes com intolerância à proteína dietética (GRADE II-2, B, 2)

Transplante Hepático (LT)

O transplante hepático continua a ser a única opção de tratamento para a EH refratária à terapêutica, mas tem os seus riscos. O controlo desses potenciais candidatos a transplante nos Estados Unidos foi publicado noutro artigo [131,132] e as recomendações europeias estão a ser desenvolvidas. A encefalopatia hepática por si só não é considerada uma indicação para a TH, salvo se associada a má função hepática. No entanto, existem casos em que a EH compromete acentuadamente a qualidade de vida do doente, não pode ser melhorada apesar de terapêutica médica máxima, podendo assim ser candidatos a TH apesar de terem, no restante, boa função hepática. Grandes DPSs podem causar alterações neurológicas e EH persistente, mesmo depois do TH. Assim, as derivações devem ser identificadas e a embolização ponderada antes ou durante o transplante [133]. Adicionalmente, durante a preparação para o transplante, a hiponatremia grave deve ser corrigida gradualmente.

A encefalopatia hepática deverá melhorar no pós-transplante, ao passo que as doenças neurodegenerativas irão piorar. Portanto, é importante distinguir a EH de outras causas de alteração cognitiva, tais como a doença de Alzheimer e a doença cerebrovascular de pequenos vasos. Devem ser realizados exames de imagem (ressonância magnética, espectroscopia) e o doente deve ser avaliado por um especialista em neuropsicologia e doenças neurodegenerativas [134]. Os doentes, cuidadores e profissionais de saúde devem estar cientes de que o transplante pode induzir um comprometimento do estado neurológico e que nem todas as manifestações de EH serão totalmente reversíveis [135].

Normas de Orientação Clínica

Um quadro comum e de difícil manejo é o desenvolvimento de um síndrome confusional no pós-operatório. A investigação da causa é frequentemente difícil e o quadro pode ter várias origens. Os doentes com doença hepática alcoólica (DHA) e os que têm EH recorrente previamente ao transplante estão em maior risco. Os efeitos tóxicos dos fármacos imunossupressores são uma causa frequente, geralmente associada a tremor e a níveis séricos elevados dos mesmos. Outros efeitos adversos farmacológicos a nível neurológico poderão ser difíceis de diagnosticar. A confusão associada a febre requer uma pesquisa diligente e sistemática de causas bacterianas ou virais (por exemplo, citomegalovírus). É comum existirem múltiplos fatores na sua origem e o problema do doente deve ser abordado a partir de uma visão clínica ampla [136].

Implicações económicas/custo

Como referido na epidemiologia, a carga de EH está a aumentar rapidamente e mais casos de EH serão encontrados, com custos diretos substanciais atribuíveis a hospitalizações por EH e a custos indiretos. Os doentes com EH hospitalizados nos Estados Unidos em 2003 geraram encargos de cerca de mil milhões de dólares [40,137]. A utilização de recursos para este grupo de doentes está também a aumentar como resultado de internamentos mais prolongados e esforços hospitalares mais complexos e dispendiosos, bem como uma mortalidade de 15%. Não há dados de custos diretamente comparáveis na UE, mas por inferência a partir de dados epidemiológicos, a taxa de eventos deve ser aproximadamente a mesma e os custos comparáveis, não obstante as diferenças de financiamento hospitalar entre os EUA e a UE. Estes custos são subestimados, uma vez que os cuidados em ambulatório, a incapacidade e a perda de produtividade e o efeito negativo sobre a família ou a rede de apoio do doente não foram quantificados [138].

O custo dos medicamentos é muito variável para ser incluído nas análises porque varia muito de país para país e é geralmente determinado por aquilo que as empresas farmacêuticas acreditam que o mercado pode sustentar. Em relação aos efeitos benéficos da rifaximina, análises de custo-benefício com base nos preços correntes dos medicamentos favorecem os tratamentos baseados em lactulose [92,139], bem como as análises de acidentes, mortalidade/morbidade e tempo de absentismo [73] em doentes com EHM ou EHI. Portanto, até os custos dos restantes medicamentos diminuírem, a lactulose continua a ser o tratamento menos dispendioso e com melhor relação custo-benefício.

Causas alternativas de alteração do estado mental

Patologias a ter em conta

As manifestações neurológicas da EH não são específicas. Portanto, as patologias concomitantes devem ser consideradas como uma fonte adicional de disfunção do sistema nervoso central em qualquer doente com DHC. De enorme importância são a disfunção renal, hiponatremia, diabetes mellitus (DM), septicemia e deficiência de tiamina (encefalopatia de Wernicke); também digna de destaque é a hemorragia intracraniana (hematoma subdural crónico e hemorragia intraparenquimatosa).

Interação entre as patologias concomitantes e a doença hepática no que diz respeito à função neurológica

A hiponatremia é um fator de risco independente para o desen-

volvimento de EH em doentes com cirrose [140,141]. A incidência de EH aumenta [142] e a taxa de resposta à terapêutica com lactulose diminui [143] com a diminuição da concentração de sódio no soro.

A diabetes mellitus tem sido sugerida como um fator de risco para o desenvolvimento de EH, especialmente em doentes com cirrose pelo vírus da hepatite C (VHC) [144], mas a relação também pode ser observada noutras etiologias de cirrose [145].

Tem também sido observado um risco acrescido de desenvolver EH em doentes com cirrose e disfunção renal [146], independentemente da gravidade da cirrose.

Os sintomas neurológicos são observados em 21%-33% dos doentes com cirrose e septicemia e em 60%-68% dos doentes com choque séptico [147]. Os doentes com cirrose não são diferentes dos doentes sem cirrose no que se refere ao risco de desenvolvimento de disfunção cerebral associada à septicemia [148], embora se assuma que a inflamação sistémica e a hiperamonemia atuem sinergicamente no que diz respeito ao desenvolvimento de EH.

A deficiência de tiamina ocorre predominantemente em doentes com DHA, mas também pode ocorrer como consequência da desnutrição na cirrose em estágio terminal de qualquer causa. Os sintomas de desorientação cerebral, alteração da consciência, ataxia e disartria não podem ser diferenciados como sendo o resultado da deficiência de tiamina ou da hiperamonemia pelo exame clínico [149]. Em qualquer situação de dúvida, a tiamina deve ser dada por via IV previamente à administração de soluções glicosadas.

Efeito da etiologia da doença hepática na função neurológica

Os dados acerca do efeito da doença hepática subjacente na função neurológica são escassos, excepto para o alcoolismo e para a hepatite C. Casos raros, mas difíceis, podem associar-se à doença de Wilson.

Mesmo em doentes com abuso do álcool e sem doença clínica é possível demonstrar défices na memória episódica [150], memória de trabalho e funções executivas [151], habilidades de construção visual [152] e habilidades motoras dos membros superiores e inferiores [153]. A disfunção cognitiva é mais pronunciada nos doentes com etiologia alcoólica que estão em risco de desenvolver encefalopatia de Wernicke em resultado da desnutrição ou que já manifestam sinais dessa alteração [154]. Assim, não é claro se a disfunção neurológica em doentes com DHA é o resultado da EH, toxicidade do álcool ou deficiência de tiamina.

Há evidências crescentes de que o VHC está presente e se replica a nível cerebral [155-158]. Aproximadamente metade dos doentes com VHC sofre de fadiga crónica, independentemente do grau da sua doença hepática [159,160] e até mesmo doentes com doença hepática ligeira apresentam disfunção cognitiva [161,162] envolvendo a aprendizagem verbal, atenção, função executiva e memória. De igual forma, doentes com cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária podem ter fadiga acentuada e défices de atenção, concentração e função psicomotora, independentemente do grau de doença hepática [163-168].

Métodos de diagnóstico para diferenciar entre EH e disfunção neurológica resultante de outras causas

Uma vez que a EH compartilha sintomas com todas as patologias

concomitantes e doenças subjacentes, é difícil, num caso individual, diferenciar os efeitos de EH dos resultantes de outras causas. Em alguns casos, a evolução temporal e a resposta ao tratamento podem ser o melhor suporte para a EH. Conforme mencionado, um nível normal de amónia no sangue num doente suspeito de ter EH deve ser tido em consideração. Nenhuma dos métodos de diagnóstico utilizados atualmente foi avaliado quanto à sua capacidade de diferenciar entre EH e outras causas de disfunção neurológica. O EEG não é alterado pela DM ou pelo abuso do álcool, mas pode mostrar alterações semelhantes às dos pacientes com EH em caso de disfunção renal, hiponatremia ou encefalopatia associada à sépsis. Os testes psicométricos são capazes de detetar défices funcionais mas não conseguem diferenciar as diferentes causas para estes défices. Os métodos de imagem foram avaliados quanto ao seu contributo no diagnóstico de EH mas os resultados são decepcionantes. No entanto, devem ser feitos exames imagiológicos cranioencefálicos a todos os doentes com DHC e alteração inexplicável do estado neurológico para excluir lesões estruturais. Em casos raros, a constatação da reversibilidade com a terapêutica com flumazenil pode ser útil.

Seguimento

Depois de um internamento por EH, as seguintes questões devem ser abordadas.

Alta hospitalar

- (1) A equipa médica deve confirmar o estado neurológico antes da alta e ponderar até que ponto os défices neurológicos do doente poderiam ser atribuídos a EH ou a outras comorbilidades neurológicas, de forma a proceder ao planeamento apropriado pós-alta. Devem ser informados os cuidadores de que o estado neurológico pode alterar-se depois de o quadro agudo ter estabilizado e de que a necessidade de medicação pode mudar.
- (2) Os fatores desencadeantes e de risco para o desenvolvimento de EH devem ser reconhecidos. A gestão clínica futura deve ser planeada de acordo com (1) o potencial para a melhoria da função hepática (por exemplo, hepatite alcoólica aguda, hepatite autoimune e hepatite B); (2) presença de grandes derivações portossistémicas (que podem ser passíveis de oclusão); e (3) características dos fatores desencadeantes (por exemplo, prevenção da infeção, prevenção de hemorragia GI recorrente, diuréticos ou obstipação).
- (3) devem ser planeadas consultas após a alta para ajustar o tratamento e prevenir o reaparecimento de fatores desencadeantes. Deve ser estabelecida uma ligação próxima com a família do doente, o médico de clínica geral e outros profissionais de saúde nos cuidados de saúde primários, de modo a que todas as partes envolvidas saibam como controlar a EH naquele doente específico e contribuir para evitar hospitalizações repetidas.

Cuidados preventivos após a alta

- (1) A educação dos doentes e familiares deve incluir (1) efeitos da medicação (lactulose, rifaximina, etc) e potenciais efeitos colaterais (por exemplo, diarreia); (2) importância da adesão; (3) os primeiros sinais de recidiva da EH; e (4) ações a tomar em caso de recidiva (por exemplo, medidas

anti-obstipação para recidiva ligeira e encaminhamento para clínico geral ou hospital se a EH se associar a febre).

- (2) Prevenção da recidiva: a patologia hepática subjacente pode melhorar com o tempo, com a nutrição ou com medidas específicas, mas é habitual os doentes que desenvolveram EHO terem insuficiência hepática avançada sem grande possibilidade de recuperação e, frequentemente, são potenciais candidatos a TH. A gestão das complicações da cirrose (por exemplo, peritonite bacteriana espontânea e hemorragia gastrointestinal) deve ser instituída de acordo com as recomendações disponíveis. A prevenção secundária farmacológica encontra-se acima descrita.
- (3) É necessário monitorizar as manifestações neurológicas em doentes com EH persistente para ajustar o tratamento e em doentes com EH anterior para investigar a presença e o grau de EHM ou EHI ou sinais de EH recorrente. A avaliação cognitiva depende da disponibilidade de dados normativos e recursos locais. A avaliação motora deve incluir a avaliação do equilíbrio e da marcha e ter em conta o risco de quedas.
- (4) As implicações socioeconómicas da EH, EHM ou EHI persistentes podem ser significativas. Incluem o comprometimento do desempenho laboral/comprometimento da qualidade de vida e aumento do risco de acidentes. Estes doentes necessitam, muitas vezes, de apoio económico e cuidados extensos do sistema público de assistência social e podem incluir os seus familiares. Todas estas questões devem ser incorporadas no plano de seguimento.
- (5) Os objetivos de tratamento dependem da monitorização utilizada e da clínica especializada, mas devem cobrir, pelo menos, dois aspetos: (1) o desempenho cognitivo (melhoria num teste aceite, no mínimo); e (2) autonomia na vida diária (capacidades básicas e operacionais).
- (6) Aspetos nutricionais: a perda de peso com sarcopenia pode piorar a EH e, conseqüentemente, a prioridade nutricional é fornecer aporte proteico e energético suficientes para favorecer um equilíbrio positivo de azoto e o aumento da massa muscular, conforme anteriormente recomendado.
- (7) Derivação portossistémica: a oclusão de um shunt dominante pode melhorar a EH em doentes com EH recorrente e boa função hepática [114]. Uma vez que a experiência atual é limitada, os riscos e os benefícios devem ser pesados antes de utilizar esta estratégia.

Sugestões para futuras pesquisas

Esta secção lida com a investigação no controlo da EH. No entanto, esse tipo de pesquisa deve sempre basear-se em pesquisas sobre a fisiopatologia da EH. É necessário ter mais conhecimento acerca de quais são as funções hepáticas responsáveis pela manutenção das funções neurológicas, que alterações na função intestinal e flora microbiana tornam a falência dessas funções hepáticas crítica, que funções cerebrais são particularmente vulneráveis aos efeitos combinados dos eventos acima referidos e, por fim, quais os fatores externos deste eixo que resultam na ocorrência de EH (por exemplo, inflamação, alterações do sistema endócrino ou desnutrição). Portanto, os campos de investigação sobre a fisiopatologia e o controlo clínico devem permanecer em contacto próximo. Tal colaboração deve resultar em novas modalidades de terapêutica causal e sintomática, que requerem e devem motivar

Normas de Orientação Clínica

Tabela 7. Áreas sugeridas para pesquisa futura sobre a EH.

Aspeto	Necessidade	Sugestões
Efeito sobre os indivíduos e a sociedade	Demonstrar os efeitos da EH nos doentes e na sociedade, a fim de encorajar o diagnóstico e a terapêutica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estudos sobre o peso económico e social entre diferentes sociedades 2. Estudos sobre os aspetos culturais na terapêutica e adesão ao tratamento 3. Estudos de história natural a longo prazo
Melhoria de diagnóstico	Melhorar a precisão do diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estudos para testes de rastreio de alta sensibilidade clinicamente aplicáveis que podem servir de orientação acerca de que doentes podem beneficiar de testes dedicados 2. Desenvolvimento de algoritmos para decidir quando e como aplicar o processo de diagnóstico 3. Estudos sobre fatores concorrentes (ou seja, VHC, delírio, depressão e uso de narcóticos no diagnóstico) 4. Estudos sobre biomarcadores para detetar a presença e progressão de disfunção neurológica
Objetivos do tratamento	Melhorar o uso adequado de ferramentas terapêuticas em diferentes cenários clínicos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estudos sobre a seleção de quem irá beneficiar da prevenção do primeiro episódio de EHO 2. Estudos de duração superior a 6 meses para avaliar a adesão e os efeitos continuados sobre a recuperação cognitiva 3. Desenvolver protocolos focados em como diagnosticar e tratar os fatores desencadeantes 4. Determinar o que deve ser o protocolo padrão para investigar novas terapêuticas 5. Decidir que terapêuticas têm sido adequadamente estudadas e não são uma prioridade para estudos adicionais

a realização de ensaios clínicos.

Há uma necessidade acentuada e urgente de ensaios clínicos controlados sobre os efeitos do tratamento em todas as diferentes formas de EH. Os estudos clínicos conclusivos são escassos, embora o número de doentes e a sua utilização de recursos tenham sido elevados. Não há dados acerca de que fatores e doentes representam os custos mais elevados e é necessária investigação para examinar o efeito das complicações específicas relacionadas com a cirrose. Atualmente, existe uma base insuficiente para a alocação de recursos e para estabelecer políticas prioritárias em matéria de controlo da EH. Muitos medicamentos que foram avaliados para a EH há várias décadas foram estudados seguindo um tratamento padrão que, atualmente, é obsoleto. Qualquer estudo de tratamentos para a EH deve ser reavaliado ou repetido usando a terapêutica padrão atual. É fundamental desenvolver protocolos para identificar fatores desencadeantes de ACLF. O benefício dos fármacos recentemente avaliados concentra-se na prevenção da recidiva e há uma grande necessidade de ensaios sobre a EH episódica.

Existe também uma necessidade urgente de investigação de métodos de diagnóstico, necessária para formar uma base para ensaios clínicos. O diagnóstico de EHM e EHI foi alvo de enorme interesse, mas ainda não é possível comparar os resultados entre os estudos e a precisão deve ser aprimorada. Pode ser útil desenvolver, validar e implementar escalas de EH que combinem o grau de insuficiência hepática funcional e DPS com mais do que um método psicométrico.

Uma área importante de incerteza é se o termo EHI, que foi introduzido para expandir a EHM em direção ao GRADE I de doentes orientados, é informativo e clinicamente valioso. Tal precisa de ser avaliado por uma abordagem orientada por dados científicos. Da mesma forma, a distinção entre insuficiência hepática isolada e EH associada a ACLF deve ser avaliada por dados independentes.

É necessária uma colaboração científica mais próxima entre hepatologistas clínicos e investigações da área das neurociências, incluindo especialistas em imagiologia cerebral funcional. Da mesma forma, são necessário neuropsicólogos e psiquiatras para

esclarecer o amplo espectro de sintomas neuropsiquiátricos que podem ser observados em doentes com doença hepática. Os diagnósticos de síndromes devem ser mais precisamente classificados e transformados em entidades classificáveis com base na fisiopatologia e responder às exigências da prática e pesquisa em hepatologia clínica.

Estudos futuros devem preencher as nossas lacunas de conhecimento. Devem focalizar-se em avaliar os efeitos da EH nos indivíduos e na sociedade, como usar as ferramentas de diagnóstico de forma adequada e definir os objetivos terapêuticos em cada cenário clínico (Tabela 7).

Recomendações sobre pesquisas futuras sobre EH

A literatura existente sofre de uma falta de padronização e essa heterogeneidade dificulta a recolha e a significância dos dados. A ISHEN tem publicado recomendações para promover a coerência em todo o campo [66]. Segue-se um resumo das recomendações.

Ensaio em doentes com EHO episódica

- (1) Os doentes que não se espera que sobrevivam ao internamento, os doentes terminais e os com ACLF devem ser excluídos.
- (2) Deve ser acordado um algoritmo detalhado de padrões de tratamento a priori e o mesmo deve ser instituído e monitorizado de forma diligente durante todo o ensaio.
- (3) Os doentes só devem ser aceites nos ensaios depois de instituída a terapêutica padrão ótima e somente se as anormalidades do seu estado neurológico persistirem.
- (4) Desde que o padrão de tratamento ideal esteja instituído e mantido, o estudo pode ser iniciado mais precocemente se incluir um comparador placebo; tal permitiria uma avaliação do tratamento em estudo como adjuvante à terapêutica padrão.
- (5) Os ensaios multicêntricos de larga escala deverão ser avaliados com recurso a resultados clínicos robustos, como

a sobrevida intra-hospitalar e remota, mortalidade total e mortalidade relacionada com a doença hepática, grau de recuperação e velocidade de recuperação da EH, número de dias nos cuidados intensivos, duração total da hospitalização, medidas de qualidade de vida e custos associados. Podem ser utilizados marcadores de EH, tais como testes psicométricos, se estiverem disponíveis em todos os centros instrumentos padronizados e validados para esse efeito. Os centros individuais podem utilizar marcadores adicionais, acessíveis e validados se assim o decidirem.

- (6) Os ensaios de prova de conceito serão adicionalmente monitorizados usando as ferramentas que melhor se relacionam com os objetivos previstos ou esperados; tal pode envolver a utilização de imagiologia ou a medição de biomarcadores específicos.

Ensaio em doentes com EHM ou EHI

Os ensaios nesta população devem ser aleatorizados e controlados com placebo.

- (1) Os doentes que recebem tratamento para EHO ou os com episódios anteriores de EHO devem ser excluídos.
- (2) Em estudos unicêntricos ou de prova de conceito, os investigadores podem usar testes para avaliar a gravidade da EH com os quais estão familiarizados, desde que os dados de referência normativa estejam disponíveis e os testes tenham sido validados para uso nesta população de doentes.
- (3) São necessárias informações complementares acerca da permutabilidade e padronização dos testes para avaliar a gravidade da EH para uso em estudos multicêntricos. De forma intercalar, devem ser usados e aplicados uniformemente em todos os centros dois ou mais dos testes atualmente validados

Conflito de interesses

O Dr. Wong consulta, aconselha e recebeu subsídios da Gilead. Consulta e aconselha a Roche. Aconselha e recebeu subsídios da Vertex. O Dr. Ferenci aconselha a Ocera e a Salix. O Dr. Bajaj consulta e recebeu subsídios da Otsuka e da Grifols. Presta consultoria para a Salix. O Dr. Mullen faz parte da mesa de oradores para a Salix e a Abbott.

Referências

- [1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [2] Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology* 2012;55:184–191.
- [3] Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954;264:453–457.
- [4] Fazekas JE, Tickin HE, Shea JG. Effects of L-arginine on hepatic encephalopathy. *Am J Med Sci* 1957;234:462–467.
- [5] Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:233–251.
- [6] Conn HO. Hepatic encephalopathy. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. Philadelphia, PA: Lippincott; 1993. p. 1036–1060.
- [7] D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468–475.
- [8] Ding A, Lee A, Callender M, Loughrey M, Quah SP, Dinsmore WW. Hepatic encephalopathy as an unusual late complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for non-cirrhotic portal hypertension caused by nodular regenerative hyperplasia in an HIV-positive patient on highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2010;21:71–72.
- [9] Ito T, Ikeda N, Watanabe A, Sue K, Kakio T, Mimura H, et al. Obliteration of portal systemic shunts as therapy for hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Gastroenterol Jpn* 1992;27:759–764.
- [10] Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. 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.
- [11] Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030–1040.
- [12] Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978;75:462–469.
- [13] Del Piccolo F, Sacerdoti D, Amodio P, Bombonato G, Bolognesi M, Mapelli D, et al. Central nervous system alterations in liver cirrhosis: the role of portal-systemic shunt and portal hypoperfusion. *Metab Brain Dis* 2002;17:347–358.
- [14] Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332–2340.
- [15] Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Moscucci F, et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:181–183.
- [16] Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263–266.
- [17] Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718–2723.
- [18] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682.
- [19] Coltorti M, Del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, Gallo C, Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:42–48.
- [20] Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;30:612–622.
- [21] Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Mönke H, Unterberg K, Zumbach U, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28:1215–1225.
- [22] Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37–45.
- [23] Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748–753.
- [24] Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:322–327.
- [25] Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001;16:37–41.
- [26] Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007;47:67–

Normas de Orientação Clínica

- 73.
- [27] Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:785–790.
- [28] Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890–895.
- [29] Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2029–2034.
- [30] Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini-Raggi V, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997;92:66–72.
- [31] Benvegnou L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744–749.
- [32] Watson H, Jepsen P, Wong F, Gines P, Cordoba J, Vilstrup H. Satisfactory treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis* 2013;28:301–305.
- [33] Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose vs. placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885–891. [891.e1].
- [34] Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549–559.
- [35] Amodio P, Pellegrini A, Ubiali E, Mathy I, Piccolo FD, Orsato R, et al. The EEG assessment of low-grade hepatic encephalopathy: comparison of an artificial neural network-expert system (ANNES) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2243–2251.
- [36] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010;51:306.
- [37] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De SA, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738–2746.
- [38] Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:943–951.
- [39] Spina G, Santambrogio R. The role of portosystemic shunting in the management of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:497–515.
- [40] Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1034–1041.
- [41] Kim WR, Brown Jr RS, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227–242.
- [42] Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992–2001: a general population-based study. *J Hepatol* 2008;49:732–738.
- [43] Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986;3:75–82.
- [44] Lockwood AH. “What’s in a name?” Improving the care of cirrhotics. *J Hepatol* 2000;32:859–861.
- [45] Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:253–267.
- [46] McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996;53:758–763.
- [47] Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Ruther E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:379–389.
- [48] Montagnese S, De Pitta C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014;59:705–712.
- [49] Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:339–345.
- [50] Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1372–1382.
- [51] Weissenborn K. Diagnosis of encephalopathy. *Digestion* 1998;59:22–24.
- [52] Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1953;32:198–237.
- [53] Cadranet JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, El Koury S, Tourbah A, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol* 2001;96:515–518.
- [54] Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ. Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. *Seizure* 2001;10:116–119.
- [55] Eleftheriadis N, Furla E, Eleftheriadis D, Karlovasitou A. Status epilepticus as a manifestation of hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2003;107:142–144.
- [56] Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:S54–S58.
- [57] Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AID-S* 2005;19:S93–S98.
- [58] Read AE, Sherlock S, Laidlaw J, Walker JG. The neuro-psychiatric syndromes associated with chronic liver disease and an extensive portal-systemic collateral circulation. *Q J Med* 1967;141:135–150.
- [59] Baccarani U, Zola E, Adani GL, Cavalletti M, Schiff S, Cagnin A, et al. Reversal of hepatic myelopathy after liver transplantation: fifteen plus one. *Liver Transpl* 2010;16:1336–1337.
- [60] Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine* 1965;44:345–396.
- [61] Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH, et al. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol* 2013;58:698–705.
- [62] Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965–967.
- [63] American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Full text. Available at: www.aasld.org/practice-guidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf.
- [64] Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós A, Pavesi M, Vilstrup H, et al. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014;60:275–281.
- [65] Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014–2021.
- [66] Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739–747.
- [67] Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis* 2004;19:281–312.
- [68] Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:515–525.
- [69] Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci* 2008;53:529–538.
- [70] Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy:

- ISHENpractice guidelines. *Liver Int* 2009;29:789–796.
- [71] Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009;29:629–635.
- [72] Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011;26:135–139.
- [73] Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012;55:1164–1171.
- [74] Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42:S45–S53.
- [75] Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR, Ahluwalia V, Ridlon JM, Kettenmann B, et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2012;27:205–215.
- [76] Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768–773.
- [77] Prakash RK, Brown TA, Mullen KD. Minimal hepatic encephalopathy and driving: is the genie out of the bottle? *Am J Gastroenterol* 2011;106:1415–1416.
- [78] Bajaj JS, Stein AC, Dubinsky RM. What is driving the legal interest in hepatic encephalopathy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:97–98.
- [79] Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Figure connection test: a universal test for assessment of mental state. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:14–23.
- [80] Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35:357–366.
- [81] Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879–885.
- [82] Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:231–234.
- [83] Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008;135:1591–1600.
- [84] Bajaj JS, Thacker LR, Heumann DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013;58:1122–1132.
- [85] Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregari L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with sub-clinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999;29:1662–1667.
- [86] Montagnese S, Biancardi A, Schiff S, Carraro P, Carla V, Mannaioni G, et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;53:558–566.
- [87] Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:345–349.
- [88] Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:16.
- [89] Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepato-gastroenterology* 1992;39:542–545.
- [90] Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328:1046.
- [91] Riggio O, Varriale M, Testore GP, Di Rosa R, Di Rosa E, Merli M, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:433–436.
- [92] Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy—a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1147–1161.
- [93] Camma C, Fiorello F, Tine F, Marchesini G, Fabbri A, Pagliaro L. Lactitol intratreatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993;38:916–922.
- [94] Morgan MY, Hawley KE, Stambuk D. Lactitol vs. lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised, cross-over study. *J Hepatol* 1987;4:236–244.
- [95] Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, Sierra JG, García-Ramos G, et al. Lactose enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomised controlled study. *Gastroenterology* 1981;81:101–106.
- [96] Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, Mundo F, Zapata L, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tapwater) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomised clinical trial. *Hepatology* 1987;7:639–643.
- [97] Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DG. A randomized trial of polyethylene glycol 3350-electrolyte solution (PEG) and lactulose for patients hospitalized with acute hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2012;56:915A–916A, [abstr. 1546].
- [98] Conn HO, Lieberthal MM. *The hepatic coma syndromes and lactulose*. Baltimore, MA: Williams and Wilkins; 1979.
- [99] Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1012–1017.
- [100] Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:307–312.
- [101] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071–1081.
- [102] Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis* 2013;28:221–225.
- [103] Ventura-Cots M, Arranz JA, Simón-Talero M, Torrens M, Blanco A, Riudor E, et al. Safety of ornithine phenylacetate in cirrhotic decompensated patients: an open-label, dose-escalating, single-cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:881–887.
- [104] Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, Ghabril M, Brown Jr RS, Alexeeva O, et al. HALT-HE Study Group. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014;59:1073–1083.
- [105] Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351–1360.
- [106] Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. 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.
- [107] Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, Chedid A, DeJoseph MR. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. *Adv Exp Med Biol* 1994;368:125–134.
- [108] Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982;23:1–7.
- [109] Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, Augustin S, Gómez S, Pereira G, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *J Hepatol* 2013;59:1184–1192.
- [110] Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:996–1003.
- [111] Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005;42:674–679.
- [112] Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, Boatta E, Riggio O, Lucatelli P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped

Normas de Orientação Clínica

- balloon-expandable stent-graft. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1696–1702.
- [113] Chung HH, Razavi MK, Sze DY, Frisoli JK, Kee ST, Dake MD, et al. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic porto-systemic shunt with Viatorr stent graft: what is the critical low threshold to avoid medically uncontrolled low pressure gradient related complications? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:95–101.
- [114] Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, et al. on behalf of the EASL-CLIF-Consortium. Embolization of large spon-taneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multi-center survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013;57:2448–2457.
- [115] Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overthe hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open label-randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1329–1335.
- [116] Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. 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.
- [117] Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011;140:478–487.
- [118] Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1707–1715.
- [119] Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. 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.
- [120] Saji S, Kumar S, Thomas V. A randomized double blind placebo controlled trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy. *Trop Gastroenterol* 2011;32:128–132.
- [121] Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:662–671.
- [122] Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kata A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: ISHEN practice guidelines. *Hepatology* 2013;58:325–336.
- [123] Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166–173.
- [124] Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012;18:1209–1216.
- [125] Tsien CD, McCullough AJ, Dasarthy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:430–441.
- [126] Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones* 2011;43:18–22.
- [127] Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;97:1033–1042.
- [128] Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003;124:1792–1801.
- [129] Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr* 2005;135:1596S–1601S.
- [130] Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. *J Nutr* 2013;143:1263–1268.
- [131] Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144–1165.
- [132] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:3–26.
- [133] Herrero JI, Bilbao JI, Diaz ML, Alegre F, Inarrairaegui M, Pardo F, et al. Hepatic encephalopathy after liver transplantation in a patient with a normally functioning graft: treatment with embolization of portosystemic collaterals. *Liver Transpl* 2009;15:111–114.
- [134] Chavarria L, Alonso J, García-Martínez R, Simón-Talero M, Ventura-Cots M, Ramírez C, et al. Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:272–277.
- [135] Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, Simón-Talero M, Chavarria L, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl* 2011;17:38–46.
- [136] Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, Angeli P, Iannizzi P, Cillo U, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2007;39:740–747.
- [137] Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:3–9.
- [138] Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1646–1653.
- [139] Neff GW, Kemmer N, Zacharias VC, Kaiser T, Duncan C, McHenry R, et al. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin vs. lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2006;38:3552–3555.
- [140] Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1382–1389.
- [141] Guevara M, Baccaro ME, Ríos J, Martín-Llahí M, Uriz J, Ruiz del Arbol L, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver Int* 2010;30:1137–1142.
- [142] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535–1542.
- [143] Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1365–1371.
- [144] Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1490–1496.
- [145] Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007;27:1194–1201.
- [146] Kalaitzakis E, Bjornsson E. Renal function and cognitive impairment in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1238–1244.
- [147] Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022–2032.
- [148] Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990;13:297–304.
- [149] Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. *Metab Brain Dis* 2009;24:189–196.
- [150] Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Quinette P, et al. Genuine episodic memory deficits and executive dysfunction in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1169–1178.
- [151] Noel X, Van der Linden M, Schmidt N, Sferrazza R, Hanak C, Le Bon

- O, et al. Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1152–1158.
- [152] Dawson LK, Grant I. Alcoholics' initial organizational and problem-solving skills predict learning and memory performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6:12–19.
- [153] Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:611–621.
- [154] Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, et al. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:580–588.
- [155] Laskus T, Radkowski M, Bednarska A, Wilkinson J, Adair D, Nowicki M, et al. Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. *J Virol* 2002;76:10064–10068.
- [156] Forton DM, Karayianni P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004;78:5170–5183.
- [157] Fishman SL, Murray JM, Eng FJ, Walewski JL, Morgello S, Branch AD. Molecular and bioinformatic evidence of hepatitis C virus evolution in brain. *J Infect Dis* 2008;197:597–607.
- [158] Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol* 2009;83:1312–1319.
- [159] Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezaillies MH, Mercadier A, et al. For the Multivirc Group. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002;9:295–303.
- [160] Hassoun Z, Willems B, Deslauriers J, Nguyen BN, Huet PM. Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the fatigue impact scale. *Dig Dis Sci* 2002;47:2674–2681.
- [161] Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433–439.
- [162] Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schüler A, Ennen JC, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain—evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004;41:845–851.
- [163] Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, Edwards N, Schade RR. Neurobehavioral correlates of cholestatic and hepatocellular disease: differentiation according to disease specific characteristics and severity of the identified cerebral dysfunction. *Int J Neurosci* 1987;32:901–910.
- [164] Tarter RE, Hays AL, Carra J, Edwards KL, Van Thiel DH. Sjogren's syndrome. Its contribution to neuropsychiatric syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1989;34:9–12.
- [165] Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan ZU, Pearce R, et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatology* 2008;48:541–549.
- [166] Jacoby A, Rannard A, Buck D, Bhala N, Newton JL, James OFW, et al. Development, validation and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut* 2005;54:1622–1629.
- [167] Newton JL, Bhala N, Burt J, Jones DEJ. Characterisation of the associations and impact of symptoms in primary biliary cirrhosis using a disease specific quality of life measure. *J Hepatol* 2006;44:776–782.
- [168] Newton JL, Gibson JG, Tomlinson M, Wilton K, Jones DEJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 2006;44:91–98.
- [169] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2:81–84.