



Parecer nº 6/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2023

PROCESSO Nº 1320.01.0073095/2022-89

Parecer Técnico de Recomendação de Incorporação/Alteração/Exclusão de Medicamentos

1 OBJETIVO

O presente Parecer Técnico tem como objetivo avaliar a solicitação de incorporação de medicamentos para o tratamento de encefalopatia hepática, a partir de solicitação de médico gastroenterologista e hepatologista do Hospital Felício Rocho.

2 TECNOLOGIAS AVALIADAS

Rifaximina 550 mg: medicamento indicado para tratamento e redução de episódios de encefalopatia hepática (EH) em pacientes adultos. Atua como antibacteriano se ligando irreversivelmente à subunidade beta da enzima bacteriana RNA polimerase DNA-dependente, inibindo a síntese de RNA bacteriano. A rifaximina pode inibir a divisão de bactérias desaminadoras de ureia, reduzindo assim a produção de amônia e outros compostos que podem ser importantes na encefalopatia hepática.¹

3 INDICAÇÃO

CID 10 – K72 – insuficiência hepática não classificada em outra parte

CID 10 – K72.0 Insuficiência hepática aguda e subaguda

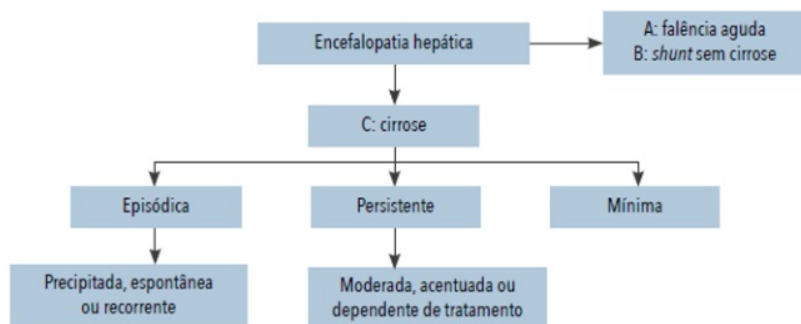
CID 10 – K72.1 Insuficiência hepática crônica

CID 10 – K72.9 Insuficiência hepática, sem outras especificações

4 SOBRE A DOENÇA

A encefalopatia hepática (EH) é uma doença neurológica de natureza metabólica reversível e que possui fisiopatologia multifatorial, podendo estar associada à insuficiência hepática ou outras doenças hepáticas.^{2,3,4} A EH ocorre em pacientes com disfunção hepática grave, aguda ou crônica, e, em menor frequência, em pacientes com desvio na circulação porta-hepática sem a presença de doença hepática (Figura 1).⁵ É considerada uma das complicações mais severas da cirrose hepática e é responsável pelo aumento de recidivas e da taxa de mortalidade, além de intensificar o comprometimento social desses pacientes.^{3,4,5,6} O Brasil é o segundo país que mais realiza transplantes de fígado no mundo e a sendo que a cirrose hepática crônica é responsável por 20.000 óbitos por ano.¹⁰

Figura 1. Nomenclatura da encefalopatia hepática.



Fonte: Bittencourt, *et al* (2017).

Estudos mostram que a EH pode ocorrer em decorrência de disfunções bioquímicas e metabólicas nas células neuronais, mais especificamente nos astrócitos, em que um quadro de hiperamonemia (aumento da concentração de amônia), ocasionado pela disfunção hepática, pode desencadear quadros de edema cerebral, estresse oxidativo, neuroinflamação e ativação da microglia, o que por sua vez acarreta modificações na expressão gênica de proteínas e de RNA. Essas alterações explicam os sintomas característicos da doença, como alteração do sono e distúrbios psicomotores, letargia e coma.^{2,3,4}

A hiperamonemia é considerada a principal causa de EH, mas não a única, e é desencadeada a partir de duas situações: disfunção hepatocelular e hipertensão portal em pacientes com cirrose (ocasiona o desvio na circulação porta-hepática). Em condições fisiológicas, o fígado é o responsável pela metabolização de proteínas e toxinas. No entanto, quando há dano nas células hepáticas, diminui-se sua capacidade metabólica e pode haver aumento dos níveis de amônia. O aumento sérico de amônia nesses casos é pequeno, guardando pouca relação direta com os sinais e sintomas de EH. Por outro lado, a amônia intensifica o quadro inflamatório por induzir a liberação de moduladores inflamatórios, o que pode explicar as manifestações clínicas característicos da doença, e que pode se intensificar em casos de infecção associada.^{4,6,8}

Quadro 1. Classificação de encefalopatia hepática de West-Haven		
Grau	Consciência	Comportamento; exame fisiológico
0	Normal	Normal; sem testes psicométricos alterados; encefalopatia mínima (EM)
I		Confusão leve; ansiedade; euforia; apraxia; asterixe leve
II	Letargia	Desorientação no tempo; comportamento inapropriado; disartria; asterixe evidente
III	Sonolência	Desorientação grosseira; agressividade; comportamento bizarro; rigidez muscular; clônus; hiperreflexia; sinal de Babinski bilateral
IV	Coma	Coma; rigidez; postura de descerebração

Fonte: adaptado de Bittencourt, *et al* (2017).

O diagnóstico diferencial de EH deve ser realizado uma vez que a abordagem terapêutica irá variar conforme o comprometimento do estado mental e neurológico do paciente, com base na classificação de West-Haven (Quadro 1). Mais recentemente, a classificação da EH passou a incluir novos fatores como tipo de EH, intensidade, frequência, presença e tipo do fator precipitante (Quadro 2). É essencial confirmar que o paciente tenha disfunção hepática ou desvio portassistêmico e que os sintomas neurológicos não são decorrentes de outras condições clínicas.⁹ Em quadros clínicos mais complexos, pode ser avaliada também a elegibilidade para transplante de fígado.⁵

Quadro 2. Classificação atual da encefalopatia hepática recomendada pela AASLD/EASL				
TIPO	GRAU		TEMPO DE EVOLUÇÃO	FATOR PRECIPITANTE
A	Encefalopatia mínima	Encoberta (covert)	Episódica	Espontânea
	I			
B	II	Evidente (overt)	Recorrente	Citar fator específico
	III			
C	IV		Persistente	

Fonte: adaptado de Bittencourt, et al (2017).

5 METODOLOGIA

Foi recebida solicitação de incorporação de medicamento para tratamento de encefalopatia hepática no âmbito do SUS/MG, oriunda de médico gastroenterologista e hepatologista do Hospital Felício Rocho (Documento SEI - 48032225).

Na construção deste Parecer Técnico de Recomendação foi realizada busca de artigos e revisões sistemáticas com o intuito de avaliar as evidências científicas disponíveis. As evidências científicas apresentadas são provenientes da busca em base de dados com foco em protocolos clínicos, diretrizes terapêuticas e revisões sistemáticas que subsidiaram a formulação do parecer. Logo, as principais fontes utilizadas após a estratégia de busca detalhada foram:

1. BASS NM et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med 2010; 362:1071-81.
2. Bittencourt, P. et al. Linha de cuidado do paciente hepatopata no Sistema Único de Saúde. Proposta Inicial da Sociedade Brasileira de Hepatologia. 2019.
3. Bittencourt, P. L. et al. Encefalopatia hepática: relatório da 1º reunião monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. GED. Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, v. 30, p. 10-34, 2011.
4. Bittencourt, P. L. et al. Manual de cuidados intensivos em Hepatologia. Sociedade Brasileira de Hepatologia. 2ª edição. Barueri, SP. Manole, 2017.
5. Cheng, Junxiong PhDa; Chen, Yafang BS, Medb; Cao, Wenfu PhDa; Zuo, Guoqing PhDc,. Is rifaximin better than nonabsorbable disaccharides in hepatic encephalopathy?: A meta-analysis. Medicine: December 23, 2021 - Volume 100 - Issue 51 - p e28232.
6. EASL. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018; 69: 406-60.
7. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;12(8):1390-7.e2.
8. NICE. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (GREAT BRITAIN). Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015.
9. NICE. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (GREAT BRITAIN). Review decision. Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018.
10. Orr JG, Currie CJ, Berni E, Goel A, Moriarty KJ, Sinha A, Gordon F, Dethier A, Dillon JF, Clark K, Richardson P, Middleton P, Patel V, Shawcross D, Preedy H, Aspinall RJ, Hudson M. The impact on hospital resource utilisation of treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin-α. Liver Int. 2016 Sep;36(9):1295-303. doi: 10.1111/liv.13111. Epub 2016 Apr 5. PMID: 26950766.
11. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, Vemuru RP, Mazen Jamal M, Huang S, Merchant K, Bortey E, Forbes WP. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a doubleblind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Oct;34(8):853-61.
12. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014. Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology (Baltimore, Md.) 2014;60:715-35.

6 TRATAMENTO

No Brasil, atualmente, há apenas um registro ativo de medicamentos à base de rifaximina (Xifaxan®)¹ e não consta parecer de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Dessa forma, o medicamento não está contemplado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)¹¹, além de não haver Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para EH.

Em diretriz publicada em 2015, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) concluiu que a rifaximina foi eficaz na prevenção de EH em pacientes com 18 anos ou mais, com perfil aceitável de eventos adversos, e que também está associada à redução do número de internações hospitalares, ainda que a segurança e eficácia no seu uso prolongado não estivesse bem estabelecida.¹² Essa conclusão teve como referência principal um ensaio clínico randomizado (ECR), multicêntrico, em que foram avaliadas eficácia e segurança da rifaximina, em associação com lactulose, evidenciando que houve redução da recorrência de EH, da incidência de complicações relacionadas à cirrose e das internações relacionadas à EH.^{12,13,14,15,16}

Estudos demonstraram que o início de tratamento com rifaximina em pacientes com EH refratária à lactulose está associado à redução do número de internações e tempo de internação hospitalar, evidenciando também redução dos custos médios com internação.^{17,35,36,38} Em outro estudo, Courson e colaboradores (2015) observaram que houve diminuição na readmissão hospitalar no grupo com terapia combinada, mas a diferença no tempo de internação entre o grupo em uso de rifaximina associada à lactulose e o grupo em uso somente de lactulose não foi estatisticamente significativa.¹⁸ Em outros estudos, essa redução no tempo de internação com o uso combinado também não foi estatisticamente significativa.^{34,37}

Segundo diretriz conjunta da AASL (American Association for the Study of Liver Diseases) e EASL (European Association for the Study of Liver Diseases), existem evidências de alta qualidade que comprovam que a rifaximina é eficaz na prevenção de recorrência de HE, em associação à lactulose. A associação desses dois medicamentos possui evidências que defendem a indicação a pacientes que apresentaram HE recorrente durante o uso de lactulose.¹⁹ Em 2018, o NICE revisou as diretrizes publicadas em 2015 e manteve a recomendação anterior de uso de rifaximina, com evidências mais robustas de benefícios no início do tratamento do que a longo prazo.²⁰

Um estudo retrospectivo demonstrou que rifaximina em associação com lactulose reduziu o risco de complicações de cirrose hepática e de recorrência de EH em pacientes sem carcinoma hepatocelular.^{21,22} Em uma revisão sistemática, Cheng e colaboradores identificaram que rifaximina não apresenta benefícios superiores à dissacarídeos não absorvíveis (lactulose e lactitol), mas que o uso combinado das duas terapias reduz os custos de tratamento com EH. Ainda que pouco absorvida, os autores ponderam que

existe potencial risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana, mas reforçam que os dados ainda são inconclusivos e recomendam que rifaximina seja utilizada cautelosamente como tratamento de primeira linha para EH.^{23,24,25,26,27,28,29}

7 INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Em consulta ao Portal de Compras da Secretaria de Estado de Planejamento e Gestão (Seplag-MG), houve uma aquisição oriunda de processos judiciais requisitando o fornecimento de Rifaximina junto à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) em 2017 em que foram adquiridos 420 comprimidos de rifaximina com preço unitário de R\$10,3078, totalizando R\$ 4.329,276. No entanto, conforme informado pelo Núcleo de Judicialização em Saúde da SES/MG, atualmente, não há processos em andamento.

O tratamento com 1 comprimido de rifaximina 12/12h, por 6 meses, tem custo médio de R\$6.352,80, com base em consulta ao Banco de Preços em Saúde (Figura 2), em que foram identificadas apenas três aquisições nos últimos 18 meses, mas podendo chegar a R\$7.752,4920 ao considerar o preço máximo médio das três apresentações constantes na Tabela CMED vigente em março de 2023. A associação de rifaximina com lactulose frente ao uso isolado de lactulose foi considerada custo-efetiva, considerando a capacidade de redução de internações hospitalares, redução de custos com essas internações e diminuição da recorrência de EH.^{23,25,26,27,30,31,32}

</

Fonte: Banco de Preços em Saúde, Ministério da Saúde. Dados de 27/03/2023

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em linha de cuidado ao paciente hepatopata, a Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) indica que para pacientes não responsivos após 24 a 48h do início do tratamento inicial para EH com lactulose pode ser associado metronidazol 400mg 12/12h ou rifaximina 550 mg 12/12h¹⁰, ainda que metronidazol apresente ototoxicidade, nefrotoxicidade e neurotoxicidade a longo prazo.¹⁹ Neomicina também já foi utilizada para EH antes do advento da lactulose, mas não é mais indicada devido à nefrotoxicidade e ototoxicidade.^{12,33} Os dados disponíveis na literatura demonstram os benefícios da rifaximina na diminuição de internações hospitalares por reduzir a recorrência de encefalopatia hepática, mas ainda existem divergências de resultados em relação à diminuição do tempo de internação e no desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

Considerando os estudos avaliados, a utilização de rifaximina é recomendada em associação com lactulose após encefalopatia hepática refratária, em que não foi alcançada a meta terapêutica apenas com uso de lactulose - uma vez que os dados mostram que ela não apresentou resultados superiores à monoterapia com lactulose - ou como primeira linha de tratamento. Ainda assim o surgimento de microrganismos resistentes precisaria ser avaliado e ponderado na terapêutica dos pacientes e a possível utilização por tempo superior a 6 meses deveria ser avaliada com cautela, compreendendo o quadro clínico do paciente.

No entanto, fundamentando-se nas evidências científicas disponíveis e no alto custo do tratamento, considera-se **desfavorável a incorporação da rifaximina**. É necessário que novos estudos sejam conduzidos com maior número de participantes, analisando o custo-benefício de rifaximina frente aos medicamentos já disponíveis, a possibilidade de desenvolvimento de resistência antimicrobiana, bem como sua efetividade na diminuição da recorrência de EH, do tempo e da quantidade de internações por essa causa.

9 RECOMENDAÇÃO

Considerando os dados e as informações apresentadas os integrantes do Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica procederam a votação.

Por unanimidade dos presentes o Comitê Executivo **NÃO RECOMENDA** a incorporação do medicamento: RIFAXIMINA 550 MG.

Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica

Nome	Área da SES	Masp	Membro	Voto
Eleonora Assunção Morad Arantes	Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador	11102936	Titular	ausente
Gean Lucas de Araújo Alves	Superintendência de Vigilância Sanitária	15271380	Titular	desfavorável
Tâmara Cristina de Souza	Superintendência de Redes de Atenção à Saúde	14635072	Titular	ausente
Jans Bastos Izidoro	Superintendência de Assistência Farmacêutica	13970371	Titular	desfavorável
Carolina Vital Cardoso Corrêa	Superintendência de Assistência Farmacêutica	12860276	Suplente	desfavorável
Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos	Superintendência de Assistência Farmacêutica	12907754	Titular	desfavorável
Williane do Nascimento Mendes	Superintendência de Assistência Farmacêutica	14634596	Titular	ausente
Priscila de Faria Pereira	Superintendência de Atenção Primária à Saúde	14184519	Titular	desfavorável
Angela Mara da Costa Pádua Alves	Núcleo de Atendimento à Judicialização em Saúde	15265812	Titular	desfavorável
	Gabinete do Secretário de Saúde			aguardando indicação
Luciana Cássia Oliveira Barbosa	Superintendência de Assistência Farmacêutica	13284880	Convidada	sem direito a voto

10 DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

A equipe de elaboração do parecer declara não ter nenhum conflito de interesse em relação aos medicamentos aqui recomendados.

11 REFERÊNCIAS

1. XIFAXAN® (rifaximina). Bula. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=109740276>
2. Bittencourt, P. L. et al. Encefalopatia hepática: relatório da 1ª reunião monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. GED. Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, v. 30, p. 10-34, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/136845>
3. Bajaj, J. S. (2018). Hepatic encephalopathy: classification and treatment. J. Hepatol. 68 (4), 838–839. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.005. Disponível em: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32425-X/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32425-X/fulltext)
4. Santos, C. N., & Cosac, L. M. D. P. (2020). Encefalopatia hepática etiologia, sintomatologia, fisiopatologia e manejo clínico / Hepatic encephalopathy etiology, symptomatology, pathophysiology and clinical management. Brazilian Journal of Development, 6(10), 76197–76208. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n10-154>
5. Bittencourt, P. L. et al. Manual de cuidados intensivos em Hepatologia. Sociedade Brasileira de Hepatologia. 2ª edição. Barueri, SP. Manole, 2017. Disponível em: <https://sbhepatologia.org.br/wp-content/uploads/2017/10/Manual-de-Cuidados-Intensivos-em-Hepatologia-1.pdf>
6. Liu J, Xu Y and Jiang B (2021) Novel Insights Into Pathogenesis and Therapeutic Strategies of Hepatic Encephalopathy, From the Gut Microbiota Perspective. Front. Cell. Infect. Microbiol. 11:586427. doi: 10.3389/fcimb.2021.586427. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.586427/full>
7. Bajaj JS, Reddy KR, Tandon P, Wong F, Kamath PS, Garcia-Tsao G, et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. Hepatology 2016;64:200—208. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.28414>
8. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central 21. neuroinflammatory disorder? Hepatology 2011; 53 (4): 1372-6 Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24228>
9. Montagnese, S., Russo, F. P., Amodio, P., Burra, P., Gasbarrini, A., Loguercio, C., et al. (2019). Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Dig. Liver Dis.51 (2), 190–205. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.035. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606696/>
10. Bittencourt, P. et al. Linha de cuidado do paciente hepatopata no Sistema Único de Saúde. Proposta Inicial da Sociedade Brasileira de Hepatologia. 2019. Disponível em: <https://sbhepatologia.org.br/wp-content/uploads/2019/12/linha-de-cuidado-cirrose-para-site.pdf>
11. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (REMUME). 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/20220128_rename_2022.pdf
12. NICE. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (GREAT BRITAIN). Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta337>
13. BASS NM et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med 2010; 362:1071-81. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0907893?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
14. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;12(8):1390-7.e2. Disponível em: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(13\)01968-X/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(13)01968-X/fulltext)

15. Flamm SL, Mullen KD, Heimanson Z, Sanyal AJ. Rifaximin has the potential to prevent complications of cirrhosis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018 Sep 28;11:1756284818800307. doi: 10.1177/1756284818800307. eCollection 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283499/>
16. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, Vemuru RP, Mazen Jamal M, Huang S, Merchant K, Bortey E, Forbes WP. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a doubleblind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Oct;34(8):853-61. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2011.04808.x>
17. Orr JG, Currie CJ, Berni E, Goel A, Moriarty KJ, Sinha A, Gordon F, Dethier A, Dillon JF, Clark K, Richardson P, Middleton P, Patel V, Shawcross D, Preedy H, Aspinall RJ, Hudson M. The impact on hospital resource utilisation of treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin- α . *Liver Int*. 2016 Sep;36(9):1295-303. doi: 10.1111/liv.13111. Epub 2016 Apr 5. PMID: 26950766. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.13111>
18. Courson A, Jones GM, Twilla JD. Treatment of acute hepatic encephalopathy: comparing the effects of adding rifaximin to lactulose on patient outcomes. *J Pharm Pract*. 2016;29:212-217. Crossref. PubMed. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190014566312?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
19. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014. Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2014;60:715-35. [PUBMED: 25042402]. Disponível em: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(14\)00390-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(14)00390-0/fulltext)
20. NICE. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (GREAT BRITAIN). Review decision. Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta337/evidence/review-decision-june-2018-4852553149?tab=evidence>
21. Kang SH, Lee YB, Lee JH, Nam JY, Chang Y, Cho H, Yoo JJ, Cho YY, Cho EJ, Yu SJ, Kim MY, Kim YJ, Baik SK, Yoon JH. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Nov;46(9):845-855. doi: 10.1111/apt.14275. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28836723. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.14275>
22. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-60. Disponível em: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31966-4/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31966-4/fulltext)
23. Cheng, Junxiong PhDa; Chen, Yafang BS, Medb; Cao, Wenfu PhDa; Zuo, Guoqing PhDc,* Is rifaximin better than nonabsorbable disaccharides in hepatic encephalopathy?: A meta-analysis. *Medicine*: December 23, 2021 - Volume 100 - Issue 51 - p e28232. doi: 10.1097/MD.00000000000028232. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/12230/Is_rifaximin_better_than_nonabsorbable.65.aspx
24. Sidhu, Sandeep Singh MBBS, MD, DM1; Goyal, Omesh MBBS, MD, DM1; Mishra, Bholeshwar Prashad MBBS, PhD2; Sood, Ajit MBBS, MD, DM1; Chhina, Rajoo Singh MBBS, MD, DM1; Soni, Ravinder Kumar MBBS, DM3. Rifaximin Improves Psychometric Performance and Health-Related Quality of Life in Patients With Minimal Hepatic Encephalopathy (The RIME Trial). *American Journal of Gastroenterology*: February 2011 - Volume 106 - Issue 2 - p 307-316. doi: 10.1038/ajg.2010.455. Disponível em: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2011/02000/Rifaximin_Improves_Psychometric_Performance_and.22.aspx
25. Jesudian AB, Ahmad M, Bozkaya D, Migliaccio-Walle K. Cost-Effectiveness of Rifaximin Treatment in Patients with Hepatic Encephalopathy. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Jun;26(6):750-757. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.6.750. PMID: 32463782. Disponível em: https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2020.26.6.750?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
26. Berni E, Murphy D, Whitehouse J, Conway P, Di Maggio P, Currie CJ, Poole C. Evaluation of the cost-effectiveness of rifaximin- α for the management of patients with hepatic encephalopathy in the United Kingdom. *Curr Med Res Opin*. 2018 Nov;34(11):2001-2008. doi: 10.1080/03007795.2018.1499506. Epub 2018 Aug 13. PMID: 29995455. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29995455/>
27. Volk ML, Burne R, Guérin A, et al. Hospitalizations and healthcare costs associated with rifaximin versus lactulose treatment among commercially insured patients with hepatic encephalopathy in the United States. *J Med Econ* 2021;24:202-11. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2021.1877148?scroll=top&needAccess=true>
28. Chang JY, Kim SE, Kim TH, et al. Emergence of rifampin-resistant staphylococci after rifaximin administration in cirrhotic patients. *PLoS One* 2017;12:e0186120. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0186120>
29. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, et al. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc* 2014;89:241-53. Disponível em: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(13\)01038-0/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(13)01038-0/fulltext)
30. 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 Oct 15;26(8):1147-61. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03464.x. PMID: 17894657. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2007.03464.x>
31. Kabeshova A, Ben Hariz S, Tsakeu E, Benamouzig R, Launois R. Cost-effectiveness analysis of rifaximin- α administration for the reduction of episodes of overt hepatic encephalopathy in recurrence compared with standard treatment in France. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016 Jul;9(4):473-82. doi: 10.1177/1756283X16644249. Epub 2016 May 1. PMID: 27366216; PMCID: PMC4913340. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913340/>
32. Neff G, Zachry W III. Systematic Review of the Economic Burden of Overt Hepatic Encephalopathy and Pharmacoeconomic Impact of Rifaximin. *Pharmacoeconomics*. 2018 Jul;36(7):809-822. doi: 10.1007/s40273-018-0641-6. Erratum in: *Pharmacoeconomics*. 2018 Jun 1; PMID: 29651649; PMCID: PMC5999147. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5999147/>
33. FALAVIGNA, Maicon. REVISÃO SISTEMÁTICA: ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Porto Alegre, 2010. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/182024>
34. Sherman Z, Wahid N, Wagner M, Soltani A, Rosenblatt R, Fortune B, Lucero C, Schoenfeld E, Brown R, Jesudian A. Integration of Cirrhosis Best Practices Into Electronic Medical Record Documentation Associated With Reduction in 30-Day Mortality Following Hospitalization. *J Clin Gastroenterol*. 2022 Nov 15. doi: 10.1097/MCG.00000000000001787. Epub ahead of print. PMID: 36730665. Disponível em: https://journals.lww.com/jcge/Abstract/9900/Integration_of_Cirrhosis_Best_Practices_Into.95.aspx
35. Oey RC, Buck LEM, Erler NS, van Buuren HR, de Man RA. The efficacy and safety of rifaximin- α : a 2-year observational study of overt hepatic encephalopathy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 Jun 23;12:1756284819858256. doi: 10.1177/1756284819858256. PMID: 31258622; PMCID: PMC6591657. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6591657/>
36. Rahimi RS, Brown KA, Flamm SL, Brown RS Jr. Overt Hepatic Encephalopathy: Current Pharmacologic Treatments and Improving Clinical Outcomes. *Am J Med*. 2021 Nov;134(11):1330-1338. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.06.007. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34242619. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(21\)00409-5/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(21)00409-5/fulltext)
37. Salehi S, Tranah TH, Lim S, Heaton N, Heneghan M, Aluvihare V, Patel VC, Shawcross DL. Rifaximin reduces the incidence of spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding and all-cause admissions in patients on the liver transplant waiting list. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Aug;50(4):435-441. doi: 10.1111/apt.15326. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31169941; PMCID: PMC6816014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6816014/>
38. Sharma, Barjesh Chander MD, DM1; Sharma, Praveen MD, DM2; Lunia, Manish Kumar MD1; Srivastava, Siddharth MD, DM1; Goyal, Rohit MD, DM1; Sarin, S K MD, DM2. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing Rifaximin Plus Lactulose With Lactulose Alone in Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. *American Journal of Gastroenterology* 108(9):p 1458-1463, September 2013. | DOI: 10.1038/ajg.2013.219. Disponível em: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2013/09000/A_Randomized_Double_Blind_Controlled_Trial.14.aspx



Documento assinado eletronicamente por **Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos, Empregado(a) Público(a)**, em 14/04/2023, às 14:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gean Lucas de Araújo Alves, Servidor (a) Público (a)**, em 19/04/2023, às 13:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Angela Mara da Costa Padua Alves, Servidor (a) Público (a)**, em 19/04/2023, às 13:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jans Bastos Izidoro, Servidor (a) Público (a)**, em 19/04/2023, às 15:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Priscila de Faria Pereira, Servidor (a) Público (a)**, em 19/04/2023, às 16:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Vital Cardoso, Servidor (a) Público (a)**, em 19/04/2023, às 16:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Williane do Nascimento Mendes, Servidor (a) Público (a)**, em 24/04/2023, às 09:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eleonora Assuncao Morad Arantes, Coordenador(a)**, em 28/04/2023, às 13:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Samira do Nascimento Mateus Nunes Lyra, Coordenador(a)**, em 28/04/2023, às 15:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Cassia Oliveira Barbosa, Servidor (a) Público (a)**, em 03/05/2023, às 15:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **64202536** e o código CRC **76BF30AC**.