

EFICÁCIA DO USO DE RIFAXIMINA NA PREVENÇÃO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

EFFICACY OF RIFAXIMIN USE IN THE PREVENTION OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

EFICACIA DEL USO DE RIFAXIMINA EN LA PREVENCIÓN DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Guilherme Farias de Santana¹

Julia Bernardi Coutinho²

Luisa Janikian³

Amanda Fonseca Nunes Ferreira⁴

RESUMO: A encefalopatia hepática (HE) é uma complicaçāo comum e debilitante da cirrose hepática, associada a significativa morbimortalidade e piora na qualidade de vida. A rifaximina, um antibiótico oral não absorvível, tem sido amplamente utilizada na profilaxia secundária da HE, mas seu papel na prevenção primária ainda não está totalmente consolidado. Esta revisão de literatura teve como objetivo avaliar a eficácia da rifaximina na prevenção da encefalopatia hepática, com base em evidências provenientes de estudos clínicos. Foram analisados sete estudos que atenderam aos critérios de inclusão, os quais demonstraram, em sua maioria, benefício clínico do uso da rifaximina, seja na redução de episódios recorrentes de HE, seja na prevenção após eventos precipitantes como sangramento varicoso e realização de TIPS. Apesar das limitações metodológicas observadas, os achados sugerem que a rifaximina é uma estratégia eficaz e segura na prevenção da HE, reforçando seu papel no manejo de pacientes com cirrose hepática.

2410

Palavras-chave: Rifaximina. Encefalopatia hepática. Prevenção. Cirrose. Antibióticos intestinais.

ABSTRACT: Hepatic encephalopathy (HE) is a common and debilitating complication of liver cirrhosis, associated with significant morbidity, mortality, and impaired quality of life. Rifaximin, a non-absorbable oral antibiotic, is widely used in the secondary prophylaxis of HE, although its role in primary prevention remains uncertain. This literature review aimed to evaluate the efficacy of rifaximin in preventing hepatic encephalopathy, based on evidence from clinical studies. Seven studies met the inclusion criteria and were analyzed. Most demonstrated clinical benefits of rifaximin, either in reducing recurrent episodes of HE or in prevention following precipitating events such as variceal bleeding or TIPS procedures. Despite some methodological limitations, findings suggest that rifaximin is an effective and safe strategy for the prevention of HE, supporting its role in the management of patients with liver cirrhosis.

Keywords: Rifaximin. Hepatic encephalopathy. Prevention. Cirrhosis. Intestinal antibiotics.

¹Médico, Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC (FMABC).

²Médica, Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC (FMABC).

³Médica, Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC (FMABC).

⁴Médica, Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC (FMABC).

RESUMEN: La encefalopatía hepática (EH) es una complicación frecuente e incapacitante de la cirrosis hepática, asociada a una elevada morbimortalidad y deterioro de la calidad de vida. La rifaximina, un antibiótico oral no absorbible, se utiliza ampliamente en la profilaxis secundaria de la EH, aunque su papel en la prevención primaria aún no está completamente definido. Esta revisión de la literatura tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la rifaximina en la prevención de la encefalopatía hepática, con base en evidencias provenientes de estudios clínicos. Se analizaron siete estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales demostraron en su mayoría beneficios clínicos del uso de la rifaximina, tanto en la reducción de episodios recurrentes de EH como en la prevención posterior a eventos desencadenantes como la hemorragia varicosa o la colocación de TIPS. A pesar de las limitaciones metodológicas observadas, los hallazgos sugieren que la rifaximina es una estrategia eficaz y segura para la prevención de la EH, respaldando su papel en el manejo de pacientes con cirrosis hepática.

Palabras clave: Rifaximina. Encefalopatía hepática. Prevención. Cirrosis. Antibióticos intestinales.

INTRODUÇÃO

A encefalopatia hepática (HE) é uma síndrome neuropsiquiátrica reversível que ocorre como complicaçāo da insuficiēcia hepática, especialmente em pacientes com cirrose avançada. Clinicamente, manifesta-se por um espectro de alterações que vão desde alterações cognitivas discretas até coma profundo, sendo classificada em mínima ou manifesta, a depender da presença de sinais clínicos objetivos. A HE representa não apenas um desafio diagnóstico e terapêutico, mas também um fator de impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores (VILSTRUP, 2014).

Estudos populacionais demonstram que até 40% dos pacientes com cirrose podem desenvolver pelo menos um episódio de HE manifesta ao longo da evolução da doença. Adicionalmente, formas mínimas de HE podem estar presentes em mais de 50% dos casos, frequentemente subdiagnosticadas, mas associadas a risco aumentado de acidentes, internações e piora cognitiva progressiva (FANG et al., 2024).

O mecanismo fisiopatológico central da encefalopatia hepática é a hiperamonemia, resultado da incapacidade do fígado de metabolizar amônia proveniente da degradação de proteínas no intestino. Esse acúmulo é agravado por disfunções na microbiota intestinal, aumento da permeabilidade intestinal, inflamação sistêmica e disfunção mitocondrial. Tais fatores promovem um ambiente tóxico ao sistema nervoso central, contribuindo para os déficits neurológicos observados (ZENG et al., 2021).

Historicamente, o tratamento da HE envolve o uso de substâncias capazes de reduzir a produção ou absorção de amônia, como a lactulose e os antibióticos não absorvíveis. Entre esses, destaca-se a rifaximina, um derivado da rifamicina com amplo espectro de ação e excelente

tolerabilidade. Por agir localmente no trato gastrointestinal e não ser absorvida sistemicamente, a rifaximina reduz a produção de amônia por bactérias urease-positivas, além de exercer efeitos moduladores sobre a microbiota e inflamatórios (BAJAJ et al., 2022).

A rifaximina já é amplamente utilizada na profilaxia secundária da encefalopatia hepática, com respaldo de estudos randomizados e diretrizes internacionais. Sua combinação com a lactulose tem demonstrado eficácia superior à monoterapia, com redução significativa de episódios recorrentes de HE, necessidade de hospitalização e melhoria da cognição e da qualidade de vida (KHOKHAR et al., 2015).

No entanto, seu papel na prevenção primária da HE — ou seja, em pacientes com cirrose ainda sem episódios prévios de encefalopatia, mas com risco aumentado — permanece menos estabelecido. Evidências emergentes apontam que o uso profilático da rifaximina pode ser benéfico em contextos específicos, como após sangramento por varizes esofágicas ou implantação de TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), mas ainda faltam diretrizes claras sobre sua adoção sistemática nessas situações (FANG et al., 2024; AGRAWAL et al., 2012).

Além disso, discussões sobre a otimização da posologia da rifaximina, visando manter sua eficácia com menor custo, têm ganhado espaço na literatura. Estudo recente comparando doses de 550 mg uma vez ao dia versus duas vezes ao dia mostrou resultados promissores, sugerindo que esquemas menos intensivos podem ser igualmente eficazes e mais viáveis economicamente (KHOKHAR et al., 2015). Esse aspecto se torna ainda mais relevante quando se considera o uso prolongado da medicação em contexto de profilaxia.

2412

Diante dessas questões, esta revisão de literatura tem como objetivo reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a eficácia da rifaximina na prevenção da encefalopatia hepática, tanto em contextos de prevenção primária quanto secundária. A análise dos desfechos clínicos associados ao uso da medicação pode contribuir para o refinamento de protocolos terapêuticos, promovendo uma abordagem mais eficiente, segura e custo-efetiva no manejo da cirrose hepática.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa, com o objetivo de reunir, descrever e analisar criticamente os principais achados científicos disponíveis sobre a eficácia da

rifaximina na prevenção da encefalopatia hepática em pacientes com cirrose hepática, incluindo tanto a prevenção primária quanto secundária da condição. A elaboração desta revisão seguiu uma abordagem estruturada para garantir a relevância, qualidade e atualidade dos estudos incluídos.

Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) entre fevereiro e abril de 2025. Os descritores utilizados nas estratégias de busca foram: *"rifaximin"*, *"hepatic encephalopathy"*, *"prevention"*, *"cirrhosis"*, além de seus correspondentes em português e espanhol, combinados por meio de operadores booleanos (AND, OR). As buscas também foram conduzidas manualmente em listas de referências dos artigos selecionados, com o intuito de identificar trabalhos adicionais de relevância.

Foram incluídos artigos que atendiam aos seguintes critérios de inclusão: (i) estudos clínicos originais (ensaios clínicos randomizados ou controlados), (ii) publicados em inglês, português ou espanhol, (iii) com avaliação da rifaximina como intervenção isolada ou em combinação, (iv) que tivessem como objetivo principal ou secundário a prevenção da encefalopatia hepática, e (v) com desfechos clínicos bem definidos. Artigos repetidos, estudos sem resultados publicados, revisões narrativas, revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, estudos retrospectivos e pesquisas focadas exclusivamente em mecanismos de ação da rifaximina foram excluídos.

2413

A triagem dos estudos foi realizada inicialmente pela leitura dos títulos e resumos, seguida da leitura completa dos textos potencialmente elegíveis. Um total de 50 artigos foi avaliado, dos quais 7 estudos foram incluídos por atenderem a todos os critérios de elegibilidade e apresentarem dados relevantes sobre a eficácia da rifaximina na prevenção da HE. Os dados extraídos incluíram: ano de publicação, delineamento do estudo, população estudada, intervenção, comparador, desfechos clínicos avaliados e principais conclusões.

Os estudos selecionados foram analisados qualitativamente, com destaque para seus principais achados clínicos, limitações metodológicas e aplicabilidade prática. Os resultados foram apresentados em forma de texto descritivo e organizados em tabela síntese para melhor visualização e comparação entre os estudos.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão.

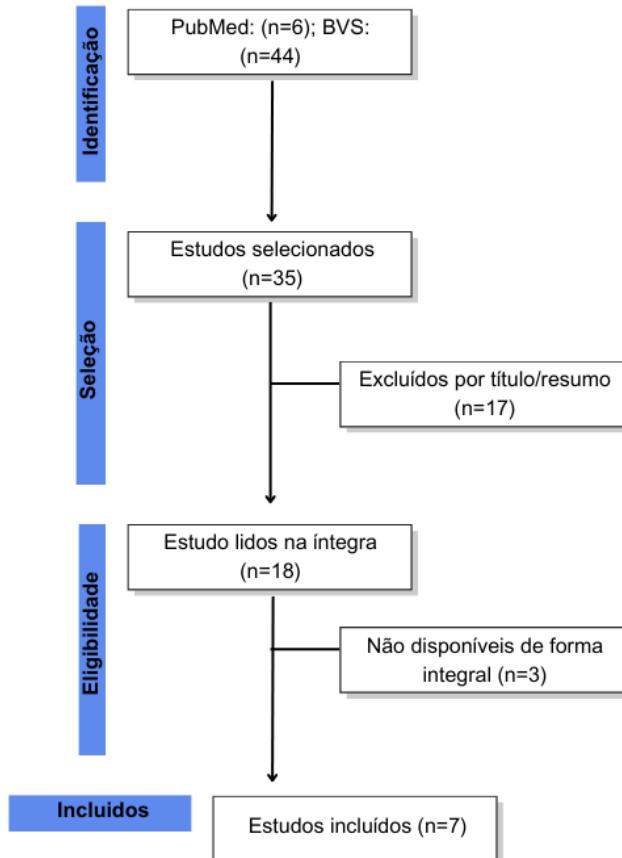


Figura 1: Elaborado pelos autores.

RESULTADOS

Foram incluídos sete estudos clínicos, entre ensaios randomizados e estudos prospectivos, que investigaram a eficácia da rifaximina na prevenção da encefalopatia hepática (HE) em pacientes com cirrose, abrangendo contextos de prevenção primária e secundária. Os artigos analisaram desfechos clínicos como incidência de novos episódios de HE, tempo até recorrência, hospitalizações, sobrevida, marcadores inflamatórios e segurança microbiológica.

O estudo de Bajaj et al. (2023) consistiu em dois ensaios clínicos randomizados fase II, duplo-cegos e controlados por placebo, com pacientes com cirrose e descompensação inicial ou encefalopatia hepática manifesta. Apesar de não terem observado diferenças significativas no tempo até hospitalização ou mortalidade por complicações da cirrose no desfecho primário, uma análise pós-hoc demonstrou que a formulação de rifaximina IR 40 mg resultou em menor taxa de hospitalização ou morte por qualquer causa (15,4% vs. 27,7%, $p = 0,03$). Além disso, em

outro braço do estudo, a associação de rifaximina com lactulose reduziu significativamente o tempo até resolução da HE (21,1 horas vs. 62,7 horas; $p = 0,02$).

Em um estudo de prevenção primária, Higuera-de-la-Tijera et al. (2018) avaliaram 87 pacientes com sangramento varicoso sem HE mínima ou manifesta. Os pacientes foram alocados em quatro grupos para receber rifaximina, lactulose, L-ornitina L-aspartato ou placebo durante sete dias. A incidência de HE foi menor nos grupos tratados com rifaximina (23,8%) e L-ornitina L-aspartato (22,7%), em comparação ao grupo placebo (54,5%), sendo o resultado estatisticamente significativo para a rifaximina ($p = 0,04$).

Sanyal et al. (2024) analisaram dados combinados de dois ensaios clínicos (fase 3 e fase 4) envolvendo 381 pacientes com cirrose em remissão de HE. Os pacientes tratados com rifaximina 550 mg duas vezes ao dia associada à lactulose apresentaram menor taxa de recorrência da HE (19,1%) em comparação à lactulose isolada (49%, $p < 0,0001$), além de redução nas hospitalizações relacionadas à HE (11,9% vs. 23,4%, $p < 0,001$). O benefício foi mantido mesmo em subgrupos de risco, como pacientes com ascite e diabetes.

Abdel Moneim et al. (2021) conduziram um estudo prospectivo aberto e randomizado com 100 pacientes com cirrose por hepatite C e histórico de HE. O grupo tratado com rifaximina e lactulose apresentou maior tempo até o novo episódio de HE ($18,84 \pm 6,49$ semanas vs. $14 \pm 7,52$ semanas no grupo controle; $p = 0,002$) e menor taxa de hospitalizações. Não foram observadas alterações relevantes na resistência microbiana durante o acompanhamento.

2415

No ensaio clínico duplo-cego de Glal et al. (2021), 60 pacientes com cirrose e HE prévia foram randomizados para receber rifaximina ou nitazoxanida por 24 semanas. Ambos os grupos apresentaram melhora clínica, porém a nitazoxanida resultou em maior tempo de remissão (136 dias vs. 67 dias; $p = 0,0001$), melhora nos escores cognitivos e maior redução de amônia e citocinas inflamatórias. Apesar de a rifaximina ter demonstrado benefício, seu desempenho foi inferior ao da nitazoxanida nesse estudo.

Zeng et al. (2021) investigaram o impacto da rifaximina em baixa dose (400 mg duas vezes ao dia) em 200 pacientes com cirrose avançada. O tratamento foi associado à redução de complicações hepáticas, incluindo episódios de HE, ascite agravada e sangramento varicoso. Embora a sobrevida global não tenha sido significativamente diferente entre os grupos, a rifaximina prolongou a sobrevida livre de transplante em pacientes com escore de Child-Pugh ≥ 9 ($p = 0,007$).

Por fim, Khokhar et al. (2015) avaliaram 306 pacientes com doença hepática crônica e HE prévia, randomizados para receber rifaximina 550 mg uma ou duas vezes ao dia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à recorrência de HE durante seis meses de acompanhamento (21% vs. 30%; $p = 0,088$), sugerindo que o regime de dose única diária pode ser uma alternativa viável em determinados contextos clínicos.

DISCUSSÃO

Os estudos analisados nesta revisão reforçam o papel da rifaximina como uma estratégia eficaz na prevenção da encefalopatia hepática (HE) em diferentes contextos clínicos, especialmente na profilaxia secundária. De maneira geral, a rifaximina demonstrou capacidade de reduzir a recorrência de episódios de HE e a necessidade de hospitalizações, mantendo um perfil de segurança favorável. Embora a maioria dos estudos tenha foco na prevenção secundária, alguns resultados positivos também foram observados em cenários de prevenção primária.

A associação entre rifaximina e lactulose mostrou-se consistentemente superior à lactulose isolada, como evidenciado nos dados combinados dos estudos fase 3 e 4 analisados por Sanyal et al. (2024). Esse benefício se manteve inclusive em subgrupos de maior vulnerabilidade clínica, como pacientes com ascite e diabetes. Tais achados reforçam a atual recomendação de uso da rifaximina como adjuvante na manutenção da remissão da HE manifesta.

2416

Em contextos de prevenção primária, como no estudo de Higuera-de-la-Tijera et al. (2018), a rifaximina demonstrou redução significativa na incidência de HE após sangramento varicoso, uma situação clínica de alto risco. Embora a amostra tenha sido pequena e o tempo de acompanhamento limitado, os resultados sugerem que o uso profilático precoce pode ser uma abordagem válida em pacientes selecionados.

Outra observação importante está relacionada ao regime de dosagem da rifaximina. O estudo de Khokhar et al. (2015) indicou que não houve diferença estatisticamente significativa entre a administração uma vez ao dia e duas vezes ao dia em termos de prevenção de novos episódios de HE. Embora os resultados não sejam conclusivos, essa informação levanta a possibilidade de regimes de dose única como alternativa mais acessível, especialmente em países com custo elevado do medicamento.

O estudo conduzido por Abdel Moneim et al. (2021) acrescenta uma dimensão relevante ao discutir a segurança microbiológica da rifaximina com uso prolongado. A ausência de aumento significativo de resistência microbiana, mesmo após seis meses de uso, é um dado tranquilizador, dado o uso crônico proposto da medicação em contextos de profilaxia.

Adicionalmente, Zeng et al. (2021) ampliaram o escopo de análise ao demonstrar que a rifaximina em baixa dose também esteve associada à redução de outras complicações da cirrose e maior sobrevida livre de transplante em pacientes mais graves. Esses achados sugerem que os benefícios da rifaximina podem ir além da prevenção da HE, afetando positivamente o curso clínico da cirrose descompensada.

É importante destacar, no entanto, que o estudo de Glal et al. (2021) comparou a rifaximina com a nitazoxanida e observou maior eficácia clínica da segunda em termos de remissão sustentada, melhora cognitiva e redução de marcadores inflamatórios. Apesar disso, a rifaximina ainda se mostrou eficaz em relação ao controle da HE, mas os resultados sugerem que outras alternativas terapêuticas também merecem investigação.

Embora os dados desta revisão sustentem o uso da rifaximina como medida preventiva eficaz, alguns estudos apresentaram limitações, como tamanho amostral reduzido, seguimento de curto prazo ou delineamento aberto. Ainda assim, o conjunto das evidências clínicas disponíveis aponta para um efeito benéfico robusto da rifaximina, especialmente quando associada à lactulose, com impacto positivo tanto na redução da recorrência quanto na prevenção primária em contextos específicos.

2417

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos estudos clínicos incluídos nesta revisão reforça a eficácia da rifaximina como estratégia preventiva da encefalopatia hepática (HE) em pacientes com cirrose, especialmente na prevenção secundária. Evidências consistentes demonstram que a rifaximina, sobretudo quando associada à lactulose, reduz significativamente a recorrência de episódios de HE e a necessidade de hospitalizações, com um perfil de segurança adequado.

Além disso, a rifaximina demonstrou benefícios em cenários de prevenção primária em pacientes de alto risco, como aqueles com sangramento varicoso. Estudos também apontam sua utilidade na redução de outras complicações da cirrose e, em subgrupos específicos, na melhora da sobrevida livre de transplante.

Embora algumas limitações metodológicas tenham sido observadas, como amostras reduzidas e variações nos protocolos de tratamento, o conjunto das evidências apoia o uso da rifaximina na prática clínica. A possibilidade de regimes de dosagem alternativos e o monitoramento da resistência microbiana são aspectos relevantes que devem ser considerados em futuras pesquisas.

Dessa forma, a rifaximina se consolida como uma intervenção eficaz, segura e promissora no manejo da HE, contribuindo para a melhora dos desfechos clínicos e da qualidade de vida de pacientes com cirrose hepática.

REFERÊNCIAS

ABDEL MONEIM, A. E. et al. *Rifaximin microbial resistance and its efficacy and safety as a secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis*. International Journal of Clinical Practice, v. 75, n. 12, art. e14807, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14807>.

AGRAWAL, A. et al. *Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy*. The American Journal of Gastroenterology, v. 107, n. 7, p. 1043–1050, 2012. DOI: [10.1038/ajg.2012.113](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.113).

BAJAJ, J. S. et al. *Dosing of rifaximin soluble solid dispersion tablets in adults with cirrhosis: 2 randomized, placebo-controlled trials*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 21, n. 3, p. 723–731.e9, 2023. DOI: [10.1016/j.cgh.2022.05.042](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.05.042).

FANG, G. et al. *Preventive and therapeutic effects of rifaximin on hepatic encephalopathy with differential application dosages and strategies: a network meta-analysis*. BMC Gastroenterology, v. 24, n. 1, p. 66, 2024. DOI: [10.1186/s12876-024-03059-7](https://doi.org/10.1186/s12876-024-03059-7).

GLAL, K. A. et al. *Nitazoxanide versus rifaximin in preventing the recurrence of hepatic encephalopathy: a randomized double-blind controlled trial*. JGH Open, v. 5, n. 5, p. 535–543, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhbp.947>.

HIGUERA-DE-LA-TIJERA, F. et al. *Primary prophylaxis to prevent the development of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients with acute variceal bleeding*. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, v. 2018, art. 3015891, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/3015891>.

KHOKHAR, N. et al. *Comparison of once a day rifaximin to twice a day dosage in prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, v. 30, n. 4, p. 554–557, 2015. DOI: [10.1111/jgh.12970](https://doi.org/10.1111/jgh.12970).

SANYAL, A. J. et al. *Rifaximin plus lactulose versus lactulose alone for reducing the risk of hepatic encephalopathy recurrence: a pooled analysis of randomized controlled trials*. Hepatology

Communications, v. 9, n. 8, p. e0436, 2024. DOI:
<https://doi.org/10.1097/HC9.oooooooooooo0000436>.

VILSTRUP, H. 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, v. 60, n. 2, p. 715–735, 2014. DOI: 10.1002/hep.27210.

ZENG, X. et al. *Low-dose rifaximin prevents complications and improves survival in patients with decompensated liver cirrhosis*. Hepatology International, v. 15, n. 2, p. 430–439, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10097-z>.