



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

### **Encefalopatia hepática recorrente em doente com cirrose hepática alcoólica: Um caso incomum**

João Valentim Fernandes Cafôfo

**Orientado por:**

Doutor Carlos Noronha Ferreira

**JUNHO'2022**

---

## Resumo

A cirrose hepática e as suas complicações têm um impacto considerável na saúde do doente e em qualquer sistema de saúde. A encefalopatia hepática manifesta-se através de défices cognitivos e distúrbios da função neuromuscular que podem ser impercetíveis ou mínimos, apenas demonstrando resultados anormais em testes neurofisiológicos ou psicométricos; ou que podem ser clinicamente evidentes e severos, manifestando alterações da linguagem e do humor, asterixis, desorientação espacial e temporal, ou mesmo coma. A fisiopatologia da encefalopatia hepática não é ainda totalmente compreendida, mas sabe-se que a hiperamoninémia está intimamente ligada à origem dos sintomas neurológicos. Entender o papel da amónia e dos outros componentes na encefalopatia hepática, e a sua relação com as alterações da microbiota intestinal, tem sido importante para o tratamento da encefalopatia hepática.

Este trabalho reporta o caso clínico de um doente com cirrose hepática alcoólica com trombose crónica da veia porta que desenvolveu episódios recorrentes de descompensação sob a forma de encefalopatia hepática, apesar de pertencer habitualmente à classe de Child-Pugh A nos intervalos entre os episódios de encefalopatia hepática.

O manejo de encefalopatia hepática assenta sobre a identificação e controlo de fatores precipitantes, hidratação, e o recurso a fármacos, como a lactulose e rifaximina, para o controlo de fase aguda e como profilaxia secundária contra novos e mais severos episódios de encefalopatia hepática. A avaliação imagiológica é importante no despiste de shunts portossistémicos como causa da encefalopatia hepática, como é o caso do shunt esplenorrenal. Além da terapêutica farmacológica, medidas mais invasivas, como a embolização do shunt esplenorrenal, poderão ser equacionadas nos doentes com encefalopatia hepática grave recorrente sem outro fator desencadeante identificado.

Palavras-chave: Encefalopatia hepática recorrente; Cirrose hepática; Embolização de shunt portossistémico; Shunt esplenorrenal.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## Abstract

Cirrhosis and its complications affect the patient's health related quality of life, also impacting any healthcare system. Hepatic encephalopathy manifests itself through cognitive deficits and neuromuscular impairment, which can be minimal or unperceivable, varying from abnormal results on neurophysiological and psychometric tests to clinically overt and severe encephalopathy, manifesting as alterations in language and humour, asterixis, spatial and temporal disorientation, or even coma. The pathophysiology of hepatic encephalopathy is not yet fully understood. However, it is known that hyperammonaemia is connected to the origin of these neurological symptoms. Understanding the role of ammonia and other components, as well as the alterations of gut microbiota, has been important for the treatment of hepatic encephalopathy.

This thesis reports the case of a patient with alcohol related cirrhosis with concomitant chronic portal vein thrombosis who developed recurrent episodes of hepatic encephalopathy, even though he belonged to Child-Pugh class A in between these episodes. The management of hepatic encephalopathy relies on identifying and controlling precipitating factors, as well as using medication, such as lactulose and rifaximin, for treating acute cases as well as for secondary prophylaxis against new and more severe episodes of hepatic encephalopathy. Adequate evaluation with cross sectional imaging is important to rule out portosystemic shunts such as splenorenal shunt as the cause of hepatic encephalopathy. Besides pharmacological therapies, more invasive measures, such as the embolization of the splenorenal shunt, can be considered in patients with severe hepatic encephalopathy without another identified triggering factor.

**Keywords:** Recurrent hepatic encephalopathy; Cirrhosis; Embolization of portosystemic shunt; Splenorenal shunt.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

# Índice

1. Resumo.....	2
2. Abstract.....	3
3. Abreviaturas.....	5
4. Introdução .....	7
5. Classificação de encefalopatia hepática.....	9
6. Caso clínico .....	11
7. Discussão.....	15
8. Manejo de encefalopatia hepática encoberta.....	17
9. Manejo de encefalopatia hepática clinicamente evidente .....	18
10. Terapêutica médica.....	20
11. Imagiologia de intervenção e embolização de shunt portossistêmico distal.....	22
12. Conclusão.....	25
13. Bibliografia. ....	27

## Abreviaturas

AASLD – *American association for the study of liver disease.*

AVC – Acidente vascular cerebral.

BHE – Barreira hematoencefálica.

CHC – Carcinoma hepatocelular.

DNA – Dissacáridos não absorvíveis.

EA – Efeitos adversos.

EASL - *European Association for Study of Liver.*

EDA – Endoscopia digestiva alta.

EH -Encefalopatia hepática.

EHEnc – Encefalopatia hepática encoberta (do inglês *Covert hepatic encephalopathy*).

EHEvid – Encefalopatia hepática evidente (do inglês *Overt hepatic encephalopathy*).

EHM – Encefalopatia hepática mínima.

EPS – Encefalopatia portossistémica.

ECP - *Escore Child-Pugh* (do inglês “*Child-Pugh Score*”).

FA – Fosfatase alcalina.

ISHEN - *International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism.*

INR – *International normalized ratio*; equivalente ao português RNI.

ITU – Infecção do trato urinário.

LEVE – Laqueação endoscópica de varizes esofágicas.

LOE – Lesão ocupando espaço.

MELD – Escala MELD ou Modelo para doença hepática terminal (do inglês “*Model for end-stage liver disease*”).

PBE – Peritonite bacteriana espontânea.

RVE – Rotura de varizes esofágicas.

TC – Tomografia computadorizada.

TFG – Taxa de filtração glomerular.

TIPS – Shunt portossistémico intra-hepático transjugular (do inglês “*Transjugular intrahepatic portosystemic shunt*”).

TVP – Trombose da veia porta.

VE – Varizes esofágicas.

VMS – Veia mesentérica superior.

WHC – Critérios de West Haven (*“West Haven Criteria”*).

## Introdução

A cirrose é uma das causas de morte mais frequentes por todo o mundo, e está associada a uma redução significativa da qualidade de vida relacionada com a saúde, além de ter um impacto económico significativo nos sistemas de cuidados de saúde (Prasad, 2007). É uma condição causada pela lesão do fígado, de forma crónica e continuada, mais frequentemente por consumos de álcool excessivos e prolongados, esteatose de causa não alcoólica e infeções virais como a hepatite C (Wong RJ, 2015). Esta agressão crónica ao fígado causa inflamação e fibrose hepática, que podem provocar a formação de septos fibrosos e nódulos, o colapso estrutural do fígado, e a distorção do parênquima hepático e arquitetura vascular (Smith A, 2019). Mesmo doentes com cirrose compensada, de causa viral ou alcoólica, desenvolvem sinais clínicos de descompensação sob a forma de ascite, icterícia, hemorragia ou encefalopatia hepática, a uma taxa de 4% a 10% por ano (Asrani, 2013).

A encefalopatia hepática (EH) é uma disfunção cerebral, geralmente reversível, que se manifesta através de alterações comportamentais, cognitivas e/ou motoras (Vilstrup, 2014). Mesmo nas suas formas mais ligeiras, a EH reduz a qualidade de vida e a saúde do doente, além de ser fator de risco para ocorrerem novos e mais severos episódios de EH no futuro (Vilstrup, 2014). A EH tem um efeito económico substancial, quer pelos custos diretos do seu manejo, em particular internamentos relacionados diretamente com EH; quer por custos indiretos que se levantam como por exemplo: faltar ao emprego, perda de produtividade profissional ou acidentes de viação (Neff, 2013).

A fisiopatologia da EH ainda não é completamente compreendida (Rudler, 2021). Está documentada a evidência de neuro-inflamação, inflamação sistémica, hiperamoninémia e edema cerebral de baixo nível em doentes com EH (Sarma MK, 2011). O impacto da hiperamonémia na EH tem sido bem documentado ao longo dos anos (Weiss, 2018) . A hiperamonémia resulta de: um aumento da produção intestinal de amónia a nível intestinal; de insuficiência hepática que resulta numa diminuição do ciclo da ureia; e/ou da presença de shunts portossistémicos (Rudler, 2021). A amónia é produzida maioritariamente no trato gastrointestinal através da degradação da proteína ingerida por via alimentar, e da sua metabolização por bactérias que

colonizam o cólon (Bachmann, 2002). Outros mecanismos da produção de amónia incluem o metabolismo da glutamina a nível renal, e a degradação do músculo esquelético durante convulsões ou exercício físico (Clay, 2007). É posteriormente transportada pela veia porta até ao fígado, onde é metabolizada em ureia pelas enzimas que compõem o ciclo da ureia (Lockwood, 1979), sendo finalmente excretada pela urina (Sheasgreen, 2014). Deste modo, quando ocorre insuficiência hepática ou bypass portossistémico, a amónia não é totalmente metabolizada pelo fígado e passa para a circulação sistémica causando uma elevação dos seus níveis séricos (Stahl, 1963).

A hiperamoninémia associada à presença de shunt portossistémico permite a passagem de amónia pela barreira hematoencefálica (BHE) (Tranah, 2015). Os astrócitos que são células da glia, mantêm a integridade da BHE e previnem a toxicidade da amónia ao convertê-la em glutamina (Iwasa, 2015). O aumento da concentração de glutamina provoca edema dos astrócitos, alterações morfológicas e consequentemente a disfunção celular (Iwasa, 2015).

Acredita-se que a amónia é maioritariamente produzida por bactérias produtoras de urease que colonizam o cólon (Rai, 2015). No entanto, no doente com cirrose, ocorre uma maior produção de amónia nos rins e no intestino delgado, a partir da deaminação da glutamina (Romero-Gómez, 2009). A disbiose é o termo utilizado para desequilíbrios relativos na microbiota intestinal, e neste caso descreve um aumento de espécies patogénicas como as *Enterobacteriaceae* e uma diminuição das espécies bacterianas autóctones como as *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae* (Bajaj J. S., 2020). Das espécies patogénicas, o aumento da atividade das *Enterobacteriaceae* está associado a edema dos astrócitos a nível cerebral, e o aumento das *Porphyromonadaceae* está associado a alterações da massa branca cerebral observadas em ressonância magnética (Ahluwalia V, 2016). Por sua vez as espécies autóctones produzem ácidos gordos de cadeia curta, que apresentam diversos benefícios fisiológicos como o fortalecimento da barreira intestinal e regulação imunitária (Nava GM, 2011).

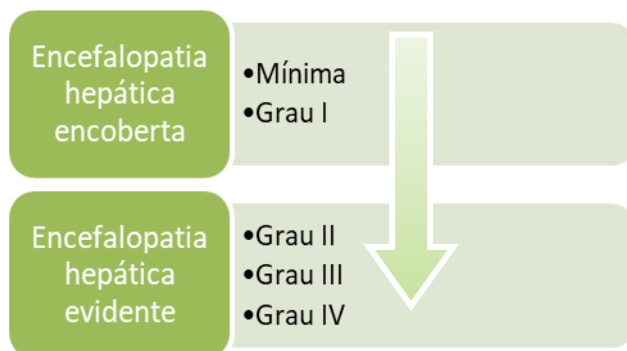
## Classificação de encefalopatia hepática

De acordo com as normas da *American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)*/ *European Association for Study of Liver (EASL)*, a EH deve ser classificada utilizando 4 pontos principais: (1) a causa subjacente, (2) a severidade das manifestações clínicas, (3) o percurso temporal da doença, e (4) a existência de fatores precipitantes (Vilstrup, 2014). Esta sistematização da doença assegura uma abordagem adequada e uma melhor base para estudos observacionais e outros estudos científicos (Vilstrup, 2014).

- (1) Relativamente à doença causadora da doença, a EH é classificada em 3 tipos (Ferenci, 2002). O tipo A quando a EH resulta de insuficiência hepática aguda, estando associado a distúrbios osmóticos do cérebro, inflamação sistémica e aumento da pressão intracraniana que pode causar herniação cerebral (Vilstrup, 2014). O tipo B, também denominado encefalopatia hepática portossistémica (EPS), associa-se à comunicação entre a circulação portossistémica através de shunts ou bypass, na ausência de lesão hepática intrínseca (Ferenci, 2002). O tipo C refere-se a cirrose, que é o fator de risco mais comum para EH (Elsaid, *Epidemiology of Hepatic Encephalopathy*, 2020).
- (2) A classificação da severidade da EH assenta sobre duas escalas (Ferenci, 2002):
  - a. A Escala da *International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN)* distingue dois tipos de EH: encoberta ou não evidente, e evidente (Weissenborn K. , 2019). A EH encoberta (EHEnc) é caracterizada por sinais de alteração cognitiva sem disfunção cerebral, evidenciando poucos a nenhuns sintomas, e sem requerer hospitalização (Vilstrup, 2014). Por outro lado, a EH evidente (EHEvid) é marcada por desorientação espacial e temporal ou pela presença de asterixis ou “*flapping*” (Bajaj J. S., 2009).
  - b. Os Critérios de *West Haven (WHC)* (Figura 1) incluem 6 estadios: ausência de doença, a doença mínima, e os graus I a IV (Vilstrup, 2014). A encefalopatia hepática mínima (EHM) caracteriza os

sintomas mais ligeiros, onde são observadas alterações em testes psicométricos ou neuropsicológicos que exploram as funções psicomotoras ou alterações neurofisiológicas sem evidência clínica de alteração da consciência, ou seja, alterações estabelecidas em testes sem manifestações clínicas evidentes (Vilstrup, 2014). A encefalopatia hepática mínima ocorre em 20 a 80% dos doentes cirróticos (Vilstrup, 2014). No grau I ocorrem alterações mais leves como falta de atenção, ansiedade ou euforia, captação de atenção reduzida e alterações no ciclo sono-vigília (Vilstrup, 2014). Nos graus II, III e IV o doente apresenta sintomatologia progressivamente mais severa finalizando em coma que caracteriza o grau IV (Ferenci, 2002).

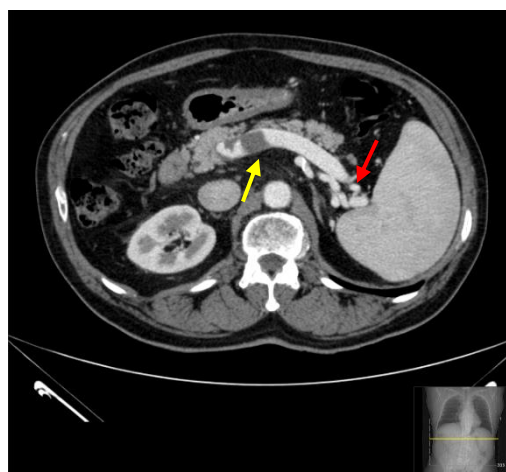
- c. A EH apresenta-se de forma episódica e isolada se os episódios sintomáticos ocorrerem com uma duração maior que 6 meses entre si; de forma recorrente se os episódios ocorrerem até 6 meses; ou de forma persistente se se manifestarem modificações do comportamento permanentemente combinadas com episódios ocasionais de EHE (Ferenci, 2002).
- d. A existência de fatores precipitantes é essencial para o diagnóstico e tratamento adequado desta doença (Rose, 2020). Desta forma, a EH pode ser categorizada como espontânea ou precipitada (Ferenci, 2002).



**Figura 1.** Organização da severidade dos sintomas da EH associando a Escala de ISHEN e os Critérios de West Haven.

## Caso clínico

Este trabalho explora a história clínica de um doente de 68 anos, de sexo masculino, com cirrose hepática de etiologia alcoólica, diagnosticada em 2009 aos 55 anos de idade, no contexto da 1ª descompensação sob a forma de rotura de varizes esofágicas (RVE). Na altura da apresentação com RVE, o doente consumia bebidas alcoólicas regularmente. O doente foi submetido a diversas sessões de laqueação endoscópica de varizes esofágicas (LEVE) para profilaxia secundária de RVE, datando a última sessão em 2013. Foram realizadas endoscopias digestivas altas (EDA) de controlo que revelaram as cicatrizes das laqueações e varizes, sem indicação para intervenção. Como outros antecedentes relevantes destaca-se diabetes mellitus, tratada com insulina, diagnosticada aos 51 anos de idade e com seguimento em consulta de endocrinologia. Posteriormente foi-lhe diagnosticada trombose parcial da veia mesentérica superior (VMS) num ecodoppler abdominal realizado em fevereiro de 2012. Uma tomografia computadorizada (TC) abdominal realizada em maio de 2012 revelou trombose da VMS e da confluência esplenomesaraica. A opção de restabelecimento do fluxo portal nessa região foi descartada pela presença de um cavernoma portal significativo sugestivo já de cronicidade da trombose. Desde essa data o doente realiza anticoagulação com enoxaparina 60mg/dia. Em junho de 2012, foi alargado o estudo etiológico às componentes serológica e genética, que revelaram os resultados apresentados na figura 2. As últimas duas TC abdominais de controlo desta doença foram realizadas em 2018 e 2020, ambas descrevendo hepatoesplenomegália e um fígado de contornos irregulares sem lesões ocupantes de espaço (LOE). Adicionalmente, relata-se uma veia



**Figura 3.** Imagem de TC abdominal (2018), em corte axial, que demonstra trombo oclusivo da veia esplénica (seta amarela) e varicosidades no hilo esplénico (seta vermelha).

porta de calibre aumentado (20mm), ectasia da veia esplénica com varicosidades no hilo esplénico, e shunt portossistémico esplenorrenal (figuras 3 e 5). Relata-se também um trombo completo na veia porta com 19mm, na confluência da VMS, com compromisso do luminal de 50%, com extensão do mesmo à VMS com comprometimento luminal de cerca de 30%. Nestes 4 anos ocorreu uma progressão desfavorável da doença vascular com o desenvolvimento de varizes mesentéricas (figuras 4 e 5). Foram ainda relatadas varizes de pequena dimensão no reto, numa colonoscopia realizada em fevereiro de 2017.

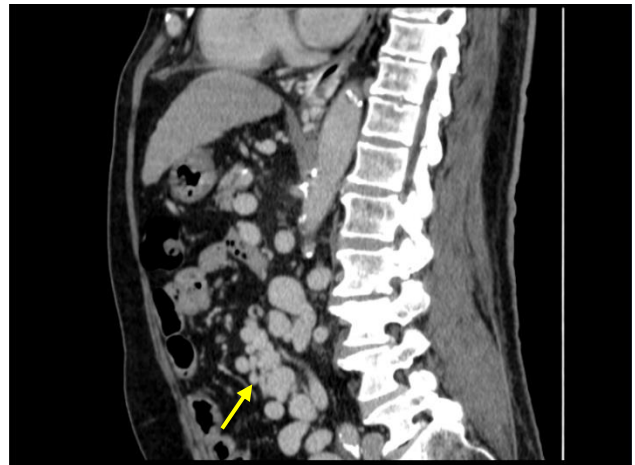


Figura 4. Imagem de TC abdominal (2020) em corte sagital evidenciando varizes mesentéricas (seta amarela).

Em 2016, o doente foi internado por múltiplas vezes devido a EH recorrente: teve 2 internamentos em abril, 1 internamento em junho, 1 internamento em agosto, e 1 internamento em outubro. Após recuperação do quadro de encefalopatia hepática o doente pertencia a classe A de *Child-Pugh*. Os episódios de EH foram inicialmente tratados com lactulose, passando esta a terapêutica crónica desde o internamento de agosto. Em outubro foi adicionada rifaximina à lactulose, como tratamento e profilaxia secundária da EH. Descreve-se ainda novo episódio em janeiro de 2017, também devido a novo episódio EHEvid, tendo sido efetuada a substituição da lactulose por lactitol (10mg/dia).

O quadro de encefalopatia hepática recorrente foi atribuído à circulação portossistémica colateral e em particular ao shunt portossistémico (figura 5.), motivo pelo qual se adicionou rifaximina e se contemplou imagiologia de intervenção para oclusão do shunt esplenorrenal, que, no entanto, não se realizou por causa da trombose crónica da veia porta.

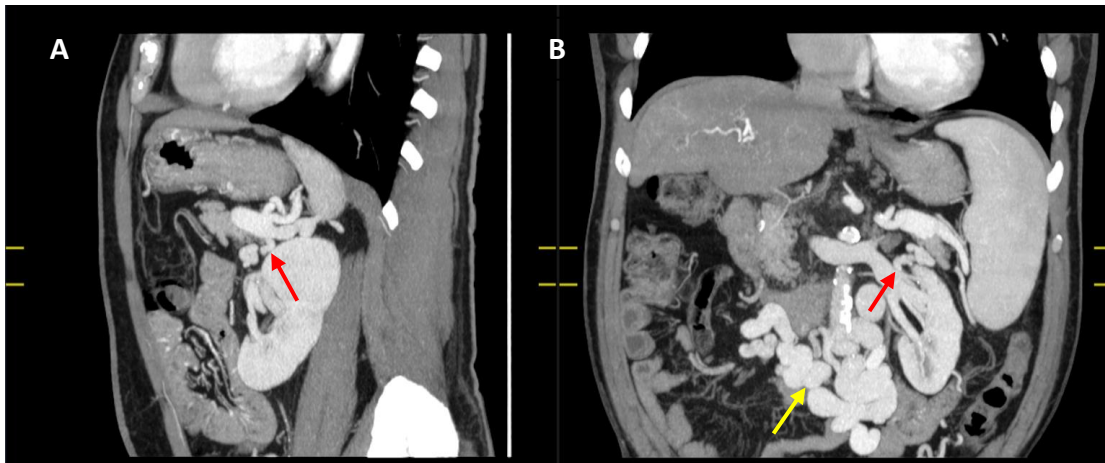


Figura 5. Imagem de TC abdominal (2018) com contraste que expõe local do shunt portossistêmico, onde se observa a comunicação entre a veia esplênica e a veia renal (seta vermelha). (A) Plano sagital. (B) Plano coronal. Na imagem 5B também se podem observar varizes mesentéricas (seta amarela).

Desde janeiro de 2017, o doente manteve-se clinicamente estável, sem novos internamentos ou sintomas, até novembro de 2019, data em que foi novamente internado por EHE. A EHEvid foi tratada com lactitol e rifaximina, sendo o lactitol novamente suspenso em 2021. Desde então voltou a ter um novo internamento em janeiro de 2022, com EHE grau IV, com recurso a lactitol e rifaximina como tratamento. Desde essa data, não foram relatados novos episódios de EHE ou de qualquer descompensação da cirrose, estando o doente a tomar rifaximina para prevenção da recorrência da EH.

A tabela 3 é ilustrativa das análises laboratoriais que o doente apresentou em 3 fases distintas. Nos meses de julho e setembro de 2016, o doente encontrava-se em fase de controlo da EH perante os internamentos recorrentes que ocorreram nos meses adjacentes. Em abril de 2018 e 2021, o doente estaria há mais de 1 ano livre de novos episódios de EH. No mês de fevereiro de 2022, retrata-se o internamento mais recente com EH grau IV, o mais severo registado até agora. O doente apresenta paralelamente um hemograma com anemia, leucocitopénia e trombocitopénia, com a exceção dos meses de setembro de 2016 (onde o doente tinha uma contagem de leucócitos normal) e de abril de 2021 (onde o doente apenas apresentava um número diminuído de plaquetas). Consistentemente, as transaminases mantiveram valores baixos, notando-se, por outro lado, um aumento progressivo dos valores de colestase ao longo dos anos, retratado pelo aumento da fosfatase alcalina (FA) que se atribuiu à

**Tabela 3.** Análises laboratoriais dos meses de abril 2016, abril de 2018, abril de 2021 e fevereiro de 2022, representando diferentes fases da EH do doente.

<b>Análises laboratoriais</b>	Julho 2016	Setembro 2016	Abril 2018	Julho 2021	Fevereiro 2022
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	11.5	10.9	12.7	13.9	10.9
<b>V.G.M. (fL)</b>	93.8	94.6	97.9	104	102
<b>Leucócitos (cél. /<math>\mu</math>L)</b>	3020	5830	2840	3900	4200
<b>Plaquetas(n<sup>o</sup>/<math>\mu</math>L)</b>	43 000	52 000	41 000	56 000	56 000
<b>INR</b>	1.31	---	1.20	1.46	1.20
<b>Ureia (mg/dL)</b>	60	85	41	---	---
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1.13	1.56	0.95	1.29	1.13
<b>TFG (mL/min)</b>	69	46	84	---	---
<b>AST (U/L)</b>	26	---	30	37	27
<b>ALT (U/L)</b>	22	17	21	26	37
<b>FA (U/L)</b>	110	95	134	169	293
<b>Bilirrubina total (mg/dL)</b>	1.28	2.25	2.11	4.71	2.26
<b>Bilirrubina direta (mg/dL)</b>	0.47	---	0.86	1.7	1.33
<b>Proteínas totais (g/dL)</b>	7	---	7	6.8	6.4
<b>Albumina (g/dL)</b>	4.1	3.7	-	3.9	3.4
<b>Vitamina D (ng/dL)</b>	---	---	15.3	---	24
<b>Urina II: Nitritos</b>	---	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo

V.G.M. – Volume globular médio; INR – *International normalized ratio*; TFG – Taxa de filtração glomerular; AST – Aspartato aminotransferase; ALT – Alanina aminotransferase; FA – Fosfatase alcalina.  
 “---” indica que não foi efetuado o pedido desta avaliação nesta data.

retoma de consumo de álcool pelo doente. Os valores de bilirrubina, total e direta, mantiveram-se, de forma consistente, ligeiramente elevados relativamente aos valores de referência relacionado com o consumo mantido de álcool pelo doente. Por outro

lado, os valores de albumina registados estiveram dentro dos parâmetros normais nestes meses. Na última avaliação em fevereiro de 2022, o doente pertencia à classe B de Child-Pugh (7 pontos).

<input type="checkbox"/> Estudo serológico	<input type="checkbox"/> Estudo genético
<input type="checkbox"/> Ac. anticardiolipina (IgM) : <b>Positivo</b>	<input type="checkbox"/> Variante MTFHR 677C>T : <b>Positivo</b> em heterozigotia
<input type="checkbox"/> Hiperhomocisteinémia	<input type="checkbox"/> Mutação Jak 2 : <b>Negativo</b>
	<input type="checkbox"/> Mutações nas regiões do gene PIGA : <b>Negativo *</b>

Figura 2. Estudos serológico e genético realizados em junho de 2012.

\* A pesquisa deste gene tinha como intuito de despistar hemoglobinúria paroxística noturna.

## Discussão

Este trabalho expõe um caso de doença hepática crónica, sob a forma de cirrose hepática alcoólica, que teve uma progressão ao longo de 13 anos após o primeiro episódio de descompensação de cirrose com RVE, com o desenvolvimento de trombose crónica da veia porta e posteriormente dum quadro de encefalopatia hepática recorrente, apesar do doente ter conservado a função hepática entre os episódios de EH.

O consumo mantido e frequente de álcool é uma causa comum de cirrose e uma neurotoxina direta, podendo atrasar o diagnóstico de EH pela difícil distinção entre aquilo que é causado pela intoxicação de álcool e aquilo que é causado pela lesão hepática (Rose, 2020). Estudos *post-mortem* revelaram evidência de maior lesão estrutural cerebral nos doentes que faleceram com cirrose relacionada com álcool, comparativamente às restantes etiologias (Kril JJ, 1997). Estas alterações cerebrais podem alterar a avaliação destes doentes na utilização de testes psicométricos no diagnóstico de EHM e grau 1 WHC (Rose, 2020). Em situações agudas, doentes que se apresentem confusos podem ter o diagnóstico dificultado pelo diagnóstico diferencial

de abstinência alcoólica e pela síndrome de Wernicke-Korsakoff (Weiss et al., 2018). No entanto, a desorientação espacial e temporal é característica da EHE, manifestando-se raramente na síndrome de abstinência alcoólica (Rose, 2020).

A presença de diabetes está frequentemente associada à cirrose hepática, e estudos clínicos sugerem que o risco de desenvolvimento de EHE é significativamente maior no doente diabético com cirrose hepática, o que era o caso no doente acima descrito (Jepsen P, 2015)

O consumo excessivo crônico de álcool pode causar anemia, leucopénia e trombocitopenia (HS., 1997), o que vai de encontro à pancitopenia que se observa em diversas análises laboratoriais deste doente. No entanto, estas alterações poderiam ser atribuídas ao hiperesplenismo associado ao agravamento da hipertensão portal, que por sua vez está relacionado com a cirrose e trombose crónica da veia porta. O aumento progressivo dos valores de FA pode ser interpretado como um reflexo na retoma dos consumos etanólicos mantidos pelo doente e conseqüente evolução da doença hepática (Kwo, 2017).

O escore *Child-Pugh* (ECP) é utilizada para avaliar a função hepática, tendo também uma função preditiva no pós-operatório de CHC (Zhao, 2020). Esta pontuação usa os valores de bilirrubina total, albumina e o INR ou o tempo de protrombina, juntamente com a existência e severidade de ascite e EH para quantificar a severidade da doença hepática (Zhao, 2020). Entre os episódios de EH, doente manteve-se na classe A de *Child-Pugh*.

Esta é uma situação incomum, na medida em que sabemos que a EH, especialmente num padrão persistente ou recorrente, está associada a um pior prognóstico da doença, por isso encontramos-la mais frequentemente em doentes com cirrose avançada, classificados como ECP classes B ou C (Riggio, 2005). Por outro lado, sabemos também que os doentes com EH podem ter um percurso da doença cronicamente progressivo ou persistente (Riggio, 2005), o que seria concordante com o agravamento da gravidade dos sintomas de EH e agravamento da função hepática deste doente, o que também é perceptível pelo agravamento progressivo do ECP ao longo dos anos, que, no entanto, aqui se deveu primariamente ao consumo mantido de álcool, apesar de múltiplas advertências.

## Manejo da encefalopatia hepática encoberta

O diagnóstico da EHEnc, que inclui EHM e EH grau I WHC, é desafiante, na medida em que não existe desorientação ou asterixis à observação (Patidar K. R., 2015). Doentes com EH grau I podem manifestar sintomas cognitivos persentidos por si ou pela família e acompanhantes, e o diagnóstico tenta encontrar anormalidades em testes feitos com papel e caneta, testes computadorizados ou testes neurofisiológicos (Patidar K. R., 2015).

Doentes com EHEnc apresentam testes psicométricos com resultados anormais, em particular nas áreas da atenção, funções executivas, coordenação visual-espacial e tempo de reação/ velocidade psicomotora (Córdoba, 2011). A pontuação psicométrica da encefalopatia hepática (PPEH) resulta da combinação dos resultados de 5 provas: Código, *trail making test* partes A e B, *serial dotting test* e o *line tracing* (Marta PINHO, 2011). O facto de apresentar uma especificidade de 97,5% e uma sensibilidade de 100%, e ser de fácil e rápida aplicação (cerca de 10 minutos), torna a PPEH como um meio de eleição no diagnóstico da EHM (Weissenborn, 2001). Resultados <-4 confirma o diagnóstico de EHM (Weissenborn, 2001), e resultados <-6 estão associados a pior prognóstico (Bajaj JS, 2008), no entanto o cálculo desta pontuação deve assentar em dados normativos para a população em questão. (Marta PINHO, 2011) apresentam uma proposta de normalidade da PPEH aplicada à população portuguesa.

Dos testes computadorizados a utilização do Teste de controlo inibitório (TCI) avalia a inibição, captação de atenção, vigilância e memória de trabalho (Bajaj JS, 2008). TCI é um teste fácil de executar, gratuito e válido, no entanto requer uma elevada capacidade funcional dos doentes (Patidar K. R., 2015). Outros testes computadorizados disponíveis são o *Cognitive drug research* (CDR) e a aplicação *EncephalApp Stroop* (Mardini H, 2008) (Bajaj JS T. L., 2013).

A eletroencefalografia (EEG) é um teste eletrofisiológico que pode ser utilizado para averiguar disfunções neuropsiquiátricas na cirrose (Amodio, 2006). Apresenta uma sensibilidade para o diagnóstico de EH que varia entre os 43% e os 100%

(Montagnese, 2004), e é dependente da subjetividade do observador, da dependência de técnico e neurologista, tornando o diagnóstico de EHM menos fidedigno e mais dispendioso. Outro teste neurofisiológico é o *clicker flicker frequency test* (CFFT) que mede a função cortical (Kircheis, 2002), correlacionando-se bem com testes psicométricos como o PPEH (Sharma P, 2010).

Os doentes com EHEnc são abordados em ambulatório, e a terapêutica recomendada é médica com a utilização de dissacáridos não absorvíveis (DNA), antibióticos e outros agentes (Patidar K. R., 2015). Os DNA, como a lactulose e o lactitol, demonstraram ser eficazes na melhoria de resultados em testes psicométricos ou neurofisiológicos, previnem a progressão para EHE e melhoram a qualidade de vida relacionada com a saúde no doente com EH (Luo M, 2011). Os antibióticos, dos quais destaca-se a rifaximina, é utilizado como terapia adicional à lactulose, tendo demonstrado melhorias na capacidade de condução e melhorias na cognição (Bajaj JS H. D., 2011). Agentes probióticos têm demonstrado reduzir significativamente o risco de nenhuma melhoria da EHM (Shukla S, 2011) e reduzir a endotoxemia em doentes com EHEnc (Lunia MK, 2014). Adicionalmente, o seu uso durante 3 meses de provou-se eficaz na prevenção do primeiro episódio de EHEvid e melhoria dos resultados em testes cognitivos (Pratap Mouli V, 2014).

## Manejo da encefalopatia hepática clinicamente evidente

O diagnóstico da EHEvid é dificultado pela subjetividade e individualização dos seus sintomas (Patidar K. R., 2015). Tradicionalmente, a gravidade das suas manifestações clínicas da EH são classificadas em diferentes graus pelos WHC, sendo que os graus 2-4 dizem respeito à EHEvid (Vilstrup, 2014). A EHEvid está associada a fatores precipitantes como: hemorragia gastrointestinal, lesão renal aguda, infeção, obstipação, desequilíbrio eletrolítico e lesão hepática (devido a consumo de álcool, trombose da veia porta e carcinoma hepatocelular) (Patidar K. R., 2015). A EHEvid faz diagnóstico diferencial com outras doenças neurológicas como acidente vascular cerebral (AVC), sintomas causados por intoxicação alcoólica ou outras formas de encefalopatia metabólica (Patidar K. R., 2015).

Clinicamente, o doente com EHEvid apresenta-se com um défice neurológico global, e nos graus 2 e 3 dos WHC tornam-se aparentes os sintomas motores, dos quais incluem-se hiperreflexia, hipertonia, asterixis, bradicinesia, rigidez muscular, tremor e ataxia (Patidar K. R., 2015). A nível das alterações comportamentais ou cognitivas, estes doentes que se inserem nos graus 2 e 3 dos WHC podem apresentar uma postura agressiva, agitada, podem estar desorientados no tempo e espaço, apresentar comportamentos bizarros, ter alterações de personalidade, e ter um discurso arrastado, letárgico ou apático (Patidar K. R., 2015). Doentes no grau 4 WHC estão comatosos e à observação podem apresentar reflexos osteotendinosos diminuídos ou ausentes, com a presença de sinais piramidais sem asterixis (Patidar K. R., 2015).

Os meios laboratoriais de diagnóstico são úteis para descobrir fatores precipitantes de EH ou outras causas alternativas para um estado mental alterado (Patidar K. R., 2015). Apesar da sua importância na fisiopatologia da EH, a amónia é mais frequentemente usada como diagnóstico de exclusão, na medida em que níveis normais de amónia perante um doente cirrótico com alteração do estado de consciência, devem questionar o diagnóstico de EHE (Vilstrup, 2014). Adicionalmente, TC e RM cranianas podem ser utilizadas para exclusão de patologia intracraniana (Grover VPB, 2006).

As normas da *AASLD* aconselham o tratamento ativo de episódios de EHEvid, bem como recomendam a profilaxia secundária após um episódio de EHEvid (Vilstrup, 2014). Estas normas aconselham que o tratamento da EHE deve ser abordado em 4 frentes: a iniciação de cuidados a doentes com alteração do estado de consciência; a procura e tratamento de causas alternativas para a alteração do estado de consciência; a identificação e correção de fatores precipitantes; e o início de tratamento empírico da EH (Vilstrup, 2014).

Adicionalmente a estas medidas, o tratamento da EHEvid envolve fármacos, como dissacáridos não absorvíveis (DNA) e antibióticos (Vilstrup, 2014). Dos DNA, lactulose e lactitol têm sido o pilar da terapêutica contra EHE, sendo recomendada inicialmente uma dose de 25mL de xarope de lactulose a cada 1-2h/dia até se atingirem 2 dejeções diárias, com subsequente titulação com o objetivo de se obterem 2-3 dejeções diárias (Vilstrup, 2014). A lactulose é considerada a primeira linha no

tratamento de episódios e na prevenção da recorrência após o episódio inicial (Vilstrup, 2014). As normas da *AASLD* recomendam também a rifaximina como o antibiótico de eleição contra a EHEvid, e a sua utilização como terapêutica adicional à lactulose, quer no tratamento episódico como na prevenção da recorrência de EH após o episódio inicial (Vilstrup, 2014).

Outras terapêuticas envolvem probióticos, aminoácidos de cadeia ramificada orais (AACR), L-ornitina L-aspartato (LOLA) intravenoso, e outros antibióticos como neomicina e metronidazol (Said, 2019).

É importante realçar que este tratamento é complementar a cuidados de permeabilidade das vias aéreas e de monitorização intensiva em doentes com sintomatologia mais severa e com maior detrimento das funções cognitivas (Vilstrup, 2014).

## Terapêutica médica

A EH no doente cirrótico apresenta uma complexa patogénese, o que implica a necessidade de um tratamento multiaxial, sendo que as estratégias utilizadas incidem sobre a diminuição da produção e acumulação de amónia, redução da inflamação e controlo da microbiota intestinal (Said, 2019).

Os DNA são laxantes osmóticos e pré-bióticos que reduzem a produção intestinal de amónia. Por um lado, o metabolismo da lactulose ao nível do cólon leva à acidificação intestinal, que por sua vez metaboliza a amónia em amoníaco não absorvível, simultaneamente apresentando um efeito positivo no crescimento de bactérias benéficas como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Tranah, 2015). Por outro lado, reduzem a absorção de glutamina, reduzindo assim um dos substratos do metabolismo que produz amónia (Gluud, 2016). Adicionalmente, os DNA aumentam o trânsito intestinal, aumentando a excreção de compostos azotados (Tranah, 2015). A meta-análise de 38 estudos clínicos randomizados realizado por (Gluud, 2016), mostra ainda que a lactulose, em comparação com placebo ou nenhuma intervenção, teve uma ação benéfica no tratamento da EH e na prevenção de novos episódios de EHEvid e EHM. A lactulose é aconselhada, pelas normas atuais, como primeira linha para o

tratamento de episódios de EHEvid, e como profilaxia secundária contra recorrência após um episódio. (Vilstrup, 2014). Um estudo clínico com 137 doentes que tomaram lactulose como profilaxia secundária prolongada revelou que 75% tiveram recorrência de EHEvid, dos quais 38% associado à não adesão à lactulose, maioritariamente devido a sintomas gastrointestinais como diarreia inesperada, dor abdominal e distensão abdominal (Sharma, 2012). O lactitol é outro DNA, administrado como pó cristalino, sendo geralmente mais tolerado, e tão eficaz quanto a lactulose no tratamento da EH (Gerber T, 2000).

A rifaximina é um antibiótico de largo espectro que atua especificamente contra bactérias anaeróbias que colonizam a microbiota intestinal (Patidar, 2013). Diversos estudos apontam para a eficácia da rifaximina contra o crescimento desequilibrado de bactérias do intestino delgado, que previne a ação de toxinas que contribuem para o desenvolvimento de complicações da cirrose (Kang, 2017). Está evidenciado que a rifaximina é ainda benéfica na redução da mortalidade associada à EH (Kimer, 2014). O custo elevado da rifaximina pode ser uma barreira contra a adesão a esta terapêutica, mas em comparação com outros antibióticos, como a neomicina e o metronidazol, o uso de rifaximina é preferível pelo seu melhor perfil de segurança contra efeitos adversos (EA) e pela sua especificidade intestinal, com um valor inferior a 1% de absorção intestinal (Patidar, 2013). A combinação de lactulose e rifaximina apresenta um maior impacto na alteração da composição da microbiota intestinal comparativamente a monoterapêutica com lactulose (Bajaj, 2012). Curiosamente, a utilização de rifaximina com lactulose está associada a um risco diminuído de peritonite bacteriana espontânea (PBE) em doentes com carcinoma hepatocelular (CHC) (Kang, 2017). Por outro lado, a administração desta terapêutica combinada aparenta estar associada a uma maior incidência de EA gastrointestinais, comparativamente a terapêutica com apenas rifaximina (Mullen, 2014).

Cerca de 75% dos doentes que sofrem episódios de EH apresentam-se no mínimo moderadamente malnutridos, com sarcopénia e com diminuição das reservas hepáticas (Vilstrup, 2014), o que pode estar associado a uma redução da excreção de amónia por parte do músculo-esquelético (Sheasgreen, 2014). As normas da AASLD recomendam um consumo diário de proteína de 1.2-1.5g/Kg/dia para os doentes

cirróticos, com a preferência para do consumo de proteína de origem animal comparativamente à proteína proveniente de dietas vegetarianas ou com base em laticínios (Vilstrup, 2014). A restrição proteica, de modo a diminuir a ingestão de produtos azotados, pode ser benéfica, se utilizada de forma transitória, em doentes EHEvid refratária à medicação (Nguyen, 2014).

## Imagiologia de intervenção e embolização de shunt portossistémico distal

Episódios recorrentes de EHEvid em doentes com função hepática preservada devem incitar a buscar de SPS (Vilstrup, 2014). Nestes doentes, certos SPS como o shunt esplenorrenal podem ser embolizados com sucesso de forma a reverter a EHEvid, mesmo havendo o risco aumentado de hipertensão portal e de subsequente hemorragia de VE (Laleman, 2013). Perante a localização anatómica descrita neste caso, a embolização distal do SPS esplenorrenal seria o procedimento mais adequado (2. Elwood & W David). O objetivo da embolização do SPS é restituir o fluxo vascular hepático e melhorar a função hepática, bem como melhorar a sobrevivência destes doentes (An et al., 2014).

Relativamente ao procedimento em si, a embolização do shunt esplenorrenal ou de outros SPS espontâneos pode ocorrer por via sistémica ou por via hepática, sendo a última preferível em shunts mais complexos ou quando a anatomia exata do shunt é incerta (Lynn et al., 2016). A utilização de *plugs*, de bobinas e de balões são as opções disponíveis para efetuar a embolização, sendo as duas últimas complementadas com substâncias esclerosantes (Philips et al., 2019). As bobinas (do inglês “*coils*”) são mais facilmente implantáveis e manipuláveis na travessia de anatomia tortuosa (Lynn et al., 2016). Por um lado, os *plugs* são preferíveis em shunts de maior calibre que necessitariam de múltiplas bobinas para se atingir a oclusão completa e permitem verificar o posicionamento e a estabilidade do procedimento a partir de um venograma durante o procedimento (Lynn et al., 2016). Por outro lado, não conseguem atravessar tortuosidades anatómicas (Lynn et al., 2016). A oclusão

com recurso a balão e a substâncias esclerosantes, como a espuma de tetradecil sulfato de sódio, é preferível em SPS extensos (Mukund et al., 2012).

O desenvolvimento espontâneo de um SPS pode precipitar a EH, quer pelo deficiente transporte de amónia até ao fígado onde é habitualmente metabolizada e excretada; quer por impedir a normal vascularização do fígado, que poderá causar a lesão dos hepatócitos a curto prazo e a diminuição da função celular global também por atrofia de órgão a longo prazo (Elwood et al., 2006).

Entre 46% a 70% dos doentes cirróticos com EH refratária à medicação apresentam shunts portossistémicos (SPS) extensos (de Campos Franzoni et al., 2014). Os SPS são considerados extensos ou largos quando apresentam um diâmetro >8 mm (Philips et al., 2019). Doentes com SPS extensos apresentam uma redução do fluxo portal e um aumento do fluxo venoso nos seus colaterais (Riggio et al., 2005). Consequentemente, esta alteração no rácio de fluxo venoso portal-colateral, que favorece o fluxo colateral do SPS, pode contribuir para uma maior incidência da EH e agravamento da função hepática (Kumamoto et al., 2010).

Foi reportado um caso de uma doente com cirrose hepática, que apresentava EH persistente, apesar de responsiva à terapêutica médica (Gopalakrishna, 2014). À semelhança do caso clínico reportado neste trabalho, esta doente apresentava um escore Child-Pugh A, e a TC abdominal demonstrou uma comunicação da veia hepática direita com a veia cava inferior (Gopalakrishna, 2014). Foi efetuada a embolização do shunt portossistémico intra-hepático por via percutânea com bobinas, com comprovação posterior do sucesso do procedimento a partir de um angiograma pós-operatório (Gopalakrishna, 2014). O seguimento de 6 meses demonstrou a reversibilidade total dos sintomas neurológicos após o procedimento, sem novos internamentos registados (Gopalakrishna, 2014). Este caso demonstra a eficácia que a embolização do shunt portossistémico tem como terapêutica contra os episódios de EH, mesmo com sintomas ligeiros e com preservação funcional do fígado.

A trombose oclusiva da veia porta é uma contraindicação à embolização de SPS, e isto leva a que muitos doentes com TVP sejam excluídos de estudos que tenham como objetivo avaliar os resultados deste procedimento de embolização (Laleman et al., 2013). No entanto, foi reportado o caso de uma doente de 57 anos de idade, que

tinha cirrose hepática de etiologia viral, trombose da veia porta e múltiplos episódios de EHEvid (graus 2-4), que eram refratários à terapêutica médica com antibióticos, lactulose, LOLA e AACR, não tendo sido identificados fatores desencadeantes (de Campos Franzoni et al., 2014). À semelhança do doente do caso clínico, esta doente tinha uma transformação cavernomatosa associada à trombose da veia porta (TVP) e diversos SPS, incluindo um shunt esplenorrenal extenso espontâneo (de Campos Franzoni et al., 2014). A doente foi submetida à embolização deste shunt esplenorrenal com balão e microbobinas (do inglês "*microcoils*"), e desde então não voltou a ser internada por EH tendo uma reversão da gravidade dos sintomas para EHM, apesar de se ter observado que manteve níveis séricos elevados de amónia, que eram indicativos da preservação do fluxo noutros SPS menos extensos (de Campos Franzoni et al., 2014).

A embolização do SPS foi associada, em estudos anteriores, à formação de ascite e ao aparecimento de novas varizes esofágicas, porém o estudo multicêntrico europeu (Laleman, 2013) demonstrou que não ocorria um aumento significativo no desenvolvimento ou agravamento de varizes esofágicas pré-existentes, gastropatia hipertensiva portal ou ascite. Este estudo demonstrou ainda um aumento da autonomia generalizada do doente, uma redução do número de internamentos e a redução da gravidade do pior episódio de EH em  $\frac{3}{4}$  dos doentes.

Noutro estudo retrospectivo que incluiu 20 doentes com cirrose hepática submetidos à embolização percutânea de SPS, ocorreu a remissão total dos sintomas de EH de 100% até ao 4º mês, com resultados mantidos em 92% dos doentes aos 12 meses (Lynn et al., 2016). Os autores defendem que a segurança e eficácia do procedimento e do período após a embolização, reportando apenas 2 casos de complicações que podem estar relacionadas com o procedimento, sob a forma de hemobilia autolimitada e dor no local do acesso (Lynn et al., 2016). De todos os doentes com antecedentes de VE, nenhum teve complicações clinicamente relevantes relacionadas com hipertensão portal (Lynn et al., 2016). Das complicações reportadas, 6 doentes desenvolveram ou agravaram a ascite ao longo de um período médio de 4 meses, e 1 doente desenvolveu pequenas varizes não hemorrágicas (Lynn et al., 2016).

Em doentes com EH recorrente refratária à terapêutica médica e sem fatores precipitantes, aqueles que foram submetidos à embolização de SPS apresentam uma maior taxa de sobrevivência e uma menor taxa de recorrência de EH ao longo de 2 anos, quando comparados a doentes que não foram submetidos à embolização de SPS (An et al., 2014). Esta comparação foi verdadeira para doentes com pontuação <15 na escala de MELD (do inglês *“Model for end-stage liver disease”*) e sem carcinoma hepatocelular (CHC) (An et al., 2014). No entanto, em doentes com pontuação >15 na escala MELD e/ou com CHC não foi observado benefício no recurso à embolização de SPS na medida em que todas as complicações graves observadas desenvolveram-se neste grupo de doentes (An et al., 2014).

O shunt portossistémico intra-hepático transjugular (TIPS) é eficaz no tratamento das complicações de hipertensão portal na cirrose (Rössle, 2013). Alguns dos doentes submetidos a TIPS apresentam um SPS espontâneo, e cerca de 1/3 destes doentes mantém o calibre do SPS após a colocação do TIPS (Borentain et al., 2016). O estudo realizado por (He et al., 2018) concluiu que a presença simultânea de SPS extensos e de TIPS está associada a um maior risco de EHEvid, risco este que pode ser diminuído com a embolização simultânea do SPS espontâneo durante a colocação inicial do TIPS, realçando a importância da embolização de SPS na redução do risco de EHEvid, podendo ser assim uma terapêutica adicional e realizada em simultâneo ao procedimento TIPS em doentes com SPS espontâneos.

## Conclusão

Este trabalho teve como objetivo reportar o caso de um doente com cirrose hepática alcoólica que desenvolveu um quadro de encefalopatia hepática recorrente muito provavelmente devido a shunts portossistémicos, em particular o shunt esplenorrenal, tendo o doente mantido preservada a função hepática entre episódios agudos de EH, pertencendo à classe A do escore de *Child-Pugh*. A classificação da EH permite aplicar um método diagnóstico mais adequado ao doente. A identificação de fatores precipitantes e utilização de dissacáridos não absorvíveis e antibióticos são o pináculo do tratamento da EH. A embolização do shunt portossistémico distal espontâneo pode ser um alvo da terapêutica da EH recorrente grave com necessidade de internamento hospitalar. É um procedimento seguro e com eficácia comprovada na reversibilidade da gravidade da EH e prevenção de novos internamentos motivados pela EH, podendo mesmo ser equacionada em certos doentes com trombose da veia porta. Infere-se assim que este procedimento, aliado à terapêutica médica e abstinência alcoólica, poderia ter efeitos benéficos a longo prazo na reversibilidade e prevenção dos sintomas cognitivos provocados pela EH, restituindo alguma autonomia e qualidade de vida ao doente.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Ahluwalia V, Betrapally NS, Hylemon PB, White MB, Gillevet PM, Unser AB, et al. Impaired gut-liver-brain axis in patients with cirrhosis. *Sci Rep* 2016;6:26800.
2. Amodio, P., Pellegrini, A., Ubiali, E., Mathy, I., Piccolo, F. del, Orsato, R., Gatta, A., & Guerit, J. M. (2006). 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. *Clinical Neurophysiology*, 117(10), 2243–2251.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.714>
3. An, J., Kim, K. W., Han, S., Lee, J., & Lim, Y. S. (2014). Improvement in survival associated with embolisation of spontaneous portosystemic shunt in patients with recurrent hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 39(12), 1418–1426. <https://doi.org/10.1111/apt.12771>.
4. Angeli, P., Bernardi, M., Villanueva, C., Francoz, C., Mookerjee, R. P., Trebicka, J., Krag, A., Laleman, W., & Gines, P. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 69(2), 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
5. Asrani, S. K., & Kamath, P. S. (2013). Natural history of cirrhosis. *Current Gastroenterology Reports*, 15(2). <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0308-y>
6. Bachmann C. (2002) Mechanisms of hyperammonemia. *Clin. Chem Lab Med* 40(7):653–662
7. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2008; 135:1591–1600.e1. [PubMed: 18723018]
8. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2011; 140:478–487.e1. [PubMed: 20849805]
9. Bajaj, J. S., Hylemon, P. B., Ridlon, J. M., Heuman, D. M., Daita, K., White, M. B., Monteith, P., Noble, N. A., Sikaroodi, M., & Gillevet, P. M. (2012). *Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation*. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00152.2012>.

10. Bajaj, J. S., & Khoruts, A. (2020). Microbiota changes and intestinal microbiota transplantation in liver diseases and cirrhosis. In *Journal of Hepatology* (Vol. 72, Issue 5, pp. 1003–1027). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.017>
11. Bajaj, J. S., & Riggio, O. (2010). Drug therapy: Rifaximin<sup>1</sup>. *Hepatology*, 52(4), 1484–1488. <https://doi.org/10.1002/hep.23866>
12. Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2013; 58:1122–1132. [PubMed: 23389962]
13. Bajaj, J. S., Wade, J. B., & Sanyal, A. J. (2009). Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. In *Hepatology* (Vol. 50, Issue 6, pp. 2014–2021). <https://doi.org/10.1002/hep.23216>
14. Ballard HS. The hematological complications of alcoholism. *Alcohol Health Res World*. 1997;21(1):42-52. PMID: 15706762; PMCID: PMC6826798.
15. Borentain, P., Soussan, J., Resseguier, N., Botta-Fridlund, D., Dufour, J. C., Gérolami, R., & Vidal, V. (2016). The presence of spontaneous portosystemic shunts increases the risk of complications after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 97(6), 643–650. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2016.02.004>
16. Clay, A. S., & Hainline, B. E. (2007). Hyperammonemia in the ICU. *Chest*, 132(4), 1368–1378. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2940>
17. Córdoba, J. (2011). New assessment of hepatic encephalopathy. In *Journal of Hepatology* (Vol. 54, Issue 5, pp. 1030–1040). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.015>
18. de Campos Franzoni, L., de Carvalho, F. C., de Almeida Garzon, R. G., da Silva Yamashiro, F., Augusti, L., Santos, L. A. A., de Souza Dorna, M., Baima, J. P., Lima, T. B., Caramori, C. A., Silva, G. F., & Romeiro, F. G. (2014). Embolization of splenorenal shunt associated to portal vein thrombosis and hepatic encephalopathy. *World Journal of Gastroenterology*, 20(42), 15910–15915. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15910>
19. Dhiman, R. K., Duseja, A., Chawla, Y. K., Sharma, A., & Agarwal, R. (2007). Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in

- patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 45(3), 549–559. <https://doi.org/10.1002/hep.21533>
20. Elsaid, M. I., & Rustgi, V. K. (2020). Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. In *Clinics in Liver Disease* (Vol. 24, Issue 2, pp. 157–174). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.01.001>
  21. Elwood, D. R., Pomposelli, J. J., Pomfret, E. A., Lewis, W. David, & Jenkins, R. L. (2006). *Distal Splenorenal Shunt Preferred Treatment for Recurrent Variceal Hemorrhage in the Patient with Well-Compensated Cirrhosis*. <http://archsurg.jamanetwork.com/>
  22. Europeia Para O Estudo Do Fígado, A. (2016). Recomendações de Orientação Clínica EASL: Doenças vasculares hepáticas\*. In *Orientação Clínica Journal of Hepatology* (Vol. 64).
  23. Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., Tarter, R., Weissenborn, K., & Blei, A. T. (2002). Hepatic encephalopathy - Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 35(3), 716–721. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31250>
  24. Filler, G., Yasin, A., & Medeiros, M. (2014). Methods of assessing renal function. In *Pediatric Nephrology* (Vol. 29, Issue 2, pp. 183–192). <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2426-7>
  25. Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs*. 2000; 60:1353–1370.
  26. Girard DE, Kumar KL, McAfee JH. Hematologic effects of acute and chronic alcohol abuse. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1987 Jun;1(2):321-34. PMID: 3308825.
  27. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016 Sep;64(3):908-22. doi: 10.1002/hep.28598. Epub 2016 May 20. PMID: 27081787.
  28. Gopalakrishna, R., Hurkadli, P. S., Puthukudy, N. K., & Nair, H. R. (2014). Embolization of portosystemic shunt for treatment of recurrent hepatic encephalopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 4(1), 60–62. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.12.001>

29. Grover VPB, Dresner MA, Forton DM, Counsell S, Larkman DJ, Patel N, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Current and future applications of magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2006; 12(19): 2969-2978.
30. He, C., Lv, Y., Wang, Z., Guo, W., Tie, J., Li, K., Niu, J., Zuo, L., Yu, T., Yuan, X., Chen, H., Wang, Q., Liu, H., Bai, W., Wang, E., Xia, D., Luo, B., Li, X., Yuan, J., ... Han, G. (2018). Association between non-variceal spontaneous portosystemic shunt and outcomes after TIPS in cirrhosis. *Digestive and Liver Disease, 50*(12), 1315–1323. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.05.022>
31. Hudson, M., & Schuchmann, M. (2019). Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: A review of the evidence. In *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 31, Issue 4, pp. 434–450). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001311>
32. Iwasa, M., & Takei, Y. (2015). *Pathophysiology and management of hepatic encephalopathy 2014 update: ammonia toxicity and hyponatremia*. <https://doi.org/10.1002/hepr.12495>
33. Jepsen P, Watson H, Andersen PK, Vilstrup H. Diabetes as a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhosis patients. *J Hepatol.* 2015 Nov;63(5):1133-8. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.007. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26206073.
34. Jüngst, C., Berg, T., Cheng, J., Green, R. M., Jia, J., Mason, A. L., & Lammert, F. (2013). Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. In *European Journal of Clinical Investigation* (Vol. 43, Issue 10, pp. 1069–1083). <https://doi.org/10.1111/eci.12128>
35. Kang, S. H., Lee, Y. B., Lee, J. H., Nam, J. Y., Chang, Y., Cho, H., Yoo, J. J., Cho, Y. Y., Cho, E. J., Yu, S. J., Kim, M. Y., Kim, Y. J., Baik, S. K., & Yoon, J. H. (2017). Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 46*(9), 845–855. <https://doi.org/10.1111/apt.14275>
36. Kimer, N., Krag, A., Møller, S., Bendtsen, F., & Gluud, L. L. (2014). Systematic review with meta-analysis: The effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. In

*Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 40, Issue 2, pp. 123–132).

Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/apt.12803>.

37. Kircheis, G., Wettstein, M., Timmermann, L., Schnitzler, A., & Häussinger, D. (2002). Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 35(2), 357–366.  
<https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30957>
38. Kril JJ, Butterworth RF. Diencephalic and cerebellar pathology in alcoholic and nonalcoholic patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 1997 Oct;26(4):837-41. doi: 10.1002/hep.510260405. PMID: 9328301.
39. Kumamoto, M., Toyonaga, A., Inoue, H., Miyakoda, K., Morita, Y., Emori, K., Sakamoto, Y., Oho, K., & Sata, M. (2010). Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices: Hepatic deterioration links to portosystemic shunt syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 25(6), 1129–1135. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06262.x>
40. Kwo, P. Y. M. F. F. C. S. M. M. F. F. L. J. K. M. F. F. (2017). ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *American Journal of Gastroenterology*, 112(1), 18–35.
41. Laleman, W., Simon-Talero, M., Maleux, G., Perez, M., Ameloot, K., Soriano, G., Villalba, J., Garcia-Pagan, J. C., Barrufet, M., Jalan, R., Brookes, J., Thalassinos, E., Burroughs, A. K., Cordoba, J., & Nevens, F. (2013). Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: A multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology*, 57(6), 2448–2457.  
<https://doi.org/10.1002/hep.26314>
42. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, Bosch L, Bruneau A, Ferrere G, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2016;65:830–839
43. Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE, Gelbard AS, Laughlin JS, Duffy TE, Plum F (1979) The dynamics of ammonia metabolism in man: effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest* 63:449–460.
44. Long, B., & Koyfman, A. (2018). The Emergency Department Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection. In *Emergency Medicine Clinics of North*

*America* (Vol. 36, Issue 4, pp. 685–710). W.B. Saunders.

<https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.06.003>

45. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, et al. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12 1003-8. el.
46. Luo M, Li L, Lu CZ, et al. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23:1250–1257. [PubMed: 21971378]
47. Lynn, A. M., Singh, S., Congly, S. E., Khemani, D., Johnson, D. H., Wiesner, R. H., Kamath, P. S., Andrews, J. C., & Leise, M. D. (2016). Embolization of portosystemic shunts for treatment of medically refractory hepatic encephalopathy. *Liver Transplantation*, 22(6), 723–731. <https://doi.org/10.1002/lt.24440>
48. Mardini H, Saxby BK, Record CO. Computerized psychometric testing in minimal encephalopathy and modulation by nitrogen challenge and liver transplant. *Gastroenterology*. 2008; 135:1582–1590. [PubMed: 18647604]
49. Marta PINHO et al, Encefalopatia hepática na população portuguesa, *Acta Med Port*. 2011; 24(S2): 319-326.
50. Montagnese, S., Amodio, P., & Morgan, M. Y. (2004). Methods for Diagnosing Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis: A Multidimensional Approach. In *Metabolic Brain Disease* (Vol. 19).
51. Mukund, A., Rajesh, S., Arora, A., Patidar, Y., Jain, D., & Sarin, S. K. (2012). Efficacy of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of large spontaneous lienorenal shunt in patients with severe recurrent hepatic encephalopathy with foam sclerotherapy: Initial experience. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 23(9), 1200–1206. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.05.046>
52. Mullen, K. D., Sanyal, A. J., Bass, N. M., Poordad, F. F., Sheikh, M. Y., Frederick, R. T., Bortey, E., & Forbes, W. P. (2014). Rifaximin Is Safe and Well Tolerated for Long-term Maintenance of Remission from Overt Hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(8). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.021>
53. Nava GM, Stappenbeck TS. Diversity of the autochthonous colonic microbiota. *Gut Microbes* 2011;2

54. Neff, G. W., Kemmer, N., Duncan, C., & Alsina, A. (2013). Update on the management of cirrhosis - Focus on cost-effective preventative strategies. In *ClinicoEconomics and Outcomes Research* (Vol. 5, Issue 1, pp. 143–152). <https://doi.org/10.2147/CEOR.S30675>
55. Nguyen, D. L., & Morgan, T. (2014). Protein restriction in hepatic encephalopathy is appropriate for selected patients: a point of view. *Hepatology International*, 8(2), 447–451. <https://doi.org/10.1007/s12072-013-9497-1>
56. Patidar, K. R., & Bajaj, J. S. (2013). Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 28(2), 307–312. <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9383-5>
57. Patidar, K. R., & Bajaj, J. S. (2015). Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. In *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 13, Issue 12, pp. 2048–2061). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.039>
58. Philips, C. A., Rajesh, S., Augustine, P., Padsalgi, G., & Ahamed, R. (2019). Portosystemic shunts and refractory hepatic encephalopathy: patient selection and current options. *Hepatic Medicine: Evidence and Research, Volume 11*, 23–34. <https://doi.org/10.2147/hmer.s169024>
59. Pratap Mouli V, Benjamin J, Bhushan Singh M, et al. Effect of probiotic VSL#3 in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: A non-inferiority randomized controlled trial. *Hepatol Res*. 2014.
60. Rai, R., Saraswat, V. A., & Dhiman, R. K. (2015). Gut Microbiota: Its Role in Hepatic Encephalopathy. In *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* (Vol. 5, Issue S1, pp. S29–S36). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.12.003>
61. Riggio, O., Efrati, C., Catalano, C., Pediconi, F., Mecarelli, O., Accornero, N., Nicolao, F., Angeloni, S., Masini, A., Ridola, L., Attili, A. F., & Merli, M. (2005). High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: A case-control study. *Hepatology*, 42(5), 1158–1165. <https://doi.org/10.1002/hep.20905>
62. Romero-Gómez, M., Jover, M., Galán, J. J., & Ruiz, A. (2009). Gut ammonia production and its modulation. In *Metabolic Brain Disease* (Vol. 24, Issue 1, pp. 147–157). <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9124-3>

63. Rose, C. F., Amodio, P., Bajaj, J. S., Dhiman, R. K., Montagnese, S., Taylor-Robinson, S. D., Vilstrup, H., & Jalan, R. (2020). Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. In *Journal of Hepatology* (Vol. 73, Issue 6, pp. 1526–1547). Elsevier B.V.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.013>
64. Rössle, M. (2013). TIPS: 25 years later. In *Journal of Hepatology* (Vol. 59, Issue 5, pp. 1081–1093). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.06.014>
65. Rudler, M., Weiss, N., Bouzbib, C., & Thabut, D. (2021). Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. In *Clinics in Liver Disease* (Vol. 25, Issue 2, pp. 393–417). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.01.008>
66. Sarma MK, Huda A, Nagarajan R, Hinkin CH, Wilson N, Gupta RK, et al. Multi-dimensional MR spectroscopy: towards a better understanding of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2011;26:173–184
67. Said, V. J., & Garcia-Trujillo, E. (2019). Beyond Lactulose: Treatment Options for Hepatic Encephalopathy. In *Gastroenterology Nursing* (Vol. 42, Issue 3, pp. 277–285). Lippincott Williams and Wilkins.  
<https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000376>
68. Sharma, P., Sharma, B. C., Agrawal, A., & Sarin, S. K. (2012). Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: An open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 27(8), 1329–1335.  
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07186.x>
69. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010 Feb;9(1):27-32. PMID: 20133225.
70. Sheasgreen, C., Lu, L., & Patel, A. (2014). Pathophysiology, diagnosis, and management of hepatic encephalopathy. In *Inflammopharmacology* (Vol. 22, Issue 6, pp. 319–326). Birkhauser Verlag AG. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0217-9>
71. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, et al. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic

- encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33:662–671. [PubMed: 21251030]
72. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019 Dec 15;100(12):759-770. PMID: 31845776.
  73. Stahl, J., & Facp, V. (1963). *INTERNAL MEDICINE Studies of the Blood Ammonia in Liver Disease Its Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Significance.* <https://annals.org>
  74. Tranah, T. H., Paolino, A., & Shawcross, D. L. (2015). Pathophysiological mechanisms of hepatic encephalopathy. In *Clinical Liver Disease* (Vol. 5, Issue 3, pp. 59–63). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/cld.445>
  75. Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J., Cordoba, J., Ferenci, P., Mullen, K. D., Weissenborn, K., & Wong, P. (2014). 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*, 60(2), 715–735. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>
  76. Wang, J. Y., Bajaj, J. S., Wang, J. bin, Shang, J., Zhou, X. M., Guo, X. L., Zhu, X., Meng, L. N., Jiang, H. X., Mi, Y. Q., Xu, J. M., Yang, J. H., Wang, B. S., & Zhang, N. P. (2019). Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter, randomized controlled trial. *Journal of Digestive Diseases*, 20(10), 547–556. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12816>
  77. Weiss, N., Jalan, R., & Thabut, D. (2018). Understanding hepatic encephalopathy. *Intensive Care Medicine*, 44(2), 231–234. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4845-6>
  78. Weissenborn, K. (2019). Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. In *Drugs* (Vol. 79). <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z>
  79. Weissenborn, K., Ennen, J. C., Schomerus, H., Èckert, N. R., & Hecker, H. (n.d.). *Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy.* [www.elsevier.com/locate/jhep](http://www.elsevier.com/locate/jhep)
  80. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015

Mar;148(3):547-55. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25461851.

81. Zhao, S., Wang, M., Yang, Z., Tan, K., Zheng, D., Du, X., & Liu, L. (2020). Comparison between Child-Pugh score and Albumin-Bilirubin grade in the prognosis of patients with HCC after liver resection using time-dependent ROC. *Annals of Translational Medicine*, 8(8), 539–539. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.85>.