



Encefalopatia hepática no departamento de emergência

Hepatic encephalopathy in the emergency department

Encefalopatía hepática en el servicio de urgências

Murilo Poncioni de Macedo¹, Murilo Seixas Calixto¹, Cassandra Mendes Assunção e Silva¹, Beatriz Caroline Pazzini de Almeida¹, Giovana de Siqueira Macedo Rodrigues¹, Gerson Luiz de Macedo¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a encefalopatia hepática (EH) no departamento de emergência. **Revisão bibliográfica:** A EH é definida como a perda sintomática da função cerebral normal causada por insuficiência hepática e/ou desvio portossistêmico, manifestando-se como um amplo espectro de anormalidades neurológicas ou psiquiátricas, variando de alterações subclínicas ao coma. A EH pode ser provocada por baixos níveis de oxigênio no organismo, uso de medicamentos como benzodiazepínicos, antidepressivos e antipsicóticos, bem como diminuição dos movimentos intestinais, sangramento gastrointestinal, consumo excessivo de álcool, septicemia e irregularidades renais. O sangramento gastrointestinal é o fator desencadeante mais frequente associado à EH, provavelmente porque essa condição é mais comum em pacientes com cirrose do que na população em geral. **Considerações finais:** A EH é uma das principais e mais graves complicações da cirrose hepática no departamento de emergência. Nesse contexto, é fundamental o pronto reconhecimento desta condição. Seu tratamento é feito através, primeiramente, de cuidados de suporte e estabilização; da identificação dos fatores precipitantes; do adequado suporte nutricional com uma ingestão proteica de 1,2 a 1,5 g/kg/dia, além de medicamentos como a lactulose, lactilol e rifaximina.

Palavras-chave: Encefalopatia Hepática, Cirrose, Emergência.

ABSTRACT

Objective: To analyze hepatic encephalopathy (HE) in the emergency department. **Bibliographic review:** HE is defined as the symptomatic loss of normal brain function caused by liver failure and/or portosystemic shunt, manifesting as a wide spectrum of neurological or psychiatric abnormalities, ranging from subclinical changes to coma. HE can be caused by low levels of oxygen in the body, use of medications such as benzodiazepines, antidepressants, and antipsychotics, as well as decreased bowel movements, gastrointestinal bleeding, excessive alcohol consumption, sepsis, and kidney irregularities. Gastrointestinal bleeding is the most frequent trigger associated with HE, probably because this condition is more common in patients with cirrhosis than in the general population. **Final considerations:** HE is one of the main and most serious complications of liver cirrhosis in the emergency department. In this context, prompt recognition of this condition is essential. Its treatment is primarily through supportive care and stabilization; the

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

identification of precipitating factors; adequate nutritional support with a protein intake of 1.2 to 1.5 g/kg/day, in addition to medications such as lactulose, lactilol and rifaximin.

Keywords: Hepatic Encephalopathy, Cirrhosis, Emergency.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la encefalopatía hepática (EH) en el servicio de urgencias. **Revisión bibliográfica:** La EH se define como la pérdida sintomática de la función cerebral normal causada por insuficiencia hepática y/o derivación portosistémica, manifestándose como un amplio espectro de anomalías neurológicas o psiquiátricas, que van desde cambios subclínicos hasta el coma. La EH puede ser causada por niveles bajos de oxígeno en el cuerpo, uso de medicamentos como benzodiazepinas, antidepresivos y antipsicóticos, así como disminución de las deposiciones, sangrado gastrointestinal, consumo excesivo de alcohol, sepsis e irregularidades renales. El sangrado gastrointestinal es el desencadenante más frecuente asociado a la EH, probablemente porque esta condición es más común en pacientes con cirrosis que en la población general. **Consideraciones finales:** La EH es una de las principales y más graves complicaciones de la cirrosis hepática en el servicio de urgencias. En este contexto, el pronto reconocimiento de esta condición es fundamental. Su tratamiento es principalmente a través de atención de apoyo y estabilización; la identificación de factores precipitantes; soporte nutricional adecuado con un aporte proteico de 1,2 a 1,5 g/kg/día, además de medicamentos como lactulosa, lactilol y rifaximina.

Palabras clave: Encefalopatía Hepática, Cirrosis, Emergencia.

INTRODUÇÃO

A doença hepática crônica, especificamente a cirrose, é o estágio mais avançado da cicatrização e fibrose hepática e estima-se que afete 0,3% dos adultos nos Estados Unidos (EUA). Em 2017, a doença hepática crônica e a cirrose foram a 11ª causa mais comum de mortalidade nos EUA. O desenvolvimento de complicações relacionadas à cirrose (por exemplo, ascite, sangramento gastrointestinal, encefalopatia hepática) marca a transição do estado estável e compensado da doença hepática para o estado descompensado. A sobrevida média é menor em pacientes com cirrose descompensada versus compensada (1,6 anos versus 8,9 anos, respectivamente) (RAHIMI RS, et al., 2021; RIDOLA L e RIGGIO O, 2021).

A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação potencialmente grave que ocorre em pacientes com estados agudos e crônicos, que pode ocorrer em 60 a 80% dos pacientes cirróticos e é clinicamente caracterizada por um conjunto complexo de sintomas neurológicos e psiquiátricos inespecíficos. Como muitas vezes começa de forma insidiosa, a maioria dos pacientes não procura tratamento até o estágio avançado da doença, quando estão em estado crítico com alterações complexas e, se o atendimento de emergência não for oportuno ou inadequado, pode afetar a qualidade de vida dos pacientes nas fases posteriores, e em casos graves, pode ser fatal. Estima-se que anualmente, apenas nos Estados Unidos, 23.000 pacientes são internados por EH, com tempo médio de internação de 8,5 dias, gastando US\$ 63.108 por caso (WEI F, et al., 2022; HOILAT GJ, et al., 2022; CORONEL-CASTILLO CE, et al., 2020; HOILAT GJ, et al., 2021).

De acordo com dados de estudos recentes, a amônia continua a desempenhar um papel significativo na fisiopatologia da EH. Na maioria dos casos, a amônia é transformada no fígado em uréia e eliminada pela urina. O cérebro é severamente prejudicado pela amônia. Apesar do fato de que a amônia é considerada um fator importante no desenvolvimento da EH, alguns indivíduos com altos níveis de amônia podem não apresentar sintomas, indicando que fatores adicionais podem estar envolvidos. O funcionamento inadequado das células do sistema nervoso central conhecidas como astrócitos, que auxiliam na manutenção da barreira hematoencefálica (BHE), causa disfunção da BHE, levando à entrada de substâncias nocivas no parênquima cerebral causando danos permanentes a ele (SHARMA K, et al., 2022; YU H, et al., 2019).

A EH pode ser provocada por baixos níveis de oxigênio no organismo, uso de medicamentos específicos, especialmente aqueles que afetam o sistema nervoso central, como benzodiazepínicos e outros auxiliares para dormir, antidepressivos e antipsicóticos, bem como dessecação, diminuição dos movimentos intestinais, sangramento gastrointestinal, consumo excessivo de álcool, septicemia e irregularidades renais. A EH pode ser desencadeada por cirurgia em raras situações. O sangramento gastrointestinal é o fator desencadeante mais frequente associado à EH, provavelmente porque essa condição é mais comum em pacientes com cirrose do que na população em geral (SHARMA K, et al., 2022; HOILAT GJ, et al., 2021).

É uma doença debilitante que afeta a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores e contribui para a utilização significativa de recursos de saúde, tornando-se um fardo econômico para as unidades de saúde (HOILAT GJ, et al., 2022). Nesse contexto, torna-se fundamental o conhecimento acerca da EH a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento eficaz. O objetivo do estudo foi analisar a encefalopatia hepática no departamento de emergência.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição, epidemiologia e classificação

A cirrose é comum e mórbida. Sua prevalência excede >1 milhão de pessoas somente nos Estados Unidos, aumentando em 50% nos últimos 20 anos. As hospitalizações por cirrose aumentaram em 90% e sua taxa agora excede a de insuficiência cardíaca. A mortalidade por cirrose aumentou 65% desde 2008. A complicação mais comum da doença hepática avançada é a encefalopatia hepática. Estima-se que a encefalopatia hepática afete entre 30% e 40% dos pacientes com cirrose. Nos casos de cirrose recém-diagnosticados, verificou-se que 34% apresentavam sinais de descompensação no momento do diagnóstico, sendo a EH responsável por 51,2% dessas formas de descompensação (WEISSENBORN K, 2019; BELLAFANTE D, et al., 2023; SHAW J, et al., 2022).

A encefalopatia hepática evidente é definida como a perda sintomática da função cerebral normal causada por insuficiência hepática e/ou desvio portossistêmico, manifestando-se como um amplo espectro de anormalidades neurológicas ou psiquiátricas, variando de alterações subclínicas ao coma. A HE é uma complicação neuropsiquiátrica que se desenvolve na maioria dos pacientes com cirrose hepática e que piora significativamente o prognóstico e aumenta a mortalidade dos pacientes. A encefalopatia hepática impõe uma carga multidimensional aos pacientes que sofrem de baixa qualidade de vida relacionada à saúde, mesmo quando comparados a pacientes com doença hepática crônica, taxas mais baixas de emprego, situação financeira ruim e pior qualidade do sono (RAHIMI RS, et al., 2021; HAUSSINGER D, et al., 2021; HADJIHAMI A, et al., 2018; SHAW J, et al., 2022).

De acordo com as diretrizes, a EH deve ser classificada de acordo com todos os 4 dos seguintes fatores: doença hepática subjacente, gravidade clínica, curso do tempo e presença ou ausência de fatores precipitantes. No primeiro eixo, são considerados 3 tipos de EH (A, B e C). O tipo A descreve a EH associada à insuficiência hepática aguda, tipo B com presença de shunts portossistêmicos na ausência de evidência de doença hepatocelular e tipo C com cirrose hepática. Para tipo B e tipo C, a gravidade clínica é determinada de acordo com a classificação de West Haven. Em pacientes com alteração do estado de consciência, a escala de coma de Glasgow é útil como ferramenta descritiva e está menos sujeita à variabilidade interobservador do que a avaliação do estado mental. De acordo com a existência de fatores precipitantes, a HE é subdividida em não precipitada e precipitada. Fatores precipitados incluem infecções, sangramento gastrointestinal, overdose de diuréticos ou outros medicamentos (como benzodiazepínicos ou opioides), distúrbios eletrolíticos e constipação (VELARDE-RUIZ JAV, et al., 2022; CORONEL-CASTILLO CE, et al., 2020; HOILAT GJ, et al., 2021).

O desenvolvimento de encefalopatia hepática marca uma transição significativa na história natural da cirrose. Após o diagnóstico de EH, a sobrevivência média para pessoas com cirrose é reduzida substancialmente para 2 anos, se o paciente tiver mais de 65 anos. Existem aproximadamente 7 a 11

milhões de casos de EH prevalentes nos Estados Unidos, com aproximadamente 150.000 pacientes recém-diagnosticados a cada ano (LOUISSAINT J, et al., 2022; YU H, et al., 2019). Não é fácil estabelecer a incidência de EH em pacientes com doença hepática devido ao uso de diferentes ferramentas clínicas para diagnosticar a EH e ao fato de que existem muitos estudos nos quais a EH encoberta e manifesta não são bem distinguidas. A prevalência de EH oculta varia entre 20% e 80% entre pacientes cirróticos. A prevalência de EH manifesta no momento do primeiro diagnóstico de cirrose é entre 10% e 20%. Na cirrose descompensada, a prevalência de EH manifesta varia entre 16% e 21%. A incidência geral de EH manifesta após Shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS) varia entre 25% e 45%, mas se considerarmos apenas o aparecimento ou agravamento da EH, uma porcentagem menor de EH foi encontrada. A EH é a complicação da doença hepática avançada que mais frequentemente leva à hospitalização (BELLAFANTE D, et al., 2023; LOUISSAINT J, et al., 2022).

Patogênese

A patogênese da EH ainda não é totalmente compreendida. Níveis elevados de amônia no fluxo sanguíneo desempenham um papel central no desenvolvimento de EH. A amônia é predominantemente produzida no intestino como produto da digestão de proteínas, desaminação de aminoácidos e atividade de urease bacteriana. Além disso, a amônia é produzida e utilizada em outros órgãos, como músculos, rins e cérebro, em várias reações bioquímicas (ou seja, a amidação do glutamato nos músculos consome amônia). Na insuficiência hepática, a principal via de metabolismo da amônia fica comprometida, levando à hiperamonemia. Além disso, em pacientes com grandes shunts portossistêmicos, esse mecanismo é alterado porque o fluxo sanguíneo do intestino, sobrecarregado com amônia, salta o fígado, transportando níveis mais elevados de amônia para a circulação sistêmica (BELLAFANTE D, et al., 2023; CORONEL-CASTILLO CE, et al., 2020).

No cérebro, a amônia atravessa a barreira hematoencefálica e é metabolizada nos astrócitos pela glutamina sintetase, que converte amônia e glutamato em glutamina. O acúmulo de glutamina nos astrócitos cria um gradiente osmótico, resultando em inchaço dos astrócitos e geração de espécies reativas de oxigênio, contribuindo assim para a disfunção cerebral. A amônia também se liga aos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) nos astrócitos, levando à ativação de neuroesteróides, que contribuem ainda mais para a ocorrência de EH. Além disso, a disbiose e o aumento da permeabilidade intestinal observados em pacientes cirróticos causam um aumento na produção de múltiplas citocinas inflamatórias, o que (HOILAT GJ, et al., 2022).

Além disso, são propostos outros mecanismos patogênicos, como inflamação sistêmica e alterações da barreira intestinal. No cenário de disfunção da barreira intestinal e inflamação sistêmica, a flora intestinal e seus subprodutos, como amônia, indóis, oxindóis e endotoxinas, desempenham papéis importantes na patogênese da EH. Foi demonstrado que a microbiota intestinal difere entre pacientes cirróticos e controles saudáveis. A microbiota fecal de pacientes com cirrose é caracterizada por uma maior prevalência de Alcaligenaceae, Porphyromonadaceae e Enterobacteriaceae, espécies fortemente associadas à cognição e à inflamação na EH (BELLAFANTE D, et al., 2023).

Quadro clínico e diagnóstico

A apresentação clínica da EH pode ser altamente variável, constituindo uma miríade de sinais e sintomas que vão desde defeitos na cognição, personalidade e intelecto até estado de consciência alterado e função neuromuscular prejudicada. Uma variedade de sinais, incluindo achados extrapiramidais, anormalidades do sistema motor e sinais cerebelares podem ser observados. O sintoma motor mais comumente citado da EH é o tremor oscilante (asterixe), embora os achados de outros exames físicos, como bradicinesia, rigidez, tremor e disartria, também possam estar presentes. As manifestações heterogêneas da EH variam não apenas entre os pacientes, mas também longitudinalmente para um paciente individual. Os sintomas de EH em pacientes com cirrose hepática são múltiplos e compreendem funções motoras, sensoriais e cognitivas prejudicadas de gravidade variável. Embora esses sintomas sejam geralmente reversíveis, os distúrbios cognitivos podem não ser totalmente revertidos após a resolução da EH (HAUSSINGER D, et al., 2021; HADJIHAMBI A, et al., 2018; CORONEL-CASTILLO CE, et al., 2020;

SHAW J, et al., 2022). A síndrome é caracterizada por um espectro de anormalidades neuropsiquiátricas resultantes do acúmulo de substâncias neurotóxicas na corrente sanguínea (e, finalmente, no cérebro). Os sintomas geralmente incluem confusão, alterações de personalidade, desorientação e nível de consciência deprimido. O estágio inicial é frequentemente caracterizado por um padrão invertido de sono-vigília, no qual os pacientes dormem durante o dia e ficam acordados durante a noite. Ao longo dos estágios intermediários, os pacientes tendem a apresentar piora nos níveis de confusão, letargia e mudanças de personalidade. Nos estágios avançados, a encefalopatia hepática pode levar ao coma (por exemplo, coma hepático ou coma hepático) e, por fim, à morte (VIDAL-CEVALLOS P, et al., 2022; HOILAT GJ, et al., 2021).

O diagnóstico de EH baseia-se nas características clínicas (asterixis, desorientação temporal e espacial, sonolência, alterações de personalidade, estupor e, finalmente, coma) e na exclusão de outras alterações neurológicas que possam mimetizar a EH, como demência, meningoencefalite, hipercapnia, alterações eletrolíticas, psicose, intoxicação por drogas ou álcool, doença de Wilson e massas cerebrais (BELLAFANTE D, et al., 2023).

Manejo da EH

O manejo inicial da EH concentra-se em cuidados de suporte e estabilização, o que inclui o fornecimento de suporte nutricional adequado para manter uma ingestão energética de 35 a 40 kcal/kg/dia, com uma ingestão proteica de 1,2 a 1,5 g/kg/dia, correção das causas precipitantes que incluem desidratação e anormalidades eletrolíticas, como hipocalemia e alcalose metabólica. A partir daí, o foco deve ser na identificação e tratamento dos fatores precipitantes. Existem muitos agentes terapêuticos disponíveis para o manejo da EH, a maioria deles direcionados para a redução da carga de nitrogênio intestinal e, portanto, dos níveis séricos de amônia (HOILAT GJ, et al., 2022; CORONEL-CASTILLO CE, et al., 2020).

As melhores práticas atuais para o manejo da EH incluem suporte nutricional, bem como agentes terapêuticos que atenuam os efeitos de fatores na via causal do processo da doença. Perda muscular grave (chamada sarcopenia) é comum na cirrose. Isso pode piorar a EH porque músculos saudáveis podem ajudar a quebrar a amônia. É importante obter calorias e proteínas suficientes para construir músculos, o que diminui o risco de EH. Dado que o músculo é crítico para o metabolismo da amônia sistêmica, todos os pacientes com EH são recomendados a consumir 1 g de proteína dietética por quilo de peso corporal real. Como os pacientes com cirrose geralmente apresentam gliconeogênese hepática inadequada, o jejum deve ser evitado e todos os pacientes devem consumir lanches noturnos ou de manhã cedo com alto teor calórico/alto teor de proteínas (TAPPER EB, et al., 2022; GREEN EW e MITRA A, 2022; RIDOLA L e RIGGIO O, 2021; HOILAT GJ, et al., 2021).

A identificação e o manejo dos fatores precipitantes é um dos pilares do tratamento da EH manifesta. Quase 90% dos pacientes podem ser tratados simplesmente com a correção de um fator precipitante. De acordo com o consenso da International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN), o manejo de um episódio agudo de EH manifesta envolve a identificação e o tratamento dos fatores precipitantes: infecções (antibióticos sistêmicos), sangramento gastrointestinal (controle do sangramento), overdose de diuréticos (expansão de volume), constipação (laxantes), álcool (tiamina) e alterações eletrolíticas. Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são a primeira escolha de tratamento para esofagite e úlcera péptica, bem como para a prevenção de úlceras associadas a anti-inflamatórios não esteróides, síndrome de Zollinger-Ellison e dispepsia funcional. Em relação às preocupações com os efeitos adversos hepáticos, uma meta-análise anterior mostrou que os IBPs aumentam o risco de encefalopatia hepática em pacientes com insuficiência hepática (VELARDE-RUIZ JAV, et al., 2022; MA YJ, et al., 2019).

Os fatores precipitantes mais frequentes da EH, relatados em um estudo descritivo que incluiu 132 pacientes com cirrose hepática foram: infecção (49,2%), alterações eletrolíticas (41%), constipação (33,3%) e sangramento gastrointestinal (16%). Das infecções, a mais frequente foi a peritonite bacteriana (18%), seguida das infecções do trato respiratório (14,4%) e do trato urinário (13,7%). A hiponatremia foi o desequilíbrio eletrolítico mais comum, seguida pela hipocalemia (VELARDE-RUIZ JAV, et al., 2022).

Os medicamentos para EH funcionam diminuindo a criação e absorção de amônia no intestino. A lactulose (beta-galactosidofrutose) e o lactitol (beta-galactosidosorbitol) são dissacarídeos sintéticos não absorvíveis (NADs) que são administrados por via oral ou retal em pacientes com EH, a fim de reter a amônia no intestino, limitando assim a absorção intestinal. Estes são considerados os agentes terapêuticos de primeira linha para o tratamento da EH. Eles demonstraram melhorar significativamente a cognição e a qualidade de vida em pacientes com EH, com o lactitol tendo menos efeitos colaterais em comparação com a lactulose. A lactulose é um laxante que funciona desta forma retirando amônia tóxica do corpo através das fezes (TAPPER EB, et al., 2022; GREEN EW e MITRA A, 2022; HASAN LZ e WU GY, 2021).

A rifaximina é o antibiótico oral mais comum usado para tratar e prevenir a EH, geralmente como uma terapia adjuvante adicionada aos NADs. Como a rifaximina é minimamente absorvida, ela se concentra no trato gastrointestinal, o que, por sua vez, altera a composição e função da microbiota intestinal, afeta os níveis e a composição dos ácidos biliares, exerce ação antiinflamatória e altera os níveis de neurotoxinas, todos os quais estão implicados na patogênese das complicações da cirrose. A lactulose pode ser combinada com rifaximina, um antibiótico que o intestino não consegue absorver e que combate as bactérias intestinais que produzem amônia. A rifaximina foi aprovada para episódios de surto de EH com lactulose e seu uso está associado à redução da mortalidade e hospitalizações após incidente de EH (TAPPER EB, et al., 2022; GREEN EW e MITRA A, 2022; HOILAT GJ, et al., 2022; HASAN LZ e WU GY, 2021; CORONEL-CASTILLO CE, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A encefalopatia hepática é uma das principais e mais graves complicações da cirrose hepática no departamento de emergência, sendo uma condição que debilita a qualidade de vida dos pacientes além do seu custo econômico para os sistemas de saúde. Nesse contexto, é fundamental o pronto reconhecimento desta condição. Seu tratamento é feito através, primeiramente, de cuidados de suporte e estabilização; da identificação dos fatores precipitantes; do adequado suporte nutricional com uma ingestão proteica de 1,2 a 1,5 g/kg/dia, além de medicamentos como a lactulose, lactitol e rifaximina.

REFERÊNCIAS

1. BELLAFANTE D, et al. Old and New Precipitants in Hepatic Encephalopathy: A New Look at a Field in Continuous Evolution. *J Clin Med*, 2023; 12(3): 1187.
2. CORONEL-CASTILLO CE, et al. Efficacy of rifaximin in the different clinical scenarios of hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*, 2020; 85(1): 56-68.
3. GREEN EW e MITRA A. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy: A summary for patients. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2022; 20(3): 90-92.
4. HADJIHAMBIS A, et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int*, 2018; 12(1): 135-147.
5. HASAN LZ e WU GY. Novel Agents in the Management of Hepatic Encephalopathy: A Review. *J Clin Transl Hepatol*, 2021; 9(5): 749-759.
6. HAUSSINGER D, et al. Pathomechanisms in hepatic encephalopathy. *Biol Chem*, 2021; 402(9): 1087-1102.
7. HOILAT GJ, et al. Evidence-based approach to management of hepatic encephalopathy in adults. *World J Hepatol*, 2022; 14(4): 670-681.
8. HOILAT GJ, et al. Polyethylene glycol versus lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol*, 2021; 8(1): e000648.
9. LOUISSAINT J, et al. Changing Epidemiology of Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022; 20(8): 1-8.
10. MA YJ, et al. Proton pump inhibitor use increases hepatic encephalopathy risk: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2019; 25(21): 2675-2682.

11. RAHIMI RS, et al. Overt Hepatic Encephalopathy: Current Pharmacologic Treatments and Improving Clinical Outcomes. *Am J Med*, 2021; 134(11): 1330-1338.
12. RIDOLA L e RIGGIO O. Hepatic Encephalopathy in the 21st Century: Still an Emerging Topic. *J Clin Med*, 2021; 10(2): 298.
13. SHARMA K, et al. Hepatic Encephalopathy and Treatment Modalities: A Review Article. *Cureus*, 2022; 14(8): e28016.
14. SHAW J, et al. Inadequate practices for hepatic encephalopathy management in the inpatient setting. *J Hosp Med*, 2022; 17(1): 8-16.
15. TAPPER EB, et al. Review article: current and emerging therapies for the management of cirrhosis and its complications. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022; 55(9): 1099-1115.
16. VELARDE-RUIZ JAV, et al. Evaluation and management of emergencies in the patient with cirrhosis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*, 2022; 87(2): 198-215.
17. VIDAL-CEVALLOS P, et al. Current approaches to hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol*, 2022; 27(6).
18. YU H, et al. Prognostic value of hepatic encephalopathy for survival of patients with liver failure: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*, 2019; 18(4): 607-612.
19. WEI F, et al. Impact of Optimizing the Emergency Care Process on the Emergency Effect and Prognosis of Patients with Hepatic Encephalopathy. *Emerg Med Int*, 2022; 2022: 4446215.
20. WEISSENBORN K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*, 2019; 79(1): 5-9.