



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO – MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA – UFDPAr
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO – CMRV
CURSO DE MEDICINA**

PAULO CÉSAR MONTEIRO FLORÊNCIO

**PACIENTES COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NO SERVIÇO DE
EMERGÊNCIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE OS BENEFÍCIOS DA
ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI***

PARNAÍBA-PI

2024

PAULO CÉSAR MONTEIRO FLORÊNCIO

**PACIENTES COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NO SERVIÇO DE
EMERGÊNCIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE OS BENEFÍCIOS DA
ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI***

Projeto de Pesquisa apresentado à Comissão de Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Medicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para obtenção da nota da disciplina de TCC II.

Orientador: Prof. Ramodnil de Moura Santos

PARNAÍBA-PI

2024

PAULO CÉSAR MONTEIRO FLORÊNCIO

**PACIENTES COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NO SERVIÇO DE
EMERGÊNCIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE OS BENEFÍCIOS DA
ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI***

Projeto de Pesquisa apresentado à Comissão de Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Medicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para obtenção da nota da disciplina de TCC II.

Orientador: Prof. Ramodnil de Moura Santos

APROVADO EM: ____ / ____ / ____

BANCO EXAMINADORA

Prof. Ramodnil de Moura Santos (UFDPAr)
ORIENTADOR

Prof^a. Me. Renata Paula Lima Beltrão (UFDPAr)
EXAMINADORA INTERNA

Françoaldo Bezerra e Silva
Hospital Estadual Dirceu Arcoverde (HEDA)
EXAMINADOR EXTERNO

PARNAÍBA-PI

2024

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

F633p Florêncio, Paulo César Monteiro

Pacientes com encefalopatia hepática no serviço de emergência: uma revisão de literatura sobre os benefícios da erradicação do helicobacter pylori [recurso eletrônico] / Paulo César Monteiro Florêncio. – 2024.

36 p.

TCC (Bacharelado em Medicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2024.

Orientação: Prof. Ramodnil de Moura Santos.

1. Encefalopatia hepática. 2. Helocobacter pylori.
3. Gastroenterologia. 4. Medicina de emergência. I. Santos, Ramodnil de Moura. II. Título.

CDD: 616.3

Elaborada por Adriana Luiza de Sousa Varão CRB-3/1493

APÊNDICE V
ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ao(s) 15 dia(s) do mês de MAIO de 2024, às 19:40 horas, em sessão pública na sala 200 da UFDPAr, na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) professor(a) DIRMÔNIO DE MOURA SANTOS e compostas pelos examinadores: (1) RENATA PAULA LIMA BEZERRA e (2) FRANCISCA DO BEZERRA E SILVA o(a) aluno(a) PAULO CÉSAR MONTEIRO FLORENCIO apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharelado em Medicina da UFDPAr-CMRV intitulado

PACIENTES COM PARAFALOPATIA HEMITIA NO SERVIÇO DE EMERGÊNCIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE AS DEFICIÊNCIAS ORIENTADAS DO TENDÃO, HÍMEN como requisito curricular indispensável à integralização do curso. A Banca Examinadora após reunião em sessão reservada deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido Trabalho de Conclusão de Curso, divulgando o resultado formalmente ao(a) aluno(a) e aos demais presentes, e eu na qualidade de presidente da Banca lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo(a) aluno(a) orientado(a).

Dirmonio de Moura Santos

Orientador
Presidente da Banca

Renata Paula Lima Bezerra

Examinador 1

Francisca do Bezerra e Silva

Examinador 2

Paulo César Monteiro Florencio

Orientando(a)

APÊNDICE IV

FICHA DE AVALIAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II

PACIENTES COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NO SERVIÇO DE EMERGÊNCIA: UMA REVISÃO

Título do TCC: DE LITERATURA SOBRE OS BENEFÍCIOS DA ERRADICAÇÃO DO HELICOBACTER PYLORI

Aluno(a): PAULO CÉSAR MONTEIRO FLORÊNCIO

Critério	Pontuação Máxima	Nota Final
1 - O texto, incluindo o resumo, é claro, objetivo e demonstra domínio da norma padrão da língua portuguesa. O resumo está apresentado em língua portuguesa e estrangeira.	1,0	1,0
2 - O tema está bem delimitado e existe coerência com o problema e os objetivos do estudo.	1,0	1,0
3 - O(s) objetivo(s) está (estão) claramente definidos e foram alcançados.	1,0	1,0
4 - O referencial teórico utilizado é coerente com o problema proposto.	1,0	1,0
5 - O método é bem descrito e adequado ao problema estudado.	1,0	1,0
6 - A análise e a discussão dos dados possibilitam o fornecimento de respostas ao problema proposto.	1,0	1,0
7 - A conclusão está em consonância com os objetivos propostos.	1,0	1,0
8 - A lista de referências é pertinente, rica e atualizada, e obedece às normas de formatação.	1,0	1,0
9 - O(a) candidato(a) apresentou o trabalho de maneira clara, organizada e segura, respeitando o tempo estipulado para apresentação.	1,0	1,0
10 - O(a) candidato(a) demonstrou segurança e conhecimento nas respostas às perguntas realizadas.	1,0	1,0
Total	10,0	10,0

Hora do Início: 19:40h

Hora do Término: 20:20h

Conceito: Aprovado

Membro da Banca:

Francisco de Souza e Silva
Assinatura

APÊNDICE IV

FICHA DE AVALIAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II

PACIENTES COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NO SERVIÇO DE EMERGÊNCIA: UMA REVISÃO

Título do TCC: DE LITERATURA SOBRE OS BENEFÍCIOS DA ERRADICAÇÃO DO HELICOBACTER PYLORI

Aluno(a): PAULO CÉSAR MONTEIRO FLORÊNCIO

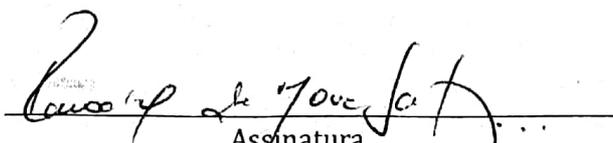
Critério	Pontuação Máxima	Nota Final
1 - O texto, incluindo o resumo, é claro, objetivo e demonstra domínio da norma padrão da língua portuguesa. O resumo está apresentado em língua portuguesa e estrangeira.	1,0	1,0
2 - O tema está bem delimitado e existe coerência com o problema e os objetivos do estudo.	1,0	1,0
3 - O(s) objetivo(s) está (estão) claramente definidos e foram alcançados.	1,0	1,0
4 - O referencial teórico utilizado é coerente com o problema proposto.	1,0	1,0
5 - O método é bem descrito e adequado ao problema estudado.	1,0	1,0
6 - A análise e a discussão dos dados possibilitam o fornecimento de respostas ao problema proposto.	1,0	1,0
7 - A conclusão está em consonância com os objetivos propostos.	1,0	1,0
8 - A lista de referências é pertinente, rica e atualizada, e obedece às normas de formatação.	1,0	1,0
9 - O(a) candidato(a) apresentou o trabalho de maneira clara, organizada e segura, respeitando o tempo estipulado para apresentação.	1,0	1,0
10 - O(a) candidato(a) demonstrou segurança e conhecimento nas respostas às perguntas realizadas.	1,0	1,0
Total	10,0	10,0

Hora do Início: 19:40

Hora do Término: 20:20

Conceito: Aprovado

Membro da Banca:


 Assinatura

APÊNDICE IV

FICHA DE AVALIAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II

PACIENTES COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NO SERVIÇO DE EMERGÊNCIA: UMA REVISÃO
 Título do TCC: DE LITERATURA SOBRE OS BENEFÍCIOS DA ERRADICAÇÃO DO HELICOBACTER PYLORI
 Aluno(a): PAULO CÉSAR MONTEIRO FLORENCIO

Critério	Pontuação Máxima	Nota Final
1 - O texto, incluindo o resumo, é claro, objetivo e demonstra domínio da norma padrão da língua portuguesa. O resumo está apresentado em língua portuguesa e estrangeira.	1,0	1,0
2 - O tema está bem delimitado e existe coerência com o problema e os objetivos do estudo.	1,0	1,0
3 - O(s) objetivo(s) está (estão) claramente definidos e foram alcançados.	1,0	1,0
4 - O referencial teórico utilizado é coerente com o problema proposto.	1,0	1,0
5 - O método é bem descrito e adequado ao problema estudado.	1,0	1,0
6 - A análise e a discussão dos dados possibilitam o fornecimento de respostas ao problema proposto.	1,0	1,0
7 - A conclusão está em consonância com os objetivos propostos.	1,0	1,0
8 - A lista de referências é pertinente, rica e atualizada, e obedece às normas de formatação.	1,0	1,0
9 - O(a) candidato(a) apresentou o trabalho de maneira clara, organizada e segura, respeitando o tempo estipulado para apresentação.	1,0	1,0
10 - O(a) candidato(a) demonstrou segurança e conhecimento nas respostas às perguntas realizadas.	1,0	1,0
Total	10,0	10

Hora do Início: 19:40

Hora do Término: 20:20

Conceito: muito bom.

Membro da Banca:


 Assinatura

*“Só vai conseguir cuidar do sofrimento
de alguém quem aprendeu a acolher a
própria sombra e deixá-la de lado
quando a dor do outro for mais urgente.”*

- Ana Michelle Soares

(in memoriam)

RESUMO

A encefalopatia hepática (EH) é um conjunto de sinais e sintomas potencialmente reversíveis observáveis diante do comprometimento da função cerebral em pacientes com processo patológico hepático avançado. Os meios que ocorre a disfunção cerebral na insuficiência hepática ainda são mal esclarecidos. Grande parte das medidas terapêuticas concentram-se em conduzir o acúmulo de neurotoxinas, a exemplo da amônia sérica. A infecção por *Helicobacter pylori* é associada com produção de amônia, assim a erradicação do *H. pylori* poderia ter benefícios, todavia, até o momento tal vantagem é vista apenas na teoria. Com base no potencial de gravidade, a EH é um diagnóstico frequente no departamento de emergência (DE) tornando-se importante o conhecimento da identificação e do manejo. Apesar disso, pouco progresso foi realizado pois ensaios clínicos são dificultosos diante dessa realidade enigmática. O objetivo deste trabalho foi sintetizar os benefícios da erradicação do *H. pylori* em pacientes com diagnóstico de EH no DE. A presente pesquisa trata-se de um estudo descritivo com coleta de dados secundários através de um levantamento bibliográfico do tipo revisão integrativa de literatura. A pesquisa encontrou no início um total de 371 estudos por meio da busca ativa nas bases de dados (LiLacs, SciELO, PubMed, EMBASE, Cochrane Library e Web of Science), após aplicação dos critérios de exclusão, seguindo o proposto pelo PRISMA 2020, 19 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Foi possível analisar os benefícios em alguns estudos da erradicação do *H. pylori* em pacientes com EH, quando a associação com maior risco de mortalidade, presença de infecções recorrentes, maior concentração de complicações e descompensação culminando em distúrbios neuropsicológicos. A terapia anti-*H. pylori* poderia amenizar o mau prognóstico e proporcionar uma melhor qualidade de vida, por diminuir a incidência dos eventos precipitantes, recorrências, tempo de internação e número de hospitalizações. Espera-se que a realização de novos estudos com ensaios prospectivos maiores para avaliar a utilização das ferramentas no manejo terapêutico possam evidenciar com clareza a efetividade no prognóstico e na sobrevida dos pacientes com EH e com isso, possibilitar um melhor gerenciamento dos mesmos no DE.

Palavras-chaves: Encefalopatia hepática; *Helicobacter pylori*; Gastroenterologia; Medicina de Emergência

ABSTRACT

Hepatic encephalopathy (HE) is a set of potentially reversible signs and symptoms observed in the face of impaired brain function in patients with an advanced hepatic pathological process. The ways in which brain dysfunction occurs in liver failure are still poorly understood. Most therapeutic measures focus on controlling the accumulation of neurotoxins, such as serum ammonia. *Helicobacter pylori* infection is associated with ammonia production, so the eradication of *H. pylori* could have benefits, however, so far such an advantage is seen only in theory. Based on the potential severity, HE is a frequent diagnosis in the emergency department (ED), making knowledge of identification and management important. Despite this, little progress has been made as clinical trials are difficult in the face of this enigmatic reality. The objective of this work was to summarize the benefits of *H. pylori* eradication in patients diagnosed with HE in the ED. This research is a descriptive study with secondary data collection through a bibliographic survey of the integrative literature review type. The search initially found a total of 371 studies through an active search in databases (LiLacs, SciELO, PubMed, EMBASE, Cochrane Library and Web of Science), after applying the exclusion criteria, following that proposed by PRISMA 2020, 19 articles were selected for full reading. It was possible to analyze the benefits in some studies of eradicating *H. pylori* in patients with HE, when associated with a higher risk of mortality, presence of recurrent infections, higher concentration of complications and decompensation culminating in neuropsychological disorders. Anti-*H. pylori* could alleviate the poor prognosis and provide a better quality of life, by reducing the incidence of precipitating events, recurrences, length of stay and number of hospitalizations. It is expected that further studies with larger prospective trials to evaluate the use of tools in therapeutic management can clearly demonstrate the effectiveness in the prognosis and survival of patients with HE and, therefore, enable better management of them in the ED.

Keywords: Hepatic Encephalopathy; *Helicobacter pylori*; Gastroenterology; Emergency Medicine

RESUMEN

La encefalopatía hepática (EH) es un conjunto de signos y síntomas potencialmente reversibles que se observan ante el deterioro de la función cerebral en pacientes con un proceso patológico hepático avanzado. Las formas en que se produce la disfunción cerebral en la insuficiencia hepática aún no se conocen bien. La mayoría de las medidas terapéuticas se centran en controlar la acumulación de neurotoxinas, como el amoníaco sérico. La infección por *Helicobacter pylori* está asociada con la producción de amoníaco, por lo que la erradicación de *H. pylori* podría tener beneficios; sin embargo, hasta ahora tal ventaja se ve sólo en teoría. Según su posible gravedad, la EH es un diagnóstico frecuente en el departamento de urgencias (SU), por lo que es importante conocer su identificación y tratamiento. A pesar de ello, se ha avanzado poco ya que los ensayos clínicos son difíciles ante esta enigmática realidad. El objetivo de este trabajo fue resumir los beneficios de la erradicación de *H. pylori* en pacientes diagnosticados con EH en el servicio de urgencias. Esta investigación es un estudio descriptivo con recolección de datos secundarios mediante un levantamiento bibliográfico del tipo revisión integrativa de literatura. La búsqueda encontró inicialmente un total de 371 estudios mediante una búsqueda activa en bases de datos (LiLacs, SciELO, PubMed, EMBASE, Cochrane Library y Web of Science), luego de aplicar los criterios de exclusión, siguiendo lo propuesto por PRISMA 2020, se seleccionaron 19 artículos para lectura completa. Fue posible analizar en algunos estudios los beneficios de erradicar *H. pylori* en pacientes con EH, cuando se asocia con mayor riesgo de mortalidad, presencia de infecciones recurrentes, mayor concentración de complicaciones y descompensaciones que culminan en trastornos neuropsicológicos. Anti-*H. pylori* podría aliviar el mal pronóstico y proporcionar una mejor calidad de vida, al reducir la incidencia de eventos precipitantes, recurrencias, duración de la estancia hospitalaria y número de hospitalizaciones. Se espera que futuros estudios con ensayos prospectivos más amplios para evaluar el uso de herramientas en el manejo terapéutico puedan demostrar claramente la efectividad en el pronóstico y supervivencia de los pacientes con EH y, por lo tanto, permitan un mejor manejo de los mismos en el servicio de urgencias.

Palabras llave: Encefalopatía Hepática; *Helicobacter pylori*; Gastroenterología; Medicina de Emergencia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01: Descrição da metodologia da pesquisa bibliográfica.....	15
Figura 02: Diagrama do fluxograma de busca e seleção de artigos de acordo com o PRISMA, 2020, da presente revisão de literatura.....	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Caracterização dos estudos selecionados sobre os resultados da investigação da infecção <i>H. pylori</i> em indivíduos com encefalopatia hepática de acordo com base, autor, ano, título, periódico, objetivo e seus achados	17
Tabela 02: Sistematização dos estudos segundo a presença ou ausência de benefícios do tratamento para infecção <i>H. pylori</i>	23

LISTA DE SIGLAS

EH	Encefalopatia hepática
EHM	Encefalopatia hepática mínima
TIPS	<i>Shunt</i> porto-sistêmico intra-hepático transjugular
DE	Departamento de emergência
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
MEDLINE	Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica
PubMed	<i>Publisher Medline</i>
LiLacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. METODOLOGIA	14
3. RESULTADOS.....	16
4. DISCUSSÃO	24
5. CONCLUSÃO	30
6. REFERÊNCIAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

A encefalopatia hepática (EH) ou encefalopatia portossistêmica é um conjunto de sinais e sintomas potencialmente reversíveis observáveis diante do comprometimento da função cerebral em pacientes com processo patológico hepático avançado (LARSEN et al., 2000; LARSEN; WENDON, 2002). A EH não é uma associação clínica exclusiva e pode ser resultado de uma encefalopatia metabólica reversível, atrofia cerebral, edema cerebral ou qualquer vínculo destas circunstâncias (MÁRQUEZ-AGUIRRE et al., 2010; VELARDE-RUIZ VELASCO et al., 2022).

A disfunção hepática pode ser decorrente de um dano agudo ou crônico aos hepatócitos. Esses acometimentos podem ser causados por infecções, como as hepatites virais, ou por lesões a longo prazo, como pacientes portadores de cirrose por hepatite alcoólica e/ou presença de *shunt* porto-sistêmico intra-hepático transjugular (TIPS) (BARBOSA et al., 2024; BERNAL et al., 2015). Em ambas as situações podem ocorrer a EH, como uma complicação grave sugerindo um pior prognóstico da doença primária (FONSECA-NETO, 2008; YU; CHEN; JIANG, 2019).

Os critérios de West-Haven auxiliam a caracterização da EH por meio do estágio da gravidade (HASSANEIN et al., 2009). Clinicamente, pode ser identificado sinais sutis da doença (EH mínima) que dificultam o seu diagnóstico precoce, sendo considerada presente em até 80% dos pacientes com tecido hepático cicatricial não funcional (BAJAJ et al., 2009). Também pode ser observado mudanças de comportamento, letargia ou confusão mental com presença ou não do sinal de asterixis (*flapping*) ou déficit neurológico focal, indicando a presença de comprometimento neuromuscular. Em casos mais graves, o paciente pode evoluir para estado de coma, sem resposta à estímulo doloroso e com postura decorticada (MOURI et al., 2016; CÓRDOBA, 2011; TAPPER et al., 2022).

Os meios que ocorre a disfunção cerebral na insuficiência hepática ainda são mal esclarecidos mediante aos estudos com animais que não trazem a precisão da doença no homem. Apesar das conjecturas predominantes em torno da patogênese, grande parte das medidas terapêuticas concentram-se em conduzir e minimizar o acúmulo de neurotoxinas, a exemplo da amônia sérica, bem como as citocinas pró-inflamatórias neurais e controlar os fatores que possivelmente podem ser precipitantes do quadro clínico (SANTOS; TOSCANO; RACHID, 2023; HADJIHAMBI et al., 2018).

Diante dos estudos *in vivo* e *in vitro*, a amônia é a neurotoxina mais bem caracterizada como agente precipitador. Todavia sua elevação não é considerada para o diagnóstico, apesar de pesquisas correlacionarem com a gravidade da EH (ONG et al., 2003; NICOLAO et al., 2003; MONTOLIU et al., 2011). A principal fonte dessa molécula ocorre da microbiota no trato gastrointestinal, onde é convertida pelo fígado saudável. Mas com a disfunção hepática há entrada dessa substância na circulação sistêmica, passagem pela barreira hematoencefálica e interferência da função mitocondrial, culminando na produção de radicais livres e alteração dos astrócitos, responsáveis pela sustentação dos neurônios. Tal patogênese justificaria o edema cerebral presente na EH (DE MACEDO et al., 2023). A amônia pode ser originada também pela produção da *H. pylori* no estômago por meio da digestão da ureia por essa bactéria (SUTO et al., 2001; ALBRECHT; NORENBURG, 2006).

A infecção por *Helicobacter pylori* é associada com produção de amônia, assim a erradicação do *H. pylori* poderia ter benefícios, todavia, até o momento tal vantagem é vista apenas na teoria (LU, 2023). Logo, faz-se necessário compreender, segundo uma revisão de literatura, as indicações e benefícios da erradicação do *H. pylori* em pacientes com diagnóstico de EH no departamento de emergência (DE), assim como o adequado manejo a esses pacientes e suas prováveis alterações na evolução da doença e no seu prognóstico devido ao alto impacto na vida diária do paciente.

Com base no potencial de gravidade, a EH é um diagnóstico frequente no DE tornando-se importante o conhecimento da identificação e do manejo, principalmente devido a vulnerabilidade da população nos países em desenvolvimento às infecções pelo vírus da hepatite, a maior exposição à toxinas e fármacos que induzem o sistema enzimático p-450, como o paracetamol, e ao grande percentual de portadores de cirrose e doença hepática avançada que suscetível a descompensação do estado de saúde (RIDOLA; RIGGIO, 2021; MELO et al., 2017; CARVALHO et al., 2014). Apesar disso, pouco progresso foi realizado pois ensaios clínicos são dificultosos diante dessa realidade enigmática, fazendo com que não exista um consenso da mudança da sobrevida em pacientes com erradicação do *H. pylori* para redução na amônia sérica.

O objetivo geral deste trabalho é sintetizar, segundo a revisão de literatura deste estudo, os benefícios da erradicação do *H. pylori* em pacientes com diagnóstico de EH no DE; compreender a relação da erradicação do *H. pylori* no prognóstico de pacientes com EH no DE e pesquisar o emprego do tratamento da infecção por *H. pylori* por profissionais médicos como conduta no manejo da EH.

2. METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de um estudo descritivo com coleta de dados secundários através de um levantamento bibliográfico do tipo revisão integrativa de literatura que busca identificar os benefícios do tratamento para infecção por *H. pylori* em indivíduos com encefalopatia hepática no serviço de emergência por meio das publicações realizadas nos últimos 10 anos, considerando que o objetivo de uma revisão de literatura é sintetizar resultados obtidos sobre determinado assunto e organizar de maneira sistemática para proporcionar informações amplas sobre o tema (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para a construção da revisão, a pesquisa foi feita nas seguintes bases: SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) via PubMed (*Publisher Medline*), LiLacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), EMBASE via Elsevier, *Cochrane Library*, *Science Citation Index* via *Web of Science*.

Seguindo as seis etapas pré-estabelecidas na revisão: a. identificação do problema de revisão; b. formulação da questão norteadora; c. seleção da amostra; d. categorização e análise dos dados; e. discussão dos resultados; f. síntese do conhecimento (WHTTEMORE; KNAFF, 2005).

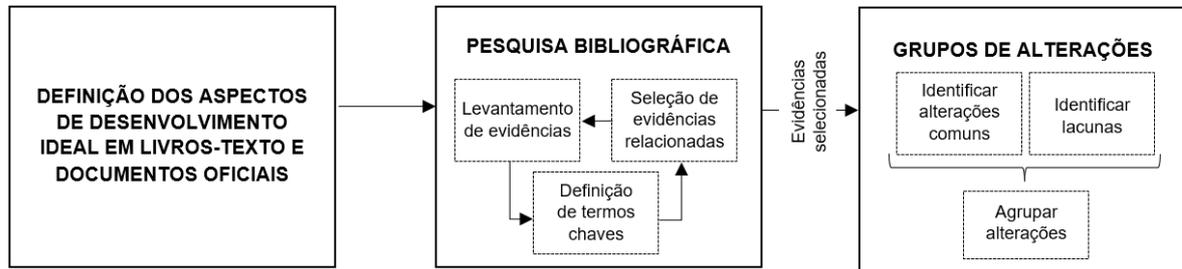
Esse estudo foi desenvolvido em três partes principais: definição de aspectos esperados em livros-texto e documentos oficiais; pesquisa bibliográfica; definição dos grupos de alterações, conforme Figura 01.

A busca dos artigos publicados para realização do estudo, foi feita por meio das seguintes palavras-chaves, enquadradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): “Encefalopatia hepática”; “Hepatic Encephalopathy”; “*Helicobacter pylori*”. Tais termos foram combinados com operadores booleanos aditivo restritivo (AND) e alternativo (OR), nas línguas portuguesa e inglesa, para relacionar e selecionar os artigos de relevância ao tema. Dessa maneira, foram utilizados nas bases de dados a seguinte associação: “Encefalopatia hepática” OR “Hepatic Encephalopathy” AND “*Helicobacter pylori*”.

Os critérios de inclusão para essa revisão integrativa considerados para a pesquisa foram: artigos completos e disponíveis com acesso livre, enquadrados nas palavras-chaves, publicados entre 2014 e 2024, escritos na língua portuguesa, inglesa e espanhola. Foram excluídos artigos repetidos nas bases de dados, revisões

integrativas e revisões sistemáticas, relatos de caso ou comunicação e trabalhos com resultados irrelevantes à pesquisa, artigos de correspondência, capítulos de livros, editoriais, textos não científicos, reportagens e notícias.

Figura 01: Descrição da metodologia da pesquisa bibliográfica



FONTE: FLORÊNCIO P.C.M., 2024

A coleta de dados e o levantamento bibliográfico foram realizados no mês de janeiro de 2024, utilizando os critérios de inclusão e exclusão. A análise dos artigos, foi baseada na pergunta norteadora: Quais os benefícios da erradicação do *Helicobacter pylori*, à luz da literatura mundial, em pacientes com diagnóstico de encefalopatia hepática no departamento de emergência? E em seguida, selecionados segundo a avaliação do título, posteriormente, do resumo, e por fim leitura completa dos artigos que apresentaram conteúdo relevante para o objetivo e discussão da pesquisa.

A Figura 2 representa o processo de seleção dos artigos para a revisão integrativa de literatura e a quantidade de trabalhos encontrados a cada processo de seleção, baseado nos critérios propostos pela metodologia do fluxograma desenvolvido pelo PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (PAGE et al., 2021).

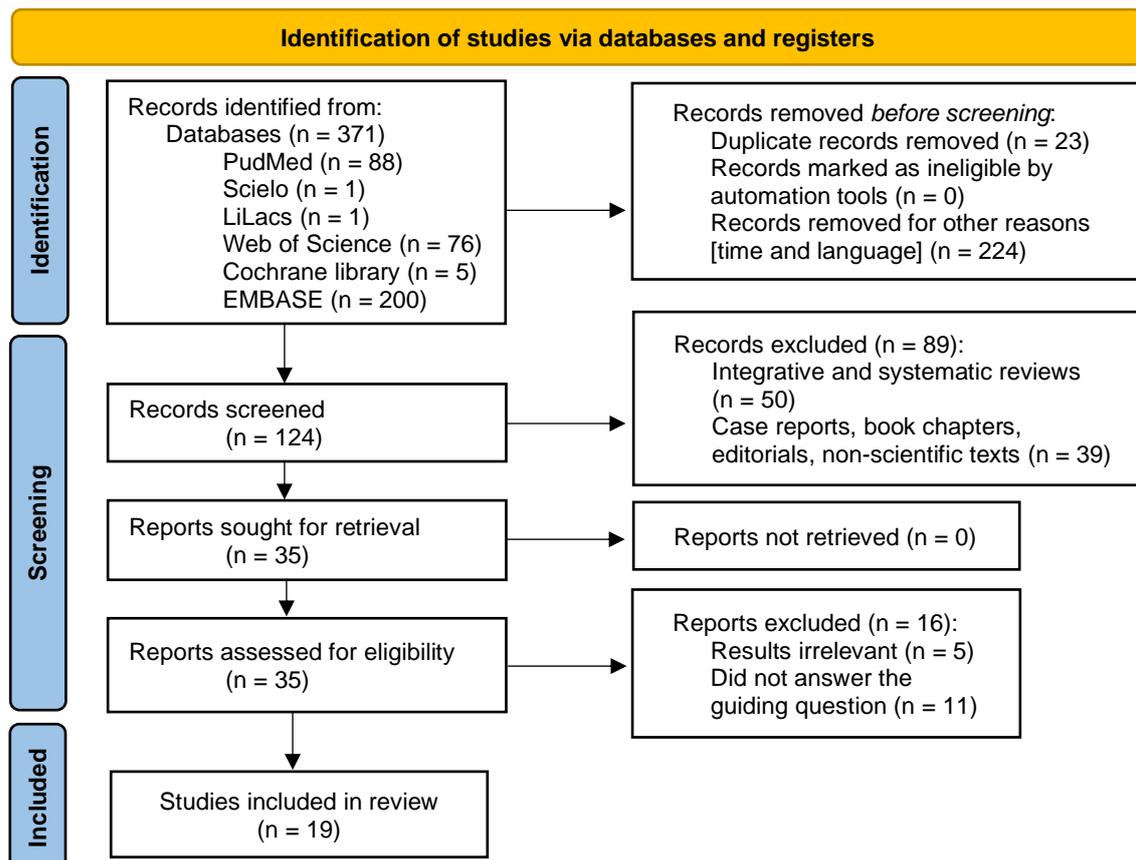
O estudo foi realizado durante os meses de janeiro a março de 2024. Assim, todos os dados coletados são frutos de observações dos conteúdos das bases de dados, cumprindo com todos os princípios éticos estabelecidos para pesquisa. Ademais, não houve conflito de interesses no presente estudo.

3. RESULTADOS

A pesquisa encontrou no início um total de 371 estudos por meio da busca ativa nas bases de dados (LiLacs, SciELO, PubMed, EMBASE, Cochrane Library e *Web of Science*), destes foram excluídos 224 por não se enquadrarem nos demais critérios de inclusão (período de publicação e linguagem) e 23 por estarem em mais de uma base de dados ou não disponíveis na íntegra. Desta forma, dos 124 selecionados para leitura do título e resumo, 89 foram invalidados com base nos critérios de exclusão e 16 por não corresponderem à pergunta norteadora, resultando um total final de 19 artigos para leitura do texto completo, conforme evidenciado na Figura 2.

A Tabela 1 descreve os principais trabalhos encontrados na literatura após a análise crítica de acordo com os objetivos desta revisão. Destes, retiraram-se suas principais considerações acerca dos benefícios da erradicação do *H. pylori* em pacientes com provável diagnóstico ou confirmação por meio dos testes psicométricos de encefalopatia hepática.

Figura 02: Diagrama do fluxograma de busca e seleção de artigos de acordo com o PRISMA, 2020, da presente revisão de literatura (2024).



FONTE: FLORÊNCIO P.C.M., 2024

Tabela 01: Caracterização dos estudos selecionados sobre os resultados da investigação da infecção *H. pylori* em indivíduos com encefalopatia hepática de acordo com base, autor, ano, título, periódico, objetivo e seus achados (2024).

Base	Autores e Ano	Título do artigo	Periódico	Objetivo	Natureza do estudo	Amostra	Resultados do estudo
PubMed	SCHULZ et al., 2016	<i>Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy</i>	Journal of Gastrointestin and Liver Diseases	Investigar a prevalência da infecção da <i>H. pylori</i> em pacientes com Encefalopatia Hepática Mínima (EHM) e a influência da infecção sobre a concentração sérica de amônia em pacientes com cirrose hepática	Ensaio clínico prospectivo	84 pacientes com cirrose hepática	A prevalência de infecção por <i>H. pylori</i> foi de 21%. 22% dos infectados apresentaram EHM de acordo com o critério de resultado positivo do CFF. A prevalência de EHM em <i>H. pylori</i> -negativos foi de 30%. Uma proporção de 19% dos pacientes com EHM apresentou níveis aumentados de amônia no sangue. A quantidade de amônia produzida pelo <i>H. pylori</i> não afeta os níveis venosos de amônia. É improvável que ocorra um benefício adicional da erradicação no tratamento da EH em pacientes com cirrose hepática.
PubMed	ABID et al., 2020	<i>Minimal Hepatic Encephalopathy: Effect of H. pylori infection and small intestinal bacterial overgrowth treatment on clinical outcomes.</i>	Scientific reports	Determinar o efeito da erradicação da infecção por <i>H. pylori</i> e tratamento do supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO) em pacientes com cirrose e Encefalopatia Hepática Mínima (EHM)	Estudo de coorte prospectivo	90 pacientes com cirrose hepática com e sem EHM	55 (61,1%) dos cirróticos foram diagnosticados com EHM. Entre esse grupo, a infecção pelo <i>H. pylori</i> esteve presente em 28 com EHM (50,9%) vs. em 15 sem EHM (42,8%) ($p=0,45$). Os pacientes com cirrose apresentavam mais frequentemente <i>H. pylori</i> e SIBO (47,7% vs. 17,7% ($p<0,001$) e 31,1% vs. 4,4% ($p<0,001$)). Um grande número de pacientes com cirrose apresentava infecção ativa por <i>H. pylori</i> ou SIBO com ou sem EHM, em comparação com saudáveis. Em cirróticos, no entanto, a erradicação da infecção por <i>H. pylori</i> não melhorou a EHM.
EMBASE	SHAHABDEEN et al., 2023	<i>Helicobacter pylori Infection in Patients with Non Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-sectional Study.</i>	Journal of Clinical & Diagnostic Research	Determinar a prevalência da infecção por <i>H. pylori</i> entre pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) e sua associação com a gravidade da DHGNA	Estudo transversal	197 pacientes com DHGNA	Foram inclusos 90 mulheres e 107 homens. Um total de 121 (61,4%) indivíduos apresentavam esteatose hepática grau 1, 46 (23,4%) grau 2 e 30 (15,2%) grau 3. Um total de 125 (63,45%) eram IgG positivos para <i>H. pylori</i> . Infecção por <i>H. pylori</i> associada positivamente ao grau da doença, doença hepática crônica e sua descompensação. A positividade para <i>H. pylori</i> foi significativamente associada à gravidade da doença.

PubMed	VARUNA et al., 2022	<i>Is There an Association between Variceal Bleed and Helicobacter pylori Infection in Cirrhotic Patients with Portal Hypertension?: A prospective cohort study.</i>	Sultan Qaboos University Medical Journal	Determinar a associação entre infecção por <i>H. pylori</i> e sangramento por varizes, bem como ressangramento em casos de cirrose com hipertensão portal.	Estudo de coorte prospectivo	159 pacientes, sendo 124 com cirrose devido ao álcool, 8 relacionada ao vírus da hepatite B (HBV) e 1 ao vírus da hepatite C (HCV)	78 (49,1%) pacientes estavam infectados pelo <i>H. pylori</i> . A correlação entre a prevalência de <i>H. pylori</i> e a incidência de sangramento por varizes, bem como EH, constatou que pacientes com varizes esofágicas (AR = 0,714) e infecção por <i>H. pylori</i> tiveram um risco menor de ressangramento. Um total de 7 dos 11 que tinham EH foram infectados pelo <i>H. pylori</i> (RR = 1,83); no entanto, essa diferença não foi significativa (P=0,363). O novo sangramento foi associado ao aumento dos níveis de produção de ácido gástrico. Não foi encontrada diferença no risco de desenvolvimento de EH entre aqueles com e sem infecção por <i>H. pylori</i> .
PubMed	HUANG; CUI, 2017	<i>Evaluation of Helicobacter pylori Infection in Patients with Chronic Hepatic Disease</i>	Chinese Medical Journal	Analisar a infecção por <i>H. pylori</i> em pacientes com doença hepática crônica, comparando entre os grupos com função hepática, complicações de doença hepática e gastropatia hipertensiva portal (PHG).	Estudo clínico prospectivo	131 pacientes com hepatite B crônica, 179 com cirrose HBV-positivo, 103 com carcinoma hepático HBV-positivo, 45 com carcinoma HBV-negativo e 150 controles (Total: 608)	A cirrose com HBV foi associada à maior taxa de infecção por <i>H. pylori</i> (79,3%). A infecção por <i>H. pylori</i> na HB crônica foi maior do que no carcinoma HBV-negativo e nos grupos controle (P <0,001). Pacientes com <i>H. pylori</i> apresentaram as variáveis significativamente maiores (P <0,01) do que no negativo: incidência de sangramento (25,4% vs. 16,0%), ascite (28,9% vs. 17,8%) e EH (24,8% vs. 13,4%), função hepática em Child-Pugh Grau C (29,6% vs. 8,1%) e PHG (43,0% vs. 24,3%). A infecção por <i>H. pylori</i> pode aumentar os danos hepáticos causados pelo HBV. A erradicação do <i>H. pylori</i> deve ser realizada em infecção complicada para retardar a progressão da doença hepática.
WEB OF SCIENCE	DESAI et al., 2022	<i>Outcomes and Complications of Hospitalized Cirrhosis Patients With H. pylori Infection</i>	The American Journal of Gastroenterology	Avaliar o impacto do <i>H. pylori</i> nas complicações da cirrose e nos resultados dos pacientes internados na população dos EUA	Estudo de coorte retrospectivo	416.410 pacientes com cirrose hepática	990 (0,2%) tiveram diagnóstico de infecção por <i>H. pylori</i> . Os expostos tiveram menor mortalidade (0,51% vs 4,44%, p=0,007), mas maior tempo de internação (6,97 vs 5,75, p=0,002), taxa mais alta de complicações por cirrose (84,85% vs. 67,59%, p< 0,001), sangramento (48,48% vs. 27,34%, p< 0,001) e síndrome hepatorenal (70,71% vs. 46,99%, p< 0,001). As taxas de EH foram maiores em pacientes não expostos (21,57% vs. 15,66%, p = 0,04). A terapia erradicativa pode ser benéfica em pacientes selecionados com cirrose.

EMBASE	ATTALLAH et al., 2022	<i>Prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with chronic hepatitis C</i>	Journal of Genetic Engineering and Biotechnology	Avaliar o papel potencial do <i>H. pylori</i> na progressão do vírus da hepatite C (HCV)-doença hepática crônica relacionada	Estudo prospectivo	200 no grupo controle e 249 para avaliar a correlação entre infecção por <i>H. pylori</i> e HCV	A positividade para <i>H. pylori</i> aumentou significativamente ($P = 0,021$) com a progressão da fibrose hepática (44,45% dos fibróticos e 71,88% dos cirróticos). Pacientes com cirrose foram acompanhados por um aumento significativo ($P < 0,05$) na concentração do <i>H. pylori</i> , apresentando aumento de 16,52 vezes e 1,34 vezes em seu nível em relação a sem fibrose e fibrose, respectivamente. Pacientes co-infectados com <i>H. pylori</i> e HCV têm 3,19 vezes (219%) mais probabilidade de desenvolver cirrose do que aqueles que estão mono-infectados com HCV.
WEB OF SCIENCE	ELMALTAWY et al., 2021	<i>The Role of Helicobacter Pylori Eradication on the Pathogenesis of Minimal Hepatic Encephalopathy in Egyptian Patients with Liver Cirrhosis</i>	QJM: An International Journal of Medicine	Determinar a relação entre a infecção por <i>H. pylori</i> e a EHM em pacientes cirróticos e avaliar o resultado após tratamento de <i>H. pylori</i>	Estudo prospectivo	30 pacientes com doença hepática crônica com evidência de EHM e 30 com sem EHM por teste psicométrico negativo	Foi encontrada uma redução significativa da amônia no sangue em EHM e não-EHM após tratamento para <i>H. pylori</i> ($p < 0,001$). Esta redução foi mais acentuada no grupo EHM em comparação com o grupo não-EHM. A infecção por <i>H. pylori</i> foi mais prevalente em pacientes com EHM do que sem EHM. Os níveis séricos de amônia foram significativamente mais elevados em pacientes com EHM do que sem e ainda mais elevados em pacientes positivos para <i>H. pylori</i> do que sem infecção. O tratamento pode melhorar significativamente os níveis de amônia, os resultados dos testes psicométricos e as manifestações de EHM.
EMBASE	KUMAR et al., 2021	<i>The Significance of Helicobacter Pylori Infection in the Aetiology of Minimum Hepatic Encephalopathy and the Impact of its Eradication: A Prospective Clinical Study.</i>	Journal of Cardiovascular Disease Research	Descobrir o papel da infecção por <i>H. pylori</i> na patogênese da EHM e efeito de sua erradicação	Estudo prospectivo	100 pacientes com cirrose hepática	35 (53,8%) dos 65 pacientes com cirrose hepática apresentavam EHM. A infecção pelo HBV foi a causa mais comum (36%) de cirrose. A maioria dos pacientes pertencia à classe Child A (25%) ou B (58%). A presença de EHM não teve relação com idade, sexo, grau de Child e causa da cirrose. A infecção por <i>H. pylori</i> foi encontrada em 42 (64,6%) dos 65 com EHM e em 13 (37,1%) dos 35 sem EHM ($p < 0,001$). Os níveis de amônia no sangue em jejum foram significativamente maiores em pacientes com EHM do que naqueles sem. A infecção por <i>H. pylori</i> desempenha um papel na causa da EHM em pacientes com cirrose hepática. A erradicação pode prevenir a EH.

WEB OF SCIENCE	YUAN et al., 2018	<i>Multiple bacterial infections increase the risk of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis.</i>	<i>PloS one</i>	Estimar os riscos de infecção associados à EH entre pacientes com cirrose hepática	Estudo de caso-controle aninhado	14.428 pacientes com cirrose hepática	Pacientes cirróticos com EH (n = 714) e sem EH (n = 714) foram pareados para comparação de riscos. Infecções e infecções anuais mais frequentes foram significativamente associadas ao aumento do risco de EH. Preditores independentes de EH incluíram peritonite bacteriana espontânea (aOR, 5,13), sepse (aOR, 2,54) e infecção do trato biliar (aOR, 2,03), controlando fatores de confusão. A exposição mais frequente à infecção aumenta o risco de EH e as taxas de mortalidade. É necessária a prevenção adequada da infecção e o uso de antibióticos em cirróticos com risco de EH.
EMBASE	TRAD et al., 2021	<i>Prevalence and Impact of Helicobacter Pylori in Patients with Cirrhosis</i>	<i>Gut and Liver</i>	Determinar a prevalência da infecção por <i>H. pylori</i> e avaliar seu impacto prognóstico em pacientes com cirrose	Estudo retrospectivo	224 pacientes com cirrose hepática	A média de idade foi de 61,02 e a proporção entre os sexos foi de 1,6. As etiologias foram HCV (32,1%), HBV (22,8%) e esteatohepatite não alcoólica (21,4%). 77 cirróticos tinham <i>H. pylori</i> (31,7%), sendo estatisticamente associada ao escore Child (p=0,041), albumina (p=0,011), bilirrubina total (p=0,029), PCR (p=0,022) e linfócitos (p=0,047). O sangramento gastrointestinal foi estatisticamente mais comum em cirróticos com <i>H. pylori</i> (p=0,021, OR=1,946). Foi observada uma associação estatisticamente significativa entre infecção por <i>H. pylori</i> e ocorrência de EH em pacientes cirróticos (p=0,002, OR= 2,455). A erradicação da <i>H. pylori</i> poderia melhorar o prognóstico dos cirróticos.
EMBASE	AS et al., 2023	<i>Proportion and risk factors of Minimal Hepatic encephalopathy in patients with Child A & B cirrhosis and its response to treatment of Helicobacter pylori infection</i>	<i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i>	Estimar a EHM em pacientes com cirrose Child A e B, os fatores associados à EHM, a prevalência da infecção por <i>H. pylori</i> entre eles e a resposta do EHM ao tratamento	Estudo prospectivo	260 pacientes com cirrose Child A e B	A proporção de EHM em cirróticos foi de 60%. A infecção pelo <i>H. pylori</i> foi encontrada em 131. Em pacientes com EHM, 98 (62,8%) tinham infecção por <i>H. pylori</i> , enquanto 33 (31,7%) apresentaram no grupo sem EHM (p<0,001). Dos 98 com infecção por EHM e <i>H. pylori</i> , a resposta do EHM ao tratamento foi encontrada em 34 (34,7%) e foi significativa em comparação com a resposta em pacientes com EHM sem <i>H. pylori</i> em terapia padrão (p=0,036). A EHM foi maior entre os pacientes Child B (p=0,01). A fragilidade apresentou forte associação com a EHM (p<0,001). <i>H. pylori</i> pode contribuir para a EHM. O tratamento beneficiará pacientes com cirrose Child A e B e EHM com infecção por <i>H. pylori</i> .

EMBASE	LEE et al., 2020	<i>Association of Helicobacter pylori treatment with hepatic encephalopathy risk in cirrhotic patients</i>	Gastroenterology	Investigar o efeito do tratamento do <i>H. pylori</i> no risco de EH através de um estudo de coorte em larga escala	Estudo de coorte	215.288 pacientes com cirrose hepática	A incidência de EH no grupo tratado foi significativamente menor do que no grupo não tratado após 1 ano (3,00% vs. 6,42%) e após 3 anos (6,33%, vs. 11,21%; $P < 0,001$). Na análise de regressão multivariada, o tratamento com <i>H. pylori</i> foi independentemente associado a um risco reduzido de EH (HR; $P < 0,001$). Verificaram a associação incluindo aqueles pacientes com (HR 0,53) ou sem (HR 0,56) descompensação hepática. O tratamento foi significativamente associado a um risco reduzido de EH.
EMBASE	ABDEL-RAZIK et al., 2020	<i>Helicobacter pylori as an initiating factor of complications in patients with cirrhosis: a single-center observational study</i>	Frontiers in medicine	Avaliar a possível associação entre infecção por <i>H. pylori</i> e cirrose hepática	Estudo de coorte prospectivo	558 pacientes com cirrose hepática	Pacientes com <i>H. pylori</i> -positivo (48,4%) foram associados a níveis séricos aumentados de PCR, TNF- α , IL-6 e VEGF, bem como aumento da incidência de varizes, síndrome hepatorenal, gastropatia hipertensiva, ectasia vascular antral gástrica, carcinoma hepatocelular, peritonite bacteriana espontânea, EH, trombose da veia porta ($P < 0,05$). A sua erradicação pode reduzir a incidência destas complicações.
EMBASE	KROENER et al., 2017	<i>The impact of H. pylori on mortality and other outcomes in patients with hepatic encephalopathy: A nationwide analysis</i>	United European Gastroenterology Journal	Avaliar o impacto do <i>H. pylori</i> na mortalidade, morbidade e utilização de recursos entre pacientes com EH utilizando um banco de dados nacional	Estudo de caso-controle	55.360 pacientes com EH	A idade média dos pacientes foi de 60 anos e 42% eram do sexo feminino. Os pacientes com e sem <i>H. pylori</i> tiveram chances ajustadas semelhantes de tempo de internação (1,7 dias, $p=0,52$) e despesas de hospitalização (\$16.588, $p=0,12$). Os pacientes com <i>H. pylori</i> tiveram custos de hospitalização mais elevados em comparação pacientes sem (\$6.128, $p = 0,01$). A presença de <i>H. pylori</i> não tem impacto na mortalidade de pacientes internados entre pacientes com cirrose hepática e EH e não está associada a qualquer aumento na utilização de recursos entre esta população de pacientes.

EMBASE	YUAN et al., 2017	<i>Nested case-control study for risk factors of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis</i>	United European Gastroenterology Journal	Investigar fatores de risco no desenvolvimento de EH entre pacientes com cirrose hepática em Taiwan	Estudo de caso-controle	913 pacientes com EH (caso) e 3.499 sem EH (controle), em uma coorte de 14,428 pacientes com cirrose hepática	Infecções (OR 3,41, $p < 0,0001$) e frequência de infecções anualmente foram significativamente associados ao aumento do risco de EH. Infecção por <i>H. pylori</i> (13,31% vs. 8,68%, $p = 0,0052$) como risco aumentado de EH. EH (HR 0,90, $p = 0,02$) e infecções (HR ajustado 1,13, $p = 0,23$) aumentaram os riscos de morte, mas não alcançaram significância estatística. As infecções estão fortemente associadas ao desenvolvimento de EH entre pacientes com cirrose hepática.
EMBASE	QU et al., 2017	<i>Helicobacter pylori morbidity in chronic hepatitis B patients: A case-control study</i>	Biomedical Research	Investigar a soroprevalência da infecção por <i>Helicobacter pylori</i> em pacientes com hepatite B crônica	Estudo de caso-controle	729 pacientes nos grupos caso e controle	A infecção por <i>H. pylori</i> foi mais prevalente em pacientes com hepatite B crônica (59,6%), cirrose crônica relacionada ao HBV (77,3%) e carcinoma hepatocelular (80,3%) do que em controles saudáveis (43,3%). Não foi detectada diferença significativa entre os grupos por genótipo ($P > 0,05$). A infecção por <i>H. pylori</i> foi mais prevalente em pacientes com cirrose e complicações como EH (69,6%), úlceras pépticas (61,0%) e hemorragia gastrointestinal (78,7%) do que em pacientes sem complicações ($P < 0,05$).
EMBASE	REDDY et al., 2018	<i>Helicobacter pylori in alcoholic subjects- prevalence/causation or an innocent bystander?</i>	Journal of Clinical and Experimental Hepatology	Investigar a prevalência de <i>H. pylori</i> em pacientes alcoolistas e avaliar a prevalência com a gravidade da doença hepática	Estudo observacional prospectivo	150 pacientes alcoolistas	A prevalência de <i>H. pylori</i> foi de 76%. A <i>H. pylori</i> foi positiva em 111 (79,9%) consumidores de destilados. Diferenças significativas foram observadas na duração (8 e 10 anos) e na quantidade (21 e 35 unidades) de ingestão de álcool entre os grupos <i>H. pylori</i> negativo e positivo. Hepatite foi observada em 53 (35,3%), esteatose hepática em 21 (14%), doença hepática crônica em 39 (26%) e descompensada em 37 (24,7%). A prevalência de <i>H. pylori</i> foi de 60,4%, 71,4%, 82,1% e 94,6%, respectivamente. EH e gastropatia hipertensiva foram observadas em 89,7% do grupo <i>H. pylori</i> positivo em comparação com 10,3% no grupo negativo ($p = 0,002$).

FONTE: FLORÊNCIO P.C.M., 2024

A Tabela 2 evidencia uma síntese dos estudos e respectivos autores com as suas principais conclusões acerca dos benefícios da erradicação do *Helicobacter pylori* conforme os resultados, é possível sistematizar em três grandes grupos: a. pesquisas com ausência de benefícios da erradicação do *H. pylori* em pacientes portadores de cirrose hepática (Total = 4 estudos); b. pesquisas com presença de dados duvidosos e/ou insatisfatórios para concluir algum resultado efetivo (Total = 3 estudos); c. pesquisas com formulações de benefícios da erradicação nesse mesmo público (Total = 11 estudos).

Tabela 02: Sistematização dos estudos segundo a presença ou ausência de benefícios do tratamento para infecção *H. pylori* (2024).

Ausência de benefícios da erradicação do <i>H. pylori</i>	Resultados duvidosos quanto aos benefícios da erradicação do <i>H. pylori</i>	Presença de benefícios da erradicação do <i>H. pylori</i>
SCHULZ et al., 2016 ABID et al., 2020 VARUNA et al., 2022 KROENER et al., 2017	DESAI et al., 2022 QU et al., 2017 YUAN et al., 2017	HUANG; CUI, 2017 SHAHABDEEN et al., 2023 ATTALLAH et al., 2022 ELMALTAWY et al., 2021 AS et al., 2023 KUMAR et al., 2021 YUAN et al., 2018 TRAD et al., 2021 REDDY et al., 2018 LEE et al., 2020 ABDEL-RAZIK et al., 2020

FONTE: FLORÊNCIO P.C.M., 2024

4. DISCUSSÃO

Com base nos resultados, conforme Tabela 01 e Tabela 02, pode-se observar na literatura mundial os estudos com prováveis benefícios da erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes com diagnóstico de encefalopatia hepática (EH). No total de 11 artigos apresentaram justificativas para realização do esquema anti-*H. pylori* nos pacientes componentes da investigação clínica.

A insuficiência hepática (crônica ou aguda) e a hipertensão portal são as principais síndromes provenientes da cirrose hepática, e em ambas as situações pode evoluir para EH. Em 13 dos 19 estudos analisados, utilizaram como amostra pacientes portadores de cirrose, considerando que é através da doença hepática crônica, especificamente do estágio mais avançado da cicatrização hepática que pode ocorrer o distúrbio do metabolismo da amônia e falha na detoxificação desses metabólitos.

Logo, a cirrose hepática apresenta alta taxa de mortalidade, alta frequência de complicações relacionados ao quadro e uma menor sobrevida média de 12 para 2 anos nestes pacientes que são influenciados pelos fatores precipitantes e desencadeantes para desestabilidade clínica (DE MACEDO et al., 2023; EASL, 2018). Dentre os agravamentos da cirrose hepática, destacaram-se: varizes, gastropatia hipertensiva portal, ectasia vascular antral gástrica, carcinoma hepatocelular, peritonite bacteriana espontânea, trombose da veia porta, síndrome hepatorenal e a encefalopatia hepática e/ou encefalopatia hepática mínima (HUANG; CUI, 2017).

Dentre os benefícios elucidados, 1 estudo de caso-controle (YUAN et al., 2018), 4 estudos clínicos prospectivos (REDDY et al., 2018; ABDEL-RAZIK et al., 2020; ELMALTAWY et al., 2021; LEE et al., 2020) e 1 estudo retrospectivo (TRAD et al. 2021) relataram redução da incidência de complicações em portadores de cirrose que realizaram terapia erradicativa do *H. pylori*.

Conforme visto nos dados de Attallah et al. (2022), a prevalência da infecção da *Helicobacter pylori* aumenta de 16,5 vezes em pacientes cirróticos. Consoante a esse trabalho, Trad et al. (2021) analisou uma associação estatisticamente significativa entre infecção e a ocorrência de encefalopatia hepática em pacientes cirróticos ($p = 0,002$, $OR = 2,455$ [IC 95%: 1,376-4,377]), com uma prevalência de 31,7% dos 224 pacientes, indicando assim uma razão de possibilidade para relação da infecção e a complicação hepática.

A avaliação da prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* encontrado dos estudos foi de 31,7% a 79,3% nos pacientes com cirrose hepática, sendo destes 24,8% a 89,7% apresentam critérios para diagnóstico de encefalopatia hepática (ELMALTAWY et al., 2021; HUANG; CUI, 2017; REDDY et al., 2018). Essas estatísticas são semelhantes as estimativas presentes na literatura que indicam que metade da população mundial se encontra infectada pela bactéria, independente do comprometimento hepático. Tal concentração é majoritária em países com vulnerabilidade socioeconômica, já que a sua transmissão é relacionada com condições sanitárias precárias (ANDRADE, 2022; COELHO et al., 2018).

Os testes usados para detectar a presença da bactéria foi realizado pelo anticorpo anti-*H. pylori* IgG reagente, histopatológico de *H. pylori* ou teste ureia marcada com ¹³C (TR), sendo este último considerado padrão-ouro internacionalmente (MARINHO, 2014).

É imprescindível para conduta terapêutica reconhecer a apresentação da EH, sendo ela considerada mínima, episódica ou persistente (DE MACEDO et al., 2023). Os métodos avaliados para reconhecimento do distúrbio neuropsicológico foram mediante escore psicométrico específicos para EHM e a exclusão de outras etiologias de alteração do estado mental associado aos achados clínicos e os critérios de West-Haven para EH evidente (episódica ou persistente). No caso dos testes foram empregados: Teste de Conexão Numérica A [*Number Connection Test A - NCT-A*], Teste de Conexão Numérica B [*Number Connection Test B - NCT-B*], *Line Tracing Test*, avaliado em tempo e erro, *Serial Dotting Test*, Teste Dígito e Símbolo [*Digit Symbol Test – DST*] e *critical flicker frequency* [CFF] (TORRES, 2011; IDURU; MULLEN, 2008).

O estudo de Yuan et al. (2018) apresentou um risco elevado de mortalidade em pacientes com infecções recorrentes. Dos 714 pacientes cirróticos pareados no grupo caso-controle, a mortalidade geral foi de 43,1% e 76% para pacientes com EH, apesar do valor preditivo da encefalopatia não ser confirmado na presente coorte. Dessa maneira, pode-se prever um risco dose-resposta do desenvolvimento de EH na vigência de quadro infeccioso na mortalidade dos doentes.

Considerando que a insuficiência hepática é uma doença de múltiplas etiologias, no estudo de Shahabdeen et al. (2023) também foi avaliado a presença de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) que atualmente é causa mais relevante de hepatopatia crônica. No grupo com 197 pacientes com presença

esteatose hepática nos diversos graus e sem etiologia secundária foi visto uma taxa de 63,4% em positividade para *H. pylori* com associação significativa para gravidade da doença.

Conforme Reddy et al. (2018), dos 150 pacientes alcoolistas, a prevalência de *H. pylori* geral na população do estudo foi de 76%, sendo destes 26% com doença crônica compensada e 24,7% descompensada. A presença da infecção nesses grupos foi respectivamente de 82,1% e 94,6%, na qual 89,7% apresentam EH. É percebido então que a disbiose causada pela infecção por *H. pylori* está relacionada com doença hepática crônica e sua descompensação, nas diferentes origens da insuficiência dos hepatócitos e não se limita apenas aos pacientes portadores de EH.

O estado de descompensação é precipitado por numerosos fatores, os principais são sepse, azotemia, sangramento gastrointestinal, desidratação, constipação, desequilíbrio hidroeletrólítico e acidobásicos e uso de medicamentos, como benzodiazepínicos ou diuréticos. Com relação a infecção, devido a indução da resposta inflamatória mediante produção de IL-1, TNF- α e IL-6 pode ser potencializado a conversão de amônio em amônia e agravado a metabolização dessa neurotoxina.

Os estudos de Schulz et al. (2016), Abid et al. (2020), Varuna et al. (2022) e Kroener et al. (2017) concluíram em suas análises desvantagens para realização da terapia de erradicação. Nesses estudos não conseguiram encontrar relação entre a infecção do *H. pylori* como fonte de produção de amônia por meio das concentrações séricas, não foram encontrados resultados significativos de redução da infecção após tratamento com terapia de erradicação, não conseguiram encontrar associação entre *H. pylori* e EH e/ou EHM e ausência mudanças significativamente diferentes da mortalidade nos grupos estudados.

Já os resultados apresentados por Desai et al. (2022), Qu et al. (2017) e Yuan et al. (2017) foram inconclusivos para afirmação do provável benefício da terapia anti-*H. pylori* e sugeriram mais pesquisas para detalhar tal associação. No estudo retrospectivo publicado por Desai et al. (2022), dos 416.410 pacientes com cirrose, apenas 0,2% tiveram diagnóstico de *H. pylori*, esse público apresentou menor risco de mortalidade hospitalar e encefalopatia hepática, apesar da alta incidência para complicações e EH.

Nos dois estudos de caso-controle, Qu et al. (2017) e Yuan et al. (2017) apresentaram resultados que não alcançaram significância estatística. Segundo Qu et

al. (2017), a infecção por *H. pylori* foi mais prevalente em pacientes com hepatite B crônica (59,6%), cirrose crônica relacionada ao vírus da hepatite B (VBH) (77,3%) e carcinoma hepatocelular (80,3%) do que em controles saudáveis (43,3%). As complicações como encefalopatia (69,6%), úlceras pépticas (61,0%) e hemorragia gastrointestinal superior (78,7%) tiveram maior prevalência, no entanto, não foram diferentes significativamente. Já para Yuan et al. (2017), a infecção por *H. pylori* apresentou um risco aumentado em EH (HR ajustado: 0,90, IC 95%, 0,76-1,06, $p=0,02$) e em infecções (HR ajustado: 1,13, IC 95% 0,93-1,38, $p=0,23$) para aumentar os riscos de óbito, mas também sem diferença estatística.

É importante reconhecer que as interpretações dos estudos podem sofrer interferência tendo em vista: o tamanho pequeno da amostra na maioria das pesquisas, a não detecção de encefalopatia hepática em pacientes com quadro clínico escasso, a variabilidade de condições que podem evoluir para EH, o baixo número de estudos comparação grupo de controle saudável e a baixa efetividade do tratamento dos grupos controles baseados no manejo padrão já realizado.

Segundo Abdel-Razik et al. (2020), dos 558 pacientes com cirrose, 270 (48,4%) foram *H. pylori*-positivo. Foi visualizado uma diminuição significativa nos níveis séricos de amônia, mediadores pró-inflamatórios, bem como diminuição da incidência de todas as complicações cirróticas estudadas após tratamento da infecção do *H. pylori*. Assim como, Elmaltawy et al. (2021) encontrou uma redução significativa nos níveis de amônia no sangue em pacientes com EHM após terapia de erradicação e Lee et al. (2020) evidenciou um risco reduzido de EH em pacientes com realização do tratamento (HR: 0,54, IC 95%: 0,41-0,71; $p < 0,001$).

Também na amostra de Kumar et al. (2021), 53,8% dos 65 pacientes com cirrose e EHM apresentaram níveis de amônia no sangue em jejum maiores do que naqueles sem EHM. Todos esses achados corroboram a contribuição do *H. pylori* para o desenvolvimento do aumento de amônia sérica, tornando a erradicação uma ferramenta indispensável para o manejo destes pacientes.

Por mais que na EHM não seja encontrado grandes achados clínicos, é válido ressaltar que até nesse estado há comprometimento da qualidade de vida do paciente através dos distúrbios na atenção, vigilância e função integrativa. Dessa maneira, há um risco na execução de atividades diárias que necessitem destas funções neurocognitivas, como dirigir um carro, operar maquinários, lidar com finanças. Em

cinco estudos foram empregados pacientes com EHM, evidenciando a relevância de analisar o comportamento da doença nesse público.

Concordante, As et al. (2023) observou que a proporção de pacientes com EHM em cirróticos foi de 60%, sendo a infecção pelo *H. pylori* presente em 98 (62,8%), enquanto 33 (31,7%) apresentaram no grupo sem EHM ($p < 0,001$). A resposta do EHM ao tratamento foi encontrada em 34 (34,7%) e foi significativa em comparação com a resposta em pacientes com EHM sem *H. pylori* em terapia padrão ($p = 0,036$). A fragilidade apresentou forte associação com a EHM ($p < 0,001$). *H. pylori* pode contribuir para a EHM, logo, o uso da terapia tripla clássica e convencional com claritromicina 1g/dia, amoxicilina 2g/dia e inibidor de bomba de prótons em dose plena por 14 dias pode beneficiar na redução da hiperamonemia.

Além da rotina para portador de cirrose com diuréticos, alfa-bloqueadores, tratamento endoscópico, dieta com restrição de sal (exceto na presença de ascite), 1,2 a 1,5g de proteína/kg/dia e com alta carga calórica (40 kcal/kg/dia). O tratamento da EH é moldado pelo grau de comprometimento do nível de consciência e a correção dos fatores precipitantes. Também é baseado no uso de antibióticos não absorvíveis (neomicina, metronidazol ou rifaximina) e dissacarídeos não absorvíveis (lactulose ou lactilol), visando a redução da produção bacteriana de amônia no intestino grosso.

A lactulose desempenha essa função tornando o cólon mais ácido mediante a conversão da lactulase em ácido láctico, acético e fórmico, esse ambiente favorece a difusão da amônia e sua concentração na circulação sistêmica. Os primeiros estudos foram realizados em 1966 por Bircher et al. que já avaliava seu papel da diminuição do pH. Em uma metaanálise com 1.828 participantes avaliando o benefício do dissacarídeo *versus* placebo, foi evidenciado uma redução de 30% do risco relativo (GLUUD; VILSTRUP; MORGAN, 2016).

Portanto, a lactulose é fármaco eficaz na prevenção da recorrência de EH à longo prazo. É indicado em situação aguda a administração de bolus de 45 ml (30 g) e repeti-lo de hora em hora até a primeira evacuação. Assim que o episódio de encefalopatia regredir, a dose pode ser titulada para atingir 2 a 3 evacuações com consistência pastosas diariamente (DHIMAN et al., 2000; CHOW et al., 2023).

E a adição de 1,1g/dia de rifaximina à lactulose reduz significativamente o risco de recorrência e hospitalização, segundo Bass et al. (2010) a taxa de risco com rifaximina de novo evento de EH foi de 0,42 (IC 95%: 0,28 a 0,64; $P < 0,001$), na qual 90% dos pacientes receberam terapia concomitante. Todavia tanto o metronidazol

quanto neomicina são potencialmente úteis. Apesar que o uso da rifaximina induzir um baixo risco de resistência bacteriana por ser minimamente absorvida e concentra-se no trato gastrointestinal, além de menores efeitos colaterais em comparação com os demais antibióticos (HUDSON; SCHUCHMANN, 2019).

Já os aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina) têm sido defendidos como uma melhor fonte proteica naqueles pacientes intolerantes a ingestão proteica. O aspartato de ornitina (LOLA) também pode ser utilizado como alternativa para falha da resposta a terapia convencional e estimulador do metabolismo da amônia, apesar de não ser encontrado efeito sobre a mortalidade ou qualidade de vida em comparação com antibióticos e dissacarídeos não absorvíveis (GLUUD et al., 2015).

Novos estudos buscam avaliar a utilização de novas ferramentas no manejo terapêutico, como por exemplo, por meio da alteração da flora intestinal com probióticos e/ou simbióticos ou uso de zinco e manganês, mas são necessários ensaios minuciosos antes que possam ser recomendados, principalmente pela presença de manifestações clínicas (SHUKLA et al., 2011; MCGEE et al., 2011).

No trabalho de Shavakhi et al. (2014) foi avaliado a eficácia de um composto probiótico de multicepas com *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *S. thermophiles* em 70 pacientes, resultando em recuperação gradativa do estado neurológico em portadores de EHM. Esse dado favorece a hipótese de diminuição da concentração de amônia pelo favorecimento da colonização bacteriana, aumento da excreção fecal de nitrogênio e otimização do trânsito intestinal.

Por fim, nenhum dos estudos avaliou a sobrevida dos pacientes. No entanto, pesquisas estimam que em um ano a sobrevida seja de 42%; em três anos de 23% e em cinco anos de 16% (BUSTAMANTE et al., 1999). Esses índices revelam a gravidade da doença, seu prognóstico reservado e a importância da eliminação de fatores precipitantes para descompensação da cirrose hepática, como por exemplo, a diminuição dos níveis de amônia sérica agravada pela infecção da *H. pylori*.

Ponderando o público-alvo da pesquisa não foi possível interpretar a apresentação da EH no âmbito do departamento de emergência, pois as pesquisas realizadas nos dezenove estudos tiveram seguimento ambulatorial. Todavia, encarar a erradicação da *H. pylori* no contexto do paciente crítico é uma alternativa que pode ser levado em consideração pelo emergencista como conduta terapêutica do paciente, especialmente se o paciente apresenta estigmas da provável infecção.

5. CONCLUSÃO

Diante do exposto, foi possível analisar os benefícios da erradicação do *H. pylori* em pacientes com diagnóstico de EH, desde sua discreta apresentação até em estágios mais avançados, pois a infecção da *H. pylori* em pacientes cirróticas está associada ao risco elevado de mortalidade, presença de infecções recorrentes, maior concentração de complicações e descompensação culminando em distúrbios neuropsicológicos.

Dessa maneira, a terapia anti-*H. pylori* poderia amenizar o mau prognóstico envolvendo os pacientes com EH e proporcionando uma melhor qualidade de vida, por diminuir a incidência dos eventos precipitantes, recorrências, tempo de internação e número de hospitalizações.

Ademais, as terapias disponíveis para a encefalopatia hepática até o presente momento são baseadas em observações clínicas. Logo, essas pesquisas podem sofrer inúmeras interferências e com isso não existe um tratamento convencional para esses pacientes pela alta variação dos efeitos e desfechos dos possíveis tratamentos.

Portanto, espera-se a realização de novos estudos com ensaios prospectivos maiores para avaliar a utilização das ferramentas no manejo terapêutico que produzam efetividade no prognóstico e na sobrevida dos pacientes com EH e com isso, possibilitar um melhor gerenciamento desses pacientes no departamento de emergência.

6. REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAZIK, A. et al. Helicobacter pylori as an initiating factor of complications in patients with cirrhosis: a single-center observational study. **Frontiers in medicine**, v. 7, p. 96, 2020. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00096>
- ABID, S. et al. Minimal Hepatic Encephalopathy: Effect of H. pylori infection and small intestinal bacterial overgrowth treatment on clinical outcomes. **Scientific reports** vol. 10,1 10079. 22 Jun. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67171-7>
- ALBRECHT J, NORENBURG MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. **Hepatology**. 2006. v. 44 (n. 4). pp. 788-794. <https://doi.org/10.1002/hep.21357>
- ANDRADE, V.L.A (organização). Manual de terapêutica em gastroenterologia e hepatologia. 1ª edição. Rio de Janeiro: **Rubio**, 2022.
- AS, J. R. et al. Proportion and risk factors of Minimal Hepatic encephalopathy in patients with Child A & B cirrhosis and its response to treatment of Helicobacter pylori infection. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 13, p. S37-S38, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.iceh.2023.07.324>
- BAJAJ J.S. et al. The effect of fatigue on driving skills in patients with hepatic encephalopathy. **Am J Gastroenterol**. 2009;104(4):898-905. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.7>
- BARBOSA, W. M. C. et al. ENCEFALOPATIA HEPÁTICA: DIAGNÓSTICO E MANEJO. **Revista Contemporânea**, [S. l.], v. 4, n. 4, p. e3925, 2024. <https://doi.org/10.56083/RCV4N4-046>
- BASS, N. M., et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. **The New England journal of medicine**, 362(12), 1071–1081. 2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907893>
- BERNAL, W. et al. Acute-on-chronic liver failure. **The Lancet**, v. 386, n. 10003, p. 1576-1587, 2015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00309-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00309-8)
- BIRCHER, J., et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. **Lancet** (London, England), 1(7443), 890–892. 1966. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)91573-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)91573-x)
- BUSTAMANTE, J., et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. **Journal of hepatology** v. 30.5. pp. 890-895. 1999. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80144-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80144-5)
- CARVALHO, J. R. D. et al. Método para estimação de prevalência de hepatites B e C crônicas e cirrose hepática-Brasil, 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde** v. 23 pp. 691-700. 2014. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000400011>

COELHO, L. G. V. et al. IV th brazilian consensus conference on helicobacter pylori infection. **Arquivos de gastroenterologia** v. 55. 97-121. 2018.

<https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-20>

CHOW, K. W., et al. Barriers to lactulose adherence in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. **Digestive Diseases and Sciences** 68.6. pp. 2389-2397. 2023.

CÓRDOBA J. New assessment of hepatic encephalopathy. **J Hepatol.** v. 54, n. 5,. pp. 1030-1040. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.015>

DE MACEDO, M. P. et al. Encefalopatia hepática no departamento de emergência. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 5, p. e12989-e12989, 2023. <https://doi.org/10.25248/reamed.e12989.2023>

DESAI, P. et al. S1404 Outcomes and Complications of Hospitalized Cirrhosis Patients With H. pylori Infection. **Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG**, v. 117, n. 10S, p. e1008-e1010, 2022.

<https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000862256.77650.f6>

DHIMAN, R.K. et al. Efficacy of Lactulose in Cirrhotic Patients with Subclinical Hepatic Encephalopathy. **Dig Dis Sci** v. 45, pp. 1549–1552 (2000).

<https://doi.org/10.1023/A:1005556826152>

ELMALTAWY, M. A. et al. The Role of Helicobacter Pylori Eradication on the Pathogenesis of Minimal Hepatic Encephalopathy in Egyptian Patients with Liver Cirrhosis. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 114, n. Supplement_1, p. hcab100. 068, 2021.

ERCOLE, F.F.; MELO, L.S.; ALCOFORADO, C.L.G.C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.

<https://doi.org/10.5935/1415-2762.20140001>

EASL. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis Nov;69(5):1207]. **Journal of Hepatology.** 69(2):406-460. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>

FONSECA-NETO, O. C. L. D. Falência hepática fulminante: etiologia, manejo e indicação para o transplante de fígado. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo) [online]**. 2008, v. 21, n. 4, pp. 201-204.

<https://doi.org/10.1590/S0102-67202008000400009>

GLUUD, L. L.; VILSTRUP, H.; MORGAN, M. Y. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 5. 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003044.pub4>

- GLUUD, L. L., et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 9. 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001939.pub4>
- HADJIHAMBI A., et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review. **Hepatol Int.** 2018;12(Suppl 1):135-147. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9812-3>
- HASSANEIN T., et al. Performance of the hepatic encephalopathy scoring algorithm in a clinical trial of patients with cirrhosis and severe hepatic encephalopathy. **Am J Gastroenterol.** v. 104 n. 6, pp.1392-1400. 2009. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.160>
- HUANG, J.; CUI, J. Evaluation of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Chronic Hepatic Disease. **Chinese medical journal** vol. 130,2: 149-154. 2017. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.197980>
- HUDSON, M.; SCHUCHMANN, M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. **European journal of gastroenterology & hepatology**, 31(4), 434-450. 2019. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001311>
- IDURU, S.; MULLEN, K. D. The demise of the pencil? New computer-assisted tests for minimal hepatic encephalopathy. **Gastroenterology**, 135(5), 1455–1456. 2008. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.040>
- KROENER P.T. et al. The impact of *Helicobacter pylori* on mortality and other outcomes in patients with hepatic encephalopathy: a nationwide analysis. 25th United European Gastroenterology **Journal. United Eur. Gastroenterol.** J. 5:5 (A373) Supplement 1, 2017. <https://doi.org/10.1177/2050640617725676>
- KUMAR, N. et al. The Significance of *Helicobacter Pylori* Infection in the Aetiology of Minimum Hepatic Encephalopathy (MHE) and the Impact of its Eradication: A Prospective Clinical Study. **Journal of Cardiovascular Disease Research.** vol. 12. n. 6. 2021
- LARSEN FS, WENDON J. Brain edema in liver failure: basic physiologic principles and management. **Liver Transplantation.** 8(11):983-989. 2002. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.35779>
- LARSEN, F.S., et al. Cerebral perfusion, cardiac output, and arterial pressure in patients with fulminant hepatic failure. **Critical care medicine**, 28(4), pp.996-1000. 2000.
- LEE, T.Y. et al. Association of *Helicobacter pylori* Treatment with Hepatic Encephalopathy Risk in Cirrhotic Patients: A Population-Based Cohort Study. **Helicobacter pylori**, 2019. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3432565>
- LU, K. Cellular pathogenesis of hepatic encephalopathy: an update. **Biomolecules**, v. 13, n. 2, p. 396, 2023. <https://doi.org/10.3390/biom13020396>

MARINHO, F. P. Teste respiratório com uréia marcada com carbono-13 no diagnóstico da infecção gástrica por helicobacter pylori: análise de um banco de dados com ênfase especial na diferença dos valores do teste entre os sexos. **[Dissertação de Mestrado]**. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte. 2014. <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-A32J8J>

MÁRQUEZ-AGUIRRE, A.L., et al. Aspectos moleculares de la encefalopatía hepática. **Neurología**, 25(4), pp.239-247. 2010, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2009.12.001>

MCGEE, R. G. et al. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. **The Cochrane database of systematic reviews**, 11 CD008716. 9 Nov. 2011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008716.pub2>

MELO, A. P. S., et al. Mortalidade por cirrose, câncer hepático e transtornos devidos ao uso de álcool: Carga Global de Doenças no Brasil, 1990 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 20. pp. 61-74. 2017. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050006>

MOURI, S., et al. L'encéphalopathie hépatique, du diagnostic au traitement en 2016. **Médecine Intensive Réanimation**, [S. l.], v. 25, n. 5, p. 491–505, 2016. <https://doi.org/10.1007/s13546-016-1223-2>

MONTOLIU, C., et al. 3-Nitro-Tyrosine as a Peripheral Biomarker of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis. **American Journal of Gastroenterology** 106(9):p 1629-1637, 2011. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.123>

NICOLAO, F., et al. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. **Journal of Hepatology** v. 38. n. 4 pp. 441-446. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(02\)00436-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(02)00436-1)

ONG, J.P., et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. **The American Journal of Medicine**. v. 114. n. 3, pp. 188-193. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01477-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01477-8)

PAGE, M.J., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ Clinical research ed**. vol. 372. n 71. 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

QU, H. et al. Helicobacter pylori morbidity in chronic hepatitis B patients: A case-control study. **Allied academics, Biomedical research**, 28 (13): 5785-5789. 2017.

REDDY, A.R. et al. Helicobacter Pylori in Alcoholic Subjects—Prevalence/Causation or an Innocent Bystander?. 26th Annual Scientific Meeting of the Indian National Association for Study of the Liver, INASL 2018 **J. Clin. Exp. Hepatol**. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.06.461>

RIDOLA, L.; RIGGIO, O. Hepatic encephalopathy in the 21st century: still an emerging topic. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 2, p. 298, 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10020298>

SANTOS, R. P. C.; TOSCANO, E. C. DE B.; RACHID, M. A.. Anti-inflammatory strategies for hepatic encephalopathy: preclinical studies. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 81, n. 7, p. 656–669, jul. 2023. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1767819>

SCHULZ, C. et al. Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. **Journal of gastrointestinal and liver diseases** vol. 25,2: 191-5. 2016. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.252.hpy>

SHAVAKHI, A. et al. Multistrain probiotic and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. **Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences** vol. 19,8. 703-8. 2014.

SHAHABDEEN, A. et al. Helicobacter pylori Infection in Patients with Non Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-sectional Study. **Journal of Clinical & Diagnostic Research**, v. 17, n. 2, 2023. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2023/61039.17519>

SHUKLA, S. et al. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. **Alimentary pharmacology & therapeutics** vol. 33,6: 662-71. 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04574.x>

SOUZA, M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein** (São Paulo). v. 8, n. 1, p. 102-106, jan., 2010. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>

SUTO H., et al. Helicobacter pylori infection induces hyperammonaemia in Mongolian gerbils with liver cirrhosis. **Gut**. v. 48. n. 5. pp. 605-608. 2001. <https://doi.org/10.1136/gut.48.5.605>

TAPPER, E.B., et al. Review article: current and emerging therapies for the management of cirrhosis and its complications. **Aliment Pharmacol Ther**. v. 55 (n. 9). pp.1099-1115. 2022. <https://doi.org/10.1111/apt.16831>

TORRES, D.S. Avaliação cognitiva na encefalopatia hepática mínima. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro. 2011.

TRAD, N. et al. Prevalence and Impact of Helicobacter Pylori in Patients with Cirrhosis. **Gut and Liver** 2021 **15** (193) Supplement 6. 2021.

VARUNA, S. et al. Is There an Association between Variceal Bleed and Helicobacter pylori Infection in Cirrhotic Patients with Portal Hypertension?: A prospective cohort study. **Sultan Qaboos University medical journal** vol. 22,4 (2022): 539-545. <https://doi.org/10.18295/squmj.9.2021.136>

VELARDE-RUIZ VELASCO J.A., et al. Evaluation and management of emergencies in the patient with cirrhosis. **Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)**. v. 87 n. 2, pp. 198-215. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2022.05.001>

YU, H.; CHEN, Y.; JIANG, P. Prognostic value of hepatic encephalopathy for survival of patients with liver failure: A systematic review and meta-analysis. **Annals of Hepatology**, v. 18, n. 4, p. 607-612, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.01.006>

YUAN, L.T.E et al. Nested case-control study for risk factors of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. 25th United European Gastroenterology Journal. **United Eur. Gastroenterol. J.** 5:5 (A404) Supplement 1, 2017. <https://doi.org/10.1177/2050640617725676>

YUAN, L.T. et al. Multiple bacterial infections increase the risk of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. **PloS one**, v. 13, n. 5, p. e0197127, 2018.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197127>

WHTTEMORE, R.; KNAFF, K. The integrative review: update methodology. **J Adv Nurs**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>