

Instituto Superior de Ciências da Saúde – Norte



Mestrado em Neuropsicologia Clínica

Normalização da Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática para a População Portuguesa

Marta Andreia Almeida Pinho

Gandra, Abril de 2011

Normalização da Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática para a População Portuguesa

Dissertação de Mestrado em Neuropsicologia Clínica, apresentada
no Instituto Superior de Ciências da Saúde – Norte, sob Orientação
do Professor Doutor Bruno Peixoto.

Marta Andreia Almeida Pinho

Resumo

Introdução: A Encefalopatia Hepática Mínima (EHM) tem sido associada a alterações na qualidade de vida, capacidade de condução de veículos, ao aparecimento da forma explícita de Encefalopatia Hepática e a um pior prognóstico, incluindo um elevado risco de mortalidade. Neste contexto, a detecção precoce desta condição permitirá a redução das suas consequências. A Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática (PPEH) consiste em cinco tarefas de fácil aplicação e cotação incluindo o *Digit Symbol Test*, o *Trail Making Test A e B*, o *Serial Dotting Test* e o *Line Tracing Test*. O uso da PPEH é recomendado pela *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*, para o diagnóstico e monitorização da EHM, desde que existam traduções e dados normativos locais. O objectivo do presente estudo foi a normalização da PPEH para a população Portuguesa.

Sujeitos e Métodos: Os testes que compõem a PPEH foram aplicados a 115 indivíduos sãos de quatro distritos do norte de Portugal. Variáveis como a idade, sexo, anos de escolarização e tipo de profissão foram estudadas em relação aos resultados obtidos através do teste *t* de *Student* e da correlação de *Pearson*. Para a construção das tabelas de normalidade utilizou-se a regressão linear múltipla.

Resultados: A idade e anos de escolarização, foram as variáveis independentes que mais se relacionaram com o desempenho nas cinco provas.

Conclusão: A disponibilização das tabelas de normalidade permitirá o diagnóstico de EHM em pacientes Portugueses com cirrose hepática através de um método objectivo e de referência internacional.

Palavras-Chave: Encefalopatia Hepática Mínima; Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática; Avaliação Neuropsicológica; Cirrose Hepática.

Abstract

Introduction: The Minimal Hepatic Encephalopathy (MHE) has been associated to changes in life quality and in the aptitude to drive vehicles, to the appearance of an explicit form of Hepatic Encephalopathy and to a worst prognosis, including a high mortality risk. In this context, the early detection of this condition will lead to the reduction of its consequences. The Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) consists in five easily applicable and scored tasks including the Digit Symbol Test, the Trail Making Test A and B, the Serial Dotting Test and the Line Drawing Test. The use of the PHES is recommended by the International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, for the MHE diagnosis and monitorization, as long as local translations and normative data are available. The main objective of the present study is the PHES normalization for the Portuguese Population.

Subjects and Methods: The tasks that compose the PHES were applied to 115 healthy subjects from four districts of the north of Portugal. Variables like age, gender, education years and the profession type were study in relation to the obtained results through the use of Student's t test and Pearson's correlation. In order to build the normality tables the linear regression was used.

Results: Age and education years were the independent variables more related to the performance on the five tasks.

Conclusion: The availability of the normality tables will allow the MEH diagnosis in Portuguese patients with hepatic cirrhosis using an objective and internationally recommended method.

Key Words: Minimal Hepatic Encephalopathy; Psychometric Hepatic Encephalopathy Score; Neuropsychological Assessment; Hepatic Cirrhosis.

Agradecimentos

A presente dissertação representa o somatório de um período constante de novas aprendizagens e conhecimentos assim como de empenho e esforço pessoal. Consciente de que não alcancei esta meta sozinha, agradeço a todos os que directa ou indirectamente encontrei ao longo desta minha trajectória e que se tornaram parte integrante da mesma, através de todos os seus contributos.

Um sentido e especial agradecimento ao Professor Doutor Bruno Peixoto não só pela excepcionalidade da sua exigência mas também pela sua total disponibilidade, dedicação e orientação. E, acima de tudo, por estimular o meu interesse pelo conhecimento desta área, que representa uma potencialidade ímpar na minha formação académica.

Agradeço com apreço à Doutora Rute Cerqueira, Directora do Serviço de Gastrenterologia do Hospital de São Sebastião, pelo enorme interesse demonstrado bem como pela disponibilidade em colaborar. A sua vasta experiência clínica cooperou no enriquecimento deste estudo.

Um profundo agradecimento a todos os sujeitos que se disponibilizaram, prescindindo de algum do seu tempo...permitindo, assim, que esta investigação fosse possível.

Às minhas amigas, Vânia, Isabel, Susana e Filipa, companheiras desta jornada académica pela perseverança, inter-ajuda, apoio e incentivo.

Aos meus pais e à minha irmã pela oportunidade concedida de me deixarem ser autora da minha própria história. Por serem incansáveis! Por tudo...Muito obrigada.

Ao meu tio Manuel, ao meu tio Zé e à minha Madrinha, a sua ausência deixou saudades...saudades que não morrem...

E por fim, a todos aqueles que, sem reservas, me apoiaram e me fizeram acreditar que era possível terminar esta investigação com sucesso...eles sabem quem são. Por tudo o que representam em mim, por toda a confiança, amor e carinho...obrigada.

Gandra, Abril de 2011

Índice

Resumo	<i>iii</i>
Abstract	<i>iv</i>
Agradecimentos	<i>v</i>
Índice	<i>vi</i>
Índice de Abreviaturas	<i>viii</i>
Índice de Tabelas	<i>ix</i>
Índice de Figuras	<i>x</i>
Introdução	1

I- ENQUADRAMENTO CONCEPTUAL

1.1 – Encefalopatia Hepática	4
1.1.1 – Definição e Classificação	4
1.1.2 – Encefalopatia Hepática Mínima	7
1.1.3 – Quadro Clínico	9
1.1.4 – Diagnóstico e diagnóstico diferencial	11
1.1.5 – Avaliação	13
1.2 – Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática	22
1.2.1 - Principais <i>guidelines</i> para a avaliação neuropsicológica da Encefalopatia Hepática	22
1.2.2 – Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática: criação, evolução e normalização	25

II- INVESTIGAÇÃO

2.1 – Metodologia	31
2.1.1 – Objectivo	31
2.1.2 – Amostra	31
2.2 – Instrumentos	32
2.2.1 – Código	32
2.2.2 – <i>Trail Making Test</i> parte A	32
2.2.3 – <i>Trail Making Test</i> parte B	33
2.2.4 – <i>Serial Dotting Test</i>	33
2.2.5 – <i>Line Tracing Test</i>	33
2.3 – Procedimento	34
2.4 – Análise Estatística	34
2.5 – Resultados	35
2.6 – Discussão dos Resultados	36
Conclusão	43
Bibliografia	46

Anexos

Anexo A

Consentimento Informado

Anexo B

Artigo

Índice de Abreviaturas

CD – Código

CdT – *Cancelling d-test*

DP – Desvio Padrão

DS – *Digit Span Test*

EH – Encefalopatia Hepática

EHM – Encefalopatia Hepática Mínima

FHF – Falha Hepática Fulminante

ISHEN – Sociedade Internacional de Encefalopatia Hepática e do Metabolismo do Nitrogénio

LTT – *Line Tracing Test*

PPEH – Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática

SDT – *Serial Dotting Test*

TIPS – *Transjugular Intrahepatic Portasystemic Shunt*

TMT A – *Trail Making Test* parte A

TMT B – *Trail Making Test* parte B

Índice de Tabelas

Tabela 1	Nomenclatura da EH	6
Tabela 2	Diagnóstico Diferencial da EH	12
Tabela 3	Crítérios de <i>West-Haven</i> para classificação da EH	14
Tabela 4	Síntese dos défices neuropsicológicos encontrados em pacientes com cirrose hepática, sem sinais clínicos de EH	18
Tabela 5	Avaliação, por ordem de conveniência, dos domínios neurocognitivos a incluir na bateria <i>standard</i> para a detecção da EHM	23
Tabela 6	Características da amostra de normalização	31
Tabela 7	Resultados obtidos nos diferentes testes da PPEH	35
Tabela 8	Estudo da normalidade da distribuição dos resultados obtidos nos testes da PPEH	35
Tabela 9	Análise univariada relativa à influência das variáveis independentes nos resultados obtidos nos testes	38
Tabela 10	Equações de regressão linear múltipla para o cálculo da pontuação em cada um dos testes da PPEH	39
Tabela 11	Exemplo do cálculo da PPEH para um sujeito saudável, 28 anos de idade e 12 anos de escolaridade	41
Tabela 12	Exemplo do cálculo da PPEH para um paciente com cirrose hepática, 53 anos de idade e 8 anos de escolaridade	42

Índice de Tabelas

Tabela 1	Nomenclatura da EH	6
Tabela 2	Diagnóstico Diferencial da EH	12
Tabela 3	Crítérios de <i>West-Haven</i> para classificação da EH	14
Tabela 4	Síntese dos défices neuropsicológicos encontrados em pacientes com cirrose hepática, sem sinais clínicos de EH	18
Tabela 5	Avaliação, por ordem de conveniência, dos domínios neurocognitivos a incluir na bateria <i>standard</i> para a detecção da EHM	23
Tabela 6	Características da amostra de normalização	31
Tabela 7	Resultados obtidos nos diferentes testes da PPEH	35
Tabela 8	Estudo da normalidade da distribuição dos resultados obtidos nos testes da PPEH	35
Tabela 9	Análise univariada relativa à influência das variáveis independentes nos resultados obtidos nos testes	38
Tabela 10	Equações de regressão linear múltipla para o cálculo da pontuação em cada um dos testes da PPEH	39
Tabela 11	Exemplo do cálculo da PPEH para um sujeito saudável, 28 anos de idade e 12 anos de escolaridade	41
Tabela 12	Exemplo do cálculo da PPEH para um paciente com cirrose hepática, 53 anos de idade e 8 anos de escolaridade	42

Índice de Figuras

Figura 1	Histograma com a frequência dos resultados obtidos pela amostra na prova CD (representação da curva normal)	36
Figura 2	Histograma com a frequência dos resultados obtidos pela amostra na prova TMT A (representação da curva normal)	36
Figura 3	Histograma com a frequência dos resultados obtidos pela amostra na prova TMT B (representação da curva normal)	36
Figura 4	Histograma com a frequência dos resultados obtidos pela amostra na prova SDT (representação da curva normal)	37
Figura 5	Histograma com a frequência dos resultados obtidos pela amostra na prova LTT (representação da curva normal)	37

Introdução

A doença hepática crónica, especificamente, a cirrose hepática na sua forma descompensada está na origem de complicações muito severas. As principais formas de descompensação são icterícia, ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia hepática, infecções graves e carcinoma hepatocelular (Associação Portuguesa para Estudo do Fígado, 2008).

Assim, a cirrose hepática *“é uma doença que conduz à destruição do fígado (...) e caracteriza-se pela morte das suas células (necrose), aparecimento de cicatrizes (fibrose) e alteração da sua estrutura (regeneração nodular)”*, tendo em Portugal como causa mais frequente a cirrose alcoólica, seguida pela hepatite C e hepatite B (Associação Portuguesa para Estudo do Fígado, 2008). De entre as várias e importantes funções do fígado, salientamos a eliminação de toxinas e tóxicos, sendo que, na cirrose hepática *“as neurotoxinas que derivam do intestino e que não são removidas pelo fígado em virtude de um shunt vascular e da massa hepática reduzida, chegam ao cérebro e produzem sintomas que conhecemos como encefalopatia hepática”* (Bacon, 2008, p. 1979).

A presente investigação centra-se no estudo dos fenómenos da disfunção hepática, cujo tema é *“Normalização da Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática para a População Portuguesa”*. Neste sentido, será considerada a avaliação neuropsicológica desta patologia que permite detectar precocemente as alterações neurocognitivas evidenciadas na Encefalopatia Hepática (EH). Tal como referem Corrao et al (1997) a Encefalopatia Hepática Mínima (EHM) constitui um importante problema social, uma vez que, as alterações neurocognitivas subjacentes podem impossibilitar os indivíduos de ter uma performance normal e de realizar as várias funções do seu quotidiano (Groeneweg et al, 1998; Schomerus et al, 1981), podendo traduzir-se numa diminuição significativa da sua qualidade de vida (Romero-Gómez, Boza, Sierra, García & Aguilar-Reina, 2001; Schomerus et al, 1981).

Neste contexto, e através da constatação que em Portugal a cirrose hepática representa a nona causa de morte e a quarta causa de morte precoce (antes dos setenta anos) (Associação Portuguesa para o Estudo do Fígado,

2008) consideramos necessária e útil a normalização da Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática (PPEH) para a população Portuguesa.

Atendendo ao exposto, subdividimos a presente investigação em dois capítulos principais, motivados somente pela simplificação da sua apresentação. Para o efeito, o primeiro capítulo consiste numa revisão bibliográfica, constituindo assim o enquadramento conceptual e compreende a descrição da EH, a sua classificação, o seu quadro clínico, o seu diagnóstico e o diagnóstico diferencial, a sua avaliação e ainda a exposição da PPEH. O segundo capítulo remete para a componente prática, isto é, para a investigação, englobando a explanação da metodologia, dos resultados obtidos e da discussão dos resultados.

Por fim, com a conclusão tentamos estabelecer um ponto de análise e de reflexão acerca de todo o trabalho desenvolvido.

I - Enquadramento Conceptual

1.1 - Encefalopatia Hepática

1.1.1 - Definição e classificação

A Encefalopatia Hepática (EH) é uma síndrome neuropsiquiátrica que ocorre em consequência de uma falha hepatocelular aguda, subaguda ou crônica. Esta ampla definição é o reflexo de um largo espectro de manifestações sintomáticas relacionadas, por sua vez, com diferentes mecanismos patofisiológicos (Blei & Córdoba, 2001; Peixoto, Pérez & Álvarez, 2007). Ao ser considerada uma perturbação neuropsiquiátrica envolve os domínios cognitivo, afectivo/emocional, comportamental e de bio-regulação (Ferenci et al, 2002).

Deste modo, a EH é uma alteração do sistema nervoso central devido a insuficiência hepática, de etiologia metabólica e que apresenta potencial para a sua total reversibilidade (Blei & Córdoba, 2001; Rikkers, Jenko, Rudman & Freides, 1978), o que segundo Peixoto (2006) nos permite estabelecer dois pressupostos. O primeiro é que a EH é uma perturbação sem substrato neuroanatômico concreto e o segundo, decorrente do primeiro, é que após transplante de fígado, o quadro clínico das disfunções neurocognitivas dá lugar a um funcionamento neuropsicológico normal. No entanto, Kril e Butterworth (1997) realizaram um estudo *pós-mortem* de cérebros de pacientes com cirrose e EH e observaram elevada incidência de lesões diencefálicas, especificamente nos corpos mamilares e no tálamo em pacientes com cirrose alcoólica e de degenerescência cerebral em pacientes com cirrose alcoólica e não alcoólica. Por outro lado, estudos realizados com pacientes transplantados de fígado registaram uma melhoria, ainda que incompleta, do funcionamento neuropsicológico após transplante hepático (Pantiga, Rodrigo, Cuesta, Lopez & Arias, 2003; Tarter, Switala, Arria, Plail & Van Thiel, 1990).

Todavia, a definição e classificação da EH constitui um tema pouco pacífico, verificando-se nos trabalhos de investigação e revisão alguma discrepância na utilização deste conceito assim como dos que dele derivam; análises mais pormenorizadas permitem observar uma espécie de dicotomia na nomenclatura usada por diferentes autores (Ferenci et al, 2002).

Esta dicotomia emergiu após o Congresso Internacional de Gastrenterologia realizado em 1998, em Viena, representando este um marco nas directrizes da investigação e ensaios clínicos da EH. Nele, elementos dos mais importantes grupos de investigação desta área propuseram alcançar um consenso para a definição, nomenclatura, diagnóstico e quantificação da EH (Ferenci et al, 2002).

Neste sentido, os principais pontos de controvérsia incluíam os termos *encefalopatia portosistémica*, *encefalopatia aguda* e *encefalopatia crónica*. Por conseguinte, o termo *encefalopatia portosistémica* foi, largamente, utilizado e reflectia a influência dos “*shunts*” portosistémicos no desenvolvimento de alterações do estado mental. Porém, tais “*shunts*” também podiam existir sem doença hepática intrínseca, e a sua contribuição para alterações do estado mental era difícil de separar da presença de disfunções intrahepáticas, em pacientes com cirrose; o termo *encefalopatia aguda* surgia, para alguns, como indicação de encefalopatia por falha hepática fulminante (FHF), enquanto que, para outros significava a presença de um episódio reversível em pacientes com cirrose; e por último, o termo *encefalopatia crónica* foi utilizado quer na descrição de pacientes com episódios recorrentes de EH quer na de indivíduos com alterações contínuas do estado mental (Ferenci et al, 2002).

No que respeita à caracterização da sintomatologia neuropsicológica deste quadro de disfunção hepática, esta pode apresentar-se de forma *aberta* na qual o diagnóstico é facilmente estabelecido; ou de forma *encoberta* na qual o exame clínico e neurológico de rotina não evidenciam quaisquer défices neurocognitivos, sendo apenas detectável através de uma avaliação neuropsicológica mais pormenorizada (Mattarozzi, Campi, Guarino & Stracciari, 2005; Quero, Hartmann, Meulstee, Hop & Schalm, 1996; Tarter, Hegedus & Van Thiel, 1984) ou de medidas neurofisiológicas ou de neuroimagem (Amodio, Montagnese, Gatta & Morgan, 2004; Haseler et al, 1998; Rikkers et al, 1978), que evidenciam as disfunções cerebrais mascaradas por uma função verbal relativamente preservada (Shomerus et al, 1981).

Por motivos de ordem sequencial e com o intuito de formar um contínuo compreensível, reportar-nos-emos agora à nova nomenclatura que surge mediante os critérios qualitativos supra-mencionados, considerados como demasiado globais e susceptíveis a erros interpretativos. É neste contexto que

Ferenci et al (2002) emitiram uma declaração de consenso, onde alegam a necessidade de uma definição multiaxial de EH, definindo o tipo de perturbação hepática subjacente bem como a duração e características dos sinais neuropsiquiátricos na patologia crónica do fígado.

Assim, a HE é classificada de acordo com três categorias: encefalopatia associada a insuficiência hepática aguda ou fulminante (**tipo A**), encefalopatia portosistémica (**tipo B**) e encefalopatia associada a cirrose (**tipo C**) (Ferenci et al, 2002).

Tabela 1 – Nomenclatura da EH (Ferenci et al, 2002)

Tipo de EH	Nomenclatura	Subcategorias	Subdivisões
A	Associada a insuficiência hepática aguda ou fulminante		
B	Associada a derivação portosistémica, sem perturbação hepatocelular intrínseca		
C	Associada a cirrose e à hipertensão portal dos circuitos portosistémicos	EH episódica	Precipitante Espontânea Recorrente
		EH persistente	Leve Severa Tratamento-dependente
		EH mínima	

No que concerne às subcategorias, a subcategoria HE **episódica** consiste em distúrbios da consciência, acompanhados de alterações da cognição que se desenvolvem num curto período de tempo e com flutuações no grau de severidade. Esta subcategoria encontra-se subdividida em episódios que ocorrem com factores identificados (**precipitada**), em episódios cujo factor precipitante não é identificado (**espontânea**) e em episódios que ocorrem duas vezes num ano (**recorrente**).

A subcategoria de HE **persistente** compreende os défices neurocognitivos cujo impacto negativo afecta os domínios sociais e profissionais dos pacientes (Ferenci et al, 2002).

E por último, a subcategoria de EH **mínima**, também conhecida como encefalopatia subclínica (Ferenci et al, 2002), sendo esta a forma *encoberta* da manifestação da EH (Lockwood, 2000 cit in Peixoto et al, 2007). Relativamente a esta subcategoria, Ferenci et al (2002) sublinharam a importância de se redimensionar o conceito, uma vez que, o termo subclínico é passível de interpretações erróneas (por exemplo ser considerado uma entidade clínica com pouca importância) ou até mesmo ser considerado como uma entidade com patogenia diferente.

Parece-nos aqui pertinente destacar que o presente trabalho de investigação incidirá na nova classificação/nomenclatura.

1.1.2 - Encefalopatia Hepática Mínima

A Encefalopatia Hepática Mínima (EHM) é um quadro neurocognitivo associado à cirrose hepática e à hipertensão portal dos circuitos porto-sistémicos (Ferenci et al, 2002; Ortiz, Jacas & Córdoba, 2005) e é considerada a fase inicial no espectro da EH (Romero-Gómez et al 2006). Trata-se de uma perturbação caracterizada por um conjunto de alterações neuropsicológicas e neurofisiológicas não detectáveis no exame neurológico de rotina (Blei & Córdoba, 2001; Ferenci et al, 2002; Romero-Gómez et al, 2006; Tarter et al, 1984), ou seja, não se observam sintomas clínicos de disfunção cerebral (Ferenci et al, 2002). Contudo, através de uma avaliação neuropsicológica mais detalhada (Mattarozzi et al, 2005; Quero et al, 1996; Tarter et al, 1984), ou do uso de técnicas electrofisiológicas ou de neuroimagem (Amodio et al, 2004; Haseler et al, 1998; Ridders et al, 1978) as disfunções cerebrais que se encontram dissimuladas por uma função verbal relativamente preservada (Blei & Córdoba, 2001; Schomerus et al, 1981; Weissenborn, 1999; Weissenborn, Ennen, Schomerus, Rückert & Hecker, 2001), são postas em evidência. Saliente-se que este quadro de disfunção hepática é, frequentemente, menosprezado devido à relativa preservação das funções verbais, excepto da fluência verbal¹ (Randolph et al, 2009) que dissimulam os défices (Peixoto,

¹ De acordo com Randolph e colaboradores (2009), as alterações na fluência verbal são secundárias às alterações na velocidade de processamento mental e não propriamente a alterações intrínsecas à linguagem.

2007). Além de que a evidente separação entre os achados patofisiológicos e as observações clínicas levam muitos clínicos a considerar esta condição irrelevante (Ortiz et al, 2005). Todavia, a importância da EHM foi admitida pela *Working Party*, em Vienna através de uma revisão dos métodos de diagnóstico e de uma análise das implicações clínicas da EHM (Ferenci et al, 2002).

De acordo com diversos estudos (Das, Dhiman, Saraswat, Verma & Naik, 2001; Quero et al, 1996), a prevalência da EHM em pacientes com cirrose hepática é extremamente elevada, situando-se entre os 30% (Schomerus & Schreiegg, 1993) e os 84% (Moore et al, 1989 cit in Quero et al, 1996). Estes os dados tendem a variar entre os diferentes estudos dependendo dos critérios de diagnóstico utilizados, do número de testes e da população estudada (Ortiz et al, 2005; Quero et al, 1996).

As alterações ao nível da atenção, do processamento visuo-espacial, psicomotor e visuo-prático são os elementos que mais consistentemente têm sido associados à EHM (Conn & Lieberthal, 1979; Groeneweg et al, 1998; Jalan & Hayes, 1997; McCrea, Córdoba, Vessey, Blei & Randolph, 1996; Pantiga et al, 2003; Tarter et al, 1984; Weissenborn, Heidenreich, Giewekemeyer, Rückert & Hecker, 2003). Tais alterações revestem-se de extrema importância clínica devido ao efeito negativo na qualidade de vida dos pacientes cirróticos (Groeneweg et al, 1998), uma vez que, implicam uma diminuição da performance em tarefas do quotidiano (McCrea et al, 1996; Groeneweg et al, 1998), que requerem um funcionamento cognitivo normal (Pantiga et al, 2003).

A sua presença associa-se a uma diminuição da capacidade dos pacientes para conduzirem automóveis (Schomerus et al, 1981; Wein, Koch, Popp, Oehler & Schauder, 2004), a uma diminuição na capacidade para operar em máquinas e noutros aspectos laborais (Pantiga et al, 2003; Schomerus et al, 1981), conferindo um aumento do risco de acidentes de trânsito bem como laborais (Romero-Gómez et al, 2001; Ortiz et al, 2005).

A elevada prevalência desta condição clínica aliada a outras observações, como a constatação da diminuição da qualidade de vida (Groeneweg et al, 1998; Groeneweg et al, 2000; Schomerus & Hamster, 2001) dos pacientes com EHM reforçam a importância da sua caracterização e do seu diagnóstico precoce, sobretudo se considerarmos a sua elevada

capacidade prognóstica de uma forma mais aberta e grave de EH (Romero-Gómez et al, 2001) e de elevado risco de mortalidade (Bustamante et al, 1999; Groeneweg et al, 1998).

A acrescer à gravidade da função hepática, existem outros factores de risco para o desenvolvimento da EHM, entre eles a idade (Quero et al, 1996), etiologia alcoólica (Groeneweg et al, 1998), *Transjugular Intrahepatic Portasystemic Shunt* (TIPS), *shunts* porto-sistémicos cirúrgicos (Rikkers et al, 1978), episódios anteriores de manifesta EH e presença de varizes esofágicas (Groeneweg et al, 1998). Segundo Ortiz e colaboradores (2005) estes factores de risco podem coadjuvar na identificação de pacientes cirróticos com maior probabilidade de desenvolver EH.

1.1.3 – Quadro clínico

A HE abrange um amplo espectro de manifestações neuropsiquiátricas que variam desde ligeiras alterações de personalidade e do nível de alerta, passando por ligeiras alterações psicomotoras, até à apraxia e a xteris, semi-estupor e coma profundo (Peixoto et al, 2007).

Esta patologia apresenta um inicio, frequentemente, insidioso com alterações discretas quer ao nível da personalidade quer das funções cognitivas, cuja detecção se torna difícil dado que a maioria dos pacientes mantém a capacidade verbal intacta. Através da utilização de recursos menos afectados, os pacientes conseguem assim compensar os défices (Blei & Córdoba, 2001). Contudo, estes défices afectam o funcionamento diário dos pacientes (Tarter et al, 1984).

À medida que aumenta a severidade da EH, diminui significativamente as funções cognitivas, em particular a memória (Bahceci, Yildirim, Karıncaoglu, Dogan & Sipahi, 2005; Weissenborn et al, 2005) e a atenção (Bahceci et al, 2005; Weissenborn et al, 2001; Weissenborn et al, 2005).

As funções motoras apresentam uma deterioração progressiva, começando por ligeiros défices psicomotores que evoluem até ao aparecimento de sinais como a apraxia e a a xteris, sendo que, este último sinal não constitui um sintoma patognómico de insuficiência hepática mas é muito característico deste quadro. A sua manifestação reflecte-se na incapacidade do paciente em

manter uma postura fixa no espaço. Por outro lado, os sinais motores mais tardios compreendem hipertonia, hiperreflexia e sinal de *Babinsky* positivo que antecipam a manifestação, nos últimos estádios da EH, de hipotonia e de diminuição dos reflexos tendinosos profundos (Peixoto, 2006).

A consciência também sofre alterações que vão desde modificações superficiais no nível de alerta até ao coma, passando pela letargia, sonolência diurna e semi-estupor (Peixoto, 2006).

Em contrapartida, as manifestações neurológicas da FHF não se confinam às da EH. O aparecimento dos défices, sobretudo agitação e inquietação (Weissenborn et al, 2001), é devido a factores como o aumento da pressão intracranial por edema cerebral e hipoglicemia. Esta condição clínica, em geral, evolui em dias ou apenas em horas de um estado mental alterado para estupor e coma (Vasquez & Maza, 2000 cit in Peixoto, 2006).

De acordo com Podolsky e Isselbacker (1998 cit in Peixoto, 2006) determinados pacientes podem também desenvolver uma variante clínica da EH - paraparésia espástica ou degeneração hepatocerebral progressiva crónica que se caracteriza por uma diminuição da função intelectual, tremor, ataxia cerebelar, coreatetose e sintomas psiquiátricos.

Neste contexto, Sherlock e colaboradores (1954 cit in Weissenborn et al, 2001) realizaram o primeiro estudo compreensivo das manifestações neuropsiquiátricas da EH, no qual descrevem a apresentação clínica de dezoito pacientes com disfunção hepática e com sinais neurológicos evidentes. Em todos os pacientes observaram alterações da consciência, acompanhada de perda da expressão facial e alterações da fala associadas a alterações do sistema motor, tais como axeteris, tremores, aumento dos reflexos tendinosos, aumento do tonús muscular e marcha atáxica. Num estudo posterior (Summerskill, Davidson, Sherlock & Steiner, 1956), neste mesmo grupo observou-se alterações da percepção visual, nomeadamente agnosia visual, macropsia, distorção e prolongamento das imagens, desorientação espacial e predomínio de alucinações visuais. Além disso, os pacientes apresentaram oscilações do humor e alterações da personalidade de vários graus, mesmo na fase inicial da doença.

A identificação precoce da EH, ou seja, na sua fase inicial permite melhorar a qualidade de vida dos pacientes bem como o prognóstico da patologia (Ortiz et al, 2005).

1.4 – Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O diagnóstico da EH depende da existência de uma patologia, quer por insuficiência hepática aguda e toxicidade por fármacos quer por doenças crónicas, tal como a cirrose hepática. Neste sentido, num primeiro momento, a recolha da história clínica do paciente é fundamental, colocando-se especial ênfase nos antecedentes de patologias hepáticas diagnosticadas anteriormente e em história de consumo de álcool, abuso de drogas por via intravenosa ou de transfusões de sangue. De igual modo, é importante o reconhecimento de dados relativos à utilização de fármacos hepatotóxicos² que podem estar na origem de uma hepatopatia crónica. Por outro lado, o consumo de elevadas doses de paracetamol pode causar necrose hepatocelular fulminante (Peixoto, 2006).

Assim, o diagnóstico da EH deve basear-se numa avaliação neuropsiquiátrica cuidadosa, com especial ênfase em alterações subtis na vida diária, tais como diminuição dos níveis de energia, alterações do ciclo sono-vigília, da cognição, da consciência ou da função motora. Relativamente à avaliação do estado mental deve-se avaliar atentamente os níveis de consciência, atenção, cooperação, velocidade de processamento mental e afectividade. Geralmente, o exame dos nervos cranianos é normal mas pode estar presente hipomímia ou disartria. Por seu turno, a função motora pode estar ligeiramente comprometida, podendo observar-se aumento do tonús muscular, redução da velocidade dos movimentos bem como dificuldades nos movimentos rápidos e alternados, ataxia, hiperreflexia e postura incorrecta ou dos reflexos posturais. Deve também prestar-se atenção a movimentos anormais, tais como tremores e, especialmente, a asteris (Ferenci et al, 2002).

² Como a metildopa, nitrofurantoína ou isoniazida.

Atendendo à inexistência de padrões laboratoriais específicos e de indicadores precisos e objectivos da EH (Jones & Weissenborn, 1997 cit in Peixoto, 2006), o diagnóstico implica sobretudo discernimento clínico bem como confirmação de insuficiência hepatocelular mas também uma concomitante exclusão de outras causas de encefalopatia (Peixoto, 2006).

Tabela 2 – Diagnóstico diferencial da EH (Peixoto, 2006)

Encefalopatias Metabólicas	Hipernatremia ou hiponatremia, uremia, hiperglicemia ou hipoglicemia, hipercapnia, desequilíbrio electrolítico e anóxia.
Patologias Cerebrais	Traumatismos Crânio Encefálicos, tumores cerebrais, patologia vascular, processos infecciosos como meningite e encefalite.
Intoxicações	Intoxicação alcoólica aguda, síndrome de abstinência alcoólica como <i>delirium tremens</i> , encefalopatia de Wernicke e síndrome de Korsakoff. Intoxicação com fármacos sedativos/hipnóticos, antidepressivos, antipsicóticos e salicilatos. Intoxicação com metais pesados.

Deste modo, a distinção da EH de outras causas agudas ou crónicas ao nível das disfunções neuropsicológicas constitui um trabalho delicado, dado que implica ter em consideração um conjunto de quadros clínicos referidos na Tabela 2.

No que concerne ao diagnóstico da EHM, este depende de um conjunto de critérios (Ortiz et al, 2005):

- Evidência de doença que possa causar EHM (os pacientes devem apresentar cirrose ou *shunt* portosistémico);
- O exame clínico do estado mental deve ser normal (o nível de consciência deve ser normal e o paciente não deve apresentar nenhum dos seguintes sinais: disartria, ataxia, tremor, desorientação ou diminuição significativa da velocidade de

processamento mental) (Quero, Hartmann, Meulstee, Hop & Schalm, 1996);

- Avaliação do comprometimento neurológico;
- Exclusão de outros distúrbios que possam causar comprometimento neurológico (por exemplo: consumo de álcool, défice visual, co-morbilidade, entre outras).

Assim, o pré-requisito para o diagnóstico da EHM passa pela exclusão cuidadosa de sintomas clínicos (Ferenci et al, 2002). Considerando a elevada prevalência da EHM a par das suas implicações na qualidade de vida dos pacientes (Groeneweg et al, 1998; Groeneweg et al, 2000; Quero et al, 1996; Tarter et al, 1984), o diagnóstico precoce reveste-se de extrema importância clínica.

1.1.5 – Avaliação

A avaliação da EH em contexto clínico constitui uma tarefa delicada, uma vez que, a capacidade de detecção da EHM é variável em cada um dos métodos, apesar de o objectivo ser o mesmo. Na realidade, cada metodologia apresenta vantagens e desvantagens e, por sua vez, cada uma delas levanta novos problemas e questões. Assim, as diversas metodologias para avaliação da EH vão desde a simples observação clínica até às mais modernas técnicas neurofisiológicas e de neuroimagem, passando também pelos dados laboratoriais e pela avaliação neuropsicológica (Peixoto, 2006).

1.1.5.1 - Observação clínica

A identificação e classificação do grau da EH através da utilização de quatro estádios clínicos são um procedimento comum. A cada um dos estádios está associada a presença de sinais que o caracterizam, sendo que, esta associação de sinais aos estádios correspondentes resulta da observação de pacientes cirróticos durante anos. E que no seu conjunto constituem os critérios para a classificação da EH (Peixoto, 2006).

De entre os mais conhecidos, destacamos os critérios de *West-Haven* (Conn & Lieberthal, 1979). A sua utilização possibilita uma rápida classificação

do grau da EH, nomeadamente das subcategorias persistente e episódica, no entanto, estes critérios apresentam algumas limitações, tais como subjectividade, poucos subtis e demonstram baixa relação com o prognóstico (Jalan & Hayes, 1997).

Tabela 3 – Critérios de *West-Haven* para classificação da EH

Grau 0	Sem anomalias detectadas.
Grau I	Baixo nível de alerta, euforia, ansiedade. <i>Span</i> atencional reduzido. Défice nas actividades de cálculo como adição ou subtracção.
Grau II	Letargia, apatia, desorientação temporal e espacial. Alterações evidentes na personalidade. Comportamento inapropriado.
Grau III	Sonolência e semi-estupor mas com resposta a estímulos verbais. Confusão. Desorientação severa.
Grau IV	Coma (sem resposta a estímulos verbais ou nocivos).

1.1.5.2 - Informação laboratorial

Os níveis de albumina, de bilirrubina e o tempo prolongado da protrombina sugerem a presença de patologia hepática, pelo que a análise destes dados serológicos assume uma importante função no diagnóstico diferencial da EH. Além disso, estes dados conjugados com outros também possibilitam a identificação de factores precipitantes da EH. Porém, é importante destacar que apesar da associação entre estes padrões bioquímicos e a EH, nenhum se destaca isoladamente na génese dos sinais e sintomas da EH. Até porque esses dados bioquímicos podem não estar presentes em todos os indivíduos e a sua expressão pode estar dependente de factores intra e extra hepáticos, específicos de cada indivíduo (Arria, Tarter & Van Thiel, 1990 cit in Peixoto, 2006).

Apesar de a EH se poder associar a padrões bioquímicos, nenhum se destaca na génese dos sinais e sintomas da EH. Romero-Gómez e colaboradores (2001) apontam para dificuldades na correlação entre os níveis da glutamina e o desenvolvimento da EH. A rápida conversão dos níveis plasmáticos de glutamina em glutamato, dificultam que este padrão bioquímico seja considerado factor de risco para a EH.

Sabe-se também que nos pacientes com EH os níveis plasmáticos da amónia estão tipicamente elevados, porém, a correlação entre a gravidade da patologia e os níveis de amónia não é precisa. Logo, os níveis elevados de amónia não constituem um indicador fiável nem de diagnóstico nem de medidas terapêuticas a adoptar (Bacon, 2008; Blei & Córdoba, 2001).

1.1.5.3 - Técnicas de neuroimagem

A neuroimagem representa uma contribuição significativa na avaliação e seguimento de pacientes com EH ao permitir uma avaliação estrutural, fisiológica e das características bioquímicas do cérebro rápida e não invasiva. Assim, para o estudo da EH através de técnicas de neuroimagem devemos salientar a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), a espectroscopia por ressonância magnética (ERM) e a tomografia por emissão de positrões (PET) (Ferenci et al, 2002).

A TC é uma técnica imagiológica que desempenha um papel importante na avaliação do quadro neurológico agudo, no entanto, a sua utilidade no diagnóstico da EH é ainda muito controversa (Ferenci et al, 2002).

A imagem por RM demonstra em pacientes com cirrose e sem evidências clínicas de EH alterações cerebrais, como hiperintensidade simétrica no globo pálido em imagens com ponderação em T_1 (Inoue, Hori, Narumi, Fujita, Kadota & Kudora, 1991 cit in Ferenci et al, 2002; Zeneroli, Cioni, Vezzeli & Ventura, 1991 cit in Ferenci et al, 2002). Estudos mais aprofundados com ponderação em T_1 revelam aumento do sinal na substância branca, no sistema límbico bem como noutras estruturas extrapiramidais (Weissenborn, Ehrenheim, Hori, Kubicka & Manns, 1995), sendo que, tais alterações tornam-se mais evidentes na disfunção hepática mas podem regredir após transplante hepático (Pujol et al, 1993 cit in Ferenci et al, 2002). As hipóteses colocadas para explicar as alterações observadas com ponderação T_1 relacionam-se com a acumulação de magnésio nos gânglios da base e com a alteração do número de membranas biológicas devido à proliferação dos astrócitos (Krieger, Krieger, Jansen, Gass, Theilmann & Lichtnecker, 1995 cit in Ferenci et al, 2002). Esta técnica põe em evidência a severidade da patologia hepática mas não é capaz de se correlacionar com os estádios da EH (Peixoto, 2006).

A ERM é um método através do qual se podem medir diversos metabolitos no cérebro dos pacientes. A ERM de protões (ERM-p), de acordo com a sequência espectral utilizada, determina a avaliação das concentrações cerebrais da colina, da creatinina, do glutamato, do mioinositol e do N-acetil-aspartato (Haseler et al, 1998). Assim, os níveis mioinositol são o indicador mais consensual no estudo da EH por ERM-p pois além de se encontrarem reduzidos em 50% nos pacientes com sinais evidentes de EH, também registam uma diminuição significativa em pacientes com disfunção hepática mas sem sinais de EH (Kreis et al, 1992 cit in Peixoto, 2006). Neste sentido, a ERM é uma ferramenta de grande potencialidade, contudo, o facto de os dados provenientes desta técnica serem recolhidos num determinado momento, invalida a compreensão patofisiológica da alteração dos diferentes metabolitos. E, deste modo, não pode ser recomendada como método de utilização clínica de rotina (Haseler et al, 1998).

A PET é uma técnica que fornece imagens cerebrais que reflectem um processo bioquímico específico ou um processo fisiológico, sendo que, a natureza exacta da imagem depende do marcador radiofarmacêutico utilizado. A utilização desta técnica tem permitido observar um aumento da taxa metabólica da amónia bem como um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (Lockwood, Yap & Wong, 1992 cit in Ferenci et al, 2002); possibilita também observar alterações nos padrões da circulação sanguínea e no metabolismo da glicose, particularmente no cíngulo anterior³ em pacientes com EH e EHM (Lockwood, Murphy, Donnely, Mahl & Perini, 1993 cit in Ferenci et al, 2002). Contudo, esta técnica é muito dispendiosa, demorada e de difícil interpretação (Ferenci et al, 2002).

Em síntese, a EH é uma condição clínica caracterizada por alterações cerebrais, sem alterações evidentes ao nível anatómico pelo que as técnicas de neuroimagem apresentam maior importância para descartar hipóteses de outras lesões cerebrais do que propriamente para o diagnóstico. Em contraponto, as técnicas de neuroimagem baseadas nas alterações bioquímicas podem, eventualmente, ser úteis no diagnóstico da EH.

³ Área cerebral cujo comprometimento pode afectar os sistemas cerebrais da atenção.

Relativamente às técnicas mais recentes, estas carecem de estudos relativos à sua sensibilidade e especificidade bem como à relação custo/eficácia das mesmas. E apesar do seu vasto potencial no que toca a questões de investigação, os custos onerosos desse tipo de estudos limitam a sua aplicabilidade clínica (Ferenci et al, 2002).

1.1.5.4 - Testes Psicométricos

Os testes psicométricos, em particular, os testes neuropsicológicos constituem os métodos de eleição para detectar e quantificar défices imperceptíveis nas funções mentais complexas em pacientes com patologia hepática, especificamente nos que não apresentam sinais evidentes de EH (Ferenci et al, 2002; Peixoto et al, 2007), sendo que pela sua acessibilidade, reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade são o método de diagnóstico mais utilizado hoje em dia (Romero-Gómez et al, 2006).

A investigação neuropsicológica nesta área não constitui uma tarefa simples, uma vez que, ao considerar a EHM como perturbação neuropsiquiátrica no mesmo espectro que as subcategorias episódica e persistente, esta deve estabelecer as devidas dimensões clínicas, os métodos de avaliação bem como um algoritmo de pontuação para a longitude do espectro e severidade da EH (Ferenci et al, 2002).

Os estudos neuropsicológicos realizados no contexto desta patologia centram-se, essencialmente, na avaliação da EHM no sentido de caracterizar os défices neuropsicológicos nos diferentes graus da EH, relacionando-os com a etiologia e os com índices serológicos específicos da mesma. Portanto, a tentativa de determinar um quadro que inclua todas as dimensões cognitivas comprometidas, requer o seu processo de construção e composição se apoie em métodos standardizados.

Deste modo, a análise da EHM assenta em três factores: a diminuição da capacidade de realizar as actividades de vida diária, a consequente diminuição da qualidade de vida e, finalmente, o valor prognóstico da EHM no desenvolvimento de quadro mais graves de EH. Factores que reforçam a importância e a necessidade de trabalhos de investigação mais aprofundados (Peixoto, 2006).

A Tabela que se segue apresenta um resumo de estudos efectuados para determinar o quadro que caracteriza a EHM.

Tabela 4 – Síntese dos défices neuropsicológicos encontrados em pacientes com cirrose hepática, sem sinais clínicos de EH (Peixoto et al, 2007)

Investigadores	Défices
Rikkers et al (1978)	Visuoespaciais
Gilberstadt et al (1980)	Psicomotores
Schomerus et al (1981)	Visuoespaciais; Memória Atenção; Psicomotores
Tarter et al (1984)	Visuopráticos; <i>Scanning Visual</i> Rapidez perceptivo motora
Tarter et al (1984 b)	Psicomotores; Inteligência não verbal Abstracção; Aprendizagem e memória
Tarter et al (1988)	Atenção; Aprendizagem e memória Capacidade intelectual
McCrea et al (1996)	Motores Atenção
Weissenborn et al (2003)	Atenção; Habilidade motora Visuoespaciais ; Visuoconstructivos
Pantiga et al (2003)	Psicomotores; Visuopráticos Pensamento concreto; Memória Auditiva a curto prazo Atenção auditiva
Ortiz et al (2006)	Memória

Apesar das dificuldades na definição do quadro da EHM e da ausência de plena utilização e validação dos instrumentos, a metodologia neuropsicológica constitui uma das vias mais produtivas e exequíveis para o estudo clínico da EHM. Saliente-se que as dificuldades no quadro da EHM podem ser devidas quer à utilização de diferentes métodos de avaliação neuropsicológica quer pelas diferenças das amostras utilizadas nas várias investigações. Estas hipóteses poderão ajudar a compreender os vários dados contraditórios. Todavia, os elementos que reúnem maior consenso no quadro de características da EHM são os défices psicomotores, visuoespaciais e a atenção (Peixoto et al, 2007).

1.1.5.5 - Medidas neurofisiológicas

De entre as técnicas neurofisiológicas utilizadas, destaca-se a electroencefalografia (EEG) e os potenciais evocados (PE). Tal como referem Ortiz e colaboradores (2005) este tipo de medidas tem sido muito utilizado na investigação da patofisiologia da EH.

A EEG constitui uma metodologia inespecífica da EH, cuja contribuição é demasiado simples, isto é, apresenta apenas o grau de alterações no traçado convencional. Por tais motivos, não permite o diagnóstico da EH (Ferenci et al, 2002). Normalmente, é utilizada nos estádios mais avançados da EH, com um traçado que se caracteriza por redução bilateral quer na frequência quer na amplitude das ondas (Jones & Weissenborn, 1997 cit in Peixoto, 2006). Quero e colaboradores (1996) acrescentam ainda que quando comparada aos testes psicométricos a sensibilidade do EEG para o diagnóstico da EHM é limitada.

Os PE são uma técnica de registo da actividade eléctrica endógena das estruturas cerebrais, como resposta a uma estimulação específica. Estes subdividem-se em PE exógenos e PE endógenos⁴. Os primeiros utilizam-se para avaliar a função das vias sensoriais e podem ser PE visuais, auditivos e somatosensoriais, enquanto que, os segundos se utilizam como medida das funções cognitivas (Weissenborn, 1999).

No caso particular dos PE exógenos, sabe-se que têm sido alvo de estudo para a sua utilização no diagnóstico da EHM (Zeneroli et al, 1984). No entanto, a maioria dos estudos diz respeito à utilização dos PE visuais⁵, que apontam para um prolongamento da latência do PE visual, P100, observável em pacientes sem sinais clínicos de HE (Weissenborn, 1999). Estudos de *follow-up* mostram uma correlação entre a latência do P100 e o grau de EH, pelo que a partir desta concepção os PE visuais constituem uma medida fiável e objectivo para estudo de *follow-up* (Weissenborn, 1999). Por seu turno, Weissenborn et al (1990 cit in Weissenborn, 1999) contestam esta ideia, expondo que na sua experiência a sensibilidade dos PE visuais não é satisfatória comparativamente às medidas psicométricas.

⁴ De acordo com Weissenborn (1999) existem poucos estudos acerca da utilização de PE endógenos no diagnóstico da HE.

⁵ Os PE auditivos e somatosensoriais são, raramente, estudados em pacientes com HE (Mehndiratta, Sood, Sarin & Gupta, 1990 cit in Weissenborn, 1999).

Relativamente à utilização dos PE endógenos no contexto desta patologia, Weissenborn (1999) afirma que a latência do P300 em pacientes com EH é prolongada. O estudo progressivo da onda específica, P300, tem demonstrado que esta se apresenta como uma medida sensível e válida na detecção de alterações cognitivas na fase inicial do espectro da EH (Gallai et al, 1995). No entanto, o seu contributo para o diagnóstico precoce da EHM é posto em causa devido à ausência de um ponto de corte entre latências normais e patológicas e, em resultado disso, a sua sensibilidade e especificidade ainda não bem estabelecidas. São necessárias investigações adicionais para validar esta técnica (Peixoto, 2006).

Em suma, apesar de um largo número de testes neurofisiológicos demonstrar anormalidades em pacientes cirróticos, o papel das medidas neurofisiológicas no diagnóstico da EHM é ainda muito dúbio (Ortiz et al, 2005). A este propósito, Weissenborn (1999) refere que os resultados dos estudos efectuados demonstram que as medidas neurofisiológicas apresentam-se menos vantajosas no diagnóstico precoce da EHM quando comparadas com os testes psicométricos, uma vez que, a sua aplicação exige equipamento sofisticado, mais dispendioso e pouco apropriado para o diagnóstico da EHM.

Em contrapartida, Randolph e colaboradores (2009) afirmam que de entre as várias técnicas, nomeadamente os testes neuropsicológicos e as técnicas neurofisiológicas, utilizadas na detecção da EHM, ainda não está clarificado qual a melhor técnica em termos de sensibilidade e/ou validade clínica. Todavia, referem que os testes neuropsicológicos apresentam validade superior no contexto desta patologia, ao medirem directamente funções cognitivas (por exemplo memória, atenção e funções visuoespaciais) importantes para as actividades de vida diária. Por seu turno, os marcadores biológicos ou psicofisiológicos são mais objectivos e podem ser menos afectados por variáveis como idade, escolarização e linguagem, conhecidas por afectar o desempenho nos testes neuropsicológicos e dificultar a respectiva interpretação/classificação (Randolph et al, 2009; Ortiz et al, 2005). Além disso,

Ortiz e colaboradores (2005) acrescentam que a principal vantagem⁶ das medidas psicofisiológicas é a ausência do efeito de *priming* e que a sua principal desvantagem é não fornecer informação comportamental do paciente, tão relevante para estimar as implicações na sua qualidade de vida.

De acordo com Ferenci e colaboradores (2002), o maior entrave na validação dos testes neuropsicológicos e das medidas neurofisiológicas tem sido a ausência de uma definição precisa do que constitui a EHM. E perante a sua ausência a sensibilidade e especificidades destes métodos não podem ser totalmente determinadas.

⁶ Contudo, também tem sido útil na avaliação da disfunção cerebral de casos difíceis, nomeadamente em pacientes cirróticos com múltiplas co-morbilidades ou *background* educativo baixo, queixas de sintomas cognitivos onde a interpretação dos testes psicométricos pode ser difícil (Ortiz et al, 2005).

1.2 - Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática

1.2.1 – Principais *guidelines* para a avaliação neuropsicológica da Encefalopatia Hepática

A Sociedade Internacional de Encefalopatia Hepática e do Metabolismo do Nitrogénio (ISHEN) formou uma comissão para rever os dados disponíveis acerca do papel dos testes neuropsicológicos e para elaborar um conjunto de recomendações sobre a avaliação neuropsicológica de rotina em pacientes com doença hepática. Para tal, a comissão recrutou um conjunto de especialistas com o objectivo de identificar as características de uma bateria *standard* que permitisse obter resultados, comparar resultados inter-estudos, tomar decisões clínicas acerca dos seus pacientes bem como comparar outras metodologias de diagnóstico e planeamento do tratamento na EHM. Cada elemento, de modo independente, respondeu a uma série de questões relacionadas com as características da bateria *standard* para avaliação da EHM, sendo que, a classificação das respostas obedecia a critérios de uma escala do tipo *Likert* onde um representava “não é importante” e sete representava “muito importante”.

Várias foram as questões sobre a natureza geral da bateria, tendo quatro delas resultado num acordo quase universal, com uma resposta modal e com uma média de resposta de sete para cada uma delas. Logo, as características gerais da bateria percebidas como fundamentais foram as seguintes:

- Uma bateria específica identificada para o efeito, que sirva como ponto de referência para novas comparações ou abordagens experimentais;
- A bateria deve quantificar vários domínios neurocognitivos;
- A bateria deve ser facilmente traduzível e possuir aplicabilidade transcultural;
- A bateria deve possuir normas baseadas na idade.

Outras características gerais foram apontadas, a extensibilidade da bateria a pacientes analfabetos, a pouca importância da bateria ser informatizada⁷, tempo de execução menor que quarenta minutos⁸, a necessidade de formas alternativas da bateria, no sentido de, eliminar ou reduzir o efeito de *priming* e a necessidade de formação adequada para administração correcta da bateria com o intuito de assegurar a fidelidade, melhorar e facilitar a interpretação (Randolph et al, 2009).

De igual modo, também foram considerados os paradigmas de testes específicos enquanto componentes da bateria *standard*. Assim, na Tabela 5 encontram-se os domínios neurocognitivos avaliados de acordo com a sua importância para inclusão na bateria de detecção dos défices associados à EHM.

Tabela 5 – Avaliação, por ordem de conveniência, dos domínios neurocognitivos a incluir na bateria *standard* para a detecção da EHM

Domínios neurocognitivos	Moda das respostas	Média das respostas
Velocidade de processamento	7	7
Memória de trabalho	7	6
Memória verbal (anterógrada)	7	5
Funções visuoespaciais	6	6
Memória visual (anterógrada)	6	5
Linguagem	5	4
Tempo de reacção	5	4
Função motora	4.5	4

Outros domínios neurocognitivos, apesar de não se encontrarem directamente afectados, foram considerados; a linguagem pois as medidas de fluência verbal revelaram-se importantes para a velocidade de processamento mental ou componente “executiva”; a memória, embora a EHM não produza um verdadeiro comprometimento da memória anterógrada (por exemplo

⁷ Uma vez que, uma bateria computadorizada seria mais complexa, exigia maiores custos económicos e poderia não ser tão útil como testes de papel e lápis, neste contexto (Randolph et al, 2009).

⁸ Os elementos da comissão reconheceram que para a obtenção de uma medida fiável das funções neurocognitivas deveria ser exigido um mínimo de vinte a quarenta minutos (Randolph et al, 2009).

esquecimentos rápidos), diminui a capacidade de processamento da memória. Esta medida foi considerada clinicamente útil, tendo em conta, que poderia ter significado ecológico (por exemplo em termos de afectação do funcionamento quotidiano).

Relativamente à inclusão de medidas de execução ou de auto-regulação verificou-se alguma controvérsia, na medida em que, estas não são, normalmente, favoráveis à criação de múltiplas formas equivalentes. Deste modo, o acordo existente é limitado no que toca ao tipo de testes de execução relevantes neste contexto (além das medidas de fluência verbal).

No que concerne à utilização de medidas motoras, esta foi desaconselhada, uma vez que, o desempenho neste tipo de medidas poderia ser confundido com outras variáveis, não directamente relacionadas com a EHM. Foi apontado o facto de que a disfunção motora poderia ter impacto em qualquer medida neuropsicológica que envolvesse uma resposta motora (por exemplo desenhar) (Randolph et al, 2009).

Finalmente, foi solicitado aos elementos a nomeação de entre todas as baterias existentes, as que pudessem cumprir os pré-requisitos estabelecidos da bateria *standard* para avaliação da EHM. As duas baterias específicas recomendadas foram a PPHE (Weissenborn et al, 2001) e a *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*⁹ (RBANS) (Randolph, 1998 cit in Randolph et al, 2009).

Além da consistência das recomendações para a bateria *standard* de detecção da EHM, foi reforçada a necessidade de uma abordagem sólida em todas as unidades clínicas com a finalidade de um correcto diagnóstico e medição dos efeitos de tratamento adequados.

⁹ A **RBANS** é uma bateria que foi projectada através de dois objectivos básicos, uma bateria “essencial” para a avaliação da demência e um meio de avaliação de défices neurocognitivos noutras patologias. Esta bateria avalia a memória anterógrada verbal e visual, memória de trabalho, velocidade de processamento mental, linguagem (incluindo a fluência semântica) e as funções visuo-espaciais, sendo que, existem quatro formas alternativas, não havendo portanto efeitos de *priming*. É uma bateria portátil, com tarefas do tipo papel e lápis e requer um caderno de estímulos para a sua administração, que varia entre os vinte e os vinte e cinco minutos. A sua utilização na avaliação de pacientes com patologia hepática, até à data, está restrita aos Estados Unidos da América (Randolph et al, 2009).

Assim, sumariamente a bateria deve possuir as seguintes características: portátil, com tarefas do tipo papel e lápis e facilmente traduzíveis, tempo de execução menor que quarenta minutos, possuir normas baseadas na idade bem como formas alternativas, quantificar vários domínios cognitivos mas originar uma única pontuação, total, com re-teste adequado para a detecção de alterações.

As baterias recomendadas contam já com algumas publicações revistas por pares, que sugerem sensibilidade aos efeitos da EHM. Por conseguinte, a PPEH está correlacionada com resultados de neuroimagem funcional em pacientes cirróticos. Já a RBANS tem-se demonstrado preditiva da incapacidade nestes pacientes. Convém ressaltar que até ao momento, não houve ainda nenhuma comparação directa entre estas duas baterias. E, neste sentido, a comissão recomenda que se realize uma comparação entre estas duas baterias assim como com outras que possam vir a substituir estas (Randolph et al, 2009).

1.2.2 – Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática: criação, evolução e normalização

A PPEH é uma bateria de testes neuropsicológicos concebida por Weissenborn e colaboradores (2001), a partir do trabalho realizado por Schomerus e Hamster (1998). Deste modo, Weissenborn e colaboradores (2001) decidiram standardizar e avaliar a bateria de testes que compõem a PPEH. Os testes que constituem esta bateria são o *digit symbol test* (CD), o *trail making test* A e B (TMT), o *serial dotting test* (SDT), o *line tracing test* (LTT), o *digit span test* (DS) e o *cancelling d-test* (CdT).

O processo de standardização decorreu em duas etapas. Assim, a primeira etapa compreendeu a aplicação dos testes que ainda não se encontravam standardizados (TMT A e B, LTT, SDT e CD). O TMT A e B foram aplicados a 249 sujeitos saudáveis e o LTT, o SDT e o CD a 131 sujeitos saudáveis. A análise estatística através do teste de *Kolmogorov-Sminov* demonstrou uma distribuição normal dos resultados¹⁰. Por seu turno, na segunda etapa os testes foram aplicados a 120 sujeitos saudáveis, a um grupo

¹⁰ Os dados obtidos revelaram uma dependência linear com a idade, tendo 95% dos resultados para cada um dos testes uma distribuição entre X-2DP e X+2DP (Weissenborn et al, 2001).

de 24 pacientes internados com patologia inflamatória do intestino, a 63 cirróticos¹¹ com EH grau 0 e a 25 cirróticos¹² com EH grau I. Saliente-se que a etiologia da cirrose destes dois grupos era não-alcoólica¹³. Os resultados obtidos foram analisados de acordo com os valores *standard* adquiridos, na primeira etapa ou retirados da literatura (especificamente, para o DS e para o CdT), e relacionados com a idade e o nível educativo.

Assim, os resultados obtidos nos testes que se situam dentro do desvio padrão (DP \pm 1) foram pontuados com zero pontos, os resultados compreendidos entre 1 e 2 DP abaixo da média foram pontuados com - 1 ponto e, finalmente, os resultados de 3 DP abaixo da média foram pontuados com - 3 pontos. Os resultados superiores à média de 1 DP são pontuados com + 1 ponto. Atendendo a que foram analisados nove resultados no conjunto da bateria¹⁴, os resultados obtidos podem situar-se entre os + 9 e os - 27 pontos. Todavia, no grupo de controlo os resultados obtidos variavam entre + 6 e - 5 pontos (média 0.95, DP \pm 2.35). A variação de 95%, compreendida entre X - 2DP e X +2DP, foi de - 3.75 e + 5.65 pontos. Neste sentido, o ponto de corte entre os resultados normais e os resultados patológicos situa-se nos - 4 pontos. Considerando este ponto de corte, nenhum dos sujeitos do grupo com patologia inflamatória do intestino apresentou resultados patológicos. Já no grupo de sujeitos com cirrose e com EH grau 0 os resultados variaram entre os + 4 e os - 20 pontos (média 2.94, DP \pm 4.36), sendo que, 25% dos sujeitos deste último grupo obtiveram resultados inferiores a - 4 pontos, pelo que foram considerados cirróticos com EHM. No grupo de cirróticos com EH grau I, os resultados variaram entre os - 5 e os - 27 pontos (média - 15.54, \pm 5.91).

De acordo com estes autores, a especificidade para cada um dos testes bem como para a pontuação final (PPEH) é de aproximadamente 97.5%, e a diferença entre classificação “normal” e “patológico” foi estabelecida nos 2 DP. A especificidade da PPEH (100%) revelou-se superior à sensibilidade de cada um dos testes isoladamente (Weissenborn et al, 2001). Destaque-se que foi

¹¹ Child A, n = 20; Child B, n = 27; Child C, n = 16 (Weissenborn et al, 2001).

¹² Child A, n = 10; Child B, n = 9, Child C, n= 6 (Weissenborn et al, 2001)

¹³ Outros critérios de exclusão foram considerados, tais como patologias neurológicas e psiquiátricas, patologias como aterosclerose, diabetes, insuficiência renal ou uso de drogas que actuam no sistema nervoso central (Weissenborn et al, 2001).

¹⁴ Uma vez que, os testes LTT e CdT apresentam dois resultados (Weissenborn et al, 2001).

analisada a contribuição de cada teste para a sensibilidade da bateria e através dessa análise concluiu-se que os testes *digit span* e *cancelling d-test* apresentavam menor impacto ao nível da classificação “normal” e “patológico”, pelo que a sua exclusão foi determinada e efectuada uma re-análise dos resultados. Agora, os resultados obtidos variam entre + 6 e – 18 pontos, contudo, o ponto de corte continua a situar-se nos – 4 pontos em relação aos resultados obtidos pelo grupo de controlo. No que respeita à sensibilidade e especificidade da PPEH apenas foram ligeiramente alteradas. Assim, a sensibilidade é de 96% e a especificidade permanece nos 100% (Weissenborn et al, 2001).

A estandardização e avaliação da PPEH ao determinar os níveis de especificidade e sensibilidade e o ponto de corte entre os resultados “normais” e os “patológicos” permitiu a normalização desta bateria para a população Alemã (Weissenborn et al, 2001). Ainda, no que respeita à normalização dos dados, seguiram-se os de Itália (Amodio et al, 2008), Espanha (Romero-Gómez et al, 2006) e Grã-Bretanha, sendo que, os clínicos interessados já podem ser aceder aos dados normativos espanhóis, via internet (<http://www.redeh.org>). Por seu turno, os dados britânicos ainda não estão disponíveis. Não obstante, o cálculo dos dados normativos foi realizado de modo diferente, nos diferentes países; veja-se por exemplo o caso de Itália e de Espanha que não incluíram o número de erros da tarefa, *Line Drawing Test*, na sua pontuação (variando a sua pontuação entre + 6 e - 18 e + 5 e - 15). Paralelamente, parece existir também a necessidade de realizar uma comparação directa dos dados brutos a partir dos quatro países Europeus, de padronizar a pontuação e de determinar a extensão das normas locais para cada país individualmente.

A PPHE é uma bateria que avalia a velocidade e precisão motora, a percepção visual, a orientação visuoespacial, a construção visual, a concentração, a atenção¹⁵ e, em menor grau, a memória (Weissenborn et al,

¹⁵ Apesar de nenhum dos testes que compõem a PPEH ser específico para avaliação da atenção, um bom desempenho nos testes exige níveis elevados de atenção. Por este motivo, a inclusão de testes adicionais, como o *digit span test* e o *cancelling d-test*, revelou-se desnecessária (Weissenborn et al, 2001).

2001) através de tarefas do tipo papel e lápis¹⁶ e o tempo total para a sua execução varia entre os quinze e vinte minutos. Existem quatro formas alternativas¹⁷ desta bateria, estando assim assegurado o efeito de *priming* (Randolph et al, 2009).

A PPEH foi, especificamente, desenvolvida para avaliar os efeitos da EHM, a partir de medidas extraídas de uma bateria maior e completa, e tem-se mostrado sensível aos défices em pacientes com cirrose (Randolph et al, 2009; Weissenborn et al, 2001; Weissenborn et al, 2005). De igual modo, também tem sido correlacionada com resultados de estudos de neuroimagem funcional neste tipo de pacientes (Weissenborn, Ahl, Fischer-Wasels et al, 2007 cit in Randolph et al, 2009; Weissenborn, Van Den Hoffw & et al, 2004 cit in Randolph et al, 2009). Além disso, a PPEH apresenta elevada especificidade para a EH comparativamente com casos de encefalopatia metabólica (Weissenborn et al, 2001).

A PPEH é uma bateria de cultura livre sobretudo se considerarmos que as suas componentes e instruções são facilmente traduzíveis. No presente, esta bateria só se encontra comercialmente disponível na Alemanha (Randolph et al, 2009).

Segundo Weissenborn e colaboradores (2001), a aplicação, em larga escala, da PPEH a pacientes cirróticos tem revelado que esta é uma prova curta, objectiva e com bons níveis de validade e fidelidade, pelo que poderá ser facilmente aplicada até mesmo junto do leito. Estes autores referem ainda que a sua aplicação lhes permitiu diferenciar claramente pacientes com e sem EHM.

Comparativamente com a RBANS apresenta menor tempo de execução e todas as tarefas são de cariz não-verbal, o que implica apenas a tradução das instruções para a administração. A PPEH apresenta sensibilidade multicultural e o período de tempo de utilização da PPEH para a quantificação da EHM é superior ao da RBANS (Randolph et al, 2009).

¹⁶ Segundo Ribeiro (1999, p. 85) “*designam-se assim os testes em que o material consiste em papel e lápis e em que as respostas são dadas por escrito, quer por resposta aberta quer por resposta fechada ou forçada*”.

¹⁷ De entre os testes que compõem a bateria, apenas o SDT não possui forma alternativa (Randolph et al, 2009).

Num estudo realizado por Lockwood, Weissenborn, Burchert, Bokemeyer e Wack (1998 cit in Weissenborn et al, 2001) acerca do metabolismo da glicose cerebral em pacientes cirróticos, em estado de repouso, por PET (fluorodesoxiglicose) mostrou correlação entre o metabolismo da glicose em diferentes áreas do córtex e os resultados obtidos na PPEH; observou-se correlação positiva entre os resultados do teste e a utilização da glicose em algumas regiões do córtex cerebral, principalmente na área cingulada anterior, bifrontal e biparietal e correlação negativa na utilização da glicose no núcleo putâmen e no hipocampo, por exemplo.

Deste modo, e com base na análise deste estudo pode-se concluir que a PPEH é capaz de caracterizar adequadamente o grau de disfunção cerebral presente na EHM (Weissenborn et al, 2001).

Em síntese, a ISHEN recomenda o uso da PPEH para o diagnóstico e monitorização da EHM, desde que existam traduções e dados normativos locais para a sua aplicação e cotação. Deste modo, a metodologia de referência para a quantificação dos défices neurocognitivos no espectro da EH, incluindo a sua fase inicial, a EHM, é a avaliação neuropsicológica; as baterias de testes neuropsicológicos, enquanto medida das várias funções cognitivas, são geralmente mais confiáveis do que os testes isolados, simples e podem ser correlacionadas com o estado funcional do paciente. E, neste sentido, a PPEH é a bateria neuropsicológica mais utilizada na Europa, que apresenta especificidade e sensibilidade elevadas, que quando associadas à simplicidade e rapidez de aplicação a permitem considerar como um meio de eleição altamente recomendado para o diagnóstico da EHM. Portanto, esta bateria atinge os critérios de validade psicométrica e clínica para o uso na avaliação de pacientes com risco de EHM.

II – Investigação

2.1 – Metodologia

2.1.1 – Objectivo

O presente estudo tem como objectivo central a elaboração das tabelas de normalidade da PPEH para a população Portuguesa. Tal como foi exposto no enquadramento teórico, a PPEH é um método rápido, simples, económico, sensível e de referência no diagnóstico da EH, pelo que o presente objectivo assume-se com uma utilidade clínica imediata (Randolph et al, 2009; Weissenborn et al, 2001).

Assim, esta bateria de testes, de referência internacional, revela-se extremamente profícua na prática clínica dos profissionais directamente ligados ao contexto da disfunção hepática, ao permitir o diagnóstico precoce da EHM, ao ser curta e objectiva e ao apresentar bons níveis de validade e fidelidade.

2.1.2 – Amostra

Os testes que compõem a PPEH foram aplicados a uma amostra de conveniência, constituída por 115 indivíduos, sem historial de patologia hepática e neuropsiquiátrica, com um consumo de álcool diário inferior a 50g nos homens e a 20g nas mulheres. Os sujeitos que compõem a amostra são funcionários de unidades de saúde, instituições de ensino, unidades fabris e familiares de utentes de unidades de saúde dos distritos de Viana do Castelo, Braga, Porto e Aveiro. As características da amostra estão expressas no Tabela 6. O tipo de profissão dos sujeitos foi considerada de forma dicotómica em *colarinho branco*, para profissões de índole predominantemente intelectual e, *colarinho azul* para profissões de natureza física.

Tabela 6 – Características da amostra de normalização

Idade (M/DP)	41,89 / 13,04
Sexo (M/F)	45 / 70
Anos de escolaridade (M/DP)	9,85 / 4,46
Tipos de profissão (<i>Colarinho Azul/Colarinho Branco</i>)	53 / 62

2.2 – Instrumentos

A PPEH é uma bateria composta por cinco testes, de fácil aplicação e cotação, que avaliam os aspectos neurocognitivos mais relevantes da EHM. As tarefas a realizar são do tipo papel e lápis. De seguida, procederemos a uma breve descrição das instruções para a realização de cada um dos testes.

2.2.1 – Código

A prova do Código (CD) constitui um dos subtestes das Escalas de Inteligência de Wechsler (Wechsler, 2007). Nesta prova, solicita-se ao indivíduo que preencha os quadrados vazios, com os símbolos correspondentes (números de 1 a 9 e respectivos símbolos). A chave de associação entre símbolos e números encontra-se na parte superior da folha de respostas.

Num primeiro momento, o sujeito realiza dez associações que servem de exemplo introdutório à prova; posto isto, pede-se-lhe que preencha os quadrados vazios o mais rapidamente possível, sem saltar nenhum e sem cometer erros¹⁸. A pontuação directa obtida corresponde ao número de quadrados preenchidos com o símbolo, num tempo total de 90 segundos (Romero-Gómez et al, 2006; Weissenborn, 1999). Esta é uma prova de destreza psicomotora que exige coordenação visuo-motora, rapidez de execução, organização perceptiva e persistência atencional, sendo que, de acordo com Weissenborn (1999) resultados patológicos nesta prova apontam para défices nas capacidades visuo-construtivas.

2.2.2 – *Trail Making Test* parte A

No *Trail Making Test* parte A (TMT A) é pedido ao sujeito que ligue, através de uma linha, os 25 círculos numerados (de 1 a 25), distribuídos aleatoriamente na folha de respostas. No caso de equívoco, dever-se-á alertar o sujeito para que proceda à correcção, sem parar a cronometragem. O resultado obtido corresponde ao tempo (em segundos) que o sujeito leva a completar a ligação (Romero-Gómez et al, 2006; Weissenborn, 1999). Este é

¹⁸ Deve assegurar-se que o sujeito não salta nenhum quadrado e prestar especial atenção para este não preencha todos os quadrados “1”, depois todos “2”, o que acontece com alguma frequência.

um teste que implica orientação visuo-espacial e velocidade psicomotora (Jalan & Hayes, 1997; Weissenborn, 1999).

2.2.3 – Trail Making Test parte B

No *Trail Making Test* parte B (TMT B) o sujeito deverá ligar alternadamente círculos numerados (1 a 13) e círculos com letras (A a L), de modo a estabelecer a seguinte sequência: 1-A-2-B-3-C-4-D e assim sucessivamente. À semelhança do TMT A, em caso de equívoco dever-se-á pedir ao sujeito que rectifique o erro sem, contudo, parar o cronómetro. Também neste teste, o resultado obtido corresponde ao tempo que o sujeito leva a completar a ligação (Romero-Gómez et al, 2006; Weissenborn, 1999).

A realização deste teste implica, para além da orientação visuo-espacial e da velocidade psicomotora, a atenção dividida (Weissenborn, 1999; Jalan & Hayes, 1997).

2.2.4 – Serial Dotting Test

O *Serial Dotting Test* (SDT) é o teste mais simples da bateria, no qual o sujeito terá que colocar um ponto em cada um dos 100 círculos distribuídos em 10 linhas, no menor tempo possível e começando sempre na esquerda da linha. Saliente-se que o sujeito dispõe de um ensaio preparatório com 20 círculos (2 linhas completas). A pontuação obtida corresponde ao tempo (em segundos) despendido no preenchimento de todas as linhas (Romero-Gómez et al, 2006; Weissenborn, 1999), sendo que, a sua realização implica velocidade psicomotora (Weissenborn, 1999).

2.2.5 – Line Tracing Test

No *Line Tracing Test* (LTT) é solicitado ao sujeito que desenhe uma linha contínua ao longo de todo o caminho apresentado, evitando tocar e ultrapassar os limites do mesmo. Este teste dispõe de ensaio preparatório.

Para a correcção do teste, o caminho é dividido em pequenas porções, sendo que, cada toque e cada passagem para lá dos limites conta como erro¹⁹.

¹⁹ Erro – a linha é tocada mas não ultrapassada (1 ponto);

Destaca-se que o sujeito não deve movimentar o papel nem levantar o lápis do papel. O resultado final corresponde à soma do número de erros com o tempo despendido para realização da tarefa (Romero-Gómez et al, 2006; Weissenborn, 1999). Trata-se de um teste que avalia a velocidade e acuidade motora (Weissenborn, 1999).

2.3 – Procedimento

Na fase inicial da recolha de dados, foi realizado junto de cada sujeito um pequeno questionário para obter informação relativa à idade, profissão, anos de escolaridade, consumo de álcool e historial clínico. Assegurados os critérios de inclusão, prosseguia-se com a aplicação dos testes que compõem a PPEH.

O tempo médio despendido para cada sujeito variava entre os dez e os vinte minutos, dependendo da idade, rapidez e precisão psicomotora individual, por exemplo.

Nas instituições com comissão de ética foram solicitadas as autorizações e todos os sujeitos incluídos no estudo forneceram o seu consentimento informado (Anexo A).

2.4 – Análise Estatística

O tratamento estatístico dos dados foi efectuado através do programa informático *PASW Statistics 18*. Inicialmente, estudou-se a distribuição dos resultados quanto à normalidade através do teste de Kolmogorov-Smirnov. A influência da idade, do sexo, dos anos de escolaridade e do tipo de profissão nos resultados obtidos em cada uma das provas da PPEH, foi analisada através do teste *t* de *Student* e da correlação de *Pearson*.

Para a construção das tabelas de normalidade, recorreremos à regressão linear múltipla. A partir dos resultados obtidos na regressão linear múltipla, construímos as equações de distribuição de cada um dos testes de acordo com as variáveis independentes de forma a calcular a PPEH.

Erro – a linha é ultrapassada mas não cruza a linha externa do exemplo (2 pontos);
Erro – a linha externa do exemplo é cruzada (3 pontos).

2.5 – Resultados

Os resultados obtidos nos testes que compõem a PPEH são apresentados na Tabela 7. Tendo como objectivo conhecer a normalidade dos resultados obtidos nos diferentes testes que constituem a bateria, procedemos ao cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov (Tabela 8). Da sua análise concluímos que os resultados obtidos nos testes que compõem a PPEH apresentam uma distribuição normal. Nas Figuras (Figura 1 a 5), apresentam-se as distribuições dos resultados.

Tabela 7 – Resultados obtidos nos diferentes testes da PPEH

Teste	Média (X)	Desvio Padrão (DP)
CD	40,85	14,91
TMT A	42,74	26,32
TMT B	90,2	58,13
SDT	64,65	32,08
LTT	118,93	42,73

Tabela 8 – Estudo da normalidade da distribuição dos resultados obtidos nos testes da PPEH

Teste	Z Kolmogorov-Smirnov	p
CD	1,191	.117
TMT A	2,595	.071
TMT B	1,961	.081
SDT	1,948	.067
LTT	1,984	.069

Figura 1 – Histograma com a frequência dos resultados obtidos pela amostra na prova CD (representação da curva normal)

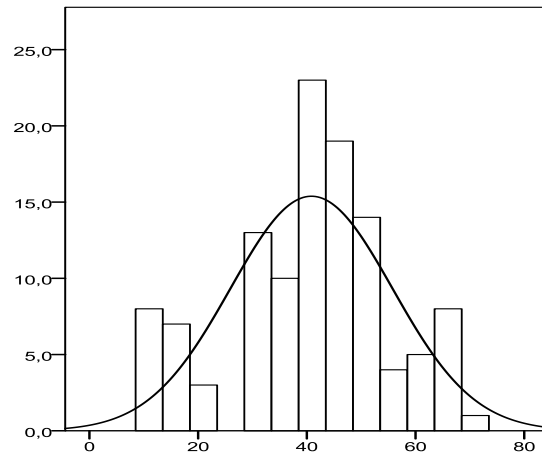


Figura 2 – Histograma com a frequência dos resultados obtidos pela amostra na prova TMT A (representação da curva normal)

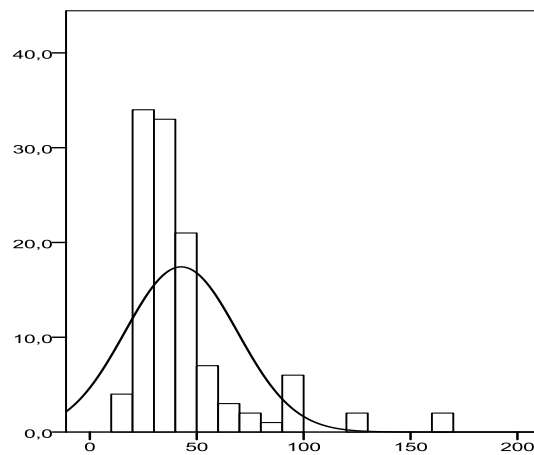


Figura 3 - Histograma com a frequência dos resultados obtidos pela amostra na prova TMT B (representação da curva normal)

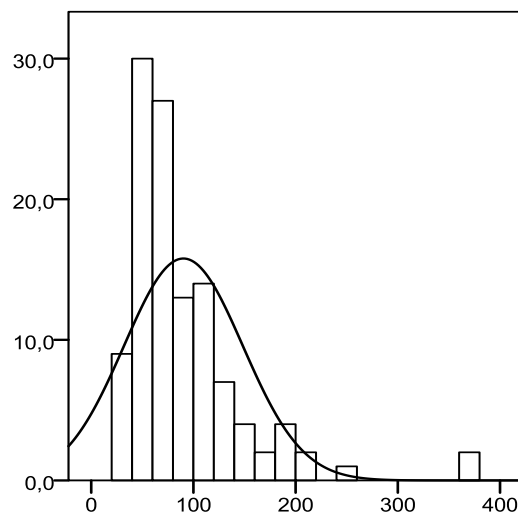


Figura 4 - Histograma com a frequência dos resultados obtidos pela amostra na prova SDT (representação da curva normal)

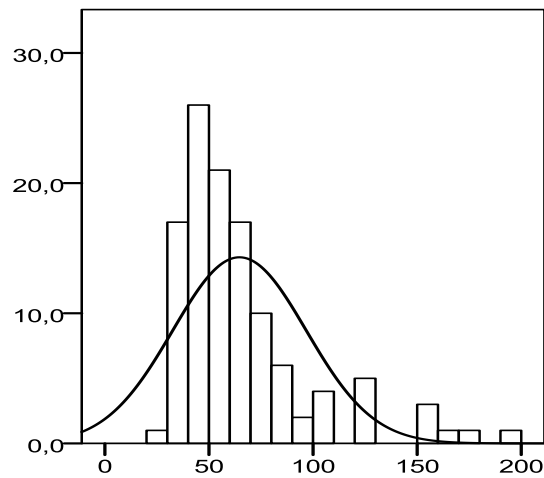
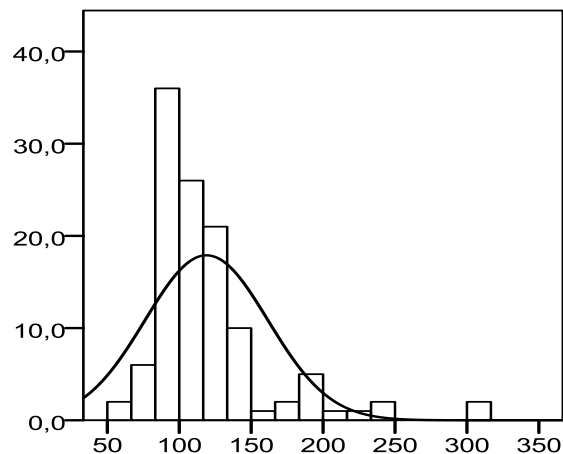


Figura 5 – Histograma com a frequência dos resultados obtidos pela amostra na prova LTT (representação da curva normal)



A análise univariada, efectuada através do teste *t* de *Student* e da correlação de *Pearson*, evidencia uma relação significativa de todas as variáveis independentes sobre os resultados obtidos nos testes (Tabela 9). No que concerne à análise através da correlação de *Pearson* relativa à variável independente idade verifica-se correlação negativa entre esta variável e a prova CD; por seu turno, entre esta variável e as provas TMT A, TMT B, SDT e LTT observa-se correlação positiva. Relativamente, à variável independente escolaridade verificamos correlação positiva com a prova CD e correlação negativa com as restantes prova.

Tabela 9 – Análise univariada relativa à influência das variáveis independentes nos resultados obtidos nos testes

		CD	TMT A	TMT B	SDT	LTT
Idade		-.72*	.64*	.64*	.51*	.57*
Sexo						
	Homem	47,04**	33,40**	71,47**	52**	104,49**
	Mulher	36,87**	48,74**	102,24**	72,79**	128,21**
Anos de escolaridade		.73*	-.61*	-.62*	-.51*	-.54*
Tipos de profissão						
	Colarinho Azul	33,75***	54,75***	114,92***	77,60***	138,21***
	Colarinho Branco	46,92***	32,47***	69,06***	53,58***	102,45***

* Correlação de *Pearson* significativa a um nível .01

** Teste t de *Student* com $p \leq .005$

*** Teste t de *Student* com $p = .000$

A análise multivariada, realizada mediante a regressão linear múltipla para cada um dos testes, evidenciou um efeito da idade e dos anos de escolaridade nas provas CD, TMT A, TMT B e, isoladamente, da idade nas provas SDT e LTT (Tabela 10). O sexo e o tipo de profissão não demonstraram influência no desempenho dos diferentes testes. A partir da regressão linear múltipla foram extraídas as equações que permitem calcular os resultados esperados para determinada idade e anos de escolarização (Tabela 10). Selecionamos de forma aleatória 30 casos da nossa amostra para cálculo da PPEH de acordo com as formulas extraídas, e constatamos que os resultados obtidos oscilam entre os -3 e os +5 pontos, ou seja, nenhum ultrapassou o ponto de corte da pontuação.

Tabela 10 – Equações de regressão linear múltipla para o cálculo da pontuação em cada um dos testes da PPEH

Teste	DP	Fórmula
CD	14,91	$51,48 - 0,452 \times \text{IDADE} + 1,423 \times \text{ANOS de ESCOLARIDADE}$
TMT A	26,33	$22,442 + 0,781 \times \text{IDADE} - 1,627 \times \text{ANOS de ESCOLARIDADE}$
TMT B	58,13	$45,533 + 1,764 \times \text{IDADE} - 4,052 \times \text{ANOS de ESCOLARIDADE}$
SDT	32,08	$39,216 + 0,701 \times \text{IDADE}$
LTT	42,73	$85,673 + 1,176 \times \text{IDADE}$

2.6 – Discussão de resultados

Tendo em consideração o racional teórico apresentado, torna-se pertinente a integração e discussão do mesmo com os resultados obtidos. Assim, apesar de actualmente ainda não existirem medidas terapêuticas específicas para a EHM, o seu diagnóstico e monitorização reveste-se de extrema importância quer pela alta prevalência (Romero-Gómez et al, 2001) desta condição clínica quer pelas repercussões na qualidade de vida dos pacientes com cirrose hepática (Groeneweg et al, 1998; Groeneweg et al, 2000; Quero et al, 1996; Tarter et al, 1984). Tal como anteriormente referido, a EHM afecta a capacidade de condução de veículos (Schomerus et al, 1981; Wein et al, 2004) aumentando o risco de acidentes (Ortiz et al, 2005) e está associada ao aparecimento de formas mais abertas e graves de EH (Romero-Gómez et al, 2001), pelo que, a avaliação neuropsicológica se constitui como um procedimento fundamental na detecção precoce e avaliação do risco bem como na sensibilização e recomendação de alterações dos hábitos de vida destes pacientes.

De acordo com a comissão nomeada pela ISHENM para rever o papel da avaliação neuropsicológica na EH, o uso da PPEH permitirá uma abordagem clínica mais sistemática a estes pacientes, uma vez que, esta foi desenvolvida especificamente para a detecção precoce da EHM e facilitará a comunicação e comparação de resultados inter-estudos. Ainda de acordo com esta comissão, a PPEH por medir directamente diferentes domínios neurocognitivos importantes para as actividades de vida diária, tende a relacionar-se de forma mais fiável e válida com o estado funcional dos

pacientes (Randolph et al, 2009). Para além disso, a PPEH apresenta elevada especificidade para a EH comparativamente com casos de encefalopatia metabólica (Weissenborn et al, 2001).

Recorde-se que o presente estudo tem como objectivo primordial a construção das tabelas de normalidade para a população Portuguesa, uma vez que, as tabelas de normalidade Alemã (primeiro país a proceder à normalização dos dados) não são extrapoláveis a outras áreas geográficas pois todos os testes psicométricos são influenciados em maior ou menor grau pela idade e escolarização (Romero-Gómez et al, 2006).

Assim, no nosso estudo, a análise univariada relacionou todas as variáveis independentes com o desempenho nos diferentes testes que compõem a PPEH. Apesar da relação significativa observada, tal não significou que todas as essas variáveis fossem preditivas para os resultados obtidos, isto é, as diferenças obtidas relativamente ao sexo, poderiam ser explicadas por outros factores como a idade e anos de escolarização. No sentido de analisar quais as variáveis preditivas que mais influenciaram no desempenho dos testes, recorreremos à análise multivariada. Deste modo, confirmou-se então que as únicas variáveis preditivas foram a idade e os anos de escolarização para cada uma das provas. Tal ilação é concordante com o verificado nos estudos normativos efectuados em Espanha (Romero-Gómez et al, 2006) e em Itália (Amodio et al, 2008). Em contrapartida, para as provas SDT e LTT a única variável preditiva identificada foi a idade, o que coincide com a experiência Italiana e diverge da Espanhola, que determinou a idade e os anos de escolarização como variáveis preditivas para todos os testes que compõem a bateria (Romero-Gómez et al, 2006). Curiosamente, na normalização Alemã (Weissenborn et al, 2001) a variável anos de escolarização não foi considerada pois quando comparada com a variável idade não se mostrou significativa.

Em analogia com o processo de normalização Espanhol (Romero-Gómez et al, 2006), seleccionamos aleatoriamente 30 sujeitos da nossa amostra e procedemos ao cálculo da PPEH. Os resultados não evidenciaram a existência de pontuações inferiores ao ponto de corte da bateria (-4 de acordo com a versão original da bateria), ou seja, nenhum dos casos apresentou EHM (ver exemplo - Tabela 11). Facto que reforça o carácter de normalidade neurocognitiva da amostra.

Tabela 11 – Exemplo do cálculo da PPEH para um sujeito saudável, 28 anos de idade e 12 anos de escolaridade

TESTE	DP	FÓRMULA	Resultado obtido	Resultado esperado	PONTOS
CD	14,91	$51,48 - 0,452 \times 28 + 1,42 \times 12$	49	55,8	$55,8 - 49 / 14,91 = 0$
TMT A	26,33	$22,442 + 0,781 \times 28 - 1,627 \times 12$	46	24,7	$24,7 - 46 / 26,33 = -1$
TMT B	58,13	$45,533 + 1,764 \times 28 - 4,052 \times 12$	55	46,1	$46,1 - 55 / 58,33 = 0$
SDT	32,08	$39,216 + 0,701 \times 28$	67	58,8	$58,8 - 67 / 32,08 = 0$
LTT	42,73	$85,673 + 1,176 \times 28$	126	118,6	$118,6 - 126 / 42,73 = 0$
					Pontuação Total = -1 Pontos

Com base nas equações obtidas na regressão linear múltipla, poderemos calcular o resultado final da PPEH. Para tal, deve-se em primeiro lugar calcular o resultado que determinado paciente deveria obter em cada teste (resultado esperado), em função da sua idade e dos anos de escolarização. Posteriormente, calcula-se a diferença do valor entre o resultado efectivamente obtido no teste (resultado obtido) e o resultado esperado, dividindo pelo desvio padrão, que se encontra representado na tabela. Assim, obtemos o número de desvios padrão que diferem entre o resultado obtido e o resultado esperado, sendo que, cada desvio padrão representa um ponto negativo.

Na Tabela 12, apresentamos um exemplo de cálculo da PPEH, para um sujeito com cirrose hepática, com 53 anos de idade e 8 anos de escolarização. O resultado obtido é de -5 pontos, pelo que, concluímos a presença de EHM neste paciente.

Tabela 12 – Exemplo do cálculo da PPEH para um paciente com cirrose hepática, 53 anos de idade e 8 anos de escolaridade

TESTE	DP	FÓRMULA	Resultado obtido	Resultado esperado	PONTOS
CD	14,91	$51,48 - 0,452 \times 53 + 1,42 \times 8$	9	16,2	$16,2 - 9 / 14,91 = 0$
TMT A	26,33	$22,442 + 0,781 \times 53 - 1,627 \times 8$	93	52,2	$52,2 - 93 / 26,33 = -2$
TMT B	58,13	$45,533 + 1,764 \times 53 - 4,052 \times 8$	157	106,6	$106,6 - 157 / 58,13 = -1$
SDT	32,08	$39,216 + 0,701 \times 53$	110	76,4	$76,4 - 110 / 32,08 = -1$
LTT	42,73	$85,673 + 1,176 \times 53$	194	148	$148 - 194 / 42,73 = -1$
					Pontuação Total = -5 Pontos

Conclusão

O principal objectivo desta investigação prendeu-se com a elaboração das tabelas de normalidade da PPEH para a população Portuguesa. Para o efeito, e a partir de uma amostra de 115 indivíduos sãos estudamos a influência de quatro variáveis independentes (idade, sexo, tipo de profissão e anos de escolaridade) na predição do seu desempenho em cada prova que compõe a bateria. Assim, de entre as variáveis analisadas apenas duas se revelaram preditivas para cada uma das provas, sendo elas a idade e os anos de escolarização.

Deste modo, a construção das tabelas de normalidade baseada em dados obtidos, ajustada pela idade e anos de escolarização possibilita comprovar a existência ou não de alterações na execução dos testes e, por conseguinte, detectar precocemente a fase inicial no espectro da EH.

Apesar do importante e inegável contributo desta investigação para a prática clínica dos profissionais ligados à disfunção hepática pois a normalização da PPEH, com as correcções para a idade e os anos de escolarização, permite o uso de um método rápido, simples, económico e sensível para o diagnóstico da EHM, consideramos pertinente salientar alguns aspectos críticos.

Assim, a primeira observação relaciona-se com a representatividade da amostra, uma vez que, a recolha de dados se restringiu à zona norte do país. Todavia, no processo de normalização Espanhola incluíram sujeitos de diferentes regiões no sentido de possibilitar a extrapolação dos resultados à totalidade da população mas não registaram diferenças de acordo com a zona de proveniência.

A segunda observação diz respeito à necessidade da aplicação da PPEH a pacientes cirróticos Portugueses com intuito de se perceber se o ponto de corte coincide com o da versão original e se apresenta a mesma sensibilidade e especificidade. Destacamos a este propósito que o nosso projecto de investigação compreendia dois momentos: a elaboração das tabelas de normalidade da PPEH para a população Portuguesa e a sua aplicação a pacientes cirróticos. Porém, devido a atrasos na resposta por parte da comissão de ética não nos foi possível realizar este segundo momento.

Não obstante, deparamo-nos com uma boa receptividade por parte dos sujeitos (sobretudo em pessoas de idade avançada), uma vez que, se tratavam de tarefas rápidas e simples, não se verificando fadiga e desmotivação; também por serem do tipo papel e lápis não despoletaram tanto o receio de não conseguirem executar a tarefa, em comparação à sua execução em suporte informático. Além disso, por se tratar de tarefas não-verbais também contribuiu para maior segurança interna do sujeito.

Um outro aspecto importante a realçar é o facto de que a disponibilização das tabelas de normalidade permite uma abordagem mais aprofundada de todos os pacientes cirróticos Portugueses mas também dos pacientes com factores de risco para a patologia hepática (como por exemplo, pacientes com informação clínica de deterioração cognitiva, pacientes que exercem actividades laborais perigosas, pacientes com história de diminuição do rendimento no trabalho) e ainda dos pacientes candidatos a transplante hepático. Assim, consideramos que a PPEH poderá desempenhar um papel inovador nos transplantados de fígado, nomeadamente na comparação de resultados obtidos antes e após o transplante.

De igual modo, a normalização desta bateria reveste-se de extrema importância, uma vez que, poderá ser útil na determinação da incidência da EHM em pacientes Portugueses com cirrose; na determinação da incidência da EHM em outros quadros de disfunção hepática; compreender se as alterações neurocognitivas presentes em quadros mais ligeiros de disfunção hepática (por exemplo Hepatite originada pelo vírus C) fazem parte de um contínuo da EHM ou ao invés se referem a um outro quadro neuropsicológico.

Além disso, todo o processo de realização da investigação bem como a redacção do presente trabalho constituiu uma importante oportunidade de conhecimento, nomeadamente das repercussões da patologia hepática no funcionamento cognitivo mas também um meio de aprendizagem no que concerne à própria investigação em si.

A disponibilização das tabelas de normalidade permitirá o diagnóstico da EHM em pacientes Portugueses com cirrose hepática através de um método objectivo e de referência internacional e possibilitará a comparação com outros procedimentos diagnósticos.

Finalmente, terminamos com uma breve reflexão “*a instalação da encefalopatia nos pacientes com doença hepática crónica constitui um sinal prognóstico sombrio (...)*” (Bacon, 2008, p. 1980), a qual reflecte a dimensão do impacto na qualidade de vida destes pacientes, pelo que ponderamos que a disponibilização das tabelas de normalidade da PPEH para a população Portuguesa ao permitir o diagnóstico precoce da EHM, coadjuva no “clarear” do seu prognóstico.

Bibliografia

Amodio, P., Montagnese, S., Gatta, A. & Morgan, M. (2004). Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 19 (3-4), 243-267.

Amodio, P., Campagna, F., Olianias, S., Iannizzi, P., Mapelli, D., Penzo, M., et al . (2008). Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the psychometric hepatic encephalopathy score. A neuropsychological and quantified EEG study. *Journal of Hepatology*, 49, 346-353.

Associação Portuguesa para o Estudo do Fígado (2008), *Doença hepática crónica (cirrose hepática)*. Retrieved January 10, 2011, from http://www.apef.com.pt/ficheiro/conteudo/pdfs/APEF_20080912110029_Brochura_DHCRONICA_16_05.pdf

Bacon, B. (2008). Cirrose e suas complicações (pp.1971-1980), In E. Braunwald, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, D. Kasper & J. Jameson (Ed.). *Harrison Medicina Interna* (17ª ed.). McGrawHill.

Bahceci, F., Yildirim, B., Karıncaoglu, M., Dogan, I. & Sipahi, B. (2005). Memory impairment in patients with cirrhosis. *Journal of the National Medical Association*, 97 (2), 213-216.

Bajaj, J., Wade, J. & Sanyal (2009). Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 50 (6), 2014 – 2021.

Blei, A. & Córdoba, J. (2001). Hepatic encephalopathy. *The American Journal of Gastroenterology*, 96, 1968 – 1976.

- Bustamante, J., Rimola, A., Ventura, P., Navasa, M., Cirera, I., Reggiardo, V. et al (1999). Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 30, (5), 890 – 895.
- Conn, H. & Lieberthal, M. (1979). *The hepatic coma syndromes and lactulose*. Baltimore. Williams and Wilkins.
- Corrao, G., Ferrari, P., Zamboni, A., Torchio, P., Arico, S. & Decarli, A. (1997). Trends of liver cirrhosis mortality in Europe, 1970-1989: age-period-cohort analysis and changing alcohol consumption. *International Journal of Epidemiology*, 26 (1), 100-109.
- Das, A., Dhiman, R., Saraswat, V., Verma, M. & Naik, S. (2001). Prevalence and natural history of subclinical encephalopathy in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology*, 16, 531-535.
- Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., Tarter, R., Weissenborn, K., Blei, A. et al. (2002). Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th world congresses of gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 35, 716-721.
- Gallai, V., Alberti, A., Balò, S., Mazzotta, G., Clerici, C., Gentili, G. et al (1995). Cognitive event-related potential in hepatic encephalopathy. *Acta Neurologica*, 95 (5), 358 – 361.
- Groeneweg, M., Quero, J., Bruijn, I., Hartmann, I., Essink-Bot, M., Hop, W. et al (1998). Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*, 28 (1), 45-49.
- Groeneweg, M., Moerland, W., Quero, J., Hop, W., Krabbe, P. & Schalm, S. (2000). Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *Journal Hepatology*, 32 (5), 748-753.

- Haseler, L., Sibbit, W., Mojtahedzadeh, H., Reddy, S., Agarwal, V. & McCarthy, D. (1998). Proton MR spectroscopic measurement of neurometabolites in hepatic encephalopathy during oral lactulose therapy. *American Journal of Neuroradiology*, 19, 1681-1686.
- Jalan, R. & Hayes, P. (1997). Hepatic encephalopathy and ascitis. *The Lancet*, 350, 1309.
- Kril, J. & Butterworth, R. (1997). Diencephalic and cerebellar pathology in alcoholic and nonalcoholic patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 26 (4), 837 – 841.
- Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). New York, Oxford University Press.
- Mattarozzi, K., Campi, C., Guarino, M. & Stracciari, A. (2005). Distinguishing between clinical and minimal hepatic encephalopathy on the basis of specific cognitive impairment. *Metabolic Brain Disease*, 20, 243-249.
- McCrea, M., Córdoba, J., Vessey, G., Blei, A. & Randolph, C. (1996). Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Archives of Neurology*, 53, 758 - 763.
- Ortiz, M., Jacas, C. & Córdoba, J. (2005). Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *Journal Hepatology*, 42, S45-S53.
- Pantiga, C., Rodrigo, L., Cuesta, M., Lopez, L. & Arias, J. (2003). Cognitive deficits in patients with hepatic cirrhosis and liver transplant recipients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15, 84 - 90.
- Peixoto, B. M. (2006). Dissertação de Doutorado: Funciones ejecutivas en disfunción hepática. Evidencias de la afectación prefrontal en la hepatitis C y en la cirrosis hepática. Universidad de Oviedo. Facultad de Psicología.

Peixoto, B., Pérez, J. & Álvarez, L. (2007). Encefalopatía Hepática Mínima: Caracterización y Diagnóstico Neuropsicológico. *Sinapse*, 1 (7), 44-50.

Quero, J., Hartmann, I., Meulstee, J., Hop, W. & Schalm, S. (1996). The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology*, 24, 556-560.

Randolph, C., Hilsabeck, R., Kato, A., Kharbanda, P., Yu-Yuan, L., Mapelli, D. et al (2009). Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver International*, 629-635.

Ribeiro, J. (1999). *Investigação em psicologia e saúde* (1ª ed.). Lisboa: Climepsi Editores.

Rikkers, L., Jenko, P., Rudman, D. & Freides, D. (1978). Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology*, 75, 462-469.

Romero-Gómez, M., Boza, F., García-Valdecasas, M., García, E. & Aguilar-Reina, J. (2001). Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *American Journal of Gastroenterology*, 96, 2718-2723.

Romero-Gómez, M., Córdoba, J., Jover, R., Olmo, J., Fernández, A., Flavià, M. et al. (2006). Tablas de normalidad de la población española para los tests psicométricos utilizados en el diagnóstico de la encefalopatia hepática mínima. *Medicine Clinical (Barc)*, 127 (7), 246-249.

Schomerus, H., Hamster, W., Blunck, H., Reinhard, V., Mayer, K. & Dolle, W. (1981). Latent portosystemic encephalopathy. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Digestive Diseases and Sciences*, 26, 622-630.

- Schomerus, H. & Schreiegg, J. (1993). Prevalence of latent portasystemic encephalopathy in an unselected population of patients with liver cirrhosis in general practice. *Z Gastroenterology*, 31, 231 – 234.
- Schomerus, H. & Hamster, W. (1998). Neuropsychological aspects of portal systemic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 13, 361-377.
- Summerskill, W., Davidson, E., Sherlock, S. & Steiner, R. (1956). The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and an extensive portal collateral circulation. *QJM: An International Journal of Medicine*, 25, (98), 245 – 266.
- Tarter, R., Hegedus, A & Van Thiel, D. (1984). Neuropsychiatric sequelae of portal systemic encephalopathy: a review. *International Journal of Neuroscience*, 24, 203-216.
- Tarter, R., Switala, J., Arria, A., Plail, J. & Van Thiel, D. (1990). Subclinical hepatic encephalopathy. Comparison before and after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 50 (4), 632 – 637.
- Wechsler, D. (2007). *Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos*. Manual. 3ª Edição. Lisboa: Cegoc Publicações Psicológicas.
- Wein, C., Koch, H., Popp, B., Oehler, G. & Schauder, P. (2004). Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*, 39 (3), 739-745.
- Weissenborn, K., Ehrenheim, C., Hori, A., Kubicka, S. & Manns, M. (1995). Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MRI evaluation. *Metabolic Brain Disease*, 10, 219 – 231.
- Weissenborn, K. (1999). Diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy. *Medical Science Monitor*, 5 (3), 568-575.

Weissenborn, K., Ennen, J., Schomerus, H., Rückert, N. & Hecker, H. (2001). Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 34, 768-773.

Weissenborn, K., Heidenreich, S., Ennen, J., Rückert, N. & Hecker, H. (2001). Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 16 (1/2), 13-18.

Weissenborn, K., Heidenreich, S., Giewekemeyer, K., Rückert, N. & Hecker, H. (2003). Memory function in early hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 39, 320 – 325.

Weissenborn, K., Giewekemeyer, K., Heidenreich, S., Bokemeyer, M., Berding, G. & Ahl, B. (2005). Attention, memory and cognitive function in hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 20 (4), 359-367.

Zeneroli, M., Pinelli, G., Gollini, G., Penne, A., Messori, E., Zari, G. et al (1984). Visual evoked potential: a diagnostic tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Gut*, 25 (3), 291 – 299.

ANEXOS

Anexo A – Consentimento Informado

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Declaração de Helsínquia (2000) da Associação Médica Mundial

Este documento visa esclarecê-lo acerca da investigação para a qual está a ser solicitada a sua colaboração. Por favor, leio-o com atenção, assegurando-se que compreende detalhadamente todo o seu conteúdo. Se pretender obter mais alguma informação ou esclarecer algum detalhe que considere omissos, por favor, sinta-se à vontade para o fazer. Mais se informa que a CONFIDENCIALIDADE está garantida. Se estiver de acordo com a proposta que lhe é feita, então assine este documento.

Eu, Marta Andreia Almeida Pinho, estou neste momento a realizar, no âmbito do Mestrado em Neuropsicologia Clínica, uma investigação que se intitula “Normalização da Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática para a População Portuguesa”.

A normalização desta bateria de testes permitirá intervir precocemente nas dificuldades evidenciadas nesta patologia e minimizar os seus efeitos negativos na qualidade de vida dos pacientes.

Declaro que compreendi a explicação que me foi fornecida, por escrito e verbalmente, da investigação que se tenciona realizar, para a qual é pedida a minha participação. Foi-me dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e para todas obtive resposta satisfatória. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de decidir livremente aceitar ou recusar a qualquer momento a minha participação no estudo, sem que para tal necessite de justificar o que quer que seja.

Foi-me dado todo o tempo de que necessitei para reflectir sobre esta proposta de participação.

Nestas circunstâncias, decido livremente aceitar participar neste projecto de investigação, tal como me foi apresentado pela investigadora.

____/____/____

(Assinatura do (a) participante)

Obrigada pela sua disponibilidade e colaboração.

Anexo B - Artigo

**NORMALIZAÇÃO DA PONTUAÇÃO PSICOMÉTRICA DA ENCEFALOPATIA
HEPÁTICA**

**Normalização da Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática para a População
Portuguesa**

Marta Andreia A. Pinho

Discente do Curso de Mestrado em Neuropsicologia Clínica do Instituto Superior de Ciências
da Saúde – Norte

Professor Doutor Bruno Peixoto

Coordenador do Curso de Mestrado em Neuropsicologia Clínica do Instituto Superior de
Ciências da Saúde – Norte

Doutora Rute Cerqueira

Serviço de Gastrenterologia do Hospital São Sebastião

Instituto Superior de Ciências da Saúde – Norte

UnIPSa

Resumo

A Encefalopatia Hepática Mínima (EHM) tem sido associada a alterações na qualidade de vida, capacidade de condução de veículos, ao aparecimento da forma explícita de Encefalopatia Hepática (EH) e a um pior prognóstico, incluindo um elevado risco de mortalidade. Neste contexto, a detecção precoce desta condição permitirá a redução das suas consequências. A Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática (PPEH), consiste em cinco tarefas de fácil aplicação e cotação incluindo o *Digit Symbol Test*, o *Trail Making Test A e B*, o *Serial Dotting Test* e o *Line Drawing Test*. O uso da PPEH é recomendado pela *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN)*, para o diagnóstico e monitorização da EHM, desde que existam traduções e dados normativos locais. O objectivo do presente estudo foi a normalização da PPEH para a população Portuguesa. Para tal, os testes que compõem a PPEH foram aplicados a 115 indivíduos são de quatro distritos do norte de Portugal. Variáveis como a idade, sexo, anos de escolarização e tipo de profissão foram estudadas em relação aos resultados obtidos através do teste *t* de *Student* e da correlação de *Pearson*. Assim, para a construção das tabelas de normalidade utilizou-se a regressão linear múltipla. A idade e anos de escolarização, foram as variáveis independentes que mais se relacionaram com o desempenho nas cinco provas. Deste modo, a disponibilização das tabelas de normalidade permitirá o diagnóstico de EHM em pacientes Portugueses com cirrose hepática através de um método objectivo e de referência internacional.

Palavras-Chave: Encefalopatia Hepática Mínima; Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática; Avaliação Neuropsicológica; Cirrose Hepática.

Normalização da Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática para a População Portuguesa

A encefalopatia hepática (EH) é um síndrome neuropsiquiátrico que ocorre na sequência da falência hepato-celular aguda, sub-aguda ou crónica. Esta ampla definição é o reflexo de um largo espectro de manifestações sintomáticas relacionadas, por sua vez, com diferentes mecanismos patofisiológicos. Desde um ponto de vista neuropsiquiátrico, a EH pode manifestar-se desde ligeiras alterações de personalidade e do nível de alerta, passando por ligeiras alterações psicomotoras, até à apraxia e asteris, semi-estupor e coma (Peixoto, Pérez & Álvarez, 2007).

A encefalopatia hepática mínima (EHM), anteriormente conhecida como encefalopatia sub-clínica (Ferenci et al, 2002), é um quadro neurocognitivo associado à cirrose hepática e à hipertensão portal com circuitos porto-sistémicos (Ferenci et al, 2002), não detectável no exame neurológico de rotina (Blei & Córdoba, 2001; Ferenci et al, 2002; Tarter, Hegedus & Van Thiel, 1984). Contudo, através de uma avaliação neuropsicológica mais detalhada (Mattarozzi, Campi, Guarino & Stracciari, 2005; Quero, Hartmann, Meulstee, Hop & Schalm, 1996; Tarter et al, 1984), ou do uso de técnicas electrofisiológicas ou de neuroimagem (Amodio, Montagnese, Gatta & Morgan, 2004; Haseler et al 1998; Rikkers, Jenko, Rudman & Freides, 1978;) as disfunções cerebrais que se encontram dissimuladas por uma função verbal relativamente preservada (Blei & Córdoba, 2001; Schomerus et al, 1981), são postas em evidência. De acordo com diversos estudos (Das, Dhiman, Saraswat, Verma & Naik, 2001; Quero et al, 1996), a prevalência de EHM em pacientes com cirrose hepática é extremamente alta, possui um alto valor prognóstico para o aparecimento de uma forma mais aberta e grave de EH (Romero-Gómez, Boza, Sierra, García & Aguilar-Reina, 2001) e acarreta sérias alterações capacidade de conduzir veículos (Schomerus et al, 1981; Wein,

Kok, Popp, Oehler & Schauder, 2004) e na qualidade de vida dos sujeitos (Groeneweg et al, 1998; Groeneweg et al, 2000; Quero et al, 1996; Tarter et al, 1984). As alterações ao nível da atenção, do processamento visuo-espacial, psicomotor e visuo-prático, são os elementos que mais consistentemente têm sido associados à EHM (Groeneweg et al, 1998; McCrea, Córdoba, Vessey, Blei & Randolph, 1996; Pantiga, Rodrigo, Cuesta, Lopez & Arias, 2003; Tarter et al, 1984; Weissenborn, Heidenreich, Giewekemeyer, Rückert & Hecker, 2003). Identificar e classificar a EH de acordo com quatro estádios é um procedimento comum. Entre os mais destacados critérios de classificação temos os critérios de *West-Haven* (Conn & Lieberthal, 1979) (Tabela 1). No entanto, apesar da utilização destes critérios permitir uma rápida gradação da EH, estes são pouco subtis, são marcados pela subjectividade, apresentam ainda falhas de consistência e de reprodutibilidade assim como, uma baixa capacidade prognóstica (Bajaj, Wade, Sanyal, 2009; Jalan & Hayes, 1997). Se a distinção entre o grau 0 e 1 dos critérios de *West-Haven*, já apresenta limitações devido á falta de especificidade dos sinais, a distinção entre a normalidade e a EHM é uma questão ainda mais problemática. O estágio 0 comporta as situações de normalidade neurocognitiva e as de EHM, pelo que, à falta de um critério objectivo para o diagnóstico desta condição, deparamo-nos com uma “área cinzenta” no espectro da EH (Bajaj et al, 2009).

De acordo com o comité de especialistas da *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (ISHENM), a avaliação neuropsicológica é a metodologia de referência para a quantificação da afectação cognitiva resultante de variadas formas de encefalopatia, incluindo a EHM (Randolph et al, 2009). Neste contexto, a Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática (PPEH), é a bateria neuropsicológica mais utilizada na Europa e, de acordo com o mesmo comité, deverá ser utilizada no diagnóstico da EHM desde que existam normas locais para a sua aplicação e cotação (Randolph et al, 2009). A PPEH foi originalmente desenvolvida por Weissenborn e seus colaboradores (2001) a

partir do trabalho de Schomerus e Hamster (1998). Esta pontuação provém da combinação dos resultados obtidos em cinco provas; Código, *Trail Making Test* parte A e B, *Serial Dotting Test* e o *Line Tracing Test*. De acordo com os autores (Weissenborn et al, 2001), a PPEH apresenta uma especificidade de 97,5% e uma sensibilidade de 100%, pelo que, associada à facilidade e rapidez de aplicação (aproximadamente 10 minutos), são factores que a permitem considerar como um meio de eleição no diagnóstico da EHM. O ponto de corte estabelecido para o diagnóstico de EHM é de -4 pontos (Weissenborn et al, 2001), no entanto, o cálculo desta pontuação deve assentar em dados normativos para a população em questão. Actualmente existem dados normativos apenas para as populações Alemã (Weissenborn et al, 2001), Espanhola (Romero-Gómez et al, 2006) e Italiana (Amodio et al, 2008), estando igualmente em curso o estudo normativo para a população Inglesa (Randolph et al, 2009). Neste contexto, o presente estudo tem como objectivo elaborar as tabelas de normalidade da PPEH para a população Portuguesa.

Método

Participantes

Os testes que compõem a PPEH foram aplicados a uma amostra de conveniência, constituída por 115 indivíduos, sem historial de patologia hepática e neuropsiquiátrica, com um consumo de álcool diário inferior a 50g nos homens e a 20g nas mulheres. Os sujeitos que compõem a amostra são funcionários de unidades de saúde, instituições de ensino, unidades fabris e familiares de utentes de unidades de saúde, dos distritos de Viana do Castelo, Braga, Porto e Aveiro. As características da amostra estão expressas na Tabela 2. O tipo de profissão dos sujeitos foi considerada de forma dicotómica em *colarinho branco*, para profissões de índole predominantemente intelectual e, *colarinho azul* para profissões de natureza física.

Instrumentos

A PPEH é composta por cinco testes que avaliam os aspectos neurocognitivos mais relevantes na EHM.

A prova do Código (CD) pertence à escala de inteligência de Weschler (2007). Nesta prova o indivíduo deverá preencher quadrados vazios, com símbolos associados a números de 1 a 9.

A chave de associação entre os símbolos e os números, encontra-se na parte superior da folha de respostas. Depois de realizar dez associações que servem de exemplo introdutório à prova, pede-se ao sujeito que preencha os quadrados o mais rapidamente possível e sem saltar nenhum. A pontuação directa obtida é o número de quadrados preenchidos em 90 segundos com os símbolos correctos. Esta é uma prova de destreza psicomotora que exige coordenação visuo-motora, rapidez de execução, organização perceptiva e persistência atencional.

O *Trail Making Test* é constituído por duas partes; a A (TMT A) e a B (TMT B). Na parte A, os sujeitos devem ligar de forma crescente os números de 1 a 25 que se encontram dispersos na folha. Aquando de um erro de ligação, interrompe-se o sujeito para que este corrija o erro e continue a ligação dos números. O resultado obtido é o tempo (em segundos) dispendido na realização da prova. No TMT B, é pedido aos sujeitos que liguem de forma alternada números (do 1 ao 13) e letras (do A ao L). Da mesma forma que na parte A, deve-se interromper o sujeito aquando de um erro de ligação, para que este o possa corrigir e continuar a prova. O resultado obtido é, mais uma vez, o tempo (em segundos) dispendido na realização da prova. O TMT A é uma prova que avalia a orientação visuo-espacial e a velocidade psicomotora, enquanto o TMT B surge como uma medida de atenção dividida e de flexibilidade cognitiva (Jalan & Hayes, 1997).

No *Serial Dotting Test* (SDT) é pedido aos sujeitos que, numa folha com 10 filas de 10 círculos cada, coloquem no menor tempo possível, um ponto no interior de cada círculo.

Trata-se portanto, de um teste de velocidade motora (Weissenborn, 1999). A pontuação obtida será o tempo necessário (em segundos) para completar a prova.

O *Line Drawing Test* (LDT), é um teste de velocidade e acuidade motora (Weissenborn, 1999). Nesta prova, os sujeitos devem desenhar uma linha contínua entre duas linhas. Cada toque ou passagem dos limites ao longo do percurso, é contado como um erro. A pontuação obtida resulta da soma do tempo dispendido (em segundos) na realização da prova com, o número de erros (Romero-Gómez et al, 2006).

Procedimento

Previamente à aplicação dos testes que compõem a PPEH, foi administrado um breve questionário a todos os participantes, para recolha de informações relativas à idade, sexo, anos de escolarização, profissão e consumo diário de álcool. Todos os testes foram realizados na forma “papel e lápis” em sala fechada.

Nas instituições com comissão de ética foram pedidas as autorizações e, todos os sujeitos incluídos no estudo forneceram o seu consentimento informado.

A análise estatística foi efectuada através do programa informático PASW *Statistics* 18. Começou-se por estudar a distribuição dos resultados quanto à normalidade através do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. A influência da idade, do sexo, dos anos de escolarização e do tipo de profissão, nos resultados obtidos em cada uma das provas da PPEH, foi analisada através do teste *t* de *Student* e da correlação de *Pearson*. Para a construção das tabelas de normalidade, recorreremos à regressão linear múltipla. A partir dos resultados obtidos na regressão linear múltipla, construímos as equações de distribuição de cada um dos testes de acordo com as variáveis independentes de forma a calcular a PPEH.

Resultados

Os resultados obtidos nos testes que compõem a PPEH são apresentados na Tabela 3. A análise univariada, realizada através do teste *t* de *Student* e da correlação de *Pearson*, evidencia uma relação significativa de todas as variáveis independentes sobre os resultados obtidos nos testes (Tabela 4.). A análise multivariada, efectuada mediante a regressão linear múltipla para cada um dos testes, evidenciou um efeito da idade e dos anos de escolaridade nas provas CD, TMT A, TMT B e, isoladamente da idade nas provas SDT e LTT (Tabela 5). O sexo e o tipo de profissão, não demonstraram influência no desempenho nos diferentes testes. A partir da regressão linear múltipla foram extraídas as equações que permitem calcular os resultados esperados para determinada idade e anos de escolarização (Tabela 5). Seleccionamos de forma aleatória 30 casos da nossa amostra para cálculo da PPEH de acordo com as formulas extraídas, e constatamos que os resultados obtidos oscilam entre os -3 e os +5 pontos, ou seja, nenhum ultrapassou o ponto de corte da pontuação.

Discussão

Apesar de actualmente ainda não existirem medidas terapêuticas específicas para a EHM, o seu diagnóstico e monitorização, reveste-se de extrema importância quer pela alta prevalência (Romero-Gómez et al, 2001) desta condição quer pelas implicações ao nível da qualidade de vida dos doentes com cirrose hepática (Groeneweg et al, 1998; Groeneweg et al, 2000; Quero et al, 1996; Tarter et al, 1984;). Tal como anteriormente referido, a EHM afecta a capacidade de condução de veículos (Schomerus et al, 1981; Wein et al, 2004) aumentando o risco de acidentes (Ortiz, Jacas & Córdoba, 2005), pelo que, a avaliação neuropsicológica constitui-se como um elemento essencial na avaliação do risco e na recomendação de alterações dos hábitos de vida destes doentes.

De acordo com a comissão nomeada pela ISHENM para rever o papel da avaliação neuropsicológica na EH, o uso da PPEH, permitirá uma abordagem clínica mais sistemática a estes doentes e facilitará a comunicação e comparação de dados entre estudos (Randolph et al, 2009). Ainda de acordo com esta comissão, este tipo de pontuação, por incluir diferentes domínios cognitivos, tende a relacionar-se de forma mais fiável com estado funcional dos pacientes (Randolph et al, 2009).

No presente estudo, a análise univariada relacionou todas as variáveis independentes com o desempenho nos diferentes testes que compõem a PPEH. Isto não significou que todas essas variáveis fossem preditivas para os resultados obtidos, ou seja, as diferenças obtidas relativamente ao sexo, poderiam ser explicadas por outro factores como a idade e anos de escolarização, facto que se confirmou através da análise multivariada. Assim, a idade e os anos de escolarização foram as únicas variáveis preditivas para cada uma das provas, à semelhança do verificado nos estudos normativos efectuados em Espanha (Romero-Gómez et al, 2006) e em Itália (Amodio et al, 2008). No entanto, ao contrário da experiência Espanhola e de acordo com a Italiana, a idade foi a única variável preditiva identificada na realização das provas SDT e LTT. Curiosamente, no estudo normativo alemão (Weissenborn et al, 2001), os anos de escolarização não foram considerados. À semelhança do processo normalização Espanhol (Romero-Gómez et al, 2006), o cálculo da PPEH num grupo aleatório de 30 sujeitos da nossa amostra não evidenciou a existência de pontuações inferiores ao ponto de corte da bateria, reforçando o carácter de normalidade neurocognitiva da amostra.

A partir das equações de regressão linear múltipla obtidas, poderemos calcular a pontuação final da PPEH. Para isso, deve-se em primeiro lugar calcular o resultado que determinado paciente, em função da idade e dos anos de escolarização, deveria obter (resultado esperado). Posteriormente, calculamos a diferença entre o valor efectivamente obtido na prova (resultado obtido) e o resultado esperado, dividindo pelo desvio padrão apresentado na tabela.

Desta forma ficamos a conhecer o número de desvios padrão que diferem entre o resultado obtido e o resultado esperado. Cada desvio padrão é um ponto negativo e, de acordo com a versão original da bateria, o diagnóstico de EHM será feito com uma pontuação inferior a -4. Na Tabela 6, apresenta-se um exemplo de cálculo da PPEH, para um sujeito com cirrose hepática, com 53 anos de idade e 8 anos de escolarização. O resultado total obtido é de -5 pontos pelo que se conclui a presença de EHM neste paciente.

A normalização da PPEH, com as correcções para a idade e anos de escolarização, permite o uso de um método rápido, simples, económico, sensível e de referência internacional para o diagnóstico da EHM em pacientes Portugueses.

Referências

- Amodio, P., Montagnese, S., Gatta, A. & Morgan, M. (2004). Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 19, 243 - 267.
- Amodio, P., Campagna, F., Olianias, S., Iannizzi, P., Mapelli, D., Penzo, M. , et al. (2008). Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the psychometric hepatic encephalopathy score. A neuropsychological and quantified EEG study. *Journal of Hepatology*, 49, 346 - 353.
- Bajaj, J., Wade, J. & Sanyal, A. (2009). Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 50 (6), 2014 - 2021.
- Blei, A. & Córdoba, J. (2001). Hepatic encephalopathy. *The American Journal of Gastroenterology*, 96, 1968 – 1976.
- Conn, H. & Lieberthal, M. (1979). *The hepatic coma syndromes and lactulose*. Baltimore. Williams and Wilkins.
- Das, A., Dhiman, R., Saraswat, V., Verma, M. & Naik, S. (2001). Prevalence and natural history of subclinical encephalopathy in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology*, 16, 531-535.

Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., Tarter, R., Weissenborn, K., Blei, A., et al. (2002).

Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th world congresses of gastroenterology, Vienna 1998. *Hepatology*, 35 (2), 716 – 721.

Groeneweg, M., Quero, J., Bruijn, I., Hartmann, I., Essink-Bot, M., Hop, W. et al. (1998).

Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*, 28, 45 - 49.

Groeneweg, M., Moerland, W., Quero, J., Hop, W., Krabbe, P. & Schalm, S. (2000).

Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 32, 748 - 753.

Haseler, L., Sibbitt, W., Motjtahedzadeh, H., Reddy, S., Agarwal, V. & McCarthy, D. (1998).

Proton MR spectroscopy measurement of neurometabolites in hepatic encephalopathy during oral lactulose therapy. *American Journal of Neuroradiology*, 19, 1681 - 1686.

Jalan, R. & Hayes, P. (1997). Hepatic encephalopathy and ascitis. *The Lancet*, 350,1309.

Lezack, M. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). New York, Oxford University Press.

Mattarozzi, K., Campi, C., Guarino, M. & Stracciari, A. (2005). Distinguishing between clinical and minimal hepatic encephalopathy on the basis of specific cognitive impairment. *Metabolic Brain Disease*, 20, 243-249.

- McCrea, M., Córdoba, J., Vessey, G., Blei, A. & Randolph, C. (1996). Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Archives of Neurology*, 53, 758 - 763.
- Ortiz, M., Jacas, C. & Córdoba, J. (2005). Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *Journal of Hepatology*, 42, S45 - S53.
- Pantiga, C., Rodrigo, L., Cuesta, M., Lopez, L. & Arias, J. (2003). Cognitive deficits in patients with hepatic cirrhosis and liver transplant recipients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15, 84 - 90.
- Peixoto, B., Pérez, J. & Álvarez, L. (2007). Encefalopatía hepática mínima: caracterización y diagnóstico neuropsicológico. *Sinapse*, 1 (7), 44 – 50.
- Quero, J., Hartmann, I., Meulstee, J., Hop, W. & Schalm, S. (1996). The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology*, 24, 556 - 560.
- Randolph, C., Hilsabec, R., Kato, A., Kharbanda, P., Yu-Yuan, L., Mapelli, D. et al (2009). Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver International*, 629 – 635.
- Rikkers, L., Jenko, P., Rudman & D., Freides, D. (1978). Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology*, 75, 462 - 469.

- Romero-Gómez, M., Boza, F., Sierra, M., García, E. & Aguilar-Reina, J. (2001). Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *The American Journal of Gastroenterology*, 96, 2718 - 2723.
- Romero-Gómez, M., Córdoba, J., Jover, R., Olmo, J., Fernández, A., Flavià, M. et al (2006). Tablas de normalidad de la población española para los tests psicométricos utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. *Medicine Clinical (Barc)*, 127 (7), 246 – 249.
- Schomerus, H., Hamster, W., Blunck, H., Reinhard, V., Mayer, K. & Dolle, W. (1981). Latent portosystemic encephalopathy. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Digestive Disease and Sciences*, 26, 622 - 630.
- Schomerus, H. & Hamster, W. (1998)..Neuropsychological aspects of portal systemic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*,13, 361-377.
- Tarter, R., Hegedus, A. & Van Thiel, D. (1984). Neuropsychiatric sequelae of portal systemic encephalopathy: a review. *International Journal of Neuroscience*, 24, 203 – 216.
- Wechsler, D. (2007). *Escala de inteligência de Wechsler para adultos* (3rd Ed.) Lisboa. Cegoc Publicações Psicológicas.
- Wein, C., Kok, H., Popp, B., Oehler, G. & Schauder, P. (2004). Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*, 39, 739 - 745.

Weissenborn, K. (1999). Diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy. *Medical Science Monitor*, 5 (3): 568 - 575.

Weissenborn, K., Ennen, J., Schomerus, H., Rückert, N., Hecker, H. (2001). Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 34, 768 - 773.

Weissenborn, K., Heidenreich, S., Giewekemeyer, K., Rückert, N. & Hecker, H. (2003). Memory function in early hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 39, 320 - 325.

Tabelas

Tabela 1 – Critérios de West-Haven para classificação da EH

Grau 0	Sem anomalias detectadas.
Grau I	Baixo nível de alerta, euforia, ansiedade. <i>Span</i> atencional reduzido. Défice nas actividades de cálculo como adição ou subtracção.
Grau II	Letargia, apatia, desorientação temporal e espacial. Alterações evidentes na personalidade. Comportamento inapropriado.
Grau III	Sonolência e semi-estupor mas com resposta a estímulos verbais. Confusão. Desorientação severa.
Grau IV	Coma (sem resposta a estímulos verbais ou nocivos).

Tabela 2 – Características da amostra de normalização

Idade (M/DP)	41,89 / 13,04
Sexo (M/F)	45 / 70
Anos de escolaridade (M/DP)	9,85 / 4,46
Tipos de profissão (<i>Colarinho Azul/Colarinho Branco</i>)	53 / 62

Tabela 3 – Resultados obtidos nos diferentes testes da PPEH

Teste	Média (X)	Desvio Padrão (DP)
CD	40,85	14,91
TMT A	42,74	26,32
TMT B	90,2	58,13
SDT	64,65	32,08
LTT	118,93	42,73

Tabela 4 – Análise univariada relativa à influência das variáveis independentes nos resultados obtidos nos testes

		CD	TMT A	TMT B	SDT	LTT
Idade		-.72*	.64*	.64*	.51*	.57*
Sexo						
	Homem	47,04**	33,40**	71,47**	52**	104,49**
	Mulher	36,87**	48,74**	102,24**	72,79**	128,21**
Anos de escolaridade		.73*	-.61*	-.62*	-.51*	-.54*
Tipos de profissão						
	Colarinho Azul	33,75***	54,75***	114,92***	77,60***	138,21***
	Colarinho Branco	46,92***	32,47***	69,06***	53,58***	102,45***

* Correlação de *Pearson* significativa a um nível .01

** Teste t de *Student* com $p \leq .005$

*** Teste t de *Student* com $p = .000$

Tabela 5 – Equações de regressão linear múltipla para o cálculo da pontuação em cada um dos testes da PPEH

Teste	DP	Fórmula
CD	14,91	$51,48 - 0,452 \times \text{IDADE} + 1,423 \times \text{ANOS de ESCOLARIDADE}$
TMT A	26,33	$22,442 + 0,781 \times \text{IDADE} - 1,627 \times \text{ANOS de ESCOLARIDADE}$
TMT B	58,13	$45,533 + 1,764 \times \text{IDADE} - 4,052 \times \text{ANOS de ESCOLARIDADE}$
SDT	32,08	$39,216 + 0,701 \times \text{IDADE}$
LTT	42,73	$85,673 + 1,176 \times \text{IDADE}$

Tabela 6 – Exemplo do cálculo da PPEH para um paciente com cirrose hepática, 53 anos de idade e 8 anos de escolaridade

TESTE	DP	FÓRMULA	Resultado obtido	Resultado esperado	PONTOS
CD	14,91	$51,48 - 0,452 \times 53 + 1,42 \times 8$	9	16,2	$16,2 - 9 / 14,91 = 0$
TMT A	26,33	$22,442 + 0,781 \times 53 - 1,627 \times 8$	93	52,2	$52,2 - 93 / 26,33 = -2$
TMT B	58,13	$45,533 + 1,764 \times 53 - 4,052 \times 8$	157	106,6	$106,6 - 157 / 58,13 = -1$
SDT	32,08	$39,216 + 0,701 \times 53$	110	76,4	$76,4 - 110 / 32,08 = -1$
LTT	42,73	$85,673 + 1,176 \times 53$	194	148	$148 - 194 / 42,73 = -1$
					Pontuação Total = -5 Pontos