



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**DANIEL SIMPLICIO TORRES**

**AVALIAÇÃO COGNITIVA NA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA MÍNIMA**

RIO DE JANEIRO  
2011

**DANIEL SIMPLICIO TORRES**

**AVALIAÇÃO COGNITIVA NA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA MÍNIMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão de Mello

RIO DE JANEIRO  
2011

T693 Torres, Daniel Simplicio.  
Avaliação cognitiva na encefalopatia hepática mínima / Daniel Simplicio Torres,  
2011.  
153f. ; 30 cm

Orientador: Carlos Eduardo Brandão de Mello.  
Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do Rio  
de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

1. Cirrose hepática. 2. Encefalopatia hepática mínima. 3. Testes cognitivos. 4.  
Déficit cognitivo. I. Mello, Carlos Eduardo Brandão de. II. Universidade Federal do  
Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Mestra –  
do em Neurologia. III. Título.

CDD – 616.362

**DANIEL SIMPLICIO TORRES**

**AVALIAÇÃO COGNITIVA NA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA MÍNIMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão de Mello  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO  
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

---

Prof. Dr. Gerson Canedo de Magalhães  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ  
Membro Titular da Academia Nacional de Medicina

---

Profa. Dra. Carla Teixeira Ferreira Tocquer  
Membro da Société de Neuropsychologie de Langue Française  
Membro da World Federation of Neurology -  
Research Group on Aphasia and Cognitive Disorders

## DEDICATÓRIA

Para Walter José Simplicio.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, minha avó, meu tio e meu irmão, que são o meu firmamento.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão de Mello, que acreditou e investiu neste projeto, meu respeito e gratidão pelo seu agradável amparo.

Ao Dr. Jefferson Abrantes, pedra angular na realização deste estudo. A presente dissertação também é produto do seu gênio e em muito sou grato à sua amizade. Parafraseando Goethe, “conhecer alguém que pensa e sente como nós e, embora distante, permanece perto em espírito, é o que torna a Terra um jardim habitado”.

Ao Prof. Dr. Carl B. Dodrill, que ajudou na construção da metodologia, disponibilizando seu próprio material e instruções de uso. Sua boa vontade jamais será esquecida.

À psicóloga Jane Brener, por tornar o trabalho viável. Sua contribuição foi fundamental para que a teoria se convertesse em prática.

Ao designer gráfico Rodrigo Esch, pela adaptação dos instrumentos de pesquisa. Sua arte prima pela excelência.

Ao Dr. César Giserman, pela participação intelectual. Suas idéias contribuíram para que o texto fosse acrescido de reflexões outrora impensadas.

À Profa. Dra. Luciana Branco da Motta, pelo incentivo e disponibilização de material bibliográfico.

À Dra. Denise Mazoni Pereira, que me encorajou a conduzir o projeto com o mesmo carinho com que uma mãe estimula um filho a dar seus primeiros passos.

Aos Drs. Adriana Barreto Lima, Celso Fajardo, Kátia Cristina de Matos Carvalho, Renata Rodrigues de Deus e Rúbia Maciel, pelo suporte emocional e profissional sem os quais este estudo não seria possível.

Ao Dr. Carlos Roberto Gomes da Silva, meu mentor, por revisar cuidadosamente a metodologia no momento que eu mais precisava.

À enfermeira Cláudia Sauer Oliveira de Moraes, por seu competente auxílio na seleção dos pacientes.

À bióloga Ana Carolina Lima Gralha, pelo seu empenho na coleta das amostras de sangue.

Ao corpo docente do curso de mestrado em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, pelos ensinamentos alcançados.

Ao secretário Luiz Eduardo da Cruz Veiga, cujos préstimos tornaram os desafios menos árduos.

Aos amigos Carlos Alberto Santos Rocha, Bruno da Silva Tarsitano, Fernando Peixoto Haikal, Luis Rodrigo Cobra, Ozório Moura Quintão, Reinaldo Rodrigues, Ricardo Alexander Leite Ferreira, Sérgio Ferreira de Sá, Plínio Manuel Gay Fernandes Tiago e Wagner Serafim dos Santos, pelo apoio e companheirismo.

A todas as pessoas que participaram do grupo controle, possibilitando que a presente pesquisa fosse possível.

“Aqueles que transcendem seus desejos, observam seu interior e contemplam a mente percebem que, na mente, não há mente.”

Ko Hsuan

## RESUMO

**Introdução:** A encefalopatia hepática mínima é uma síndrome decorrente da cirrose, caracterizada por um amplo espectro de sintomas cognitivos. **Objetivo:** Descrever a prevalência da encefalopatia hepática mínima nos pacientes com cirrose e comparar seu desempenho com controles pareados de acordo com a idade e nível educacional, utilizando testes cognitivos padronizados. **Metodologia:** Pacientes que receberam medicamentos ou que possuíam co-morbidades associadas a distúrbios cognitivos foram excluídos. A amostra final de pacientes cirróticos teve seu desempenho comparado ao do grupo controle no Mini-Exame do Estado Mental (MMSE), Teste do Desenho Simples, Teste do Desenho do Relógio, Teste Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT), Teste da Letra Randômica, Teste de Stroop, Teste das Trilhas (TMT) A e B, Teste de Nomeação de Boston, Teste de Fluência (Categoria Animais), Teste dos Dígitos em Ordem Direta e Indireta, Teste do Desenho de Figuras Geométricas, Teste da Procura de Símbolos e Teste de Semelhanças. **Resultados:** Não houve diferença na prevalência de queixas cognitivas relatadas pelos 29 pacientes com cirrose *versus* os 22 controles saudáveis. Os testes mais comprometidos foram: MMSE ( $26,3 \pm 2$  vs.  $28,1 \pm 1,8$  pontos,  $p = 0,004$ ), aprendizado ( $35,4 \pm 9$  vs.  $41 \pm 9,1$  pontos,  $p = 0,041$ ), interferência retroativa ( $0,67 \pm 0,22$  vs.  $0,84 \pm 0,16$  pontos,  $p = 0,004$ ) e reconhecimento ( $8,7 \pm 2,6$  vs.  $11,2 \pm 4,1$  pontos,  $p = 0,024$ ) no RAVLT, TMT-A ( $63,2 \pm 29,3$  vs.  $47,6 \pm 16,5$  s,  $p = 0,029$ ) e TMT-B ( $197,9 \pm 88,1$  vs.  $146,8 \pm 76,5$  s,  $p = 0,03$ ). Não foram observadas diferenças em relação à idade, gênero e educação. **Conclusão:** O MMSE demonstrou ser um instrumento útil para a detecção de disfunção cognitiva global nos pacientes com cirrose. Ademais, as funções cognitivas mais comprometidas foram a memória episódica verbal e a velocidade de processamento de informações. Estes achados sugerem que a encefalopatia hepática mínima é um distúrbio que afeta o sistema temporal medial e, possivelmente, o córtex pré-frontal, o que requer estudos mais aprofundados.

**Palavras-chave:** Cirrose. Encefalopatia hepática mínima. Testes cognitivos. Déficit cognitivo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Minimal hepatic encephalopathy is a syndrome caused by liver cirrhosis and accompanied by a broad spectrum of cognitive symptoms. **Objective:** To describe the prevalence of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients and to compare their cognitive performance with controls using standardized tests. **Methodology:** Patients receiving medication or experiencing comorbidities associated with cognitive disorders were excluded. The final cohort was compared with a control-matched group using the Mini-Mental State Examination (MMSE), as well as Simple Drawing, Clock Drawing, Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT), Random Letter, Stroop, Trail-Making Test (TMT) A and B, Boston Naming, Category Verbal Fluency, Digit Span, Constructional Praxis, Processing Speed, and Similarities Tests. **Results:** There were no differences in the prevalence of cognitive complaints reported by 29 patients with cirrhosis versus 22 healthy controls. The most affected tests included: MMSE ( $26.3 \pm 2$  vs.  $28.1 \pm 1.8$  points;  $p = 0.004$ ), learning ( $35.4 \pm 9$  vs.  $41 \pm 9.1$  points;  $p = 0.041$ ), retroactive interference ( $0.67 \pm 0.22$  vs.  $0.84 \pm 0.16$  points;  $p = 0.004$ ), and recognition ( $8.7 \pm 2.6$  vs.  $11.2 \pm 4.1$  points;  $p = 0.024$ ) in RAVLT, TMT-A ( $63.2 \pm 29.3$  vs.  $47.6 \pm 16.5$  s;  $p = 0.029$ ) and TMT-B ( $197.9 \pm 88.1$  vs.  $146.8 \pm 76.5$  s;  $p = 0.03$ ). No differences were observed with respect to age, gender, and education. **Conclusion:** MMSE proved to be a useful tool for detecting global cognitive impairment experienced by cirrhosis patients. Moreover, the most impaired cognitive functions were verbal episodic memory and information processing speed. These findings suggest that minimal hepatic encephalopathy represents a disorder that affects the medial temporal system and, possibly, the prefrontal cortex, and this requires further study.

**Keywords:** Cirrhosis. Minimal hepatic encephalopathy. Cognitive tests. Cognitive impairment.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Diagrama de seleção de casos e controles .....	73
Figura 2	Causas de exclusão de pacientes cirróticos .....	74
Figura 3	Classificação de Child-Pugh em pacientes com cirrose .....	76
Figura 4	Distribuição dos sexos em pacientes com cirrose e grupo controle .....	76
Figura 5	Proporções de queixas cognitivas em pacientes com cirrose e grupo controle .....	79
Figura 6	Inventário de Depressão de Beck segundo a classificação Child-Pugh .....	80
Figura 7	Mini-Exame do Estado Mental em pacientes com cirrose e grupo controle .....	81
Figura 8	Aprendizado em pacientes com cirrose e grupo controle .....	85
Figura 9	Interferência retroativa em pacientes com cirrose e grupo controle .....	85
Figura 10	Reconhecimento em pacientes com cirrose e grupo controle .....	86
Figura 11	Teste de Trilhas A em pacientes com cirrose e grupo controle .....	88
Figura 12	Teste de Trilhas B em pacientes com cirrose e grupo controle .....	89

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação de West-Haven (1977) .....	20
Tabela 2	Classificação da Organização Mundial de Gastroenterologia (1998) .	28
Tabela 3	Alterações cognitivas da encefalopatia hepática mínima .....	34
Tabela 4	Classificação de Child-Turcotte-Pugh (1972) .....	43
Tabela 5	Etiologia e classificação de Child-Pugh em pacientes com cirrose (n=29) .....	75
Tabela 6	Distribuição dos gêneros em pacientes com cirrose e grupo controle	77
Tabela 7	Idade e escolaridade em pacientes com cirrose e grupo controle .....	77
Tabela 8	Hemoglobina e hematócrito em pacientes com cirrose (n=29) .....	78
Tabela 9	Queixas cognitivas em pacientes com cirrose (n=29) e grupo controle (n=22) .....	78
Tabela 10	Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) em pacientes com cirrose e grupo Controle .....	80
Tabela 11	Itens do MMSE em pacientes com cirrose e grupo controle .....	82
Tabela 12	Teste do Desenho Simples em pacientes com cirrose (n=29) e grupo controle (n=22) .....	83
Tabela 13	Teste do Desenho do Relógio (CDT) em pacientes com cirrose e grupo controle .....	84
Tabela 14	Teste Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) em pacientes com cirrose (n=29) e grupo controle (n=22) .....	84
Tabela 15	Teste da Letra Randômica em pacientes com cirrose e grupo controle .....	86
Tabela 16	Teste de Stroop em pacientes com cirrose (n=29) e grupo controle (n=22) .....	87
Tabela 17	Teste das Trilhas em pacientes com cirrose (n=29) e grupo controle (n=22) .....	87
Tabela 18	Teste de Nomeação em pacientes com cirrose (n=29) e grupo controle (n=22) .....	90
Tabela 19	Teste de Fluência Verbal (VFT) em pacientes com cirrose e grupo controle .....	90
Tabela 20	Teste dos Dígitos em pacientes com cirrose (n=29) e grupo controle (n=22) .....	91

Tabela 21	Teste do Desenho de Figuras Geométricas em pacientes com cirrose e grupo controle .....	91
Tabela 22	Teste da Procura dos Símbolos em pacientes com cirrose (n=29) e grupo controle (n=22) .....	92
Tabela 23	Teste de Semelhanças em pacientes com cirrose e grupo controle ..	92
Tabela 24	Desempenho nos testes cognitivos segundo grupos de etiologias em pacientes com cirrose .....	94
Tabela 25	Correlação de Spearman para o RAVLT e Teste das Trilhas em pacientes com cirrose e grupo controle .....	95
Tabela 26	Correlação de Spearman para as variáveis idade, escolaridade e desempenho nos testes cognitivos em pacientes com cirrose e grupo controle .....	96

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
d.C.	Depois de Cristo
ABN	Academia Brasileira de Neurologia
BDAE	Boston Diagnostic Aphasia Examination
BDI	Beck Depression Inventory
BDRS	Blessed Dementia Rating Scale
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CERAD	Consortium to Establish a Registry to Alzheimer's Disease
CDT	Clock Drawing Test
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DP	Desvio-Padrão
GABA	Gama-Amino-Butyric Acid
GDS	Global Deterioration Scale
Hb	Hemoglobina
Hct	Hematócrito
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
MMSE	Mini-Mental State Examination
p	Nível Descritivo
pH	Potencial Hidrogeniônico
PHES	Psychometric Hepatic Encephalopathy Score
RAVLT	Rey Auditory-Verbal Learning Test
T4	Tetraiodotironina ou Tiroxina
TIPS	Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VFT	Verbal Fluency Test
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
1.1	DEFINIÇÃO .....	17
1.2	ASPECTOS HISTÓRICOS .....	18
1.3	EPIDEMIOLOGIA .....	20
1.4	FISIOPATOLOGIA .....	21
1.4.1	<b>Teoria hiperamoninêmica</b> .....	22
1.4.2	<b>Teoria GABAérgica</b> .....	23
1.4.3	<b>Teoria serotoninérgica</b> .....	23
1.4.4	<b>Teoria colinérgica</b> .....	24
1.4.5	<b>Teoria dos falsos neurotransmissores</b> .....	25
1.4.6	<b>Teoria do consumo energético</b> .....	25
1.4.7	<b>Teoria da deficiência de zinco</b> .....	26
1.4.8	<b>Teoria da intoxicação por manganês</b> .....	27
1.5	ENCEFALOPATIA HEPÁTICA MÍNIMA .....	27
1.5.1	<b>Avaliação cognitiva na encefalopatia hepática mínima</b> .....	29
1.5.2	<b>Memória episódica</b> .....	30
1.5.3	<b>Velocidade de processamento psicomotor</b> .....	30
1.5.4	<b>Funções executivas</b> .....	31
1.5.5	<b>Atenção</b> .....	31
1.5.6	<b>Praxias ou habilidades visuoestrutivas</b> .....	32
1.5.7	<b>Escore psicométrico da encefalopatia hepática</b> .....	33
1.6	REVISÃO DA LITERATURA .....	34
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	41
2.1	OBJETIVO GERAL .....	41
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	41
3	<b>DESENVOLVIMENTO</b> .....	42
3.1	APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....	42
3.2	DESENHO DO ESTUDO .....	42
3.3	SELEÇÃO DE CASOS .....	42
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	43
3.5	SELEÇÃO DE CONTROLES .....	45
3.6	INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO .....	45
3.6.1	<b>Inventário de Depressão de Beck</b> .....	46
3.6.2	<b>Mini-Exame do Estado Mental</b> .....	47

3.6.3	<b>Teste do Desenho Simples</b> .....	48
3.6.4	<b>Teste do Desenho do Relógio</b> .....	50
3.6.5	<b>Teste Auditivo-Verbal de Rey</b> .....	53
3.6.6	<b>Teste da Letra Randômica</b> .....	55
3.6.7	<b>Teste de Stroop</b> .....	56
3.6.8	<b>Teste das Trilhas</b> .....	58
3.6.9	<b>Teste de Nomeação</b> .....	59
3.6.10	<b>Teste de Fluência Verbal (Categoria Animais)</b> .....	61
3.6.11	<b>Teste dos Dígitos em Ordem Direta e Inversa</b> .....	62
3.6.12	<b>Teste do Desenho de Figuras Geométricas</b> .....	64
3.6.13	<b>Teste da Procura dos Símbolos</b> .....	66
3.6.14	<b>Teste de Semelhanças</b> .....	69
3.7	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	73
4	<b>RESULTADOS</b> .....	73
4.1	<b>CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA INICIAL</b> .....	73
4.2	<b>CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA FINAL</b> .....	75
4.3	<b>QUEIXAS COGNITIVAS</b> .....	78
4.4	<b>INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK</b> .....	79
4.5	<b>MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL</b> .....	80
4.6	<b>TESTE DO DESENHO SIMPLES</b> .....	83
4.7	<b>TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO</b> .....	83
4.8	<b>TESTE AUDITIVO-VERBAL DE REY</b> .....	84
4.9	<b>TESTE DA LETRA RANDÔMICA</b> .....	86
4.10	<b>TESTE DE STROOP</b> .....	87
4.11	<b>TESTE DAS TRILHAS</b> .....	87
4.12	<b>TESTE DE NOMEAÇÃO</b> .....	89
4.13	<b>TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL (CATEGORIA ANIMAIS)</b> .....	90
4.14	<b>TESTE DOS DÍGITOS EM ORDEM DIRETA E INVERSA</b> .....	90
4.15	<b>TESTE DO DESENHO DE FIGURAS GEOMÉTRICAS</b> .....	91
4.16	<b>TESTE DA PROCURA DOS SÍMBOLOS</b> .....	91
4.17	<b>TESTE DE SEMELHANÇAS</b> .....	92
4.18	<b>CORRELAÇÃO DE VARIÁVEIS</b> .....	93
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	97
6	<b>CONCLUSÃO</b> .....	107
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	109
	<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	118

<b>APÊNDICE B - Ficha de Identificação e Resultados .....</b>	<b>120</b>
<b>APÊNDICE C - Inventário de Depressão de Beck .....</b>	<b>122</b>
<b>APÊNDICE D - Mini-Exame do Estado Mental .....</b>	<b>125</b>
<b>APÊNDICE E - Teste do Desenho Simples .....</b>	<b>127</b>
<b>APÊNDICE F - Teste do Desenho do Relógio .....</b>	<b>128</b>
<b>APÊNDICE G - Teste Auditivo-Verbal de Rey .....</b>	<b>129</b>
<b>APÊNDICE H - Teste da Letra Randômica .....</b>	<b>130</b>
<b>APÊNDICE I - Teste de Stroop .....</b>	<b>131</b>
<b>APÊNDICE J - Teste das Trilhas A e B .....</b>	<b>132</b>
<b>APÊNDICE K - Teste de Nomeação .....</b>	<b>134</b>
<b>APÊNDICE L - Teste de Fluência Verbal .....</b>	<b>135</b>
<b>APÊNDICE M - Teste dos Dígitos em Ordem Direta e Inversa .....</b>	<b>136</b>
<b>APÊNDICE N - Teste do Desenho das Figuras Geométricas .....</b>	<b>138</b>
<b>APÊNDICE O - Teste da Procura dos Símbolos .....</b>	<b>141</b>
<b>APÊNDICE P - Teste de Semelhanças .....</b>	<b>145</b>
<b>ANEXO A - Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG .....</b>	<b>153</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Desde o Antigo Oriente, civilizações remotas acreditavam que a mente estava associada ao funcionamento do fígado. Várias ilustrações na literatura hebraica, grega e latina demonstram quão persistente foi essa crença. Os babilônios empregavam, nos seus hinos, o termo que designava este nobre órgão com a mesma conotação com que canções contemporâneas se referem ao coração: a sede da alma e o centro das emoções e processos cognitivos. Na Bíblia, os senadores de Moab e os anciãos de Madian partiram para Balaam levando "a recompensa do adivinho nas mãos" (Números 22:7) e José dispunha de uma taça de prata onde inspecionava fígados de animais sacrificados, que o tornava "inigualável na ciência da divinação" (Gênesis 44:15) (OSLER, 1913).

Ao longo dos séculos, a Medicina desvinculou-se do misticismo e o progresso científico permitiu o reconhecimento da encefalopatia hepática como uma síndrome decorrente da cirrose com manifestações motoras e neuropsiquiátricas variáveis. Dentro desse espectro, a encefalopatia hepática mínima foi tardiamente identificada e definida como a fase inicial e mais branda desta patologia. No entanto, apesar de sutis, seus distúrbios exercem forte influência no prognóstico e qualidade de vida daqueles que por ela são acometidos (SCHOMERUS; HAMSTER, 2001).

A avaliação da encefalopatia hepática mínima ainda é um desafio. Até o presente momento, sua real prevalência permanece desconhecida. Isto pode ser atribuído, em grande parte, à falta de uma compreensão exata da sua fisiopatologia, assim como a ausência de instrumentos normatizados para o seu diagnóstico (FERENCI et al., 2003).

O presente trabalho tem como objetivo descrever as principais alterações cognitivas encontradas na encefalopatia hepática mínima. Espera-se, desta forma, dirigir aos que diagnosticam e tratam transtornos cognitivos as mesmas palavras que a Bíblia reserva ao rei da Babilônia, na sua cruzada contra Jerusalém: "parará na encruzilhada, no cimo dos dois caminhos; aguçará suas flechas, consultará as imagens e atentará para o fígado." (Ezequiel 21:21).

## 1.1 DEFINIÇÃO

A cirrose está entre as dez principais causas de morte no mundo ocidental, como resultado, principalmente, do abuso de álcool, das hepatites virais crônicas, das hepatites auto-imunes, da doença biliar e da sobrecarga de ferro ou cobre (KUMAR, ABBAS; FAUSTO, 2005). Essa forma de hepatopatia em estágio terminal é definida pelas seguintes características histopatológicas:

- Fibrose na forma de faixas delicadas ou de largas cicatrizes que substituem múltiplos lobos adjacentes;
- Alteração da arquitetura parenquimatosa hepática por cicatrizes fibrosas entrelaçadas;
- Criação de nódulos parenquimatosos pela regeneração hepatocelular. Esses nódulos podem variar de micronódulos (com menos de três milímetros de diâmetro) a macronódulos (com três milímetros a vários centímetros de diâmetro).

Algumas características da cirrose devem ser enfatizadas:

- A lesão parenquimatosa e a fibrose subsequente são difusas, estendendo-se por todo o fígado;
- A fibrose, uma vez instalada, é irreversível;
- A presença de nódulos parenquimatosos é um pré-requisito diagnóstico e reflete o equilíbrio entre a atividade de regeneração dos hepatócitos e a fibrose constrictiva;
- A arquitetura vascular é reorganizada pelo dano parenquimatoso e cicatrização, com formação de interconexões anormais (*shunts*) entre o influxo vascular advindo da veia porta e o escoamento para a circulação sistêmica.

Define-se como encefalopatia qualquer reação aguda do cérebro a agentes nocivos sem que ocorra resposta inflamatória no seu parênquima, resultando em piora do seu funcionamento após o insulto. Esta definição abrange as anormalidades

decorrentes da falência hepatocelular aguda ou crônica e do *shunt* sanguíneo porto-sistêmico encontrados na cirrose e inclui alterações do metabolismo e funcionamento dos neurônios e astrócitos, edema astrocitário e deposição cerebral de manganês (AMODIO et al., 2004). Há que se ressaltar que todas essas anormalidades ocorrem na ausência de infiltração inflamatória.

A encefalopatia hepática é uma síndrome decorrente predominantemente da cirrose com amplo espectro de manifestações neuropsiquiátricas e motoras (WEISSENBORN et al., 2001). As alterações do estado mental podem variar de disfunções cognitivas sutis até o coma. As alterações motoras também podem estar ausentes ou incluir graus variáveis de tremores de repouso, tremores de intenção, asterixis, movimentos coreoatetóticos, bradicinesia, hipomimia, distúrbios da fala, hiporreflexia e até sinais piramidais (AMODIO et al., 2010).

Dentro desse espectro, a encefalopatia hepática mínima corresponde ao pólo mais brando da encefalopatia hepática. Caracteriza-se por mudanças sutis do funcionamento cognitivo, parâmetros neurofisiológicos, neurotransmissão, fluxo sanguíneo cerebral e homeostase líquida em pacientes com cirrose sem sinais de distúrbios motores ou do ciclo sono-vigília (AMODIO et al., 2004).

## 1.2 ASPECTOS HISTÓRICOS

As primeiras descobertas relativas à encefalopatia hepática estiveram fortemente ligadas à divinação. Na Babilônia Antiga (1894 - 1595 a.C.), essa arte era praticada de duas maneiras distintas. A primeira, involuntária, consistia na interpretação de sinais que se impunham à atenção do observador, tais como fenômenos climáticos e sonhos. A segunda, voluntária, era obtida através da inspeção das vísceras de animais sacrificados. Essa última forma de adivinhação alcançou um desenvolvimento marcante na Mesopotâmia e seu culto se disseminou entre os etruscos, hebreus e, posteriormente, gregos e romanos (OSLER, 1913).

De todos os órgãos analisados no sacrifício, o fígado, por seu tamanho e anatomia, foi o que mais impressionou os primeiros observadores. Provavelmente, seu abundante suprimento sanguíneo foi fator decisivo na concepção de que era o centro maior da vitalidade e sede da própria alma. Ao oferecer o elemento mais

divino dos animais aos deuses, o homem tornava-os unos. Através da inspeção do fígado dos primeiros, acreditava ser capaz de adentrar a mente dos segundos. Assim, desde o Antigo Oriente, este nobre órgão não só era considerado centro da vida, mas também associado às atividades mentais e emoções (OSLER, 1913).

Essa concepção persistiu com pequenas mudanças nos tempos helênicos e se alastrou durante séculos após a dominação romana. O médico grego Hipócrates de Kos (460 - 370 a.C.) e o enciclopedista romano Celso (25 a.C. - 50 d.C.) foram pioneiros na descrição de distúrbios comportamentais associados à falência hepática. No *Corpus hippocraticum*, se encontra o relato de um doente com icterícia que “latia como um cão, não podia ser contido e não dizia nada compreensível” (SHERLOCK; DOOLEY, 2002). Galeno (129 - 199 d.C.), médico dos centuriões romanos, considerava o fígado responsável, ao lado do coração e do cérebro, pelo tríplice controle dos espíritos naturais, animais e vitais. De acordo com sua teoria, esses espíritos eram derivados do processamento de alimentos no fígado e encaminhados pela corrente sanguínea para serem armazenados nos ventrículos cerebrais (FUENTES et al., 2008).

Na Idade Moderna, sobrevieram muitos registros de distúrbios neuropsiquiátricos em pacientes cirróticos, principalmente a partir do século XVIII. De particular importância encontra-se o trabalho do italiano Giovanni Battista Morgagni (1682 - 1771 d.C.), autor de *De sedibus et causis morborum per anatomem indagatis* (1761), obra que relaciona achados anatomopatológicos com dados da anamnese, dentro da qual descreve a encefalopatia hepática como uma enfermidade de evolução progressiva.

Na Idade Contemporânea, o patologista alemão Friedrich Theodor Von Frerichs (1819 - 1885 d.C.), pai da hepatologia moderna, documentou mudanças cognitivas em pacientes com cirrose terminal (SHERLOCK; DOOLEY, 2002). A partir da segunda metade do século XX, várias publicações científicas enumeraram as alterações clínicas da encefalopatia hepática e corroboraram a tese de que ela tem origem na diminuição da depuração das escórias nitrogenadas produzidas pelo intestino. Datam, desta época, as importantes contribuições da hepatologista Sheila Sherlock (1918 - 2001 d.C.), Dama do Império Britânico e autora de *Diseases of the liver and biliary system* (1955), e o trabalho de Conn e colaboradores (1977), responsáveis pela elaboração da classificação de West-Haven, originalmente

desenvolvida para avaliar os efeitos terapêuticos da lactulose, mas cuja aplicabilidade clínica tornou seu emprego amplamente disseminado.

Tabela 1: Classificação de West-Haven (1977)

Grau 1	Leve diminuição da vigília
	Euforia ou ansiedade
	Diminuição da atenção
	Dificuldade na soma
Grau 2	Letargia ou apatia
	Desorientação mínima no tempo e espaço
	Mudanças sutis da personalidade
	Comportamento inapropriado
	Dificuldade na subtração
Grau 3	Sonolência a torpor (responsivo à estimulação verbal)
	Confusão
	Desorientação acentuada
Grau 4	Coma (não responsivo à estimulação verbal ou algica)

### 1.3 EPIDEMIOLOGIA

A cirrose é a sétima causa de morte nos Estados Unidos, com mais de 25000 óbitos ao ano. No Brasil, são notificadas, em média, 12800 mortes por ano, e estima-se que, aproximadamente, 3500 novos casos sejam identificados a cada ano. Suas taxas de mortalidade são mais elevadas no Norte e Sudeste e, e em todas as regiões, predomina no sexo masculino, cujo acometimento é 4,5 vezes maior do que no sexo feminino (LESSA, 1996).

A cirrose no sexo masculino é determinada pelo alcoolismo em quase todas as regiões do país, exceto no Norte, onde há co-existência das hepatites virais crônicas. Entre as mulheres, a principal causa é a infecção pelo vírus da hepatite C (LESSA, 1996).

Devido à ausência de um padrão-ouro para o seu diagnóstico, a prevalência da encefalopatia hepática mínima no Brasil ainda é desconhecida. Acredita-se que 30 a 40% dos cirróticos possuam esta condição, enquanto 30 a 50% restantes sofram de encefalopatia hepática clinicamente manifesta (KIRCHEIS et al., 2009).

A encefalopatia hepática mínima tem impacto negativo na qualidade do sono, organização domiciliar e realização de atividades recreativas. Os distúrbios do sono, que têm prevalência de 7 a 15% na população normal, aumentam para 40 a 50% nos cirróticos compensados (MONTAGNESE et al., 2009). Um terço dos indivíduos com cirrose não-alcoólica tem distúrbio do humor associado (WILTFANG et al., 1998). Num estudo alemão que utilizou um simulador de condução de veículos, portadores de encefalopatia hepática mínima apresentaram maior incidência de escolha de caminhos errados, pior desempenho em atividades que exigiam a atenção dividida (capacidade de execução de múltiplas tarefas simultaneamente) e maior número de colisões automobilísticas do que cirróticos sem encefalopatia hepática mínima ou controles saudáveis (KIRCHEIS et al., 2009).

A encefalopatia hepática mínima parece afetar mais o desempenho psicomotor do que a linguagem e, em decorrência disso, relata-se uma maior taxa de aposentadorias entre trabalhadores de “colarinho azul” (atividades que requerem utilização de força física) do que entre trabalhadores de “colarinho branco” (atividades administrativas ou burocráticas). Na Alemanha, 48% dos pacientes com encefalopatia hepática mínima são considerados “incapazes de trabalhar” ou “incapazes de viver independentemente” em virtude das limitações impostas pela doença (WILTFANG et al., 1998). Esses dados sugerem que a encefalopatia hepática mínima tem forte influência negativa na qualidade de vida dos pacientes (HAMSTER; SCHOMERUS, 2001). O significado prognóstico que esses distúrbios cognitivos oferecem em relação ao desenvolvimento de encefalopatia hepática franca e para a mortalidade é desconhecido (AMODIO et al., 2004).

#### 1.4 FISIOPATOLOGIA

Apesar de múltiplos esforços, a fisiopatologia da encefalopatia hepática ainda não é completamente conhecida. A teoria mais aceita é que substâncias nitrogenadas sintetizadas no intestino delgado atingem a circulação sistêmica e alteram a neurotransmissão por não sofrerem depuração no fígado (DHIMAN et al., 2000). Esta hipótese é reforçada pela potencial reversibilidade da encefalopatia hepática e pela ausência de dano neuronal em preparações histológicas.

Dentre as substâncias nitrogenadas normalmente implicadas, destaca-se a amônia. Os astrócitos, que correspondem a aproximadamente 30% da massa cortical, são as únicas células do tecido nervoso capazes de metabolizar amônia, convertendo-a em glutamina. Na encefalopatia hepática, é observado acúmulo de água nos corpos celulares astrocitários, que se tornam edemaciados. Acredita-se que isso ocorra devido ao transporte da glutamina recém-sintetizada para suas mitocôndrias, o que induz estresse oxidativo. Tais achados sugerem que os astrócitos constituem a base celular da doença no sistema nervoso central (SHERLOCK; DOOLEY, 2002).

#### 1.4.1 Teoria hiperamoninêmica

A amônia é considerada a principal neurotoxina envolvida na patogênese da encefalopatia hepática. Ela é sintetizada em vários tecidos, como o muscular e o renal, apesar de sua maior concentração ser verificada na veia porta. Isto se deve à ação das bactérias do lúmen intestinal, que sintetizam a enzima glutaminase, responsável pela conversão de glutamina em amônia, a qual é absorvida pelo sistema porta. Em indivíduos normais, 80 a 90% da amônia é depurado no metabolismo de primeira passagem no fígado. Essa depuração, no entanto, se encontra diminuída na insuficiência hepática aguda e crônica (BLEI et al., 2001).

O mecanismo exato através do qual a amônia causa a encefalopatia hepática ainda é desconhecido. Há, contudo, evidências de que níveis elevados de amônia promovem mudanças regionais na secreção do principal neurotransmissor inibitório central, o ácido gama-amino-butírico (GABA) (CAULI et al., 2009). Além disso, a metabolização da amônia pelos astrócitos, mediada pela enzima glutamina sintetase, promove acúmulo de glutamina no seu citoplasma, que posteriormente é transferida para os neurônios para síntese de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório central. Nesse processo, a hiperamoninemia pode ocasionar acúmulo astrocitário de glutamina, com conseqüente edema celular (GARCÍA-MARTINEZ; CÓRDOBA, 2011).

A teoria hiperamoninemia também é sustentada pelo fato de que a maioria dos pacientes com cirrose desenvolve circulação colateral porto-sistêmica. Mais de

90% dos pacientes com a enfermidade têm níveis séricos de amônia elevados. Reduções da concentração de amônia plasmática melhoram o grau da encefalopatia na classificação de West-Haven. Mesmo assim, há uma baixa correlação entre os níveis de amônia e a gravidade da doença (BRAGAGNOLO JR. et al., 2009). Déficits cognitivos descritos na encefalopatia hepática mínima, como distúrbios da memória e atenção, têm associação incerta com os níveis sanguíneos de amônia (AMODIO et al., 2005). A razão para essa ausência de correlação é desconhecida, mas cogita-se que a patologia pode promover aumento da captação cerebral de amônia, independentemente da concentração sérica da mesma (GARCÍA-MARTINEZ; CÓRDOBA, 2011).

#### 1.4.2 Teoria GABAérgica

Desde a sua descoberta na década de 50, o ácido gama-amino-butírico (GABA) é considerado o principal neurotransmissor inibitório central. A inibição GABAérgica é encontrada em todos os níveis do sistema nervoso central, incluindo o córtex cerebral, córtex cerebelar, hipocampo, hipotálamo, núcleo *accumbens* e amígdala. Atua principalmente sobre três complexos de receptores: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> e GABA<sub>C</sub> (STAHL, 2010).

Cauli e colaboradores (2009) demonstraram que a hiperamoninemia promove uma diminuição da atividade GABA<sub>A</sub> no córtex cerebral e um aumento tônico da atividade GABA<sub>A</sub> no córtex cerebelar. O antagonismo entre seus efeitos no córtex cerebral e cerebelar sugere que os receptores têm diferenças estruturais e funcionais intrínsecas, dependendo da sua localização. Como o cerebelo modula alguns aspectos da cognição, como a memória por condicionamento, disfunções na sua neurotransmissão podem estar relacionadas à encefalopatia hepática.

#### 1.4.3 Teoria serotoninérgica

O sistema serotoninérgico se origina no tronco encefálico e tem projeções ascendentes e descendentes. As projeções ascendentes se originam nos núcleos da

rafe rostrais e se estendem ao cerebelo, tálamo, hipotálamo, hipocampo, amígdala, *striatum*, núcleo *accumbens*, prosencéfalo basal e córtex pré-frontal. As projeções descendentes se originam nos núcleos da rafe dorsais, se estendem até a medula espinhal e são responsáveis pela modulação da dor (STAHL, 2010).

É bem estabelecido o papel do sistema serotoninérgico ascendente na regulação do ritmo circadiano, ciclo sono-vigília e humor (FUENTES et al., 2008). O metabolismo da serotonina é particularmente sensível ao grau de *shunt* porto-sistêmico e à hiperamoninemia, que induzem mudanças na sua síntese, armazenamento e liberação. Estudos sugerem a participação de uma disfunção do sistema serotoninérgico nas manifestações neuropsiquiátricas precoces da encefalopatia hepática (GARCÍA-MARTINEZ; CÓRDOBA, 2011).

#### 1.4.4 Teoria colinérgica

O sistema colinérgico é composto por duas vias de projeção. A primeira se origina no núcleo pedúnculo-pontino do tronco encefálico e se estende ao córtex pré-frontal, prosencéfalo basal, tálamo, hipotálamo, amígdala e hipocampo. A segunda se inicia no prosencéfalo basal, especificamente no núcleo basal de Meynert, núcleo septal medial e banda diagonal, se propagando para o córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala. Considera-se que as fibras colinérgicas desta segunda via desempenham um papel proeminente na memória (STAHL, 2010).

Necrópsias de pacientes com coma hepático demonstram que a atividade da enzima acetilcolinesterase no córtex cerebral aumenta aproximadamente 30% em relação ao seu valor normal. O aumento da degradação da acetilcolina não se acompanha, no entanto, de acréscimos concomitantes na sua síntese, o que leva a uma queda global dos níveis desse neurotransmissor (GARCÍA-AYLLÓN et al., 2008).

Em concordância com esses achados, estudos experimentais demonstram que os níveis de acetilcolinesterase no córtex cerebral de ratos submetidos à ligadura do ducto biliar aumentam 20% em relação ao controle. Apesar da hiperamoninemia não poder ser descartada como fator indutor dessa elevação, nenhum trabalho conseguiu demonstrar, até o momento, uma relação entre os níveis

séricos de amônia e a atividade da acetilcolinesterase no sistema nervoso central (GARCÍA-AYLLÓN et al., 2008).

Tais resultados sugerem que a insuficiência hepática pode causar um desequilíbrio direto no sistema colinérgico cerebral, com repercussões no aprendizado e memória, apontando um possível papel do mesmo na fisiopatologia da encefalopatia hepática.

#### **1.4.5 Teoria dos falsos neurotransmissores**

A neurotransmissão é regulada pelos níveis de aminoácidos no sistema nervoso central. Aminoácidos aromáticos (tirosina, fenilalanina e triptofano) e de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina) competem por um mesmo transportador na barreira hemato-encefálica. Em indivíduos sadios, a tirosina é precursora da síntese de dois importantes neurotransmissores, a noradrenalina e a dopamina (STAHL, 2010).

Na insuficiência hepática, ocorre aumento dos aminoácidos aromáticos e redução dos aminoácidos de cadeias ramificadas, devido ao gasto periférico desses últimos pelos músculos. O maior aporte de fenilalanina diminui a conversão de tirosina em noradrenalina e dopamina, por competição como substrato da enzima tirosina-3-hidroxilase. A tirosina acumulada sofre descarboxilação em tiramina e, posteriormente, em octopamina. Este último é um falso neurotransmissor, com baixa capacidade de estimulação dos receptores noradrenérgicos, cujo aumento está relacionado ao desenvolvimento da encefalopatia hepática (GARCÍA-MARTINEZ; CÓRDOBA, 2011).

#### **1.4.6 Teoria do consumo energético**

O sistema nervoso central é o órgão com maior demanda energética no organismo. Os neurônios dependem exclusivamente do processo de glicólise para sintetizar os requisitos necessários para o seu funcionamento. Pacientes com insuficiência hepática exibem diminuição do consumo cerebral de oxigênio e glicose,

acompanhada de um declínio proporcional do fluxo sanguíneo cerebral. Nesses doentes, a oferta de oxigênio continua correspondendo ao dobro da sua demanda, o que indica que a redução do fluxo sanguíneo cerebral não é fator limitante para o seu consumo. Conseqüentemente, o fluxo sanguíneo parece estar diminuído em decorrência da menor demanda cerebral de oxigênio, e não o contrário (GARCÍA-MARTINEZ; CÓRDOBA, 2011).

Apesar da redução do consumo energético cerebral ser causada pelo estresse oxidativo induzido por níveis elevados de amônia, não é possível determinar se este processo é causa ou consequência da encefalopatia hepática. Assim como em outras encefalopatias metabólicas, a diminuição do funcionamento neuronal pode ocasionar queda da sua demanda energética, sem que esta redução represente um evento primário (GARCÍA-MARTINEZ; CÓRDOBA, 2011).

Finalmente, o estresse oxidativo mitocondrial e a formação de lactato em função do aumento da atividade glutamatérgica neuronal pode levar à diminuição do pH e lesão dos astrócitos, com conseqüente acúmulo de água no seu compartimento intracelular (GARCÍA-MARTINEZ; CÓRDOBA, 2011).

#### **1.4.7 Teoria da deficiência de zinco**

O zinco é um co-fator da enzima ornitina-transcarbalimase, que integra o ciclo da uréia. Ele pode estar diminuído na cirrose, especialmente em pacientes desnutridos. A suplementação de zinco aumenta a síntese de uréia e diminui a produção de amônia. Sua eficácia permanece, no entanto, incerta. Riggio e colaboradores (1991 e 1992) avaliaram os efeitos da reposição de zinco em pacientes cirróticos por uma semana, sem melhora significativa do quadro, e por três meses, com melhora da encefalopatia hepática, embora no segundo estudo a amostra não fosse randomizada.

#### 1.4.8 Teoria da intoxicação por manganês

Em alguns pacientes com cirrose observa-se, à ressonância magnética de crânio, hipersinal dos globos pálidos na sequência T1, decorrente da impregnação por manganês. Esse achado pode ser revertido com o transplante hepático. Os níveis séricos de manganês, no entanto, não têm correlação com a gravidade da doença (GARCÍA-MARTINEZ; CÓRDOBA, 2011).

#### 1.5 ENCEFALOPATIA HEPÁTICA MÍNIMA

Apesar do psiquiatra alemão Hans Berger ter anunciado a possibilidade de gravação e representação gráfica de correntes elétricas cerebrais em 1929, foi somente em 1957 que Parsons-Smith e colaboradores descreveram uma lentificação difusa da atividade de base e presença de ondas trifásicas no eletroencefalograma de pacientes com estágios diferentes de cirrose. Esses achados neurofisiológicos também foram relatados em 43% dos doentes de um subgrupo que não tinha sinais clínicos evidentes de encefalopatia hepática (ZEEGEN; DRINKWATER; DAWSON, 1970). Os autores, no entanto, não atentaram à importância dessa descoberta, que consistiu na primeira descrição de um estágio pré-clínico da doença (AMODIO et al., 2004).

Zeegen, Drinkwater e Dawson (1970) observaram que 62% dos pacientes submetidos à cirurgia de *shunt* porto-sistêmico apresentavam escores anormais no teste das trilhas (formas A e B), mesmo quando seu desempenho cognitivo era aparentemente normal. O teste das trilhas A e B normalmente é utilizado para avaliação da atenção dividida, velocidade de processamento de informações e flexibilidade cognitiva (FUENTES et al., 2008). Essa foi a primeira vez que um estudo psicométrico foi empregado para analisar a cognição em cirróticos. Os resultados, no entanto, não foram ajustados de acordo com a idade e escolaridade do grupo estudado, tornando-se sujeitos a críticas. Ainda assim, o trabalho foi pioneiro em demonstrar que a cirrose nas fases iniciais pode manifestar alterações cognitivas mesmo na ausência de sinais clínicos normalmente associados à

encefalopatia hepática, como distúrbios motores ou do ciclo sono-vigília (WEISSENBORN et al., 2001).

Rikkers e colaboradores (1978) estudaram um grupo de cirróticos submetido à cirurgia de *shunt* porto-sistêmico, cujo estado mental parecia subjetivamente comprometido. Foram encontradas anormalidades eletroencefalográficas em 33% dos doentes e distúrbios da *performance* psicométrica em 60% desses indivíduos, provando a maior sensibilidade da avaliação cognitiva na detecção de alterações latentes. Os autores utilizaram o termo encefalopatia hepática subclínica para descrever os resultados e, desde então, ele se tornou extensamente empregado para definir pacientes com cirrose sem sinais de encefalopatia hepática clinicamente manifesta que apresentam anormalidades psicométricas, eletroencefalográficas ou de neuroimagem (AMODIO et al., 2004). A pesquisa dos transtornos cognitivos decorrentes da cirrose permaneceu, no entanto, complicada por sua definição imprecisa. A heterogeneidade e sutileza das suas manifestações também dificultaram o seu diagnóstico e classificação. Diante disso, em 1998, a Organização Mundial de Gastroenterologia designou um comitê para organizar um consenso sobre o tema e apresentá-lo no 11º Congresso Mundial de Gastroenterologia, em Viena. No seu relatório final, foi proposta uma modificação da nomenclatura dos subtipos de encefalopatia hepática e reconheceu-se a necessidade de avaliações mais amplas e detalhadas para definir as anormalidades presentes nesta condição (FERENCI et al., 2003).

Tabela 2: Classificação da Organização Mundial de Gastroenterologia (1998)

Tipo	Nomenclatura	Subcategoria	Subdivisões
A	Encefalopatia associada à insuficiência hepática <u>aguda</u>		
B	Encefalopatia associada ao <u>bypass</u> porto-sistêmico, sem dano hepatocelular intrínseco		
C	Encefalopatia associada à <u>cirrose</u> e hipertensão portal ou <i>shunts</i> porto-sistêmicos	Encefalopatia hepática episódica	Precipitada
			Espontânea*
			Recorrente
		Encefalopatia hepática persistente	Leve
Grave			
Dependente de tratamento			
		Encefalopatia hepática mínima	

\*Sem fatores precipitantes identificáveis.

Em 2000, Alan Lockwood, um dos membros do comitê, sugeriu que a nomenclatura encefalopatia hepática mínima, cunhada por Schomerus e Hamster (1998), passasse a ser utilizada em detrimento de encefalopatia hepática pré-clínica, latente ou subclínica. Segundo Lockwood, esses últimos termos sugerem um transtorno trivial, de baixo significado clínico, quando na verdade existe ampla evidência de que suas alterações têm forte impacto negativo no prognóstico, qualidade de vida e capacidade de execução de tarefas cotidianas. A terminologia encefalopatia hepática mínima enfatiza o conceito de que a encefalopatia hepática é uma única síndrome, que compreende várias anormalidades neuropsiquiátricas, cujas manifestações diferem quantitativamente no que tange à sua gravidade (AMODIO et al., 2004).

### **1.5.1 Avaliação cognitiva na encefalopatia hepática mínima**

Vários estudos foram desenvolvidos para caracterizar a prevalência dos déficits cognitivos na encefalopatia hepática mínima. Com relação aos instrumentos empregados, podemos dividi-los em:

- Testes suscetíveis à interferência de mais de uma função cognitiva: é o caso do teste das trilhas (formas A e B), utilizado para avaliação da atenção dividida. Seu desempenho pode sofrer influência da velocidade de processamento de informações, flexibilidade cognitiva e percepção visual;
- Testes não-suscetíveis à interferência de mais de uma função cognitiva: é o caso do teste de Stroop, utilizado para avaliação da atenção seletiva (controle inibitório). Normalmente, são cronometrados ou computadorizados.

É importante fazer duas observações em relação aos testes psicométricos descritos na literatura:

- Variáveis como idade, gênero, escolaridade e diferenças culturais têm forte influência no desempenho dos pacientes. Paradoxalmente, a maioria dos estudos publicados não considera a interferência de tais fatores;

- Os cortes utilizados para definir desempenho normal e anormal são, geralmente, arbitrários, não considerando a distribuição na população em que estão sendo aplicados.

### 1.5.2 Memória episódica

Na encefalopatia hepática mínima, a memória episódica de curto e longo prazo parece estar relativamente preservada. Os trabalhos que descrevem distúrbios mnésticos nas fases iniciais da cirrose apontam comprometimento equivalente da memória visual e verbal (WEISSENBORN et al., 2005).

A organização estrutural da memória se faz linearmente, seguindo um desdobramento temporal em três grandes processos (BADDELEY; ANDERSON; EYSENCK, 2011):

- Codificação ou registro (processo de recepção, processamento e combinação de informações recebidas);
- Armazenamento ou estocagem (conservação de traços mnésticos);
- Evocação ou recuperação (resgate de traços mnésticos).

### 1.5.3 Velocidade de processamento psicomotor

Uma das alterações mais relatadas na encefalopatia hepática mínima é a diminuição da velocidade de processamento psicomotor. Infere-se que tal lentificação seja mais cognitiva do que motora, já que atrasos no tempo de escolha de respostas são maiores do que atrasos no tempo de reação dos pacientes. Além disso, mesmo nos subgrupos com tempos de escolha preservados, verifica-se que aspectos cognitivos mais complexos, que exigem níveis superiores de controle e inibição de informações não relevantes, encontram-se alterados, o que sugere a existência de uma disfunção executiva (AMODIO et al., 2010).

#### 1.5.4 Funções executivas

As funções executivas correspondem a um conjunto de habilidades que, de forma integrada, permitem o indivíduo direcionar comportamentos a metas, avaliar a eficiência e adequação desses comportamentos, abandonar estratégias ineficazes em prol de outras mais eficientes e, desse modo, resolver problemas imediatos, de médio e longo prazos (FUENTES et al., 2008). Elas incluem as seguintes habilidades:

- Planejamento (capacidade de, a partir de um objetivo definido, estabelecer a melhor maneira de alcançá-lo, levando em consideração a hierarquização dos passos e a utilização de instrumentos necessários para a conquista da meta);
- Controle inibitório (capacidade de impedir respostas para as quais o indivíduo apresenta uma forte tendência, de inibir estímulos distratores que interrompam o curso eficaz de uma ação ou, ainda, de interromper respostas que já estejam em curso);
- Flexibilidade cognitiva (capacidade de alternar o curso das ações ou dos pensamentos de acordo com as exigências do ambiente);
- Fluência (capacidade de emitir comportamentos verbais e não-verbais em sequência, obedecendo regras pré-estabelecidas);
- Memória de trabalho (sistema de arquivamento temporário de informações que permite a sua monitorização e manejo);
- Categorização (processo de agrupamento de elementos que compartilham determinadas propriedades comuns);
- Tomada de decisões (processo de escolha de uma entre várias alternativas em situações que incluam algum grau de incerteza ou risco).

#### 1.5.5 Atenção

A avaliação da atenção na encefalopatia hepática mínima é central, pois todas as outras funções cognitivas dependem do seu bom funcionamento (AMODIO et al., 2005). Ela pode ser dividida em três tipos:

- Atenção sustentada ou vigilância (capacidade de manter uma resposta comportamental ou cognitiva consistente durante atividades contínuas e repetitivas);
- Atenção seletiva ou controle inibitório (capacidade de manter uma tendência comportamental ou cognitiva diante de agentes distratores ou conflituosos);
- Atenção dividida (o mais elevado nível de atenção, que consiste na capacidade de atender concomitantemente a duas ou mais tarefas).

Lezak, Howieson e Loring (2004) sugerem que vários componentes da atenção apresentam superposição entre si e com outras habilidades cognitivas, como a memória de trabalho. Assim, a função executiva, a atenção e a memória de trabalho estão intimamente relacionadas. Em pacientes cirróticos, a presença de distúrbios da atenção dividida e seletiva sem alterações da linguagem e memória de curto ou longo prazo fornece evidência adicional quanto à existência de uma disfunção executiva (WEISSENBORN et al., 2001).

#### **1.5.6 Praxias ou habilidades visuoestrutivas**

Verifica-se apraxia construtiva (incapacidade de copiar um desenho ou de montar um objeto a partir das suas partes componentes) em apenas uma minoria dos casos. No seu trabalho clássico, Zeegen, Drinkwater e Dawson (1970) demonstraram que a dificuldade de copiar uma estrela tem prevalência consideravelmente menor do que a incapacidade de realizar o teste das trilhas A e B. É importante ressaltar, no entanto, que os pacientes que manifestavam dificuldade de copiar a estrela apresentavam maior risco de evolução para encefalopatia hepática episódica ou persistente (DHIMAN et al., 2010). Também há relato de distúrbios das habilidades visuoestrutivas, embora sua real prevalência seja desconhecida. Por outro lado, a linguagem está fortemente preservada (AMODIO et al., 2004).

### 1.5.7 Escore psicométrico da encefalopatia hepática

Com base nesses achados, Schomerus e Hamster (1998) propuseram a utilização de um conjunto de testes simples para identificação da encefalopatia hepática mínima, denominado escore psicométrico da encefalopatia hepática (PHES). Ele utiliza cinco instrumentos de avaliação: o teste das trilhas (formas A e B) segundo o método de Reitan, o teste dos pontos seriados, o subteste “códigos” da terceira edição da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III) e o teste do desenho da linha (FERENCI et al., 2003). Resultados preliminares demonstraram-se promissores, porém, posteriormente, apenas 63% dos pacientes cirróticos foram adequadamente classificados. Sua validação, incluindo pontos de corte, somente foi realizada na Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido, tendo demonstrado ampla variação entre esses países devido a diferenças sócio-demográficas. Finalmente, o PHES é um instrumento de triagem e não tem capacidade de fornecer informações detalhadas sobre o perfil das alterações cognitivas encontradas (AMODIO et al., 2004).

Não existe, até o momento, um padrão-ouro para o diagnóstico das alterações neuropsiquiátricas encontradas na encefalopatia hepática mínima (FERENCI et al., 2003). Poucos testes psicométricos realizados até hoje procuraram correlacionar seus resultados com o grau de disfunção hepática apresentado pelos pacientes. Apesar dos transtornos cognitivos se manifestarem nas fases iniciais da cirrose e de apresentarem grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, sua prevalência é desconhecida. Também não existe consenso claro sobre a sensibilidade, especificidade e acurácia dos instrumentos de avaliação disponíveis. Variáveis como idade, gênero, escolaridade e diferenças sócio-demográficas podem influenciar os resultados dos testes neuropsicológicos, tornando a sua análise ainda mais difícil. Tudo isso faz com que maiores investigações, especialmente na população brasileira, sejam necessárias.

## 1.6 REVISÃO DA LITERATURA

Para desenho do presente estudo, foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando-se as palavras-chave *liver cirrhosis*, *minimal hepatic encephalopathy* e *psychometric tests*. A pesquisa principal foi realizada através do PubMed, abrangendo o período de janeiro de 2000 a novembro de 2010. Não foram encontradas referências adicionais nas bases Cochrane e Lilacs.

Tabela 3: Alterações cognitivas da encefalopatia hepática mínima

Estudo	Tipo de Estudo	Instrumentos de Avaliação	Metodologia	Resultados
Amodio et al., 2010	Caso-controle	Teste das trilhas A e B (método de Reitan); teste dos pontos seriados; subteste "códigos" da bateria WAIS-III; teste do desenho da linha; teste de controle inibitório; frequência crítica de oscilação luminosa e eletroencefalograma	75 pacientes com cirrose sem encefalopatia hepática clinicamente manifesta e 55 controles saudáveis.	Déficits de atenção e controle inibitório nos pacientes com encefalopatia hepática mínima. O estudo sugere que o desempenho no teste de controle inibitório sofre influência da atenção e pode ser prejudicado pela mesma.
Stewart et al., 2010	Caso-controle	Subtestes "vocabulário", "informação", "semelhanças", "completar figuras", "cubos", "raciocínio matricial", "dígitos", "sequência de números e letras", "códigos" e "procurar símbolos" da bateria WAIS-III; testes de memória lógica I e II e pares verbais associados I e II de Wechsler; subtestes "aprendizado total" e "retardo" do teste de aprendizado verbal da Califórnia; desempenho com a mão dominante e não-dominante no teste da caixa com ranhuras; teste das trilhas A e B (método de Heaton)	82 pacientes com cirrose sem encefalopatia hepática clinicamente manifesta, 6 pacientes com encefalopatia hepática grau 1* e 41 controles com doença inflamatória intestinal.	Pacientes com encefalopatia hepática mínima e encefalopatia hepática grau 1* apresentaram pior desempenho na velocidade de processamento de informações ( $p < 0,001$ ), aprendizado e memória ( $p < 0,01$ ).
Amodio et al., 2008	Caso-controle	Teste das trilhas A e B (método de Reitan); teste dos pontos seriados; subteste "códigos" da bateria WAIS-III; teste do desenho da linha; eletroencefalograma	100 pacientes cirróticos sem encefalopatia hepática clinicamente manifesta e 228 controles saudáveis.	Diminuição da atenção, memória, velocidade de processamento de informações e processamento visual nos pacientes cirróticos ( $p < 0,01$ ). Os déficits de atenção e memória foram os melhores marcadores de encefalopatia hepática mínima.

(continua)

Tabela 3: Alterações cognitivas da encefalopatia hepática mínima

Ortiz et al., 2006	Caso-controle	Teste auditivo-verbal de Rey; subteste "códigos" da bateria WAIS-III; teste de trilhas A (método de Reitan); teste da caixa com ranhuras; teste de julgamento de orientação de linhas; teste de organização visual de Hooper; teste de associação verbal controlada; questionário de esquecimentos cotidianos de Van der Linden	99 pacientes cirróticos sem encefalopatia hepática clinicamente manifesta e 75 controles saudáveis. A avaliação foi repetida nos cirróticos após um ano (n=33) ou após transplante hepático (n=23).	Déficit de aprendizado ( $p<0,001$ ), com distúrbio secundário da memória de longo prazo e reconhecimento. A memória de curto prazo se encontrava preservada. Não houve mudanças de desempenho após o seguimento.
Amodio et al., 2005	Caso-controle	Teste de Stroop (método de MacLeod); teste de Posner; teste de atenção focalizada; teste de trilhas A (método de Reitan); eletroencefalograma	36 pacientes com cirrose sem encefalopatia hepática clinicamente manifesta e 16 controles saudáveis.	Diminuição da atenção seletiva, atenção dividida e velocidade de processamento de informações em pacientes com encefalopatia hepática mínima ( $p<0,01$ ).
Bahceci et al., 2005	Caso-controle	Bateria WAIS-R; teste de processos mnésicos verbais (Oklem); teste de retenção visual de Benton	32 pacientes com cirrose sem encefalopatia hepática clinicamente manifesta e 20 controles saudáveis	Distúrbios da atenção, memória visual, memória verbal de curto prazo, memória verbal de longo prazo, memória episódica e processo mnésico complexo ( $p<0,001$ ).
Schiff et al., 2005	Caso-controle	Teste de reação manual (tarefa de Simon); teste de trilhas A (método de Reitan); eletroencefalograma	14 pacientes cirróticos sem encefalopatia hepática clinicamente manifesta e 12 controles saudáveis.	Diminuição da velocidade de processamento de informações, secundária a um distúrbio do controle inibitório ( $p<0,05$ ).
Pantiga et al., 2003	Caso-controle	Teste dos dígitos em ordem direta e inversa; subtestes "memória", "atenção imediata/recordação" da bateria WAIS-III; teste das trilhas A e B (método de Reitan); teste de matrizes progressivas (Raven)	89 pacientes cirróticos, 30 pacientes submetidos a transplante hepático e 31 controles saudáveis.	Déficit acentuado da atenção, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, processamento visual, raciocínio e inteligência não-verbal nos cirróticos ( $p=0,000$ ); alterações mais leves nos pacientes transplantados, embora significativas ( $p=0,000$ ).
Kramer et al., 2002	Coorte	Mini-exame do estado mental e teste de trilhas A (método de Reitan); potenciais evocados cognitivos e somatossensitivos	22 pacientes cirróticos sem encefalopatia hepática clinicamente manifesta submetidos a <i>shunt</i> porto-sistêmico e 22 controles saudáveis, acompanhados por seis meses.	Déficit do desempenho cognitivo global ( $p=0,03$ ) e da atenção dividida ( $p<0,01$ ) nos pacientes cirróticos. O <i>shunt</i> porto-sistêmico transjugular intra-hepático não promoveu melhora.

(continua)

Tabela 3: Alterações cognitivas da encefalopatia hepática mínima

Weissenborn et al., 2001	Caso-controle	Teste dos dígitos em ordem direta e inversa; teste do cancelamento de Brickenkamp; subtestes “memória de trabalho”, “vigilância”, “atenção seletiva”, “mudança de atenção” e “controle supramodal” da bateria de testes para desempenho atencional ( <i>testbatterie zur aufmerksamkeitsprüfung</i> )	Oito pacientes cirróticos com encefalopatia hepática mínima, 25 pacientes cirróticos sem encefalopatia hepática mínima e 22 controles sadios.	Pacientes com encefalopatia hepática mínima apresentaram pior desempenho na memória de trabalho visual, atenção sustentada, atenção seletiva, atenção dividida, atenção alternada e controle supramodal em relação aos demais grupos ( $p < 0,05$ ).
Dhiman et al., 2000	Coorte	Teste das trilhas A e B (método de Reitan), teste de ligação de figuras A e B; subtestes “completar figuras” e “cubos” da bateria WAIS-III	14 pacientes com encefalopatia hepática mínima em uso de lactulose, 12 pacientes com encefalopatia hepática mínima não-tratada e 14 pacientes com cirrose sem encefalopatia hepática mínima, acompanhados por três meses.	Pacientes com encefalopatia hepática mínima apresentaram déficit de atenção, velocidade de processamento de informações e habilidades visuoespaciais. Houve melhora da <i>performance</i> após tratamento com lactulose ( $p < 0,001$ ).

\*Segundo a classificação de West-Haven.

Dos 20 trabalhos reunidos, 11 foram selecionados por apresentarem metodologia que considerasse o desempenho dos pacientes com encefalopatia hepática mínima em relação a controles pareados. Evitou-se, assim, resultados falso-positivos decorrentes da utilização de pontos de corte arbitrários nas populações estudadas. Desses, 81,9% foram estudos de caso-controle e 18,1% estudos de coorte.

Observa-se uma grande heterogeneidade dos instrumentos psicométricos empregados nos artigos. Isto é ocasionado por três fatores:

- Existência de um grande número de testes destinados à avaliação de uma mesma função cognitiva;
- Divergências na literatura quanto à classificação conceitual e modelos estruturais das funções cognitivas conhecidas;
- Ausência de normatização dos dados e pontos de corte nas populações para a maioria dos testes disponíveis.

Assim, a revisão bibliográfica contabilizou a utilização de 43 testes psicométricos para avaliação da encefalopatia hepática mínima. Os instrumentos

mais empregados foram: teste de trilhas A (20,9%), teste de trilhas B (11,6%), subtestes “códigos” (9,3%), “dígitos” (7%), “completar figuras” (4,6%) e “cubos” (4,6%) da bateria WAIS-III, teste do desenho da linha (4,6%), teste dos pontos seriados (4,6%) e teste da caixa com ranhuras (4,6%), embora a metodologia dessa última seja divergente nos dois artigos mencionados. Todos os demais instrumentos de avaliação foram citados uma única vez (2,3%).

A idade e escolaridade demonstraram-se variáveis independentes, com influência no desempenho das amostras em 18,1% dos casos. O gênero e etiologia da cirrose não interferiram na *performance* em nenhum trabalho. As causas mais frequentes de cirrose foram: hepatite viral B ou C (37%), alcoólica (29,6%) e “outras” (33,3%). O último grupo incluiu doentes com hepatites auto-imunes, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, hemocromatose, deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina e cirrose criptogênica.

Apesar de nenhum estudo ter encontrado interferência do alcoolismo no desempenho cognitivo dos cirróticos, seu papel é ainda mais intrigante na população sem hepatopatia associada. Ganguli e colaboradores (2005) analisaram a *performance* de 1098 idosos num estudo de coorte com duração de sete anos. A amostra foi dividida segundo a exposição em ausência de etilismo, etilismo mínimo (menor ou igual a uma vez ao mês), etilismo moderado (mais de uma vez ao mês) e etilismo pesado (diário). Variáveis como idade, gênero, escolaridade, depressão, tabagismo e desempenho cognitivo global inicial foram controladas. Observou-se que os indivíduos com etilismo mínimo apresentavam melhor desempenho no aprendizado e nomeação, enquanto que pessoas com etilismo moderado demonstravam melhor *performance* no aprendizado, nomeação e tempo de execução no teste das trilhas (formas A e B), além de uma menor taxa de declínio da pontuação no mini-exame do estado mental com o decorrer do tempo. Deste modo, os maiores malefícios do álcool parecem estar relacionados apenas aos casos mais graves. Parada e colaboradores (2011) demonstraram, em 122 estudantes universitários, que o etilismo pesado está associado a déficits da memória verbal.

As funções cognitivas mais frequentemente acometidas na encefalopatia hepática mínima foram: atenção (34,3%), memória (28,1%), velocidade de processamento de informações (15,6%) e habilidades visuoespaciais (9,4%).

Quando estudados isoladamente, verifica-se que os distúrbios da atenção não são especificados em 45% dos artigos. Naqueles que realizaram diferenciação, 27,4% sugeriram um déficit da atenção dividida, 18,4% apontaram um déficit da atenção seletiva e apenas 9,1% evidenciou um déficit da atenção sustentada.

Distúrbios do aprendizado e da memória de trabalho foram constatados em 22,2% dos estudos, o que pode ter contribuído com déficits secundários da memória de longo prazo e reconhecimento. Estudos que realizaram distinção entre memória visual e memória verbal encontraram taxas de comprometimento semelhantes (BAHCECI et al., 2005).

Duas publicações demonstraram que a disfunção do controle inibitório (e não da execução motora) é o principal determinante da diminuição da velocidade de processamento psicomotor. Em outras palavras, os resultados sugerem que o distúrbio reside nos aspectos cognitivos que precedem a ativação do córtex motor (AMODIO et al., 2004). Schiff e colaboradores (2005) salientam que isso pode, ao menos em parte, ser responsável pela perda da habilidade motora nesses doentes.

Há que se ressaltar que quatro estudos (36,4%) não informaram qualquer tipo de triagem de co-morbidades que pudessem ocasionar alterações cognitivas associadas. Na presente revisão, somente sete trabalhos (63,6%) realizaram pré-seleção dos pacientes por meio de entrevista, retirando da amostra aqueles que apresentassem um dos critérios a seguir: abuso de álcool, consumo de drogas ilícitas, uso de drogas psicotrópicas (neurolépticos ou benzodiazepínicos), doenças neurológicas, doenças psiquiátricas, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus, insuficiência renal e infecção ou hemorragia digestiva nas duas últimas semanas. Com relação ao último critério, mesmo aqueles que o adotaram não descreveram o grau de anemia dos seus doentes, embora se saiba que casos graves (definidos como hemoglobina inferior a 7 g/dl e hematócrito menor que 21%) podem ocasionar disfunção cognitiva.

Nenhuma publicação aplicou um inventário de investigação de transtornos do humor na pré-seleção das suas amostras, apesar da depressão ser verificada em cerca de um terço dos pacientes com cirrose de etiologia não-alcoólica e a expectativa de prevalência ser ainda maior em etilistas. Pacientes com depressão unipolar tendem a apresentar déficits na atenção dividida, enquanto que indivíduos com depressão bipolar manifestam dificuldades cognitivas mais acentuadas,

envolvendo atenção, memória, aprendizado e fluência verbal. Essas alterações também estão presentes nas fases assintomáticas, sendo que doentes com quadros crônicos tendem a permanecer com déficits cognitivos mesmo após o tratamento (WILTFANG et al., 1998).

É igualmente importante ressaltar que nenhum artigo excluiu pacientes que fizeram uso de interferon, medicamento que reconhecidamente afeta o desempenho cognitivo. Acredita-se que o interferon aumenta a atividade da enzima indolamina 2,3-dioxigenase, responsável pela degradação de triptofano em quinurenina, o que diminui a disponibilidade do mesmo para o sistema nervoso central, onde é utilizado para a síntese de serotonina. Além de afetar o sistema serotoninérgico diretamente, com repercussões no sono e humor, este processo também diminui a formação de um metabólito neuroprotetor, o ácido quinurênico, contribuindo para um desequilíbrio dos mecanismos protetores e favorecendo a degeneração neuronal. Myint e colaboradores (2009) enumeram vários efeitos colaterais neuropsiquiátricos do interferon, incluindo depressão, ansiedade, psicose, ideação suicida e hipomania, os quais podem regredir depois do tratamento ou persistir por muitos anos após o término da medicação. Meyers, Scheibel e Forman (1991) apontam que o padrão da disfunção cognitiva provocada pelo interferon sugere um distúrbio da atenção e função executiva.

Finalmente, nenhum estudo avaliou a presença de co-morbidades tradicionalmente associadas aos transtornos cognitivos, como doenças da tireóide, insuficiência adrenal, deficiência de ácido fólico (vitamina B9), deficiência de cobalamina (vitamina B12), sífilis e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Em pacientes idosos, tais distúrbios são responsáveis pelo declínio cognitivo de até 19% de algumas amostras e coexistem com doenças degenerativas primárias do sistema nervoso central em 23% dos casos (LEON-CARRION; GIANNINI, 2001). Sessenta por cento dos pacientes com hepatite C têm elevação dos anticorpos anti-tireoperoxidase e anti-tireoglobulina, o que torna o hipotireoidismo a complicação extra-hepática mais comum da infecção crônica pelo vírus (YANG et al., 2011). Também se observa que a tireoidite ocorre em 10% das hepatites auto-imunes (TEUFEL et al., 2010). A insuficiência adrenal é encontrada em 38% dos pacientes com cirrose estável (FEDE et al., 2011). Devido à desnutrição e má absorção ileal, 8% dos alcoólatras tendem a apresentar deficiência de ácido fólico (GREEN, 1983). Por outro lado, a hepatopatia alcoólica causa falsa elevação dos níveis séricos da

vitamina B12 (FRAGASSO et al., 2010). A prevalência de sífilis em etilistas chega a 6,3%, o dobro da encontrada em doentes psiquiátricos, e o consumo elevado de álcool é fator de risco para sua recorrência (BORINI, 1993). Foi verificada soropositividade para o HIV em 3% dos alcoólatras de uma amostra do Sudeste brasileiro, embora a maioria também fosse usuária de drogas injetáveis, o que não permite apontar o álcool como fator de risco independente para a doença (OLIVEIRA; PEREIRA; REIS, 2001). Por último, a prevalência de co-infecções dos vírus da hepatite B e C com HIV num serviço de referência de Infectologia em São Paulo é de 0,4% e 4%, respectivamente (PORTELINHA FILHO et al., 2009).

Diante desses dados, conclui-se que há uma carência de publicações confiáveis sobre as alterações neuropsiquiátricas encontradas na encefalopatia hepática mínima. É necessário que haja uma normatização dos testes empregados e a análise dos resultados tem que considerar as características sócio-demográficas da população estudada. Os pontos de corte não podem ser arbitrários. Variáveis como idade e escolaridade têm que estar bem controladas. Por último, é preciso excluir todas as co-morbidades e medicamentos que afetam o desempenho cognitivo, de modo a evitar resultados falso-positivos na amostra analisada.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as alterações cognitivas encontradas nos pacientes cirróticos com classificação Child-Turcotte-Pugh A e B, sem encefalopatia hepática episódica ou persistente.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a prevalência dos distúrbios cognitivos nos pacientes com cirrose do ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle;
- Descrever os distúrbios cognitivos mais frequentes na encefalopatia hepática mínima;
- Comparar o desempenho cognitivo entre cirróticos e controles pareados de acordo com a idade, gênero, escolaridade e características sócio-demográficas;
- Identificar os principais testes psicométricos alterados na encefalopatia hepática mínima.

### 3 DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) no dia 11 de março de 2010, sob o número 07/2010, de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 196/96 (ANEXO A). Os pacientes convidados a participar do estudo leram e assinaram espontaneamente o termo de consentimento livre e esclarecido em duas vias (APÊNDICE A). No final da entrevista, o resultado da avaliação foi revelado a cada participante.

#### 3.2 DESENHO DO ESTUDO

Foi desenvolvido um estudo observacional transversal com controle pareado, no período de março de 2010 a janeiro de 2011.

#### 3.3 SELEÇÃO DE CASOS

A pesquisa selecionou pacientes com cirrose e idade entre 17 e 79 anos do ambulatório de Hepatologia da disciplina de Clínica Médica do HUGG que apresentassem um ou mais dos seguintes critérios de inclusão:

- Biópsia hepática confirmatória de cirrose pela classificação METAVIR;
- Ultrassonografia abdominal com diminuição do parênquima hepático e presença de nódulos parenquimatosos (micronódulos ou macronódulos);
- Endoscopia digestiva alta com varizes de esôfago ou gastropatia hipertensiva portal.

O escore METAVIR foi desenvolvido por Bedossa e Poynard (1996), com base num consenso de dez patologistas seniores franceses sobre os achados

histopatológicos mais frequentes na hepatite crônica pelo vírus C. Sua classificação é relativamente simples e se divide em dois sistemas: graduação e estadiamento. O primeiro avalia a atividade inflamatória e recebe pontuação de zero a quatro, onde zero representa ausência de atividade e quatro indica atividade grave. O segundo se divide em quatro estágios: ausência de fibrose (F0), fibrose portal sem septos (F1), fibrose portal com poucos septos (F2), fibrose portal com numerosos septos (F3) e cirrose (F4).

Todos os indivíduos considerados elegíveis para o estudo foram classificados segundo os critérios de Child-Turcotte-Pugh. Apesar de originalmente criada para estratificar grupos de risco antes de serem submetidos à cirurgia de descompressão portal, a classificação de Child-Pugh é amplamente utilizada para avaliar a gravidade da cirrose e orientar a condução de pacientes para inscrição no cadastro de transplante hepático. Além disso, é fator preditivo confiável de sobrevida nesses doentes (SHERLOCK; DOOLEY, 2002).

Tabela 4: Classificação de Child-Turcotte-Pugh (1972)

Pontuação	1	2	3
Encefalopatia Hepática*	ausente	grau 1 ou 2	grau 3 ou 4
Ascite	ausente	leve	moderada a grave
Albumina	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
Bilirrubina Total	< 2	2 a 3	> 3
Tempo de Protrombina / INR	1 a 4s. / < 1,7	4 a 6s. / 1,7 a 2,3	> 6s. / > 2,3
Classificação: A: 5 a 6 pontos B: 7 a 9 pontos C: 10 a 15 pontos			

\*Segundo a classificação de West-Haven.

### 3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Após a avaliação cognitiva, todos os pacientes selecionados foram submetidos à coleta de sangue para determinação dos níveis do hormônio estimulante da tireóide (TSH), tiroxina livre (T4 livre), cortisol, ácido fólico, vitamina B12, sorologia para sífilis (VDRL) e HIV.

Foram considerados critérios de exclusão:

- Escolaridade menor que dois anos;
- Cirrose com classificação Child-Pugh C;
- Encefalopatia hepática episódica ou persistente em qualquer momento da evolução clínica;
- Uso de interferon em qualquer momento da evolução clínica;
- Uso de medicamentos psicotrópicos;
- Uso de álcool nos últimos seis meses;
- Uso de drogas ilegais nos últimos seis meses;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica;
- Doenças neurológicas;
- Doenças psiquiátricas;
- Doenças neoplásicas;
- Doenças tireoidianas;
- Diabetes mellitus;
- Insuficiência cardíaca;
- Insuficiência renal;
- Insuficiência adrenal;
- Deficiência visual;
- Deficiência de ácido fólico;
- Deficiência de vitamina B12;
- Soropositividade para sífilis;
- Soropositividade para o HIV;
- Infecção nas duas últimas semanas;
- Hemorragia digestiva nas duas últimas semanas.

Os pacientes que tiveram um ou mais critérios de exclusão identificados na pesquisa receberam aconselhamento e acompanhamento médico ambulatorial no HUGG.

### 3.5 SELEÇÃO DE CONTROLES

Foram selecionados indivíduos sem cirrose pareados por idade ( $\pm 3$  anos), gênero, escolaridade ( $\pm 1$  ano) e características sócio-demográficas. Uma entrevista foi realizada para excluir pessoas com deficiência visual, escolaridade menor que dois anos, uso de interferon, uso de medicamentos psicotrópicos, uso de drogas ilegais nos últimos seis meses, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças neurológicas, doenças psiquiátricas, doenças neoplásicas, doenças endocrinológicas, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, estados carenciais, sífilis, HIV, hepatites virais, hepatites auto-imunes e etilismo pesado. O etilismo mínimo e moderado não representaram critérios de exclusão.

### 3.6 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

Antes de cada avaliação cognitiva, os pacientes e controles foram submetidos a uma entrevista, para identificação das principais queixas de cada grupo. O questionário foi estruturado de acordo com os seguintes itens (APÊNDICE B):

- Dificuldade de lembrar as coisas;
- Dispersão ou distraibilidade;
- Diminuição da velocidade do raciocínio;
- Dificuldade de fazer duas coisas ao mesmo tempo;
- Dificuldade de dirigir;
- Outras queixas neurológicas relatadas espontaneamente.

Os instrumentos de estudo foram selecionados de acordo com as recomendações do departamento científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (ABN). Priorizou-se a escolha de métodos de fácil execução, que pudessem ser aplicados por médicos na prática clínica rotineira e que possuíssem normatização prévia no Brasil, de modo a minimizar possíveis desvios causados por diferenças sócio-culturais e educacionais

em relação aos países nos quais foram originalmente desenvolvidos (NITRINI et al., 2005). O tempo médio de aplicação da bateria foi de, aproximadamente, duas horas.

### 3.6.1 Inventário de Depressão de Beck

Originalmente criado por Beck e colaboradores (1961, 1982), o Inventário de Depressão de Beck (BDI) é uma escala destinada ao diagnóstico e avaliação da gravidade da depressão. É universalmente conhecido como um dos primeiros recursos dimensionais publicados com este propósito e pode ser utilizado em indivíduos com idade entre 17 e 79 anos.

Foi inicialmente desenvolvido como uma escala sintomática de depressão para pacientes psiquiátricos. Nos anos seguintes, vários estudos demonstraram a sua utilidade na população geral, o que o levou a ser amplamente utilizado na prática clínica (BECK; STEER, 2001).

Baseia-se no auto-relato de 21 itens com quatro alternativas, cada qual com escores que variam de zero a três pontos, que subentendem graus crescentes de gravidade da depressão (APÊNDICE C). Os itens foram selecionados com base nos sintomas depressivos mais frequentes, incluindo tristeza, pessimismo, sentimento de fracasso, insatisfação, culpa, punição, auto-aversão, auto-acusações, idéias suicidas, choro, irritabilidade, retraimento social, indecisão, mudança na auto-imagem, dificuldade de trabalhar, insônia, fadigabilidade, perda do apetite, perda de peso, preocupações somáticas e perda da libido.

- Inventário de Depressão de Beck: para a administração oral, o examinador deverá dizer *“Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de eu ler cada grupo de afirmações, quero que você escolha aquela que melhor descreve a maneira como você tem se sentido na última semana, incluindo hoje.”*. Entrega-se, então, uma folha de protocolo ao examinando e diz-se *“Aqui está uma cópia, para que você possa me acompanhar enquanto eu leio.”*. Se o examinando indicar sua escolha com um número, o examinador deverá reler a afirmação correspondente a esse número, para se assegurar de qual resposta foi selecionada. Uma vez que esteja claro que o

examinando entende o sistema de categorização, o examinador pode permitir respostas numéricas. Se o examinando indicar duas ou mais afirmações por grupo, registra-se a mais alta.

O escore total é o resultado da soma dos escores individuais de cada item.

Os pontos de corte, calculados com base nos dados de pacientes psiquiátricos nos quais a versão em português foi aplicada, são ligeiramente mais elevados que os descritos na edição norte-americana. Num estudo brasileiro com 296 pacientes, utilizando um corte de 20 pontos, foi verificada uma prevalência de 23% de casos falso-negativos e apenas 5% de falso-positivos, uma proporção baixa. Assim, escores de zero a 11 pontos correspondem à ausência de depressão, 12 a 19 pontos correspondem à depressão leve, 20 a 35 pontos correspondem à depressão moderada e 36 a 63 pontos correspondem à depressão grave (BECK; STEER, 2001).

No presente estudo, os indivíduos que apresentaram pontuações sugestivas de depressão leve, moderada ou grave tiveram seus resultados anotados no prontuário, receberam aconselhamento e foram encaminhados para acompanhamento clínico ambulatorial. Somente os pacientes com escore menor ou igual a 11 pontos foram incluídos na amostra final do trabalho.

### **3.6.2 Mini-Exame do Estado Mental**

Desde a sua publicação por Folstein e colaboradores (1975), o mini-exame do estado mental (MMSE) se tornou importante instrumento de rastreio de comprometimento cognitivo global. Pode ser utilizado clinicamente na detecção de indivíduos com perdas cognitivas, no seguimento evolutivo de doenças e na monitorização da resposta a um determinado tratamento. Como instrumento de pesquisa, tem sido empregado em estudos epidemiológicos populacionais, fazendo parte de várias baterias de avaliação, como o Consortium to Establish a Registry to Alzheimer's Disease (CERAD) (BERTOLUCCI et al., 2001).

O MMSE fornece informações sobre diferentes parâmetros cognitivos, contendo questões agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o

objetivo de avaliar funções específicas (BRUCKI et al., 2003). Assim, seus itens se dividem em orientação temporal (cinco pontos), orientação espacial (cinco pontos), memória imediata (três pontos), atenção e cálculo (cinco pontos), memória de evocação (três pontos), linguagem (oito pontos) e habilidades visuoespaciais (um ponto).

No Brasil, a primeira versão do MMSE, publicada por Bertolucci e colaboradores (1994), demonstrou forte influência da escolaridade. Isso foi condizente com os resultados de trabalhos anteriores de outras nacionalidades, que também constataram pontuações menores em indivíduos com níveis educacionais mais baixos. Os itens que mais sofreram influência da escolaridade foram orientação temporal, orientação espacial, atenção, leitura, escrita e habilidades visuoespaciais.

Também foram necessárias algumas adaptações para utilização no nosso meio. O item “estação do ano”, por exemplo, foi substituído por “hora aproximada”, assim como os itens “nome do hospital” e “andar” foram substituídos por “local geral” e “local específico”. Esta versão também retirou a soletração da palavra “mundo” em ordem inversa como opção à subtração seriada de sete (APÊNDICE D).

Bertolucci e colaboradores (1994 e 2001), Brucki e colaboradores (1997 e 2003), Almeida (1998), Caramelli e colaboradores (1999) e Laks e colaboradores (2003) publicaram dados suficientes sobre a aplicabilidade do MMSE na população brasileira, verificando principalmente as médias e medianas de acordo com a escolaridade. Apesar dos valores terem sido semelhantes em todos os estudos, os pontos de corte se mostraram diferentes de acordo com o nível educacional, particularmente entre os analfabetos (NITRINI et al., 2005).

### 3.6.3 Teste do Desenho Simples

O teste do desenho simples foi inicialmente desenvolvido para detecção de distúrbios da memória visual em pacientes com baixa escolaridade (APÊNDICE E) (NITRINI et al., 1994). Apesar disso, as dez figuras de objetos concretos nele representadas requerem uma adequada identificação e nomeação, o que faz com que a *performance* seja influenciada por um duplo registro: visual e verbal. É de

rápida aplicação e apresentou sensibilidade de 93,3% e especificidade de 96,6% para o diagnóstico de Doença de Alzheimer na população brasileira. O teste também se mostrou útil em estudos de populações com escolaridade muito baixa e porcentagem elevada de analfabetos (NITRINI et al., 2004).

Na sua avaliação, a memória visual é dividida em três subtipos (BADDELEY; ANDERSON; EYSENCK, 2011):

- Memória incidental: retenção realizada sem a solicitação do examinador;
- Memória imediata: memória de curto prazo, que dura de frações de segundos a poucos segundos;
- Memória tardia: memória com duração de alguns minutos a décadas.

As etapas de aplicação do teste e respectivas funções discriminantes estão delineadas a seguir:

- Identificação visual: é apresentada uma folha contendo dez figuras e pergunta-se *“Que figuras são estas?”*. O escore é igual ao número de figuras identificadas corretamente, mesmo que não tenham sido adequadamente nomeadas;
- Memória visual incidental: se o examinando não tiver identificado alguma figura, é explicado o que representa. Não são fornecidas instruções para que guarde na memória as imagens apresentadas. Em seguida, a folha é escondida e pergunta-se *“Que figuras eu mostrei?”*. O escore é igual ao número de respostas corretas;
- Memória visual imediata: apresenta-se novamente a folha contendo as dez figuras, por um tempo máximo de trinta segundos. Durante a apresentação, o examinador deve dizer *“Olhe bem e procure guardar na memória.”*. Terminado o tempo de apresentação, a figura é escondida e pergunta-se *“Que figuras eu mostrei?”*. O escore é igual ao número de figuras citadas;
- Memória visual tardia: mostra-se novamente a folha que contém as figuras durante trinta segundos, dizendo *“Olhe bem e procure guardar na memória.”*. Terminado o tempo de apresentação, a figura é escondida e marca-se cinco minutos. Após o prazo, pergunta-se *“Quais as figuras desenhadas que eu lhe*

*mostrei há cinco minutos?”*. O escore é igual ao número de respostas corretas.

As etapas de identificação visual e memória incidental precedem, necessariamente, a avaliação da memória imediata. Entre a memória imediata e a memória tardia há um intervalo de cinco minutos a preencher. Em sua validação para a população brasileira, Nitrini e colaboradores (1994) permitiram que o teste do desenho do relógio (CDT) fosse aplicado durante esse intervalo. Apesar da possibilidade do CDT produzir uma interferência visual não controlada, os autores não verificaram efeitos significativos tanto no desempenho da população escolarizada quanto em analfabetos (NITRINI et al., 2004).

#### **3.6.4 Teste do Desenho do Relógio**

Dentre os testes de avaliação da função executiva não-verbal, o CDT é um dos mais documentados na população brasileira (FUZIKAWA et al., 2003). Além de avaliar o funcionamento executivo, ele abrange vários outros domínios cognitivos, como atenção e habilidades visuoespaciais (FUENTES et al., 2008).

Segundo Lezak, Howieson e Loring (2004), as funções executivas compreendem a capacidade de iniciar ações, prever meios de resolver problemas, antecipar consequências e alternar estratégias de modo flexível, monitorizando o comportamento em cada etapa e comparando os resultados parciais com o plano original. Elas envolvem o processo de planejamento, que consiste na habilidade de organizar estratégias hierarquizadas a partir de metas e constitui uma das primeiras funções comprometidas nos transtornos cognitivos em idosos.

A correlação do CDT com outras medidas de desempenho cognitivo tem sido extensamente estudada. Na maioria dos trabalhos, encontrou-se boa correlação com o MMSE e escalas de gravidade de demência, como a Global Deterioration Scale (GDS) e a Blessed Dementia Rating Scale (BDRS).

O CDT apresenta diversas versões, tanto em relação às instruções de realização quanto às normas de avaliação. Dentre os métodos descritos, o mais estudado é o de Shulman e colaboradores (1986), que demonstrou sensibilidade de

86% e especificidade de 72% para detecção de distúrbios cognitivos em idosos, além de uma baixa variabilidade intra e inter-observador (FUZIKAWA et al., 2003). O método de Shulman tem um dos sistemas de pontuação mais simples já descritos, sendo fácil de lembrar e rápido de utilizar. Para tanto, utiliza um círculo pré-desenhado, com cerca de dez centímetros de diâmetro (APÊNDICE F).

Fuzikawa e colaboradores (2003) avaliaram o desempenho do método de Shulman em 202 idosos pertencentes a uma comunidade carente brasileira e observaram que a confiabilidade intra e inter-examinador se mostrou excelente, embora os escores não fossem totalmente adequados para indivíduos de escolaridade muito baixa.

- Teste do Desenho do Relógio: o examinador deverá dizer *“Este círculo representa um relógio. Por favor, coloque os números como num relógio e marque onze horas e dez minutos.”*. Após o examinando colocar os números, pode-se reforçar o comando, repetindo *“Por favor, marque onze horas e dez minutos.”*. Evita-se intencionalmente a menção da palavra “ponteiros” ao dar o comando. É permitido o uso de borracha para corrigir eventuais erros que o paciente perceber durante a execução do relógio. O desenho pode ser repetido se o examinando solicitar, na tentativa de fazê-lo de forma mais correta.

A pontuação varia de zero a cinco, sendo que, quanto maior o escore, melhor o desenho. É determinada pelos seguintes critérios:

- Escore 5: relógio perfeito. Ressalte-se que, segundo o método de Shulman, perfeito não significa milimetricamente perfeito. Toleram-se pequenos desvios no posicionamento e espaçamento dos números, mas a impressão geral deve ser de uniformidade. Os ponteiros precisam estar colocados corretamente (novamente, não necessariamente posicionados de forma milimetricamente perfeita), partindo aproximadamente do centro do círculo e marcando a hora correta;
- Escore 4: relógio que apresenta erros visuoespaciais menores. É imprescindível que a hora esteja marcada corretamente e os números têm

que dar a impressão geral de um relógio. Exemplos de erros menores incluem ponteiros um pouco fora do lugar (por exemplo, que não partem do centro do círculo) ou números colocados de forma equidistante ao centro do círculo, porém mais para o interior da circunferência. O espaço máximo tolerado entre os números ocorre quando a distância entre eles é aproximadamente uniforme, exceto por haver um espaço maior entre dois deles (como, por exemplo, entre o 11 e o 12 ou entre o 5 e o 6). Este espaço maior deve corresponder, no máximo, a um quarto da circunferência. Toleram-se a omissão ou repetição de um número;

- **Escore 3:** representação incorreta de onze horas e dez minutos, mesmo quando a organização visuoespacial está bem-feita. Exemplos: um ponteiro só, ponteiros inexistentes, pontos ou traços no lugar dos ponteiros e ponteiros que não se encontram. A aparência geral deve ser de um relógio, ou seja, os números devem estar distribuídos de forma regular. O máximo de espaçamento que se permite entre dois números é igual ao descrito para o escore 4;
- **Escore 2:** relógio com desorganização visuoespacial moderada dos números, de modo que a representação precisa de onze horas e dez minutos seja impossível. Exemplos: números de 1 a 12 colocados na borda interna da circunferência, mas distribuídos de forma que o intervalo entre dois deles seja maior que um quarto da circunferência, borda cheia de números que se repetem ou ultrapassam muito os doze (mesmo que haja um ponteiro apontando para o 11 e outro para o 2);
- **Escore 1:** relógio com nível grave de desorganização visuoespacial. Inclui os desenhos que guardam semelhança remota com um relógio. Exemplo: relógio com poucos algarismos, mas começando a contornar a circunferência;
- **Escore 0:** incapacidade de fazer qualquer representação razoável de um relógio, ou seja, quando o desenho não guarda semelhança com um relógio ou quando o indivíduo se recusa a fazer uma tentativa.

A grande limitação do CDT diz respeito à forte influência da escolaridade sobre o desempenho, como demonstrou um estudo brasileiro comparando idosos analfabetos e alfabetizados sem distúrbios cognitivos (FUZIKAWA et al., 2003).

### 3.6.5 Teste Auditivo-Verbal de Rey

Adequado para estudo da memória verbal, o teste auditivo-verbal de Rey (RAVLT) é amplamente empregado para o diagnóstico de distúrbios mnésticos. Seu tempo médio de aplicação varia de 40 a 50 minutos. As funções cognitivas avaliadas incluem (BADDELEY; ANDERSON; EYSENCK, 2011):

- **Aprendizado:** capacidade de armazenamento de informações após repetidas exposições ao material a ser recordado;
- **Memória de curto prazo:** retenção de pequenas quantidades de informações ao longo de poucos segundos;
- **Memória de longo prazo:** armazenamento mais estável de informações, que se faz ao fim de 20 a 30 minutos;
- **Evocação:** processo de recuperação de uma memória-alvo;
- **Interferência:** fenômeno no qual a evocação pode ser perturbada pela presença de traços relacionados na memória;
- **Reconhecimento:** capacidade do indivíduo de decidir corretamente se encontrou um estímulo anteriormente, num contexto específico;
- **Esquecimento:** perda de informações codificadas e armazenadas na memória.

O RAVLT consiste numa lista de 15 substantivos que é lida em voz alta para o avaliando com um intervalo de um segundo entre as palavras, por cinco vezes consecutivas (A1 a A5). A ordem de apresentação das palavras é fixa. Cada leitura é seguida por um teste de recordação (APÊNDICE G). As instruções são repetidas antes de cada tentativa para minimizar o esquecimento, como detalhado a seguir:

- **Primeira tentativa (A1):** é fornecida a seguinte instrução *“Vou ler uma lista de palavras. Preste bastante atenção, pois quando eu terminar você deverá repetir tantas palavras quantas puder se lembrar. Não tem importância a ordem em que você irá repeti-las. Procure apenas se lembrar do máximo de palavras que puder.”*. Lê-se a lista A, guardando-se o intervalo de um segundo entre cada uma das 15 palavras. Anotam-se as palavras lembradas

e não se dá qualquer pista em relação ao número de respostas corretas, repetições ou erros;

- Segunda a quinta tentativa (A2 a A5): quando o examinando informa que não consegue se lembrar de mais palavras, o examinador relê a lista, seguida de uma nova rodada de instruções *“Agora vou reler as mesmas palavras novamente. De novo, quando eu terminar, quero que você repita para mim todas as palavras que puder se lembrar, inclusive as que já foram ditas na vez passada. Não tem importância a ordem das palavras, procure apenas dizer todas as palavras que puder se lembrar, incluindo aquelas que foram lembradas na vez anterior.”*. A lista é lida novamente, até a quinta tentativa, utilizando-se estas instruções em cada vez subsequente. Anotam-se as palavras lembradas em cada tentativa e não se dá qualquer pista em relação ao número de respostas corretas, repetições ou erros.

Depois da quinta tentativa (A5), uma lista de interferência, denominada lista B, é apresentada, seguida de um teste de evocação da mesma. Esta atividade é definida como interferência à retenção e deve ser aplicada como se segue:

- Interferência à retenção: depois da quinta tentativa (A5), o examinador lê a lista B, precedida das instruções como na primeira leitura da lista A. Anotam-se as palavras lembradas da lista B e não se dá qualquer pista em relação ao número de respostas corretas, repetições ou erros.

Imediatamente após, pede-se ao examinando que recorde as palavras da lista A, sem que ela seja reapresentada (A6). Depois de um intervalo de 20 a 30 minutos, que deve ser preenchido com atividades não-verbais, cada pessoa é convidada, novamente, a se lembrar das palavras da lista A (A7).

Finalmente, o teste de reconhecimento é aplicado. Neste teste, o indivíduo deve identificar quantas palavras puder numa lista com palavras semelhantes semântica e foneticamente.

- Teste de reconhecimento: pede-se que o examinando leia a lista de reconhecimento e faça um círculo em torno das palavras corretas.

O total de pontos de cada tentativa é o número de palavras corretamente memorizadas. O escore é formado pela soma das cinco tentativas (A1 a A5), assim como o número de acertos nas tentativas B, A6 e A7.

O aprendizado é medido pela soma de A1 a A5 e o esquecimento, pela razão A7/A6. O índice de interferência retroativa (A6/A5) avalia o número de palavras perdidas entre as tentativas intercaladas pela lista B. Ele demonstra a tendência das informações adquiridas mais recentemente impedirem a evocação de memórias mais antigas, o que afeta a retenção de longa duração. Finalmente, a interferência proativa (B/A1) corresponde à tendência de memórias anteriores interferirem na evocação de experiências e acontecimentos mais recentes. Desempenha um papel importante na determinação da taxa de esquecimento (BADDELEY; ANDERSON; EYSENCK, 2011).

Na validação do RAVLT no Brasil, foi observada uma pequena diferença entre o desempenho de homens e mulheres em todas as faixas etárias, com vantagem para as segundas. Além disso, também foi verificado um decréscimo progressivo da *performance* com o avançar da idade, achado consistente com o descrito por outros autores (DINIZ et al., 2000).

### 3.6.6 Teste da Letra Randômica

Recomendado por Strub e Black (2000), o teste da letra randômica avalia a atenção sustentada (vigilância). É um teste de fácil administração e interpretação, requerendo aproximadamente dois a três minutos para sua execução.

Ele consiste na apresentação de uma série de letras aleatórias, entre as quais a letra A aparece com maior frequência (APÊNDICE H). O examinando deve indicar toda letra A pronunciada, através de uma batida na mesa (STRUB; BLACK, 2000).

- Teste da Letra Randômica: o examinador deverá dizer “*Eu irei ler uma longa série de letras. Quando você ouvir a letra A, dê uma batida na mesa com a mão.*”. Deverá então ler a folha de protocolo, na sequência de uma letra por segundo.

A pontuação é representada pelo número de erros cometidos.

O teste da letra randômica é facilmente realizado por indivíduos cuja vigilância está preservada. Qualquer erro é indicativo de déficit da atenção sustentada. Além disso, Albert, Duffy e Naeser (1987) demonstraram que o desempenho não sofre interferência da idade até os 80 anos (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

### 3.6.7 Teste de Stroop

Desenvolvido por John Ridley Stroop em 1935, o teste de Stroop se baseia no fato da leitura, em indivíduos escolarizados, ser um processo praticamente automático. Assim, a nomeação de cores impressas requer um tempo maior do que a leitura de nomes de cores, pois é necessário inibir o segundo processo, que é mais rápido e preponderante. É uma importante medida da atenção seletiva, também denominada controle inibitório (FUENTES et al., 2008).

Entre as cinco versões mais citadas na literatura, a proposta por Dodrill (1978) é preferível por ser o formato mais longo do teste de Stroop, tornando-o mais sensível. Lezak, Howieson e Loring (2004) também assinalam que duas tentativas já são suficientes para provocar o fenômeno de retardo de nomeação das cores por interferência da leitura de palavras.

O protocolo consiste na apresentação de uma lista contendo 176 nomes de cores, divididos em vermelho, laranja, verde e azul. Cada nome está aleatoriamente impresso numa cor diferente (APÊNDICE I). Na parte 1, o examinando lê o nome de cada palavra impressa, independente da cor na qual aparece. Na parte 2, o examinando deve dizer a cor na qual cada palavra foi impressa, independente da própria palavra.

- Teste de Stroop (parte 1): o examinador deverá dizer *“Nesta folha, você deve ler as palavras o mais rápido possível. Comece aqui (apontando a primeira palavra) e vá através da linha, fazendo linha por linha, da esquerda para a direita, até o fim da folha. Veja, eu quero que você leia as palavras, ignorando a cor na qual estão impressas. Apenas leia as próprias palavras. Você, por*

*exemplo, deverá dizer laranja, vermelho, verde, azul, laranja (ler as palavras rapidamente na folha), o mais rápido possível.”. Coloca-se então a folha diante do examinando e pergunta-se “Alguma dúvida?”. No caso de negativa, dizer “Pronto. Comece.”. Inicia-se, então, a cronometragem do tempo. O examinador deve interromper com suavidade o examinando com um “Não.” e corrigi-lo imediatamente caso pronuncie uma palavra erroneamente. O examinando não poderá prosseguir com o teste até pronunciar a palavra correta;*

- *Teste de Stroop (parte 2): o examinador deverá dizer “Agora eu quero que você faça o teste novamente, mas desta vez você deverá dizer as cores em que cada palavra está impressa e ignorar as próprias palavras. Veja, agora você deverá dizer vermelho, verde, azul, laranja, vermelho (o examinador deverá se assegurar que o paciente compreendeu a instrução e repeti-la, caso seja necessário). Faça isso o mais rápido que puder.”. Coloca-se então a folha diante do examinando e pergunta-se “Alguma dúvida?”. No caso de negativa, dizer “Pronto. Comece.”. Inicia-se, então, a cronometragem do tempo. O examinador deve interromper com suavidade o examinando com um “Não.” e corrigi-lo se, ao invés de nomear uma cor, ele realizar a leitura da palavra impressa. A correção limita-se a nomeação da cor que deveria ser dita (por exemplo, “Verde.”). O mesmo procedimento deve ser adotado se o examinando nomear uma cor erroneamente. Após o examinando realizar a correção do erro, o examinador deverá encorajá-lo a prosseguir com o teste dizendo “Muito bem, prossiga.”.*

Registra-se o tempo total para completar a prova. Os erros de leitura e nomeação somente afetam o escore indiretamente, por requerem um tempo adicional para serem corrigidos. O teste é interrompido se o tempo necessário para completar cada tarefa ultrapassar cinco minutos (DODRILL, 1978).

O método de Dodrill avalia a *performance* através do tempo necessário para completar a primeira parte do teste, do tempo necessário para completar a segunda parte do teste e da diferença entre ambos (parte 2 - parte 1) (FUENTES et al., 2008).

Sacks e colaboradores (1991) apontam que, devido à complexidade cognitiva, ocorre uma redução de 10% da velocidade de resposta na parte 2. Além

disso, a idade interfere no desempenho, provocando maior retardo nas respostas, principalmente na segunda parte do teste (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

### 3.6.8 Teste das Trilhas

O teste das trilhas avalia a atenção dividida (capacidade alternar a atenção para atender a duas tarefas simultaneamente), a flexibilidade cognitiva e é sensível a alterações na velocidade de processamento de informações. Consiste em conectar com um lápis 25 números em ordem crescente (forma A) e números alternados com letras (forma B), no menor tempo possível (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

- Teste das trilhas A: assinalando o espaço adequado na folha de protocolo, o examinador dá as seguintes instruções *“Vou lhe pedir que desenhe, tão rápido quanto puder, uma linha unindo os números em ordem crescente. Comece aqui (assinalar o número 1) e desenhe uma linha unindo os números até aqui (assinalar o número 25), sem retirar o lápis do papel.”*. Precedendo a realização do teste, deverá ser demonstrada ao examinando uma amostra prática do procedimento, numa folha de exemplo;
- Teste das trilhas B: assinalando o espaço adequado na folha de protocolo, o examinador dá as seguintes instruções *“Vou lhe pedir que desenhe, tão rápido quanto puder, uma linha que vá de um número a uma letra, alternando entre números e letras, e respeitando a ordem dos números e do alfabeto. Comece aqui (assinalar o número 1) e desenhe uma linha partindo do número um até a letra A, continuando depois até ao número 2 e assim por diante. Termine aqui (assinalar a letra L).”*. Precedendo a realização do teste, deverá ser demonstrada ao examinando uma amostra prática do procedimento, numa folha de exemplo.

O sistema de pontuação empregado no presente trabalho foi o método de Reitan (1985), o mais utilizado na atualidade. Ele consiste na cronometragem do tempo de execução de cada tarefa. Se o examinando comete um erro, o avaliador deve apontá-lo imediatamente e permitir que seja corrigido. Os erros somente

afetam o escore indiretamente, por requerem um tempo adicional para serem corrigidos. O teste é interrompido se o tempo necessário para completar cada tarefa ultrapassar cinco minutos.

Mitrushina e colaboradores (2006) propõem que seja feito um índice de comparação entre o tempo gasto na forma B e na forma A (B/A). Neste tipo de análise, tanto proporções altas quanto baixas podem indicar um desempenho ruim. Os autores sugerem que o escore ideal está compreendido entre dois e três. Assim, escores menores que dois indicam que as dificuldades estão mais relacionadas à forma A. Já escores maiores que três indicam dificuldades maiores na forma B. Como a forma B incorpora mais complexidade ao teste, índices superiores a três sugerem maior distúrbio da flexibilidade cognitiva (função executiva que implica na capacidade de alternar o curso das ações ou dos pensamentos de acordo com exigências externas) (FUENTES et al., 2008).

Poucos estudos avaliaram o desempenho de brasileiros em testes atencionais. Nitrini e colaboradores (1994) estudaram o desempenho do teste das trilhas A em 30 pacientes com demência leve a moderada e 30 controles. Tempos de realização acima de 120 segundos determinaram uma sensibilidade de 90% e especificidade de 86,7%. Bragagnolo Jr. e colaboradores (2009) averiguaram o desempenho de pacientes com encefalopatia hepática mínima nos testes das trilhas A e B na população brasileira. Em concordância com dados internacionais, notaram que a escolaridade baixa ou muito baixa aumentava o tempo médio de execução da forma B.

### **3.6.9 Teste de Nomeação**

O teste de nomeação de Boston é um componente da Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE), desenvolvida por Goodglass e Kaplan em 1972 para detecção e classificação das síndromes afásicas resultantes de lesões neurológicas focais, tendo sido posteriormente revisado em 1983 (MANSUR et al., 2006). A bateria é composta por várias tarefas que envolvem a avaliação da compreensão e emissão oral e gráfica.

O teste é composto por 60 itens desenhados em preto e branco, graduados segundo critérios de dificuldade na língua inglesa. As figuras foram selecionadas evitando-se aquelas que tivessem nomes alternativos aceitáveis. Na sua aplicação no Brasil, Romero (2000) identificou dez problemas de ilustração, atribuiu dificuldades na nomeação desses itens a fatores culturais e propôs sua substituição.

Ortiz e Bertolucci (2005) utilizaram o BDAE na avaliação de 12 brasileiros com Doença de Alzheimer leve, que foram comparados com indivíduos saudáveis. Observou-se alteração da linguagem em todos os pacientes. Essas alterações foram mais importantes na compreensão e nomeação. O desempenho permaneceu semelhante ao normal na expressão, leitura e escrita (MANSUR et al., 2006).

Uma versão mais curta e específica do teste de nomeação de Boston, com 15 figuras em preto e branco, foi desenvolvida por Morris e colaboradores (1989) como parte integrante do CERAD. A versão brasileira do CERAD é semelhante à validada em Portugal e requer a nomeação das seguintes figuras: árvore, cama, apito, flor, casa, barco, escova de dente, vulcão, máscara, camelo, gaita, pinça, rede, funil e dominó (APÊNDICE K).

Bertolucci e colaboradores (2001) estudaram a aplicabilidade do CERAD em 43 pacientes brasileiros com Doença de Alzheimer leve a moderada e 85 controles. A versão de 15 itens do teste de nomeação de Boston demonstrou sensibilidade e especificidade baixas (61,9% e 69,4%, respectivamente), semelhantes às descritas na população norte-americana.

Apesar de tais limitações, o teste de Boston tem grande popularidade, sendo a avaliação de capacidade de nomeação com maior número de estudos publicados. Por permitir um diagnóstico quantitativo e qualitativo do distúrbio linguístico e por possuir um grande número de trabalhos nacionais para comparação de dados, é recomendado pelo departamento científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da ABN (NITRINI et al., 2005).

- Teste de nomeação (15 itens): o examinador deverá dizer *“Eu vou lhe mostrar algumas figuras e pedir que você diga o seu nome. Se você não conseguir lembrar o nome de alguma delas, mas for algo que você conhece, você pode dizer o que você está pensando.”*. Apresenta-se então as figuras ao examinando, permitindo-se vinte segundos para a resposta.

Respostas com emprego de variantes regionais são aceitas, quando constam no dicionário especializado da língua portuguesa (HOUAISS, 2009). É dado um ponto para cada resposta correta sem pistas, obtendo-se um escore máximo de 15 pontos.

Variáveis sociodemográficas como idade, educação e bilinguismo podem afetar o desempenho no teste. A escolaridade, mesmo considerada isoladamente, influencia fortemente o desempenho. Além disso, Padakannaya e colaboradores (2002) demonstraram que a *performance* na nomeação não é influenciada somente pelo nível educacional, mas também por hábitos de leitura (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

### 3.6.10 Teste de Fluência Verbal (Categoria Animais)

O teste de fluência verbal (VFT) é parte da BDAE, sendo utilizado para estudo da linguagem e fluência (BRUCKI et al., 1997). A fluência consiste na capacidade de emitir comportamentos (verbais e não-verbais) em sequência, obedecendo a regras pré-estabelecidas, sejam elas explícitas ou implícitas. É um componente do funcionamento executivo (FUENTES et al., 2008).

O VFT mais empregado nos estudos brasileiros é o de categoria semântica. Neste teste, solicita-se ao indivíduo que diga o maior número de animais no menor tempo possível. O escore é definido como o número de itens citados, excluindo-se as repetições, em um minuto (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

Num estudo brasileiro, Brucki e colaboradores (1997) avaliaram 65 pacientes com comprometimento cognitivo e 336 pessoas sem demência. Considerando o corte de nove pontos, os autores encontraram sensibilidade e especificidade baixas nos analfabetos (75% e 79%, respectivamente) e altas no subgrupo de baixa escolaridade (100% e 84%, respectivamente).

Bertolucci e colaboradores (2001) também estudaram o desempenho do VFT (categoria animais), como parte do CERAD. Foram avaliados 43 pacientes com Doença de Alzheimer leve a moderada e 85 controles, utilizando o corte de 11 pontos. Observou-se sensibilidade de 73,8% e especificidade de 87,1%, o que o torna um dos testes mais específicos da bateria.

- Teste de fluência verbal (categoria animais): o examinador deverá dizer “*Você deve falar todos os nomes de animais que consegue lembrar no menor tempo possível. Qualquer animal vale: insetos, pássaros, peixes e animais de quatro patas.*”. Pergunta-se “*Alguma dúvida?*”. No caso de negativa, dizer “*Pronto. Pode começar.*”. Inicia-se então a cronometragem do tempo (um minuto).

Nomes próprios e repetições não são considerados. Quando gêneros semelhantes são citados (por exemplo: gato/gata), conta-se apenas um ponto para as duas palavras. No entanto, quando a denominação dos gêneros é diferente (por exemplo: cavalo/égua), conta-se um ponto para cada palavra. O escore total corresponde ao número de animais lembrados em um minuto (APÊNDICE L).

Brucki e colaboradores (1997) não encontraram diferença no desempenho do teste em função da idade, mas sim da escolaridade. Por ser um dos métodos mais investigados no nosso meio e por dispor de pontos de corte definidos em função da escolaridade na população brasileira, o VFT (categoria animais) é recomendado pelo departamento científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da ABN para avaliação da função executiva verbal (NITRINI et al., 2005).

### 3.6.11 Teste dos Dígitos em Ordem Direta e Inversa

O WAIS-III subdivide o teste dos dígitos em ordem direta e inversa, cada qual responsável pela avaliação de funções distintas. O teste dos dígitos em ordem direta é uma medida de atenção, enquanto que o teste dos dígitos em ordem inversa, além de requerer a atenção, exige a participação da memória de trabalho (WECHSLER, 2004).

A memória de trabalho é um sistema temporário de processamento e fixação de informações, que permite a sua monitorização e manejo. Este componente das funções executivas é responsável por manter ativado um volume de informações durante um determinado período de tempo, fornecendo base para outros processos cognitivos. Segundo Baddeley, Anderson e Eysenck (2011), a memória de trabalho se compõe de um executivo central (sistema de controle de atenção), que

supervisiona e coordena a informação que sai de dois sistemas subordinados: o fonológico (responsável pelo armazenamento de material verbal) e o visuoespacial (responsável pelo armazenamento de material visual). O executivo central é um sistema de capacidade limitada, responsável pela estratégia de seleção e planificação, além de promover a ligação dos sistemas subordinados com a memória de longo prazo (FUENTES et al., 2008).

- Teste dos dígitos em ordem direta: antes de aplicar o teste, deve-se falar *“Agora eu vou dizer alguns números. Escute cuidadosamente e, quando eu acabar, você deve repeti-los na mesma ordem.”*. O examinador lê então, em voz alta, uma série de sequências de números. Os dígitos devem ser pronunciados na média de um por segundo, baixando a inflexão da voz levemente no último dígito da sequência. Aplicar ambas as tentativas de cada item, mesmo se o examinando acertar a primeira tentativa;
- Teste dos dígitos em ordem inversa: antes de aplicar o teste, deve-se falar *“Agora eu vou dizer mais alguns números, mas desta vez, quando eu parar, quero que você os repita na ordem inversa. Por exemplo, se eu disser 7-1-9, o que você deverá dizer?”*. Se o examinando responder corretamente (9-1-7), dizer *“Muito bem.”* e prosseguir. Se o examinando responder incorretamente, dizer *“Não. Você deveria dizer 9-1-7. Eu disse 7-1-9 então, para falar de trás para frente, você deveria dizer 9-1-7. Agora tente estes números. Lembre que você deve falar os números na ordem inversa: 3-4-8.”*. Não oferecer nenhuma ajuda neste exemplo ou em qualquer outro item do teste. Independente do examinando acertar, passar para a primeira tentativa. Ler em voz alta uma série de sequências de números. Os dígitos devem ser pronunciados na média de um por segundo, baixando a inflexão da voz levemente no último dígito da sequência. Aplicar ambas as tentativas de cada item, mesmo se o examinando acertar a primeira tentativa.

A pontuação para cada item é determinada como se segue: dois pontos se o examinando acertar duas tentativas em cada item, um ponto se o examinando acertar uma tentativa em cada item e zero se o examinando errar ambas as tentativas em cada item.

A capacidade de repetir números na ordem direta é considerada uma medida de atenção, e o desempenho nesta tarefa tende a permanecer relativamente estável em homens e mulheres com o passar do tempo. Orsini e colaboradores (1987) e Benton, Eslinger e Damasio (1981) demonstraram que apenas 8% dos adultos apresentam queda do seu desempenho com a idade. Entretanto, a ordem inversa é mais afetada pelo envelhecimento (WECHSLER, 2004). Costa e colaboradores (1975) demonstraram que, na ordem inversa, adultos normais costumam lembrar um número a menos do que na ordem direta. Porém, em indivíduos com mais de 70 anos, a discrepância é alta, com uma sequência significativamente mais curta de números na ordem inversa (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

Nitrini e colaboradores (1994) aplicaram o teste dos dígitos em 30 pacientes brasileiros com demência leve a moderada e 30 controles. Escores abaixo de cinco pontos no teste dos dígitos em ordem direta e três pontos no teste dos dígitos em ordem inversa apresentaram sensibilidade de 60% para ambos e especificidade de 80% e 96,7%, respectivamente.

### **3.6.12 Teste do Desenho de Figuras Geométricas**

O teste do desenho de figuras geométricas foi desenvolvido originalmente por Rosen, Mohs e Davis (1984), para avaliação da praxia construtiva (capacidade de copiar um desenho ou de montar um objeto a partir das suas partes componentes). Envolve a cópia de quatro figuras geométricas de complexidade crescente (círculo, retângulos sobrepostos, losango e cubo). Essa mesma versão foi incluída no CERAD em 1989 (BERTOLUCCI et al., 2001).

Bertolucci e colaboradores (2001) avaliaram o desempenho do teste do desenho de figuras geométricas na população brasileira, aplicando-o em 43 pacientes com Doença de Alzheimer leve a moderada e 85 controles. Foram encontradas sensibilidade e especificidade baixas (81% e 51,8%, respectivamente). Além disso, a pontuação média da amostra brasileira foi inferior à descrita na população norte-americana.

Apesar de controvérsias acerca da sua eficácia, o teste do desenho de figuras geométricas do CERAD possui um dos melhores níveis de evidência no nosso meio, se comparado a outros instrumentos que estudam direta ou indiretamente esta função, como o item “construção” da escala de Mattis. Por isso, é recomendado para avaliação das habilidades visuoespaciais pelo departamento científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da ABN (APÊNDICE N) (NITRINI et al., 2005).

- Teste do Desenho de Figuras Geométricas: o examinador deverá mostrar a folha de protocolo contendo o círculo e dizer “*Você vê esta figura? Por favor, faça uma figura igual a esta em qualquer parte do papel.*”. Permite-se duas tentativas para cada figura. Quando o examinando indicar ter encerrado a tarefa, o examinador deverá mostrar a folha de protocolo contendo os retângulos sobrepostos, o losango e o cubo, sempre seguindo as mesmas instruções em cada uma delas.

A avaliação é feita para cada desenho em separado:

- O círculo deverá ser uma figura curva e fechada;
- Os retângulos sobrepostos devem conter quatro lados e estar sobrepostos de forma semelhante à figura do protocolo. Variações de tamanho não são pontuadas;
- O losango deve ser composto por quatro linhas oblíquas e deve-se obter quatro medidas:  $ac$ ,  $a'c$ ,  $bc$ ,  $b'c$ . A razão  $ac/a'c$  (ou  $a'c/ac$ ) deve variar de 0,75 a 1. A razão  $bc/b'c$  (ou  $b'c/bc$ ) deve variar de 0,6 a 1. A razão  $bb'/aa'$  deve variar de 0,75 a 3. Considera-se a figura como incorreta se qualquer uma dessas razões estiver fora dos limites estabelecidos;
- O cubo deve ser tridimensional, com a face anterior na direção correta e todas as linhas internas unindo cada aresta. Se uma das faces estiver desviada mais de vinte graus em relação à outra, a figura deverá ser considerada incorreta.

Como assinalado por Camargo e Cid (2000), rotações e má representação dos ângulos sugerem distúrbios visuoespaciais. A pontuação varia de zero a cinco, sendo que, quanto maior o escore, pior o desempenho:

- Escore 0: as quatro figuras estão reproduzidas corretamente;
- Escore 1: uma figura incorreta;
- Escore 2: duas figuras incorretas;
- Escore 3: três figuras incorretas;
- Escore 4: quatro figuras incorretas, porém próximas ao modelo (como, por exemplo, quando têm partes semelhantes ou contornos gerais parecidos);
- Escore 5: rabiscos, partes das figuras ou palavras ao invés de figuras.

Fatores demográficos como idade e educação devem ser levados em consideração durante a interpretação dos resultados. Um idoso reconhece normalmente os objetos. No entanto, a partir dos 65 anos, começa a ocorrer uma queda no julgamento das relações espaciais das diferentes partes das figuras. A partir dos 70 anos a desorganização visuoespacial aumenta e se observa um padrão de desenhos mais simplificados e menos articulados, em que as cópias são menos precisas do que as dos adultos jovens. Entretanto, é importante salientar que os idosos continuam tendo um bom planejamento executivo nessas tarefas (FUENTES et al., 2008).

### 3.6.13 Teste da Procura dos Símbolos

O teste da procura dos símbolos é um componente do WAIS-III utilizado para investigação da velocidade de processamento de informações (capacidade de acessar informações armazenadas rapidamente). É um dos itens mais populares da bateria, devido a sua fácil aplicabilidade e por não ser afetado por distúrbios do desempenho intelectual, memória ou aprendizado (WECHSLER, 2004).

Para cada item do teste, o paciente deve analisar dois grupos de símbolos, um grupo modelo (composto por dois símbolos) e um grupo de procura (composto por cinco símbolos), indicando se um dos símbolos do grupo modelo também faz

parte do grupo de procura (APÊNDICE O). O examinando responde o maior número de itens possíveis, dentro de um limite de 120 segundos.

- Instruções e treino: antes de introduzir o teste, o examinador deverá dizer *“Nesta tarefa, eu quero que você olhe para essas duas figuras. Então, veja se você pode encontrar uma delas neste grupo de figuras ao lado.”*. Usar os exemplos para explicar e demonstrar a tarefa ao examinando. Se ele não entender as instruções ou parecer confuso, repetir a explicação e demonstração utilizando os exemplos. Em seguida, permitir que o examinando faça a tarefa nos itens de treino. Se o examinando responder incorretamente a estes itens, fornecer a ajuda necessária, para que ele possa entendê-la. Não prosseguir com o teste até que o examinando tenha entendido claramente a tarefa. Os exemplos e os itens para treino não são cronometrados. No exemplo 1, o examinador deverá apontá-lo e dizer *“Examine cuidadosamente aqui. Observe que tem duas figuras no lado esquerdo (apontar para o grupo modelo) e um grupo de figuras no lado direito (apontar para o grupo de procura). Você irá marcar a palavra ‘sim’ quando uma das figuras do lado esquerdo for igual a uma das figuras do lado direito. Por exemplo, esta figura aqui (apontar para o primeiro símbolo do grupo modelo) é a mesma que esta figura aqui (apontar para o símbolo idêntico no grupo de procura), então eu irei marcar a palavra ‘sim’ desta forma (fazer um traço sobre a palavra ‘sim’).”*. No exemplo 2, o examinador deverá dizer *“Neste segundo item, esta figura aqui (apontar para o segundo símbolo do grupo modelo) é igual a esta figura aqui (apontar para o símbolo idêntico no grupo de procura), então eu irei marcar a palavra ‘sim’ desta forma (fazer um traço sobre a palavra ‘sim’).”*. No exemplo 3, o examinador deverá dizer *“Marque a palavra ‘não’ quando nenhuma das figuras do lado esquerdo (apontar para o grupo modelo) for igual às figuras do grupo do lado direito (apontar para o grupo de procura). Neste caso, nenhuma das figuras aqui (apontar para o grupo modelo) está neste grupo aqui (apontar para o grupo de procura). Então, desta vez eu irei marcar a palavra ‘não’ (fazer um traço sobre a palavra ‘não’).”*. Deve, então, apontar para os três itens de treino e dizer *“Agora você deverá fazer estes aqui. Comece.”*. As respostas para os

itens um a três deverão ser ‘sim’, ‘sim’ e ‘não’. Se o examinando responder corretamente aos itens de treino, o examinador deverá oferecer encorajamento dizendo “*Bom.*” e, em seguida, “*Agora você já sabe como fazer.*”. Se o examinando responder incorretamente algum item do treino, fornecer a ajuda necessária, semelhante à oferecida na demonstração e explicação dos exemplos. Por exemplo, se o examinando marcar ‘não’ quando o símbolo do grupo modelo aparecer no grupo de procura, dizer “*Não está certo. Olhe aqui (apontar o símbolo modelo no grupo modelo). Aqui está a figura. Agora examine cuidadosamente aqui (apontar o símbolo idêntico no grupo de procura). Esta aqui é a mesma figura. As figuras são iguais, então, você deverá marcar ‘sim’.*”. Se o examinando marcar incorretamente a palavra ‘sim’ quando o símbolo do grupo modelo não aparecer no grupo de procura, dizer “*Não está certo. Olhe aqui (apontar para os símbolos do grupo modelo). Aqui temos duas figuras, mas quando examinamos aqui (apontar para o grupo de procura) nenhuma das figuras é igual àquelas. Então, você deverá marcar a palavra ‘não’.*”. Não prosseguir até o examinando entender claramente a tarefa. Quando ele completar corretamente os itens de treino, prosseguir com a avaliação;

- Teste da procura dos símbolos: o examinador deverá abrir o teste para que o examinando possa ver as duas páginas. Em seguida, deve dizer “*Quando eu começar, faça esses testes da mesma maneira. Comece aqui (apontar para o primeiro item do teste, primeira linha superior da página esquerda) e faça tantos quanto for possível. Quando terminar a primeira página, continue na próxima página e seguinte (virar a folha para mostrar ao examinando a terceira e quarta páginas. Dobrar o protocolo de modo a apresentar apenas a primeira página de itens). Muitas pessoas não chegam no fim. Trabalhe o mais rápido que você puder sem cometer erros. Certifique-se que está seguindo a ordem, sem pular nenhum. Há um tempo limite, faça até onde der, até que eu mande parar. Alguma pergunta?*”. Explicar novamente, se necessário, e depois dizer “*Está pronto? Então, comece.*”. O examinador começa, então, a cronometrar. Se necessário, lembrar ao examinando que ele deve responder em ordem e continuar até que seja avisado para parar. Não ajudar mais. Ao final de 120 segundos, dizer “*Pare.*”.

Registra-se o número de respostas corretas e incorretas. Subtrai-se o número de respostas incorretas do número de respostas corretas. A pontuação máxima é de 60 pontos. Os itens que o examinando não tiver feito não são incluídos no cálculo final (WECHSLER, 2004).

É relatada boa sensibilidade do teste da procura dos símbolos para detecção de distúrbios da velocidade de processamento de informações em idosos, além de alta confiabilidade intra e inter-examinador. Seu desempenho é afetado pelo uso crônico de álcool e por faixas etárias mais elevadas (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

#### 3.6.14 Teste de Semelhanças

O teste de semelhanças do WAIS-III é utilizado para avaliação da categorização, um componente das funções executivas. Representa um processo através do qual agrupamos elementos que compartilham propriedades comuns. Esta habilidade está relacionada à formação de conceitos, raciocínio dedutivo, indutivo e abstração (FUENTES et al., 2008).

O teste é constituído por 19 itens, cada qual com duas palavras que representam objetos ou conceitos comuns. Pede-se ao paciente para identificar em que os dois objetos ou conceitos se parecem ou qual a característica comum a eles. O grau de dificuldade varia do mais simples (no início do teste) até o mais avançado (no final do teste). A avaliação é interrompida após quatro erros consecutivos (APÊNDICE P).

- Teste de semelhanças: o examinador deve iniciar dizendo *“Vamos continuar. Nesta parte, eu irei ler duas palavras para você e quero que me diga o que elas têm em comum.”*. Para cada item perguntar, pausadamente, a questão *“Em que se parecem \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_?”*, inserindo as palavras apropriadas. Se a resposta do examinando for ambígua ou seguida por um (I) na lista de respostas, dizer *“Explique o que você quer dizer.”*. Se o examinando der múltiplas respostas aceitáveis, pontuar a melhor resposta. Se

a resposta incluir respostas erradas ou diferentes junto à resposta correta, perguntar “Qual é a resposta correta?”. Pontuar de acordo com a decisão do examinando. Melhorias espontâneas nas respostas são facilmente reconhecíveis e o inquérito, então, é desnecessário. Observações acrescentadas, que não fazem parte da resposta, não influenciam a pontuação.

Para efetuar a correção, o avaliador deve comparar a resposta do examinando com os exemplos de respostas listadas em cada item e com os princípios gerais do teste. Os exemplos de respostas não esgotam as possibilidades de acerto, apenas representam uma padronização. O escore máximo é de 38 pontos e segue os seguintes critérios:

- 2 pontos: qualquer classificação geral ou universal, que é essencialmente pertinente a ambos os elementos do par de palavras. A resposta deve descrever uma propriedade universal dos dois objetos ou ainda uma categoria comum a ambos (por exemplo, “*Uma laranja e uma banana são frutas.*” ou “*Poema e estátua são obras de arte.*”);
- 1 ponto: qualquer propriedade específica ou função que seja comum aos dois objetos e que constitua uma semelhança relevante (por exemplo, “*Laranja e banana têm casca.*”). Também é atribuído um ponto para classificações gerais, menos pertinentes, porém corretas (por exemplo, “*Laranja e banana são alimentos.*”);
- 0 pontos: propriedade específica de cada elemento do par, não pertinente a ambos os elementos (por exemplo, “*Laranja é redonda e banana é comprida.*”), generalizações incorretas (por exemplo, “*Laranja e banana são vegetais.*”) ou que não são pertinentes (por exemplo, “*Laranja e banana têm suco.*”).

Diferenças entre os elementos do par ou respostas claramente erradas não recebem pontos. O grau de abstração da resposta é um importante determinante da pontuação. Desse modo, respostas que apresentam uma categorização geral pertinente recebem dois pontos, enquanto que respostas concretas, que nomeiam

uma ou mais propriedades ou funções comuns dos elementos do par, recebem um ponto. Assim, a afirmação de que “piano” e “tambor” são instrumentos musicais (categoria geral) obtém um escore maior do que “*Ambos produzem música.*” (uma propriedade específica partilhada por ambos). Da mesma forma, a resposta de que “laranja” e “banana” são frutas obtém pontuação maior do que “*Ambas são alimentos.*”. Embora a categoria ‘fruta’ seja menos geral que ‘alimento’, ela é mais pertinente.

Mesmo uma tentativa relativamente concreta de resolver o problema (“*Piano e tambor são usados em orquestras.*”) exige que o avaliado abstraia algo que seja semelhante entre os elementos do par. Alguns indivíduos são incapazes de fazer tais conexões e podem dar uma resposta que se aplica a cada elemento em separado do que ao par como um todo (por exemplo: “*Você toca o piano e bate o tambor.*”). Embora esta seja uma afirmativa correta, receberá zero, pois não indica uma semelhança entre os dois elementos (WECHSLER, 2004).

Axelrod e Henry (1992) demonstraram que faixas etárias acima dos 70 anos tendem a apresentar um declínio no desempenho. A escolaridade também tem forte influência na *performance*, contribuindo para uma variação de 24% nos resultados dos indivíduos com idade entre 20 e 34 anos e de 25% nas pessoas com idade maior ou igual a 35 anos (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados no programa SPSS (2006) - versão 14. As variáveis categóricas foram apresentadas em percentuais, acompanhadas dos respectivos intervalos, com 95% de confiança. As variáveis contínuas foram representadas através de médias e medianas, acompanhadas dos seus valores mínimos e máximos.

A comparação do desempenho entre pacientes com cirrose e controles foi realizada por meio dos testes não-paramétricos a seguir:

- Teste de Mann-Whitney U: resultados com mais de duas variáveis categóricas;

- Teste exato de Fisher: resultados com apenas duas variáveis categóricas.

O teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) foi empregado para identificar diferenças de proporções, como a prevalência de cada gênero e queixas cognitivas entre os dois grupos. Os coeficientes de correlação de postos de Spearman foram utilizados para avaliação da relação entre idade, escolaridade e desempenho nos testes cognitivos.

Níveis descritivos com p-valor menor que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA INICIAL

A amostra inicial foi composta por 184 pacientes com cirrose e 30 indivíduos saudáveis, avaliados no período de março de 2010 a janeiro de 2011. A Figura 1 demonstra a sequência de seleção de casos e controles, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão determinados pelo protocolo.

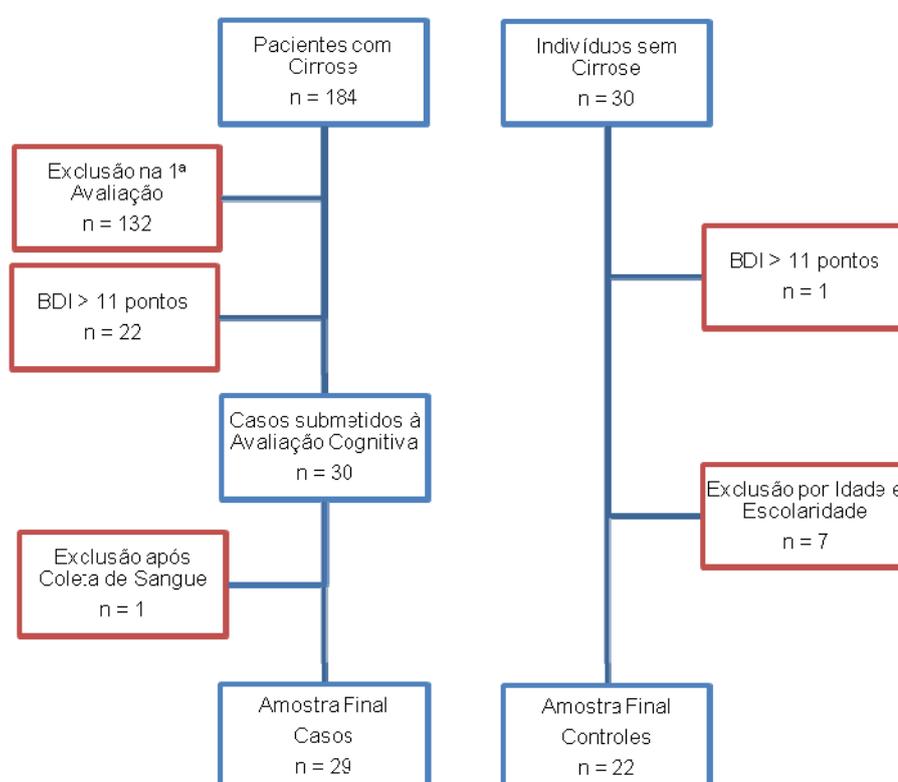


Figura 1: Diagrama de seleção de casos e controles

Entre os casos, 132 cirróticos foram excluídos na primeira avaliação. As principais causas de exclusão foram: uso de interferon em qualquer momento da evolução clínica (37 pacientes), escolaridade menor que dois anos (18 pacientes), doença psiquiátrica diagnosticada previamente (14 pacientes), classificação Child-Pugh C (14 pacientes), uso de álcool nos últimos seis meses (12 pacientes), encefalopatia hepática episódica ou persistente em qualquer momento da evolução clínica (7 pacientes), diabetes mellitus (5 pacientes), doença neoplásica (4

pacientes), uso de benzodiazepínicos (3 pacientes), insuficiência renal crônica (3 pacientes), hipotireoidismo diagnosticado previamente (3 pacientes), deficiência visual (3 pacientes), uso de maconha nos últimos seis meses (2 pacientes), infecção nas duas últimas semanas (2 pacientes), doença pulmonar obstrutiva crônica (2 pacientes), insuficiência cardíaca congestiva (1 paciente), soropositividade conhecida para o HIV (1 paciente) e hemorragia digestiva alta nas duas últimas semanas (1 paciente).

Dos 52 doentes restantes, 22 foram excluídos por apresentarem mais de 11 pontos no Inventário de Depressão de Beck (BDI). Trinta doentes demonstraram escores menores ou iguais a 11 pontos no BDI, tendo sido considerados aptos para a avaliação cognitiva. O tempo médio de aplicação da bateria foi de, aproximadamente, duas horas. Numa consulta posterior, os cirróticos avaliados realizaram coleta de sangue para determinação do TSH, T4 livre, cortisol, ácido fólico, vitamina B12, VDRL e anti-HIV. Um paciente apresentou dosagem sérica de vitamina B12 igual a 178 pg/ml, o que levou à exclusão dos seus resultados (critério de seleção: mais de 250 pg/ml). A amostra final foi composta por 29 casos.

A Figura 2 expõe a frequência dos principais critérios de exclusão na amostra inicial dos pacientes com cirrose.

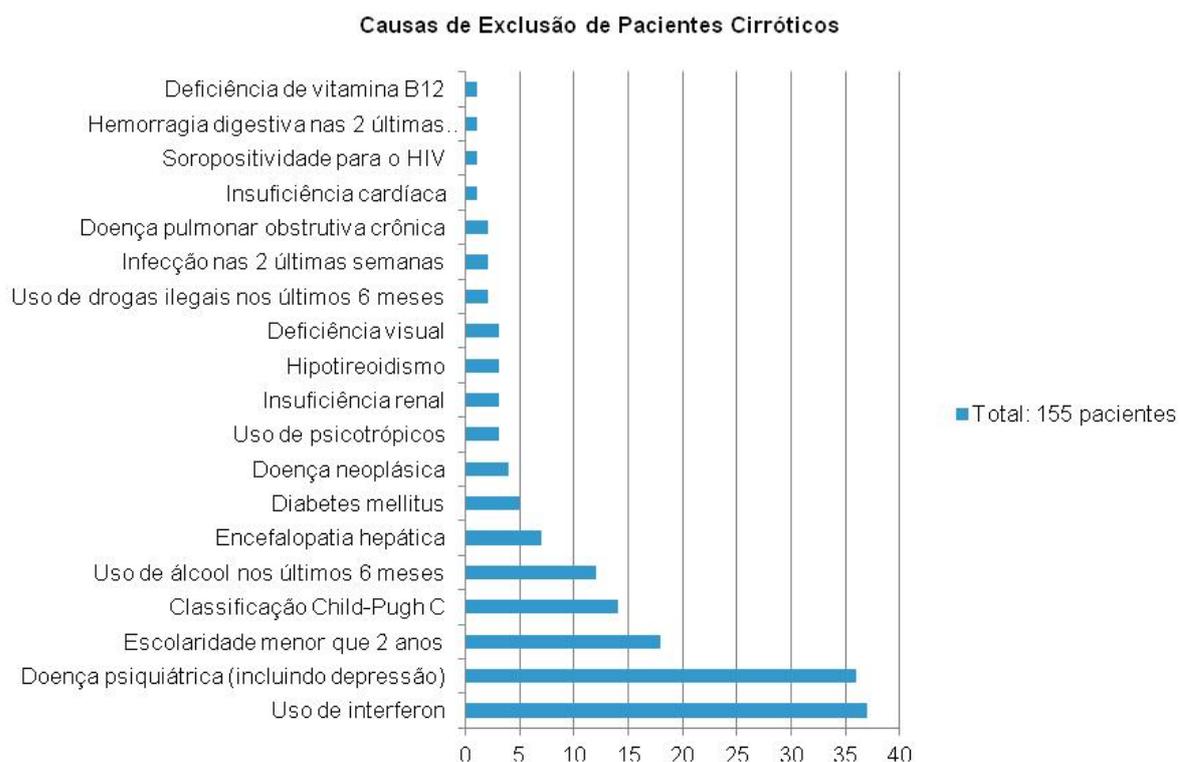


Figura 2: Causas de exclusão de pacientes cirróticos

No grupo controle, uma pessoa foi excluída por apresentar mais de 11 pontos no BDI e sete foram excluídos por apresentarem idade mais baixa (três anos a menos) ou escolaridade mais elevada (um ano a mais) do que a média dos cirróticos. Desta forma, obteve-se, no final, 22 participantes sem cirrose.

#### 4.2 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA FINAL

Entre os pacientes, as principais causas etiológicas de cirrose identificadas foram hepatite crônica pelo vírus C (72,4%), hepatite C associada ao álcool (6,9%) e criptogênica (6,9%). Todas as demais (alcoólica, hepatite B, hepatite B associada ao álcool e hepatite auto-imune) tiveram prevalência de 3,4%.

A Tabela 5 descreve as características dos cirróticos com relação à etiologia e classificação Child-Pugh.

Tabela 5: Etiologia e a Classificação de Child-Pugh em Pacientes com Cirrose (n=29)

Etiologia e Classificação Child-Pugh	Frequência	
	Absoluta (n)	Relativa (%)
<b>Etiologia</b>		
Alcoólica	1	3,4%
Criptogênica	2	6,9%
Hepatite Auto-Imune	1	3,4%
Hepatite B	1	3,4%
Hepatite B e Alcoólica	1	3,4%
Hepatite C	21	72,4%
Hepatite C e Alcoólica	2	6,9%
<b>Child-Pugh</b>		
5	20	69,0%
6	3	10,3%
7	5	17,2%
8	1	3,4%

Quanto à gravidade da cirrose, a maioria da amostra (69%) foi constituída por doentes com classificação Child-Pugh A5, sua forma mais leve. Vinte e três pacientes (79,3% dos casos) exibiram classificação Child-Pugh A e somente seis

pacientes (20,7% dos casos) tiveram classificação Child-Pugh B. A Figura 3 sintetiza a sua distribuição.

**Classificação de Child-Pugh em Pacientes com Cirrose**

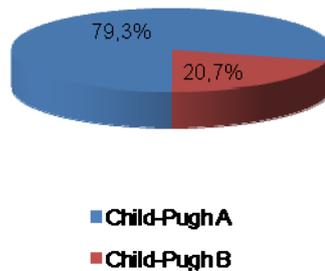


Figura 3: Classificação de Child-Pugh em pacientes com cirrose

Com relação aos gêneros, o sexo masculino teve prevalência de 51,7% nos pacientes com cirrose e 54,5% nos controles. O sexo feminino teve prevalência de 48,3% nos primeiros e 45,5% nos segundos. A Figura 4 apresenta as proporções em cada grupo.

**Distribuição dos Sexos em Pacientes com Cirrose e Grupo Controle**

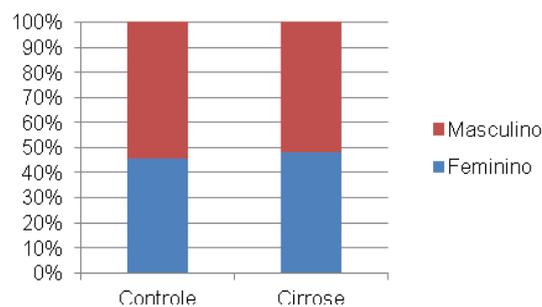


Figura 4: Distribuição dos sexos em pacientes com cirrose e grupo controle

Aplicou-se o teste qui-quadrado para comparação das proporções dos sexos nos casos e controles. Não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre as amostras segundo o gênero ( $p > 0,05$ ), como visto na Tabela 6.

Tabela 6: Distribuição dos Gêneros em Pacientes com Cirrose e Grupo Controle

Sexo	Grupo				p-valor (teste $\chi^2$ )
	Controle		Cirrose		
	n	%	n	%	
<b>Masculino</b>	12	54,5	15	51,7	0,842
<b>Feminino</b>	10	45,5	14	48,3	
<b>Total</b>	22	100,0	29	100,0	

A média de idade dos pacientes com cirrose foi de  $59,8 \pm 8$  anos, enquanto que a dos controles foi de  $58,1 \pm 9,1$  anos. A média de escolaridade dos primeiros foi de  $8,5 \pm 3,9$  anos de estudo, enquanto que a dos segundos foi de  $9,1 \pm 3$  anos de estudo. O teste de Mann-Whitney não apontou diferença estatisticamente significativa entre os grupos segundo essas duas variáveis ( $p > 0,05$ ), como mostrado na Tabela 7.

Tabela 7: Idade e Escolaridade em Pacientes com Cirrose e Grupo Controle

Idade e Escolaridade	Grupo		p-valor (teste Mann-Whitney)
	Controle (n=22)	Cirrose (n=29)	
<b>Idade (anos)</b>			
Média	58,1	59,8	0,299
Desvio-padrão	9,1	8,0	
Mínimo	40,0	43,0	
Mediana	55,5	61,0	
Máximo	77,0	77,0	
<b>Anos de estudo</b>			
Média	9,1	8,5	0,407
Desvio-padrão	3,0	3,9	
Mínimo	4,0	3,0	
Mediana	9,5	8,0	
Máximo	15,0	15,0	

Nos pacientes com cirrose, a média da hemoglobina sérica foi igual  $12,9 \pm 2,9$  g/dl e a média do hematócrito foi igual a  $39,3 \pm 7,9$  %. Os valores mínimos da hemoglobina e hematócrito foram 10,6 g/dl e 31,9%, o que permitiu excluir a coexistência de anemia grave no grupo estudado (Tabela 8).

Tabela 8: Hemoglobina e Hematócrito em Pacientes com Cirrose (n=29)

Pacientes com Cirrose	Hb	Hct
	(g/dl)	(%)
Média	12,9	39,3
Desvio-padrão	2,9	7,9
Mínimo	10,6	31,9
Mediana	13,0	40,1
Máximo	15,4	46,0

### 4.3 QUEIXAS COGNITIVAS

A comparação da proporção de queixas cognitivas entre cirróticos e controles foi realizada através do teste qui-quadrado (Tabela 9). Não se percebeu diferença estatisticamente significativa na frequência dos sintomas entre os dois grupos ( $p > 0,05$ ).

Tabela 9: Queixas Cognitivas em Pacientes com Cirrose (n=29) e Grupo Controle (n=22)

Queixas Cognitivas	Grupo				p-valor (teste $\chi^2$ )
	Controle (n=22)		Cirrose (n=29)		
	N	%	n	%	
<b>Dificuldade de lembrar as coisas</b>	13	59,1	15	51,7	0,601
<b>Dispersão ou distraibilidade</b>	8	36,4	7	24,1	0,343
<b>Diminuição da velocidade de raciocínio</b>	6	27,3	8	27,6	0,980
<b>Dificuldade de realizar duas tarefas ao mesmo tempo</b>	1	4,5	3	10,3	0,445

Os principais sintomas informados pelos cirróticos foram “dificuldade de lembrar as coisas” (59,1% dos casos), “dispersão ou distraibilidade” (36,4% dos casos), “diminuição da velocidade de raciocínio” (27,4% dos casos) e “dificuldade de realizar duas tarefas ao mesmo tempo” (4,5% dos casos). Não houve registro para “dificuldade de dirigir” em nenhum caso, mas apenas cinco pacientes possuíam

carteira nacional de habilitação. No item “outras queixas neurológicas espontâneas”, um doente relatou incoordenação e outro cefaléia.

A prevalência das queixas cognitivas apresentadas pelos cirróticos e controles está representada na Figura 5.

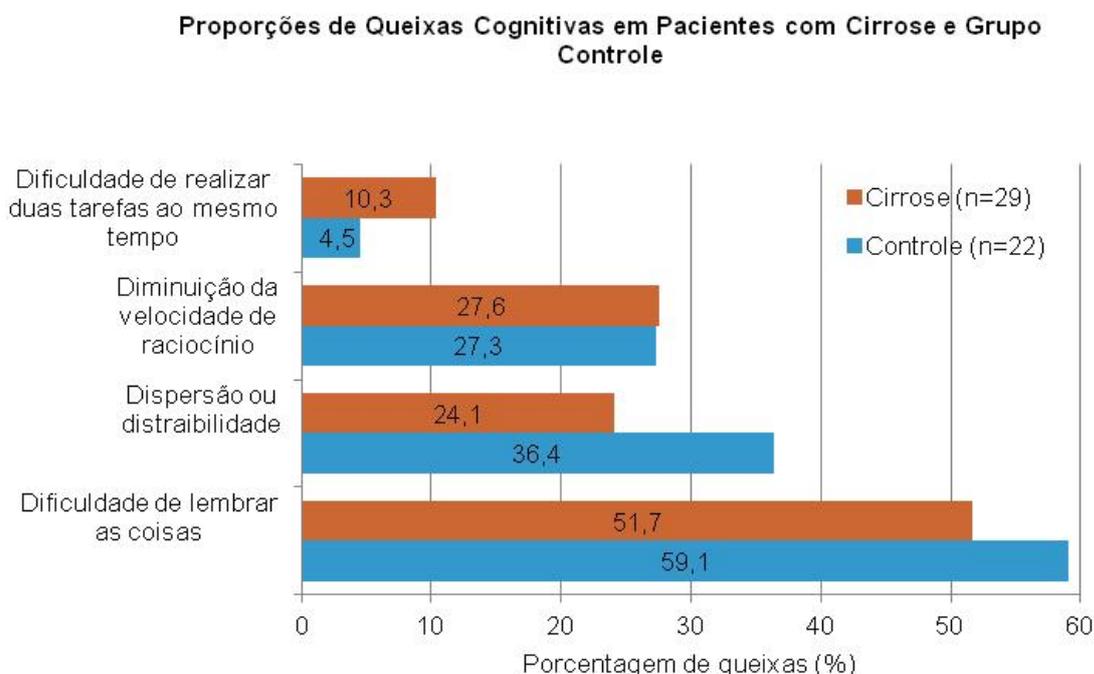


Figura 5: Proporções de queixas cognitivas em pacientes com cirrose e grupo controle

#### 4.4 INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

Foi encontrada uma alta prevalência de pacientes com cirrose que não atendiam aos critérios de exclusão na primeira avaliação, mas apresentavam mais de 11 pontos na triagem com o BDI (22 casos). Desses, dez casos (43,5%) preenchiam critérios para depressão leve, 12 casos (52,2%) preenchiam critérios para depressão moderada e um caso (4,3%) preenchia critérios para depressão grave.

Apesar dos indivíduos com mais de 11 pontos terem sido excluídos da amostra final do trabalho, avaliou-se a relação da pontuação que apresentaram no BDI com sua classificação Child-Pugh. Para isso, utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman. A análise desses 22 casos está ilustrada na Figura 6.

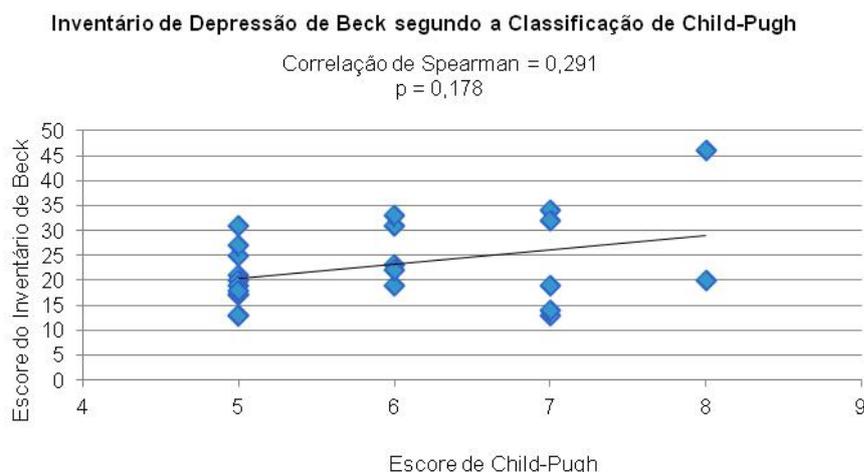


Figura 6: Inventário de Depressão de Beck segundo a classificação Child-Pugh

Como comprova o gráfico, apesar dos escores de Child-Pugh mais elevados apresentarem maior tendência à depressão moderada e grave, não se observa correlação estatística entre a gravidade da cirrose e da depressão ( $p > 0,05$ ).

#### 4.5 MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

Na avaliação do desempenho cognitivo global, o grupo controle evidenciou média de  $28,1 \pm 1,8$  pontos no MMSE (mediana de 28 pontos), enquanto que os pacientes com cirrose manifestaram média de  $26,3 \pm 2$  pontos (mediana de 26 pontos). Seus resultados estão representados na Tabela 10.

Tabela 10: Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) em Pacientes com Cirrose e Grupo Controle

Estatísticas do MMSE	Grupo		p-valor (teste Mann-Whitney)
	Controle (n=22)	Cirrose (n=29)	
<b>Média</b>	28,1	26,3	
<b>Desvio-padrão</b>	1,8	2,0	
<b>Mínimo</b>	25,0	22,0	0,004
<b>Mediana</b>	28,0	26,0	
<b>Máximo</b>	30,0	29,0	

Esta diferença entre casos e controles na pontuação total do MMSE mostrou ser estatisticamente significativa pelo teste de Mann-Whitney ( $p = 0,004$ ) e está ilustrada na Figura 7.

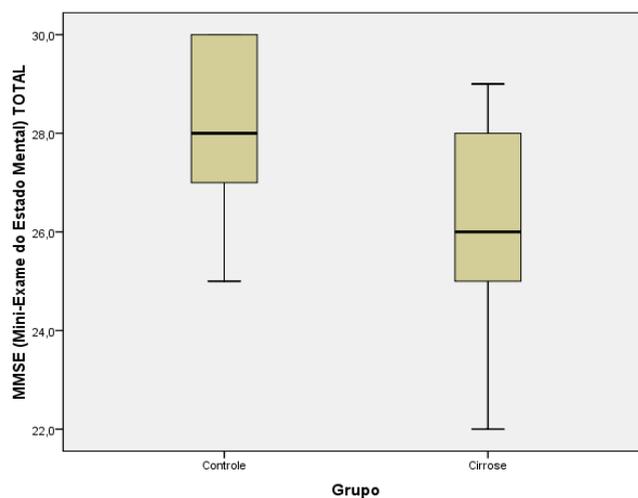


Figura 7: Mini-Exame do Estado Mental em pacientes com cirrose e grupo controle

Analisando a *performance* individual em cada item do MMSE (Tabela 11), não se observa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ). No entanto, os pacientes cirróticos exibiram um desempenho globalmente pior do que os controles nas sete categorias do teste, com particular destaque para o item atenção e cálculo.

Tabela 11: Itens do MMSE em Pacientes com Cirrose e Grupo Controle

Itens do MMSE	Grupo				p-valor
	Controle (n=22)		Cirrose (n=29)		
	n	%	n	%	
<b>Orientação temporal</b>					
4	1	4,5	2	6,9	1,000**
5	21	95,5	27	93,1	
<b>Orientação espacial</b>					
4	1	4,5	3	10,3	0,625**
5	21	95,5	26	89,7	
<b>Memória imediata</b>					
2	0	0,0	2	6,9	0,500**
3	22	100,0	27	93,1	
<b>Atenção e cálculo</b>					
0	0	0,0	3	10,3	0,059*
1	2	9,1	3	10,3	
2	1	4,5	3	10,3	
3	4	18,2	5	17,2	
4	4	18,2	8	27,6	
5	11	50,0	7	24,1	
<b>Memória de evocação</b>					
1	0	0,0	3	10,3	0,134*
2	9	40,9	14	48,3	
3	13	59,1	12	41,4	
<b>Repetição</b>					
0	1	4,5	0	0,0	1,000*
1	20	90,9	29	100,0	
2	1	4,5	0	0,0	
<b>Comando</b>					
1	1	4,5	4	13,8	0,108*
2	0	0,0	2	6,9	
3	21	95,5	23	79,3	
<b>Frase</b>					
0	4	18,2	7	24,1	0,737**
1	18	81,8	22	75,9	
<b>Cópia de figura</b>					
0	3	13,6	8	27,6	0,312**
1	19	86,4	21	72,4	

**Nota:** Todos os casos e controles apresentaram 2 pontos no item "nomeação" e 1 ponto no item "leitura".

\*Teste de Mann-Whitney

\*\*Teste exato de Fisher

#### 4.6 TESTE DO DESENHO SIMPLES

Não se averiguou diferença estatisticamente significativa entre os casos e controles no que tange a identificação visual, memória visual incidental, memória visual imediata e memória visual tardia ( $p > 0,05$ ). No item identificação visual, todos os controles obtiveram dez pontos e apenas um paciente com cirrose exibiu escore igual a nove (todos os demais alcançaram dez). A Tabela 12 expõe as médias, medianas e desvios-padrões de cada grupo.

Tabela 12: Teste do Desenho Simples em Pacientes com Cirrose (n=29) e Grupo Controle (n=22)

Escore do Teste do Desenho Simples	Grupo	Estatísticas					p-valor (teste Mann-Whitney)
		Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
Memória incidental	Controle	5,6	1,2	3,0	5,0	8,0	0,730
	Cirrose	5,4	1,1	3,0	6,0	8,0	
Memória imediata	Controle	8,5	0,7	7,0	8,0	10,0	0,296
	Cirrose	8,2	1,1	7,0	8,0	10,0	
Memória tardia	Controle	8,8	1,0	7,0	9,0	10,0	0,631
	Cirrose	8,7	1,1	5,0	9,0	10,0	

#### 4.7 TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na *performance* de cirróticos e controles ( $p > 0,05$ ). A Tabela 13 resume a prevalência de cada grupo de acordo com os escores determinados pelo método de Shulman.

Tabela 13: Teste do Desenho do Relógio (CDT) em Pacientes com Cirrose e Grupo Controle

Escore do CDT	Grupo			
	Controle (n=22)		Cirrose (n=29)	
	n	%	n	%
1	0	0,0	3	10,3
2	1	4,5	1	3,4
3	1	4,5	3	10,3
4	3	13,6	5	17,2
5	17	77,3	17	58,6
<b>Média (desvio-padrão)</b>	4,6 (0,8)		4,1 (1,3)	
<b>p-valor (teste de Mann-Whitney)</b>	0,128			

#### 4.8 TESTE AUDITIVO-VERBAL DE REY

Houve diferença estatisticamente significativa no aprendizado, interferência retroativa e reconhecimento entre os casos e controles ( $p < 0,05$ ). Os resultados estão descritos na Tabela 14.

Tabela 14: Teste Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) em Pacientes com Cirrose (n=29) e Grupo Controle (n=22)

Escore do RAVLT	Grupo	Estatísticas					p-valor (teste Mann-Whitney)
		Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
Soma de A1 a A5	Controle	41,0	9,1	27,0	40,5	61,0	0,041
	Cirrose	35,4	9,0	15,0	34,0	56,0	
Interferência retroativa (A6/A5)	Controle	0,84	0,16	0,50	0,88	1,16	0,004
	Cirrose	0,67	0,22	0,12	0,66	1,16	
Interferência proativa (B/A1)	Controle	0,88	0,45	0,20	0,78	2,00	0,109
	Cirrose	1,01	0,36	0,50	1,00	2,00	
Esquecimento (A7/A6)	Controle	0,96	0,13	0,71	1,00	1,12	0,788
	Cirrose	1,01	0,47	0,42	0,90	3,00	
Reconhecimento	Controle	11,2	4,1	5,0	11,5	20,0	0,024
	Cirrose	8,7	2,5	2,0	9,0	14,0	

No que se refere ao aprendizado (soma de A1 a A5), os controles tiveram média de  $41 \pm 9,1$  pontos (mediana de 40,5 pontos) enquanto que os cirróticos exibiram média de  $35,4 \pm 9$  pontos (mediana de 34 pontos), diferença estatisticamente relevante ( $p = 0,041$ ). Seus resultados estão relatados na Figura 8.

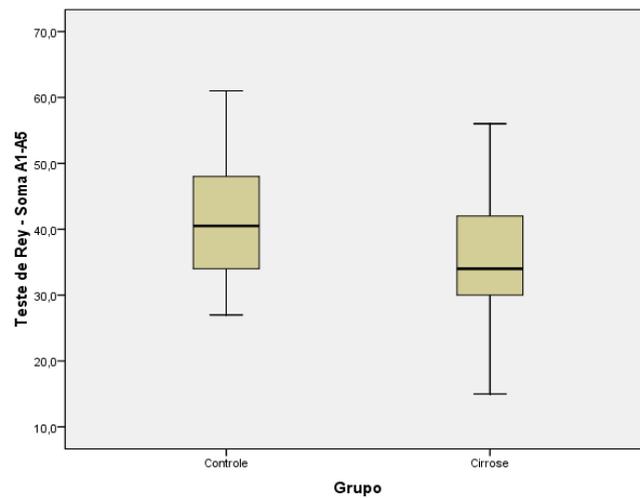


Figura 8: Aprendizado em pacientes com cirrose e grupo controle

A interferência retroativa, medida pela razão A6/A5, demonstrou média de  $0,84 \pm 0,16$  (mediana de 0,88) nos controles e  $0,67 \pm 0,22$  (mediana de 0,66) nos cirróticos, uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,004$ ). Seus resultados estão representados na Figura 9.

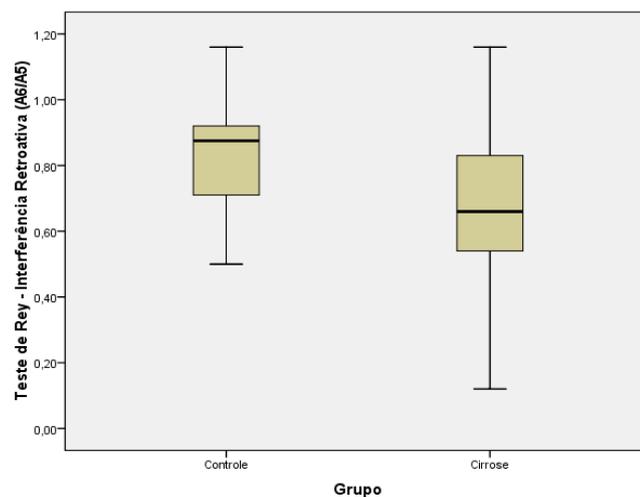


Figura 9: Interferência retroativa em pacientes com cirrose e grupo controle

O reconhecimento se mostrou mais preservado nos controles (média de  $11,2 \pm 4,1$  pontos, mediana de 11,5 pontos) do que nos cirróticos (média de  $8,7 \pm 2,6$  pontos, mediana de 9 pontos), com diferença significativa ( $p = 0,024$ ). Os resultados estão dispostos na Figura 10.

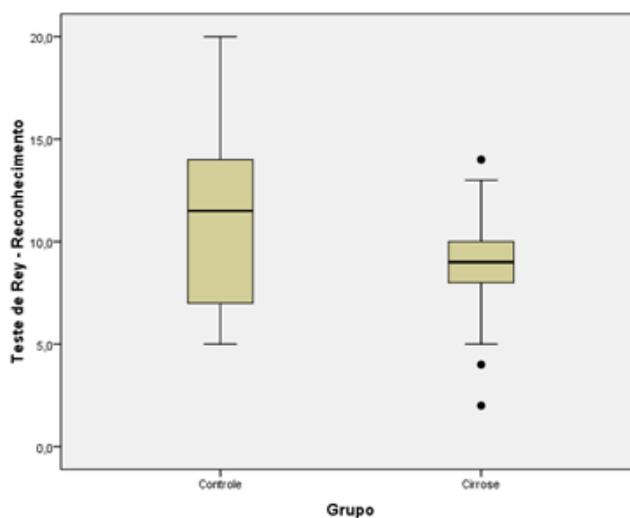


Figura 10: Reconhecimento em pacientes com cirrose e grupo controle

#### 4.9 TESTE DA LETRA RANDÔMICA

Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os casos e controles na avaliação da atenção sustentada ou vigilância ( $p > 0,05$ ). Os escores de cada grupo estão reportados na Tabela 15.

Tabela 15: Teste da Letra Randômica em Pacientes com Cirrose e Grupo Controle

Escore do Teste da Letra Randômica	Grupo			
	Controle (n=22)		Cirrose (n=29)	
	n	%	N	%
0	14	63,6	19	65,5
1	4	18,2	3	10,3
2	4	18,2	2	6,9
3	0	0,0	3	10,3
4	0	0,0	1	3,4
8	0	0,0	1	3,4
<b>Média (desvio-padrão)</b>	0,5 (0,8)		1,0 (1,8)	
<b>p-valor (teste de Mann-Whitney)</b>	0,789			

#### 4.10 TESTE DE STROOP

Não se achou diferença estatisticamente significativa entre os casos e controles na avaliação da atenção seletiva (controle inibitório) ( $p > 0,05$ ). Os resultados estão delineados na Tabela 16.

Tabela 16: Teste de Stroop em Pacientes com Cirrose (n=29) e Grupo Controle (n=22)

Escores do Teste de Stroop	Grupo	Estatísticas					p-valor (teste Mann-Whitney)
		Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
Parte 1	Controle	116,9	19,0	92,0	112,5	173,0	0,327
	Cirrose	127,0	46,1	59,0	120,0	300,0	
Parte 2	Controle	251,5	45,6	170,0	263,0	300,0	0,105
	Cirrose	271,6	35,1	174,0	290,0	300,0	
Parte 2 - Parte 1	Controle	139,1	48,0	45,0	142,5	254,0	0,575
	Cirrose	144,6	39,5	0,0	149,0	213,0	

#### 4.11 TESTE DAS TRILHAS

Tanto a forma A quanto a forma B demonstraram diferença estatisticamente significativa entre pacientes com cirrose e controles ( $p < 0,05$ ). Os resultados estão expostos na Tabela 17.

Tabela 17: Teste das Trilhas em Pacientes com Cirrose (n=29) e Grupo Controle (n=22)

Escores do Teste das Trilhas	Grupo	Estatísticas					p-valor (teste Mann-Whitney)
		Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
Forma A	Controle	47,6	16,5	26,0	41,5	86,0	0,029
	Cirrose	63,2	29,3	27,0	57,0	172,0	
Forma B	Controle	146,8	76,5	52,0	123,5	300,0	0,030
	Cirrose	197,9	88,1	53,0	192,0	300,0	
B/A	Controle	3,10	1,45	1,40	2,76	8,10	0,441
	Cirrose	3,32	1,47	1,35	3,00	6,52	

Na forma A, os controles necessitaram de uma média de  $47,6 \pm 16,5$  segundos para completar a tarefa, enquanto os cirróticos precisaram de  $63,2 \pm 29,3$  segundos. Entretanto, como se pode observar na Figura 11, três controles estavam acima do valor máximo, em contraste com apenas um doente do grupo com cirrose, o que é evidenciado pelas medianas mais baixas em ambas as amostras (41,5 segundos para os controles *versus* 57 segundos para os casos). A diferença é estatisticamente significativa ( $p = 0,029$ ).

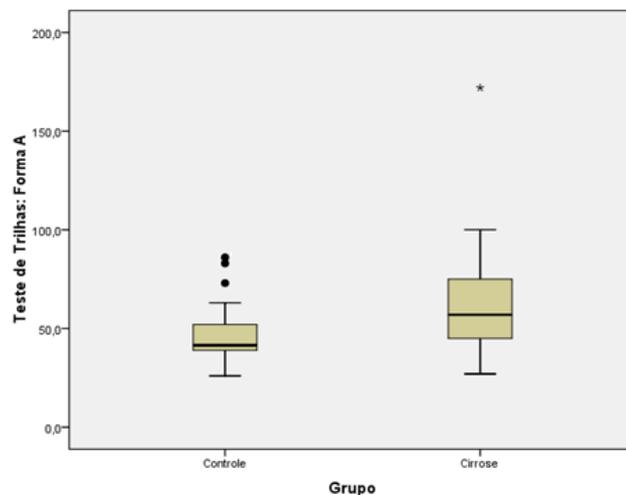


Figura 11: Teste de Trilhas A em pacientes com cirrose e grupo controle

Na forma B, os controles necessitaram de  $146,8 \pm 76,5$  segundos (mediana de 123,5 segundos) para terminar a tarefa enquanto que os pacientes precisaram de  $197,9 \pm 88,1$  segundos (mediana de 192 segundos) para cumpri-la. Essa diferença foi estatisticamente significativa ( $p = 0,03$ ). A Figura 12 ilustra esses achados.

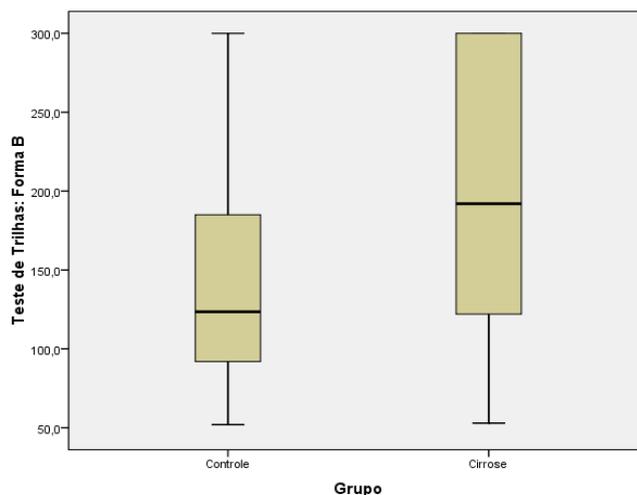


Figura 12: Teste de Trilhas B em pacientes com cirrose e grupo controle

Tanto os casos quanto os controles tiveram médias da razão B/A maior que três. Apesar disso, a mediana do grupo controle se encontra abaixo desse limite (2,76), devido à sua distribuição mais assimétrica. Não se comprova, no entanto, diferença estatisticamente significativa dos índices B/A nas duas amostras ( $p > 0,05$ ).

#### 4.12 TESTE DE NOMEAÇÃO

Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa na *performance* de casos e controles na tarefa de nomeação ( $p > 0,05$ ). Os dados de ambos os grupos estão enunciados na Tabela 18.

Tabela 18: Teste de Nomeação em Pacientes com Cirrose (n=29) e Grupo Controle (n=22)

Escore do Teste de Nomeação	Grupo			
	Controle (n=22)		Cirrose (n=29)	
	n	%	n	%
10	0	0,0	2	6,9
11	1	4,5	0	0,0
12	0	0,0	2	6,9
13	7	31,8	4	13,8
14	5	22,7	7	24,1
15	9	40,9	14	48,3
<b>Média (desvio-padrão)</b>	14,0 (1,1)		13,9 (1,4)	
<b>p-valor (teste de Mann-Whitney)</b>	0,693			

#### 4.13 TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL (CATEGORIA ANIMAIS)

Não se assinala diferença estatisticamente significativa no desempenho de casos e controles no VFT ( $p > 0,05$ ). Ambos citaram uma média de mais de 12 animais em um minuto. Os resultados estão exemplificados na Tabela 19.

Tabela 19: Teste de Fluência Verbal (VFT) em Pacientes com Cirrose e Controles

Estatísticas do VFT	Grupo		p-valor (teste Mann-Whitney)
	Controle (n=22)	Cirrose (n=29)	
<b>Média</b>	18,7	15,8	
<b>Desvio-padrão</b>	5,0	4,6	
<b>Mínimo</b>	12,0	5,0	0,053
<b>Mediana</b>	17,5	16,0	
<b>Máximo</b>	30,0	25,0	

#### 4.14 TESTE DOS DÍGITOS EM ORDEM DIRETA E INVERSA

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre casos e controles no teste dos dígitos em ordem direta e inversa ( $p > 0,05$ ). Os resultados estão relatados na Tabela 20.

Tabela 20: Teste dos Dígitos em Pacientes com Cirrose (n=29) e Grupo Controle (n=22)

Escore do Teste dos Dígitos	Grupo	Estatísticas					p-valor (teste Mann-Whitney)
		Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
Ordem direta	Controle	7,7	1,9	5,0	7,5	11,0	0,445
	Cirrose	8,1	1,8	6,0	8,0	14,0	
Ordem inversa	Controle	4,1	1,9	2,0	4,0	11,0	0,698
	Cirrose	4,1	1,8	2,0	4,0	9,0	

#### 4.15 TESTE DO DESENHO DE FIGURAS GEOMÉTRICAS

Na análise das habilidades visuoespaciais, não se descobriu diferença estatisticamente significativa entre os casos e os controles ( $p > 0,05$ ). Ambos os grupos apresentaram a maioria dos erros na cópia dos losangos e cubos. Os resultados são apresentados na Tabela 21.

Tabela 21: Teste do Desenho de Figuras Geométricas em Pacientes com Cirrose e Controles

Escore do Teste do Desenho de Figuras Geométricas	Grupo			
	Controle (n=22)		Cirrose (n=29)	
	n	%	n	%
0	7	31,8	9	31,0
1	10	45,5	6	20,7
2	3	13,6	12	41,4
3	2	9,1	2	6,9
<b>Média (desvio-padrão)</b>	1,0 (0,9)		1,2 (1,0)	
<b>p-valor (teste de Mann-Whitney)</b>	0,334			

#### 4.16 TESTE DA PROCURA DOS SÍMBOLOS

Não houve diferença estatisticamente significativa no desempenho de casos e controles no teste da procura de símbolos ( $p > 0,05$ ). Os resultados estão expostos na Tabela 22.

Tabela 22: Teste da Procura dos Símbolos em Pacientes com Cirrose (n=29) e Grupo Controle (n=22)

Escore do Teste da Procura dos Símbolos	Grupo	Estatísticas					p-valor (teste Mann-Whitney)
		Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
Itens corretos	Controle	24,4	8,0	13,0	25,5	42,0	0,077
	Cirrose	20,1	8,8	5,0	19,0	39,0	
Itens incorretos	Controle	2,3	1,9	0,0	2,0	8,0	0,296
	Cirrose	2,8	1,9	0,0	3,0	8,0	
Total	Controle	22,1	8,6	7,0	23,0	41,0	0,072
	Cirrose	17,4	9,2	4,0	16,0	38,0	

#### 4.17 TESTE DE SEMELHANÇAS

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes com cirrose e controles no teste de conceituação e abstração ( $p > 0,05$ ). A Tabela 23 discorre sobre os achados.

Tabela 23: Teste de Semelhanças em Pacientes com Cirrose e Grupo Controle

Estatísticas do Teste de Semelhanças	Grupo		p-valor (teste Mann-Whitney)
	Controle (n=22)	Cirrose (n=29)	
Média	18,5	15,1	
Desvio-padrão	6,6	7,3	
Mínimo	0,0	2,0	0,090
Mediana	18,0	16,0	
Máximo	30,0	31,0	

#### 4.18 CORRELAÇÃO DE VARIÁVEIS

Para verificar a influência da etiologia da cirrose no desempenho da amostra, os doentes foram divididos em dois grupos. O primeiro, grupo 1, foi constituído por patologias com influência incerta na cognição e incluiu a hepatite C (21 casos), cirrose criptogênica (2 casos) e hepatite B (1 caso). O segundo, grupo 2, foi composto por doenças reconhecidamente associadas à piora cognitiva e incluiu quatro casos de etilismo (associados ou não às hepatites B ou C), além de um paciente com hepatite auto-imune. A Tabela 24 compara a *performance* dos dois grupos.

A média de idade foi de  $60,6 \pm 7,8$  anos no grupo 1 e  $55,8 \pm 8,3$  anos no grupo 2. A média de escolaridade foi de  $8,3 \pm 3,8$  anos de estudo no primeiro e  $9,2 \pm 4,6$  anos de estudo no segundo. No grupo 1, 45,9% dos pacientes era do sexo masculino e 54,1% do sexo feminino. No grupo 2, 80% dos doentes era do sexo masculino e 20% do sexo feminino. Finalmente, 79,2% dos casos do grupo 1 possuía classificação Child-Pugh A e 20,8% tinha classificação Child-Pugh B enquanto que, no grupo 2, 80% possuía classificação Child-Pugh A e 20% tinha classificação Child-Pugh B.

O teste de Mann-Whitney não verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos em toda a bateria empregada ( $p > 0,05$ ). Analisando-se cada teste isoladamente, pode-se constatar que os doentes com cirrose alcoólica (associada ou não à hepatite B ou C) e hepatite auto-imune demonstraram médias indicativas de melhor desempenho em quase todos os instrumentos utilizados, à exceção dos itens “memória imediata” no teste do desenho simples ( $8,2 \pm 1,1$  pontos no grupo 1 *versus*  $8,0 \pm 1,4$  pontos no grupo 2), “reconhecimento” no RAVLT ( $8,7 \pm 2,8$  pontos no grupo 1 *versus*  $8,4 \pm 1,1$  pontos no grupo 2) e teste dos dígitos em ordem direta ( $8,2 \pm 1,8$  pontos no grupo 1 *versus*  $7,2 \pm 2$  pontos no grupo 2). Há que se ressaltar que, mesmo nesses casos, a diferença apresentou impacto irrelevante na interpretação dos dados. Assim, o presente trabalho não observou influência da etiologia da cirrose na *performance* dos pacientes.

Tabela 24: Desempenho nos Testes Cognitivos segundo Grupos de Etiologias em Pacientes com Cirrose

Testes Cognitivos	Etiologias						p-valor (teste Mann-Whitney)
	Grupo 1 (n=24)*			Grupo 2 (n=5)**			
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	
<b>Mini-Exame do Estado Mental</b>	26,1	2,1	26,0	27,6	1,5	28,0	0,108
<b>Teste do Desenho Simples</b>							
Memória Incidental	5,4	1,1	5,5	5,6	1,1	6,0	0,695
Memória Imediata	8,2	1,1	8,0	8,0	1,4	7,0	0,669
Memória Tardia	8,7	1,2	9,0	8,6	0,5	9,0	0,648
<b>Teste do Desenho do Relógio</b>	4,0	1,5	5,0	4,4	0,5	4,0	0,846
<b>Teste Auditivo-Verbal de Rey</b>							
Soma de A1 a A5	35,2	9,2	34,0	36,4	8,5	34,0	0,862
Interferência Retroativa (A6/A5)	0,67	0,23	0,66	0,68	0,22	0,57	0,931
Interferência Proativa (B/A1)	0,99	0,38	1,00	1,12	0,16	1,00	0,237
Esquecimento (A7/A6)	1,05	0,50	0,95	0,84	0,28	0,85	0,401
Reconhecimento	8,7	2,8	9,0	8,4	1,1	8,0	0,619
<b>Teste da Letra Randômica</b>	1,13	1,94	0,00	0,20	0,45	0,00	0,340
<b>Teste de Stroop</b>							
Parte 1	130,8	48,8	121,5	109,2	26,2	103,0	0,166
Parte 2	275,2	35,9	298,0	254,4	27,6	240,0	0,146
Parte 2 - Parte 1	144,5	43,3	149,0	145,2	12,4	149,0	0,795
<b>Teste das Trilhas</b>							
Forma A	66,5	30,9	60,0	47,6	11,1	46,0	0,112
Forma B	203,4	82,8	202,5	171,8	118,0	108,0	0,446
B/A	3,3	1,3	3,1	3,5	2,2	2,9	1,000
<b>Teste de Nomeação de Boston</b>	13,8	1,5	14,0	14,6	0,5	15,0	0,307
<b>Teste de Fluência Verbal</b>	15,5	4,6	15,5	17,6	5,0	18,0	0,384
<b>Teste dos Dígitos</b>							
Ordem Direta	8,2	1,8	8,0	7,8	2,0	7,0	0,617
Ordem Inversa	4,0	1,9	4,0	5,0	1,7	6,0	0,154
<b>Teste do Desenho de Figuras Geométricas</b>	1,2	1,0	1,0	1,4	0,9	2,0	0,669
<b>Teste da Procura dos Símbolos</b>							
Itens Corretos	19,6	8,9	18,0	22,4	9,4	22,0	0,525
Itens Incorretos	2,5	1,6	2,5	4,0	2,7	4,0	0,228
Total	17,0	9,1	16,0	19,0	10,8	17,0	0,685
<b>Teste de Semelhanças</b>	14,8	7,2	16,0	17,0	8,2	20,0	0,385

**Nota:** No teste do desenho simples, foi excluído o item "identificação visual", pois 28 casos tiveram escore igual a 10 e apenas um obteve escore igual a 9.

\***Grupo 1:** Hepatite C (n=21) + hepatite B (n=1) + cirrose criptogênica (n=2)

\*\***Grupo 2:** Alcoólica (n=1) + hepatite C e alcoólica (n=2) + hepatite B e alcoólica (n=1) + hepatite auto-imune (n=1)

Utilizou-se a correlação de postos de Spearman para avaliar a relação das variáveis idade, escolaridade e desempenho cognitivo nos pacientes com cirrose e grupo controle. Os resultados da análise estão reunidos na Tabela 26.

Observa-se que a idade não interferiu no desempenho de nenhum teste cognitivo. Nos pacientes com cirrose, a escolaridade demonstrou influência na pontuação total do MMSE, teste de nomeação, VFT, teste do desenho de figuras geométricas, teste da procura dos símbolos e teste de semelhanças. No grupo controle, também se constatou influência da educação na soma de A1 a A5 do RAVLT, uma medida de aprendizado ( $p < 0,05$ ).

A escolaridade, no entanto, não afetou a comparação dos resultados no presente estudo, visto que os casos e controles estiveram adequadamente pareados. Em corroboração a estes achados, o teste de Mann-Whitney não apontou diferença estatisticamente significativa entre os grupos segundo a idade e nível educacional ( $p > 0,05$ ).

De particular importância, comprovou-se que, nos pacientes com cirrose, tempos menores de execução do teste das trilhas (forma B) estiveram associados a pontuações maiores na soma de A1 a A5 do RAVLT ( $p = 0,046$ , coeficiente de correlação de Spearman =  $-0,373$ ). Analogamente, escores maiores na soma de A1 a A5 estiveram associados a uma melhor *performance* na tarefa de reconhecimento do RAVLT ( $p = 0,005$ , coeficiente de correlação de Spearman =  $0,509$ ). Esses resultados estão expressos na Tabela 25.

Tabela 25: Correlação de Spearman para o RAVLT e o Teste das Trilhas em Pacientes com Cirrose e Grupo Controle

RAVLT e Teste das Trilhas		RAVLT e Teste das Trilhas							
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
T1 = Soma de A1 a A5	Correlação	1	0,548	0,075	-0,018	0,348	-0,334	-0,178	-0,083
	p-valor		0,008	0,741	0,935	0,113	0,129	0,428	0,713
T2 = Interferência Retroativa (A6/A5)	Correlação	0,200	1	-0,030	0,050	0,639	-0,168	-0,403	-0,520
	p-valor	0,297		0,896	0,826	0,001	0,454	0,063	0,013
T3 = Interferência Proativa (B/A1)	Correlação	-0,465	-0,208	1	-0,064	0,307	-0,306	-0,264	-0,069
	p-valor	0,011	0,278		0,778	0,165	0,167	0,235	0,762
T4 = Esquecimento (A7/A6)	Correlação	0,016	-0,230	0,200	1	-0,081	-0,337	-0,117	0,202
	p-valor	0,936	0,229	0,297		0,721	0,125	0,606	0,366
T5 = Reconhecimento	Correlação	0,509	0,244	-0,184	0,148	1	-0,054	-0,197	-0,192
	p-valor	0,005	0,202	0,340	0,442		0,811	0,380	0,393
T6 = Trilhas A	Correlação	-0,122	-0,035	0,207	-0,163	0,000	1	0,600	0,107
	p-valor	0,528	0,856	0,280	0,398	0,996		0,003	0,634
T7 = Trilhas B	Correlação	-0,373	-0,163	-0,009	-0,072	-0,155	0,570	1	0,758
	p-valor	0,046	0,397	0,963	0,711	0,422	0,001		< 0,001
T8 = B/A	Correlação	-0,279	-0,149	-0,279	0,101	-0,137	-0,156	0,693	1
	p-valor	0,143	0,441	0,143	0,602	0,479	0,419	< 0,001	

Nota: O triângulo superior direito (parte hachurada) se refere ao Grupo Controle (n=22) e o inferior esquerdo (parte não-hachurada) aos Pacientes com Cirrose (n=29).

Tabela 26: Correlação de Spearman para as Variáveis Idade, Escolaridade e Desempenho nos Testes Cognitivos em Pacientes com Cirrose e Grupo Controle

Idade, Anos de Estudo e Testes Cognitivos	Idade, Anos de Estudo e Testes Cognitivos															
	V1	V2	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13	
V1 = Idade	Correlação	1	0,137	0,271	-0,366	0,010	-0,129	0,347	0,415	-0,286	0,133	0,371	0,187	-0,066	-0,260	0,265
	p-valor		0,542	0,223	0,094	0,965	0,568	0,114	0,055	0,197	0,566	0,089	0,405	0,771	0,243	0,234
V2 = Anos de Estudo	Correlação	0,058	1	0,343	0,050	-0,123	0,438	0,052	0,163	0,029	0,133	0,327	0,133	-0,108	0,176	0,237
	p-valor	0,763		0,119	0,825	0,587	0,042	0,820	0,468	0,898	0,566	0,138	0,555	0,632	0,433	0,287
T1 = MMSE	Correlação	-0,154	0,374	1	0,165	0,138	0,258	-0,028	-0,164	-0,246	0,256	0,380	0,277	-0,369	0,497	0,314
	p-valor	0,426	0,045		0,464	0,540	0,246	0,900	0,466	0,269	0,251	0,081	0,211	0,091	0,019	0,155
T2 = Memória Incidental (Desenho Simples)	Correlação	-0,168	0,052	-0,137	1	0,243	0,328	-0,488	-0,217	-0,005	0,160	0,282	0,218	-0,267	0,496	0,104
	p-valor	0,384	0,787	0,479		0,275	0,137	0,021	0,333	0,981	0,476	0,204	0,329	0,230	0,019	0,645
T3 = CDT	Correlação	-0,243	0,320	0,429	0,012	1	-0,136	-0,070	-0,063	-0,189	0,118	0,218	0,006	-0,223	0,262	-0,010
	p-valor	0,204	0,091	0,020	0,951		0,547	0,756	0,814	0,400	0,599	0,330	0,978	0,319	0,238	0,965
T4 = RAVLT (Soma de A1 a A5)	Correlação	-0,216	0,098	0,195	0,247	0,265	1	-0,091	-0,043	-0,083	0,341	0,414	0,080	-0,050	0,432	0,521
	p-valor	0,262	0,613	0,312	0,197	0,165		0,689	0,850	0,713	0,120	0,066	0,724	0,826	0,045	0,013
T5 = Teste da Letra Randômica	Correlação	0,233	-0,259	-0,234	-0,194	-0,332	-0,115	1	0,253	-0,127	0,421	0,328	0,057	0,103	-0,178	0,305
	p-valor	0,223	0,176	0,221	0,312	0,078	0,554		0,256	0,574	0,051	0,136	0,801	0,648	0,427	0,168
T6 = Teste de Stroop (Parte 2 - Parte 1)	Correlação	0,094	-0,120	-0,280	-0,271	0,120	-0,291	0,318	1	0,295	0,177	0,036	0,069	-0,128	-0,296	0,045
	p-valor	0,627	0,537	0,142	0,156	0,535	0,125	0,093		0,183	0,431	0,875	0,761	0,570	0,181	0,844
T7 = Teste das Trilhas (B/A)	Correlação	-0,163	-0,256	-0,406	0,115	-0,250	-0,279	0,162	0,035	1	-0,441	-0,384	-0,103	0,285	-0,339	-0,593
	p-valor	0,398	0,180	0,029	0,551	0,192	0,143	0,401	0,858		0,040	0,078	0,649	0,198	0,122	0,004
T8 = Teste de Nomeação	Correlação	0,215	0,519	0,428	-0,218	0,082	0,003	-0,232	0,028	-0,458	1	0,594	-0,118	-0,360	0,630	0,633
	p-valor	0,263	0,004	0,020	0,256	0,671	0,989	0,225	0,886	0,013		0,004	0,602	0,110	0,011	0,002
T9 = VFT	Correlação	-0,188	0,526	0,408	0,229	0,103	0,380	-0,570	-0,449	-0,437	0,515	1	0,094	0,03	0,360	0,606
	p-valor	0,329	0,003	0,028	0,233	0,593	0,042	0,001	0,015	0,018	0,004		0,678	0,893	0,100	0,003
T10 = Teste dos Dígitos em Ordem Direta	Correlação	0,005	0,295	0,312	0,019	0,239	0,206	-0,089	-0,214	-0,323	-0,082	0,368	1	-0,258	-0,229	0,029
	p-valor	0,979	0,120	0,099	0,922	0,212	0,284	0,646	0,265	0,087	0,674	0,057		0,247	0,305	0,899
T11 = Teste do Desenho de Figuras Geométricas	Correlação	-0,264	-0,396	-0,563	0,406	-0,131	0,095	-0,129	0,171	0,382	-0,395	-0,191	-0,103	1	-0,539	-0,125
	p-valor	0,167	0,033	0,001	0,029	0,498	0,625	0,504	0,374	0,041	0,034	0,322	0,697		0,010	0,580
T12 = Teste da Procura dos Símbolos (Total)	Correlação	-0,333	0,634	0,637	-0,025	0,420	0,012	-0,273	-0,243	-0,119	0,317	0,507	0,307	-0,395	1	0,327
	p-valor	0,078	< 0,001	< 0,001	0,898	0,023	0,950	0,152	0,204	0,540	0,094	0,005	0,106	0,034		0,137
T13 = Teste de Semelhanças	Correlação	-0,161	0,443	0,626	0,115	0,561	0,525	-0,192	-0,090	-0,509	0,271	0,569	0,543	-0,247	0,516	1
	p-valor	0,404	0,016	< 0,001	0,553	0,002	0,003	0,317	0,642	0,005	0,155	0,001	0,002	0,197	0,004	

Nota: O triângulo superior direito (parte hachurada) se refere ao Grupo Controle (n=22) e o inferior esquerdo (parte não-hachurada) aos Pacientes com Cirrose (n=29).

## 5 DISCUSSÃO

O presente trabalho teve como objetivo primário descrever os transtornos cognitivos encontrados nas fases iniciais da cirrose (classificação Child-Pugh A e B). Seus objetivos secundários foram avaliar a prevalência da encefalopatia hepática mínima na população estudada, descrever as funções cognitivas mais comprometidas, comparar o desempenho da amostra (casos) com a *performance* de indivíduos saudáveis (controles) e identificar os principais instrumentos de avaliação que se encontram alterados.

Na amostra inicial dos pacientes com cirrose, se observou uma elevada prevalência de co-morbidades e medicamentos responsáveis por alterações cognitivas. Como resultado, 84% dos casos pré-selecionados foram excluídos. As causas mais frequentes de exclusão foram uso de interferon em qualquer momento da evolução clínica (20,1%), doença psiquiátrica (19,5%), escolaridade menor que dois anos (9,7%), classificação Child-Pugh C (7,6%), uso de álcool nos últimos seis meses (6,6%) e encefalopatia hepática episódica ou persistente em qualquer momento da evolução clínica (3,8%).

Esta elevada taxa de exclusão foi muito superior à descrita por trabalhos prévios. Na revisão bibliográfica, 36,4% das publicações selecionadas não informaram qualquer tipo de triagem de co-morbidades que pudessem ocasionar transtornos cognitivos associados. Nenhum estudo excluiu pacientes que tivessem feito uso de interferon, apesar deste fármaco causar distúrbios da atenção, função executiva e humor, que podem persistir por tempo indefinido (MYINT et al., 2009). Também não foram encontrados trabalhos que utilizassem ativamente inventários de depressão na pré-seleção dos doentes.

Dos 52 pacientes admitidos na primeira avaliação, 22 casos (43,2%) foram excluídos por apresentar 11 pontos ou mais no BDI. É possível que um grande número de excluídos correspondesse a resultados falso-positivos, visto que o BDI considera queixas somáticas como insônia, fadigabilidade, perda do apetite, perda de peso, preocupação com dores abdominais e perda da libido no seu escore. Sabe-se que esses sintomas podem ocorrer isoladamente na cirrose, sem que haja depressão associada. Optou-se, no entanto, por utilizar este instrumento na seleção,

já que pouco destaque é dado, na prática clínica, às condições emocionais e de ajuste social nas fases iniciais da doença.

Os distúrbios do humor se mostraram tão prevalentes quanto as alterações cognitivas da encefalopatia hepática mínima. Em virtude disso, investigou-se a existência de alguma relação entre a gravidade da cirrose e a pontuação apresentada no BDI pelos 22 casos excluídos. Apesar de classificações Child-Pugh mais elevadas apresentarem maior tendência à depressão mais avançada, não se observou correlação estatisticamente significativa entre a gravidade da cirrose e da depressão. Esta ausência de comprovação, no entanto, pode ser decorrente do pequeno tamanho da amostra. É bem conhecido o papel do sistema serotoninérgico ascendente na regulação do humor (STAHL, 2010). O seu funcionamento sofre influência da hiperamoninemia e é sensível ao grau de *shunt* porto-sistêmico (GARCÍA-MARTINEZ; CÓRDOBA, 2011). Assim, não se pode descartar a hipótese da maior prevalência de transtornos do humor nesses pacientes estar relacionada à cirrose.

A amostra final foi composta por 29 pacientes com cirrose. Os valores médios e mínimos da hemoglobina e hematócrito permitiram afastar a presença de anemia grave, que poderia servir como fator de confundimento para seu mau desempenho. As médias dos doentes com relato de etilismo e hepatite auto-imune foram superiores às dos demais em quase todos os instrumentos de avaliação, à exceção dos itens “memória imediata” no teste do desenho simples, “reconhecimento” no RAVLT e no teste dos dígitos em ordem direta. Em todos os casos, a etiologia da cirrose não produziu diferença clinicamente relevante ou estatisticamente significativa, o que foi condizente com a literatura (AMODIO et al., 2005; AMODIO et al., 2010). O grupo dos pacientes etilistas ou com hepatite auto-imune apresentou menor idade e maior escolaridade, o que foi determinante para o seu melhor desempenho.

Comparando-se casos e controles, não se observou diferença estatisticamente significativa segundo idade, gênero ou escolaridade. Nos cirróticos, a prevalência de alterações cognitivas detectadas pelos testes psicométricos foi de 51,7%.

Os principais sintomas informados pelos pacientes foram “dificuldade de lembrar as coisas” (59,1%), “dispersão ou distraibilidade” (36,4%), “diminuição da

velocidade de raciocínio” (27,4%) e “dificuldade de realizar duas tarefas ao mesmo tempo” (4,5%). Não houve registro para “dificuldade de dirigir”, mas apenas cinco doentes possuíam carteira nacional de habilitação.

Não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de queixas cognitivas entre cirróticos e indivíduos saudáveis. Na Figura 5 pode-se observar, inclusive, que sintomas como “dificuldade de lembrar as coisas” e “dispersão ou distraibilidade” foram proporcionalmente mais frequentes no grupo controle. Esses dados permitem concluir que, nas fases iniciais da cirrose, o relato espontâneo não é um parâmetro confiável para a presença de déficits cognitivos.

Os principais testes psicométricos alterados na encefalopatia hepática mínima foram o MMSE, o RAVLT e o teste das trilhas (formas A e B). O escore do MMSE, que avalia o desempenho cognitivo global, provou ser um instrumento útil para rastreamento da encefalopatia hepática mínima, com diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,004$ ). Este achado foi concordante com o de Kramer e colaboradores (2002), que avaliaram o desempenho de 22 pacientes com cirrose Child-Pugh B e C submetidos a *shunt* porto-sistêmico transjugular intra-hepático (TIPS) e compararam seus resultados aos de 22 controles sadios. A *performance* dos pacientes de Kramer ( $28,8 \pm 1,3$  pontos) se mostrou um pouco superior à encontrada no presente estudo ( $28,1 \pm 1,8$  pontos), o que pode ser atribuído a diferenças de idade, escolaridade e culturais.

Poucos trabalhos estudaram a aplicabilidade do MMSE na triagem da encefalopatia hepática mínima. No presente estudo, os pacientes com cirrose demonstraram média de  $26,3 \pm 2$  pontos (mediana de 26 pontos), enquanto que o grupo controle exibiu média de  $28,1 \pm 1,8$  pontos (mediana de 28 pontos). Como o MMSE é um instrumento de fácil aplicabilidade e extensa utilização na prática clínica (BRUCKI et al., 2003), mais estudos são necessários para determinar sua sensibilidade e especificidade na triagem da encefalopatia hepática mínima, uma vez que esta condição é frequentemente subdiagnosticada (FERENCI et al., 2003).

A possibilidade de utilização do MMSE para rastreamento cognitivo da encefalopatia hepática mínima é promissora. Seu desempenho, no entanto, sofre forte influência da escolaridade. Bertolucci e colaboradores (1994 e 2001), Brucki e colaboradores (1997 e 2003), Almeida (1998), Caramelli e colaboradores (1999) e Laks e colaboradores (2003) demonstraram médias e medianas diferentes de

acordo com os níveis educacionais (NITRINI et al., 2005), o que faz com que estudos com amostras maiores sejam necessários, com a finalidade de adequar seus níveis de corte para a população brasileira.

De um modo geral, os pacientes com cirrose exibiram um desempenho inferior aos controles nas sete categorias do MMSE (orientação temporal, orientação espacial, memória imediata, atenção e cálculo, memória de evocação, linguagem e habilidades visuoespaciais). A maior dificuldade ocorreu no item atenção e cálculo, no qual 50% dos controles conseguiram obter cinco pontos, em contraste com apenas 24,1% dos cirróticos, mas a diferença não foi significativa. Novamente, a dificuldade em determinar estatisticamente quais itens do MMSE se encontram mais alterados pode ser atribuída ao pequeno tamanho da amostra.

A formação da memória episódica depende, entre outros fatores, da atividade do sistema colinérgico e pode ser dividida em três fases: codificação (ou registro), armazenamento (ou estocagem) e evocação (ou recuperação). A evocação pode ocorrer livremente ou através de indícios. Nesta última, ocorre progressão de uma ou mais dicas em direção a uma memória-alvo. Ela se diferencia do reconhecimento, no qual os indícios são fornecidos (e não evocados), cabendo ao indivíduo distinguir se essas informações lhe foram previamente apresentadas ou não (BADDELEY; ANDERSON; EYSENCK, 2011).

Na revisão da literatura, os trabalhos que realizaram distinção entre memória visual e verbal encontraram taxas de acometimento semelhantes (BAHCECI et al., 2005). Déficits na percepção visual, memória visual incidental, memória visual imediata e memória visual tardia podem ser avaliados pelo teste do desenho simples (NITRINI et al., 2004). Este instrumento avalia tanto a evocação visual (baseado nas formas e figuras que precisam ser identificadas e nomeadas), quanto a capacidade de integrá-la a uma representação verbal. O presente estudo, no entanto, não detectou diferença no desempenho de pacientes com cirrose e controles no teste do desenho simples.

Por outro lado, o RAVLT foi utilizado para avaliar especificamente a memória verbal. Foi constatado, nos pacientes cirróticos, um déficit de aprendizado no RAVLT, medido pela soma de A1 a A5, que obteve média de  $35,4 \pm 9$  pontos (mediana de 34 pontos), enquanto que os controles manifestaram média de  $41 \pm 9,1$  pontos (mediana de 40,5 pontos), uma diferença estatisticamente significativa ( $p =$

0,041). Tal déficit de aprendizado sugere que, nas fases iniciais da doença, há um comprometimento do armazenamento desta modalidade de informação. Estes achados são condizentes com os de Ortiz e colaboradores (2006), que avaliaram o desempenho de 99 pacientes com cirrose (classificação Child-Pugh A, B e C) sem encefalopatia hepática clinicamente manifesta, comparando-os a 75 controles saudáveis. Foi encontrada uma diferença significativa no aprendizado, com mediana de 37 pontos entre os casos e 41 pontos entre os controles ( $p < 0,01$ ). A amostra de Ortiz e colaboradores, no entanto, não excluiu co-morbidades e medicamentos que pudessem afetar o desempenho cognitivo, o que pode ter contribuído com resultados falso-positivos.

Quando a correlação de Spearman foi utilizada para avaliar a relação entre o aprendizado e o reconhecimento nos pacientes que completaram o RAVLT, verificou-se que escores maiores na soma de A1 a A5 estiveram associados a uma melhor *performance* na tarefa de reconhecimento ( $p = 0,005$ , coeficiente de correlação de Spearman = 0,509). Assim, as alterações observadas na cirrose indicam uma disfunção no armazenamento da memória. Em 1991, Squire e Stuart-Zola aprimoraram o modelo estrutural de memória originalmente desenvolvido por Milner e Scoville em 1957, situado no lobo temporal medial. Ele seria composto pela formação hipocampal (giro denteado, hipocampo, complexo subicular e córtex entorrinal), córtex perirrinal e córtex para-hipocampal. As duas últimas regiões, situadas anatomicamente nas adjacências do córtex entorrinal, serviriam não apenas como vias de conexão do neocórtex ao hipocampo, mas também atuariam como sítios importantes para o armazenamento da memória. Assim, déficits encontrados no RAVLT não apenas sugerem uma disfunção hipocampal, mas também de todo o sistema temporal medial. O acometimento do sistema temporal medial é multimodal, ou seja, independe da modalidade sensorial em que a informação é apresentada (SQUIRE; STARK; CLARK, 2004). Contudo, o maior comprometimento do aprendizado no RAVLT em relação ao teste do desenho simples sugere que os distúrbios da memória verbal são mais aparentes nas fases iniciais da cirrose.

A interferência retroativa, medida pela razão A6/A5, avalia o número de palavras perdidas entre as tentativas intercaladas pela lista B. Ela demonstra o esquecimento causado pela codificação de novos traços de memória, ou o quanto que o armazenamento de novas informações impede a evocação de outras mais

longínquas (BADDELEY; ANDERSON; EYSENCK, 2011). No presente estudo, os pacientes com cirrose demonstraram uma média de  $0,67 \pm 0,22$  (mediana de 0,66), enquanto que os controles revelaram uma média de  $0,84 \pm 0,16$  (mediana de 0,88), uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,004$ ).

Assim como a evocação, o reconhecimento também se encontra comprometido na encefalopatia hepática mínima. Quando os pacientes com cirrose tiveram que identificar, numa lista extensa de palavras, aquelas que haviam sido previamente apresentadas, seu desempenho (média de  $8,7 \pm 2,6$  pontos; mediana de 9 pontos) foi pior do que o dos controles (média de  $11,2 \pm 4,1$  pontos; mediana de 11,5 pontos) ( $p = 0,024$ ). Estes dados sugerem não apenas um déficit na codificação/armazenamento da memória, mas também um distúrbio de evocação, o que delinea a possibilidade de uma disfunção executiva (KIM; CABEZA, 2009). Uma vez que o córtex pré-frontal participa no processo de evocação estratégica e desempenha um papel crítico na codificação episódica e na recuperação de material verbal e não-verbal (GAGNON et al., 2010), seu envolvimento na encefalopatia hepática mínima requer um estudo mais aprofundado.

O maior obstáculo na avaliação da memória consiste em estudá-la quando a atenção está comprometida, já que um desempenho adequado da primeira depende da integridade da segunda. Em outras palavras, a atenção é essencial para o aprendizado (AMODIO et al., 2005). Ela pode ser dividida em: atenção sustentada (vigilância), atenção seletiva (controle inibitório) e atenção dividida (capacidade de execução de múltiplas tarefas simultaneamente).

Posner e Petersen (1990) propuseram a divisão do sistema atencional em dois grandes sub-sistemas. O primeiro, denominado sistema atencional difuso, seria responsável pela percepção de elementos selecionados em uma ampla variedade de eventos, sejam eles endógenos ou exógenos. O segundo, sistema atencional hemisférico direito ou anterior, seria responsável por captar estímulos espaciais emocionalmente relevantes, sejam eles contralaterais ou ipsilaterais. Seu funcionamento dependeria da integridade do córtex parietal posterior direito (que detectaria o estímulo e forneceria informação espacial relevante), do córtex pré-frontal dorsolateral direito (que direcionaria os recursos da atenção rumo a uma resposta apropriada) e da porção anterior do giro do cíngulo (que seria responsável

pela manutenção do tônus atencional e motivacional). Estruturas como o tálamo, *striatum* e colículos superiores também participariam deste processo.

Déficits da atenção sustentada são indícios de um comprometimento do sistema atencional anterior de Posner. A atenção sustentada depende da manutenção da vigília e da integridade do córtex pré-frontal dorsolateral direito e parietal direito. Distúrbios do seu funcionamento podem ter como base neural uma disfunção fronto-parietal direita, uma redução da atividade do sistema de ativação reticular ascendente ou uma diminuição das influências córtico-retículo-corticais (WEISSENBORN et al., 2005). Weissenborn e colaboradores (2001) demonstraram comprometimento da atenção sustentada em 33 pacientes com cirrose, mas os únicos critérios de exclusão empregados foram abuso de álcool e evidências de doenças neurológicas associadas. No presente trabalho, a atenção sustentada foi avaliada pelo teste da letra randômica e não foi constatada diferença estatisticamente significativa dos pacientes com cirrose em relação aos controles saudáveis.

A atenção seletiva, por sua vez, só se torna possível quando, além da vigília, existe capacidade de seleção da informação sensorial e inibição de estímulos distratores. Para seu adequado funcionamento, necessita da atividade do córtex pré-frontal dorsolateral, córtex parietal, campos oculomotores frontais, colículo superior e pulvinar do tálamo (WEISSENBORN et al., 2005). Weissenborn e colaboradores (2001) e Amodio e colaboradores (2005 e 2010) descreveram déficits da atenção seletiva em pacientes cirróticos, embora não tenham excluído aqueles que fizeram uso de interferon. No presente estudo, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre casos e controles nas duas partes do teste de Stroop.

Finalmente, a atenção dividida corresponde ao nível mais alto de atenção, contribuindo com as atribuições das funções executivas. As funções executivas são importantes para uma conscientização simultânea do contexto, opções, consequências, relevância e impacto emocional, o que permite a formulação de inferências adaptativas, decisões e ações (FAUCI et al., 2008). A base neuroanatômica deste sistema ainda não está completamente esclarecida, mas acredita-se que o seu funcionamento depende da integridade da porção anterior do giro do cíngulo, área motora suplementar, córtex orbitofrontal, córtex pré-frontal

dorsolateral, tálamo e núcleos da base (WEISSENBORN et al., 2005). A atenção dividida pode ser avaliada pelo teste das trilhas (formas A e B).

No presente estudo, os pacientes com cirrose precisaram de  $63,2 \pm 29,3$  segundos (mediana de 57 segundos) para completar o teste de trilhas A, enquanto que os controles necessitaram de apenas  $47,6 \pm 16,5$  segundos (mediana de 41,5 segundos), uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,029$ ). No entanto, como se pode observar na Figura 11, um caso e três controles estavam acima do valor máximo, o que contribuiu para a elevação das médias. A discrepância no desempenho entre os casos e controles foi ainda maior na forma B. Os pacientes com cirrose precisaram de  $197,9 \pm 88,1$  segundos (mediana de 192 segundos) para cumprir a tarefa, em contraste com o grupo controle, cuja média foi de  $146,8 \pm 76,5$  segundos (mediana de 123,5 segundos). A diferença foi estatisticamente significativa ( $p = 0,03$ ), mas é importante ressaltar que ambos os grupos tiveram um tempo de realização maior que o corte habitual de 120 segundos. Ademais, a Figura 12 revela que o terceiro quartil (percentil 75) do grupo cirrótico coincidiu com o tempo máximo do teste, que foi de cinco minutos (trezentos segundos).

Uma possível interpretação para o prolongamento do tempo de execução da forma A, que exige menor atividade da atenção dividida e flexibilidade cognitiva, seria uma diminuição da velocidade de processamento de informações. Curiosamente, os pacientes com cirrose não apresentaram *performance* estatisticamente inferior que os controles no teste da procura dos símbolos. Isto pode ser decorrente da menor sensibilidade do teste da procura dos símbolos em relação ao teste das trilhas ou do pequeno tamanho da amostra. A velocidade de processamento de informações pode ser afetada por desequilíbrios na neurotransmissão, desorganização estrutural dos sistemas neurais, deficiência do córtex pré-frontal na organização e direcionamento do fluxo de informações ou desmielinização (RAO, 1995). Ao menos os três primeiros mecanismos estão descritos na fisiopatologia da encefalopatia hepática (WEISSENBORN et al., 2005; GARCÍA-AYLLÓN et al., 2008; GARCÍA-MARTINEZ; CÓRDOBA, 2011).

O grande empecilho na interpretação do teste das trilhas (forma B) é a forte influência da escolaridade (TOMBAUGH, 2004). Por exemplo, quando Bragagnolo Jr. e colaboradores (2009) estudaram sua aplicabilidade em 48 pacientes brasileiros com cirrose, averiguaram que, nas populações de escolaridade baixa ou muito

baixa, há um aumento do tempo médio de execução da tarefa. Por este motivo, seu uso na prática clínica é limitado, devido à ausência de pontos de corte bem estabelecidos. Além da influência da educação, a *performance* na forma B tem alta correlação com a forma A, sendo apenas moderadamente sensível a alterações da flexibilidade cognitiva (LEZAK; HOWIESON LORING, 2004). Tal achado permite concluir que a velocidade de processamento de informações é o seu principal fator determinante. No presente trabalho, tanto os casos quanto os controles tiveram médias da razão B/A maior que três. Apesar da mediana dos controles se encontrar abaixo desse limite (2,76) devido a sua distribuição mais assimétrica, não se comprovou diferença estatisticamente significativa dos índices B/A nos dois grupos. Isto sugere que a diminuição da velocidade de processamento de informações foi responsável pelo retardo na execução das formas A e B nos cirróticos, o que é consistente com a literatura (RANDOLPH et al., 2009).

A função executiva, atenção e memória de trabalho estão intimamente relacionadas. A memória de trabalho corresponde à capacidade do indivíduo de refletir, processar e fixar uma informação enquanto está engajado em outras tarefas. O teste dos dígitos em ordem inversa tem por finalidade avaliar essa função, que está relacionada à atividade do córtex fronto-parietal esquerdo e do giro do cíngulo (WEISSENBORN et al., 2005). No presente trabalho, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os casos e controles. Os pacientes com encefalopatia hepática mínima exibiram, inclusive, médias, medianas e desvios-padrões muito semelhantes aos indivíduos saudáveis.

Analisando-se os demais componentes das funções executivas, não se encontrou déficits na fluência (capacidade de emitir comportamentos segundo regras explícitas ou implícitas). O VFT não expressou diferenças estatisticamente significativas no desempenho verbal dos casos e controles. A maioria dos pacientes, inclusive, citou mais de 12 animais em um minuto. De forma semelhante, o CDT segundo o método de Shulman também não demonstrou diferenças estatisticamente relevantes na fluência não-verbal de cirróticos e controles. Finalmente, o teste de semelhanças não identificou diferenças entre os grupos na capacidade de categorização e abstração.

Como esperado, a linguagem se mostrou fortemente preservada nos pacientes com encefalopatia hepática mínima e não foram detectadas diferenças

estatisticamente relevantes no teste de nomeação de Boston. Também não se verificou diferença nas habilidades visuoespaciais, avaliadas pelo teste do desenho de figuras geométricas, e tanto os pacientes com cirrose quanto os indivíduos saudáveis expressaram a maioria dos seus erros na cópia dos losangos e cubos.

Os sistemas de memória e atenção compartilham elementos anatómicos comuns, apesar de empregarem neurotransmissores diferentes. Estudos sugerem que o armazenamento da memória é decorrente, entre outros fatores, da atividade colinérgica, enquanto que a vigilância é mediada pela noradrenalina e as funções executivas estão relacionadas à atividade dopaminérgica (WEISSENBORN et al., 2005). No presente estudo, a correlação de Spearman demonstrou que, nos pacientes cirróticos, tempos menores de execução do teste das trilhas B estiveram associados a escores maiores no RAVLT. Além disso, a capacidade atencional (sustentada, seletiva e dividida) se mostrou relativamente preservada na encefalopatia hepática mínima. A reunião de tais dados sugere que o acometimento do sistema temporal medial é um elemento central nos estágios iniciais da cirrose.

Em conclusão, o presente estudo verificou que os principais instrumentos de avaliação afetados na encefalopatia hepática mínima são o MMSE, o RAVLT e o teste das trilhas (formas A e B). Pacientes com encefalopatia hepática mínima tendem a apresentar déficits na memória episódica verbal e na velocidade de processamento de informações. Outras habilidades cognitivas permanecem relativamente preservadas. Tais alterações são indicativas de um distúrbio que acomete primariamente o sistema temporal medial e, possivelmente, o córtex pré-frontal, o que requer maiores estudos.

## 6 CONCLUSÃO

Algumas críticas podem ser feitas em relação à metodologia do presente trabalho: (1) o pequeno número de casos, devido à rigidez dos critérios de exclusão, (2) o fato do grupo-controle não ter sido submetido à análise de amostras sanguíneas, a exemplo dos pacientes cirróticos e (3) o estudo não ter sido conduzido de forma cega pelos pesquisadores. Por outro lado, ele guarda as seguintes vantagens: (1) os pacientes cirróticos foram pareados com controles saudáveis em variáveis críticas, como idade e educação, que podem influenciar a *performance* nos testes cognitivos, (2) foram empregados testes cognitivos validados para a população brasileira e amplamente utilizados na prática clínica e (3) a bateria cognitiva é maior e mais diversificada do que normalmente é relatado na literatura, o que permitiu a avaliação de potenciais efeitos da encefalopatia hepática mínima sobre uma variedade de domínios cognitivos.

Uma miríade de medicamentos e co-morbidades está associada à presença de distúrbios cognitivos na cirrose. Grande parte dessas alterações é decorrente do uso de interferon e doenças psiquiátricas, particularmente a depressão. Nos doentes em que esses fatores foram afastados, observou-se uma prevalência de alterações cognitivas em 51,7% da amostra, que somente podem ser atribuídas à própria insuficiência hepatocelular e *shunt* porto-sistêmico. Esta taxa é semelhante à descrita em trabalhos anteriores.

O relato espontâneo de queixas cognitivas demonstrou não ser um parâmetro fidedigno para a ocorrência de encefalopatia hepática mínima. Deve-se considerar, portanto, que todos os pacientes cirróticos, incluindo os assintomáticos, podem estar sofrendo de limitações impostas por esta síndrome.

Poucos trabalhos avaliaram o MMSE no rastreamento da encefalopatia hepática mínima. No entanto, este instrumento demonstrou ser uma ferramenta útil para detecção de comprometimento cognitivo global na cirrose. Por ser um teste de fácil execução e extensa utilização na prática clínica, sua possibilidade de aplicação na população brasileira é promissora. Maiores estudos são necessários para verificar sua sensibilidade e especificidade na triagem da encefalopatia hepática mínima, assim como os pontos de corte adequados para cada nível de escolaridade.

Além do MMSE, os principais testes alterados na encefalopatia hepática mínima foram o RAVLT e o teste das trilhas (formas A e B). No RAVLT, foram constatados déficits de aprendizado, interferência retroativa e reconhecimento, o que sugere um distúrbio na codificação/armazenamento e evocação. No teste das trilhas, houve prolongamento do tempo de execução das formas A e B, o que indica um distúrbio na velocidade de processamento de informações.

Assim, as funções cognitivas mais comprometidas nas fases iniciais da cirrose foram a memória verbal e a velocidade de processamento de informações. Outras habilidades permaneceram relativamente preservadas. Tais achados são sugestivos de um distúrbio que acomete o sistema temporal medial e, possivelmente, do córtex pré-frontal, o que requer estudos mais aprofundados.

## REFERÊNCIAS

AGGLETON J.P.; BROWN M.W. Episodic memory, amnesia and the hippocampal-anterior thalamic axis. **Behav Brain Sci.**, v. 22, n<sup>o</sup> 3, p. 425-444. 1999.

AMODIO P.; MONTAGNESE S.; GATTA A.; MORGAN M.Y. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. **Metab Brain Dis.**, v. 19, n<sup>os</sup> 3-4, p. 253-367. 2004.

AMODIO P.; SCHIFF S.; PICCOLO F.D.; MAPELLI D.; GATTA A.; UMILTÀ C. Attention dysfunction in cirrhotic patients: an inquiry on the role of executive control, attention, orienting and focusing. **Metab Brain Dis.**, v. 20, n<sup>o</sup> 2, p. 115-127. 2005.

AMODIO P.; CAMPAGNA F.; OLIANAS S.; IANNIZZI P.; MAPELLI D.; PENZO M.; ANGELI P.; GATTA A. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the psychometric hepatic encephalopathy score. A neuropsychological and quantified EEG study. **J Hepatol.**, v. 49, n<sup>o</sup> 3, p. 346-353. 2008.

AMODIO P.; RIDOLA L.; SCHIFF S.; MONTAGNESE S.; PASQUALE C.; NARDELLI S.; PENTASSUGLIO I.; TREZZA M.; MARZANO C.; FLAIBAN C.; ANGELI P.; CONA G.; BISIACCHI P.; GATTA A.; RIGGIO O. Improving the inhibitory control task to detect minimal hepatic encephalopathy. **Gastroenterology**, v. 139, n<sup>o</sup> 2, p. 510-518. 2010.

BADDELEY A.; ANDERSON M.C.; EYSENCK M.W. **Memória**. 1<sup>a</sup> ed. Stoltzing C. Porto Alegre: Artmed, 2011.

BAHCECI F.; YLDIRIM B.; KARINCAOGLU M.; DOGAN I.; SPAHI B. Memory impairment in patients with cirrhosis. **J Natl Med Assoc.**, v. 97, n<sup>o</sup> 2, p. 213-216. 2005.

BIANCHI G.; MARCHESINI G.; NICOLINO F.; GRAZIANI R.; SGARBI D.; LOGUERCIO C.; ABBIATI R.; ZOLI M. Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. **Dig Liver Dis.**, v. 37, n<sup>o</sup> 8, p. 593-600. 2005.

BRAGAGNOLO JR., M.A.; TEODORO V.; LUCCHESI L.M.; RIBEIRO T.C.R.; TUFIK S.; KONDO M. Detecção de encefalopatia hepática mínima através de testes neuropsicológicos e neurofisiológicos e o papel da amônia no seu diagnóstico. **Arq Gastroenterol.**, v. 46, n<sup>o</sup> 1, p. 43-49. 2009.

BECK A.T.; STEER R.A. **Manual da versão em português das escalas Beck**. 1ª ed. Cunha J.A. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

BEDOSSA P.; POYNARD T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. **Hepatology**, v. 24, nº 2, p. 289-293. 1993.

BERTOLUCCI P.H.F.; OKAMOTO I.H.; BRUCKI S.M.D.; SIVIERO M.O.; NETO J.T.; RAMOS L.R. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to brazilian elderly. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 59, nº 3-A, p. 532-536. 2001.

BLEI A.T.; CÓRDOBA J.; PRACTICE PARAMETERS COMMITTEE OF THE AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY. Hepatic encephalopathy. **Am J Gastroenterol.**, v. 96, nº 7, p. 1968-1976. 2001.

BORINI P. Alcoholism and syphilis: prevalence and clinical and hepatic biochemical changes. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 35, nº 3, p.219-225. 1993.

BRUCKI S.M.D.; MALHEIROS S.M.F.; OKAMOTO I.H.; BERTOLUCCI P.H.F. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 55, nº 1, p. 56-61. 1997.

BRUCKI S.M.D.; NITRINI R.; CARAMELLI P.; BERTOLUCCI P.H.F.; OKAMOTO I.V.H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 61, nº 3-B, p. 777-781. 2003.

CAULI O.; MANSOURI M.T.; AUGUSTI A.; FELIPO V. Hyperammonemia increases GABAergic tone in cerebellum but decreases it in the rat cortex. **Gastroenterology**, v. 136, nº 4, p. 1359-1367. 2009.

CAVALCANTE K.R.; CARAMELLI P. Evaluation of the performance of normal elderly in a limb praxis protocol: influence of age, gender and education. **J Int Neuropsychol Soc.**, v. 15, nº 4, p. 618-622. 2009.

DHIMAN R.K.; SAWHNEY I.H.S.; CHAWLA Y.K.; DAS G.; RAM S.; DILAWARI J.B. Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy. **Dig Dis Sci.**, v. 45, nº 8, p. 1549-1552. 2000.

DHIMAN R.K.; SARASWAT V.A.; SHARMA B.K.; SARIN S.K.; CHAWLA Y.K.; BUTTERWORTH R.; DUSEJA A.; AGGARWAL R.; AMARAPURKAR D.; SHARMA P.; MADAN K.; SHAH S.; SETH A.K.; GUPTA R.K.; KOSHY A.; RAI R.R.; DILAWARI J.B.; MISHRA S.P.; ACHARYA S.K. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the indian national association for study of the liver. **J Gastroenterol Hepatol.**, v. 25, n° 6, p. 1029-1041. 2010.

DINIZ L.F.M.; CRUZ M.F.; TORRES V.M.; COSENZA R.M. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: normas para uma população brasileira. **Rev Bras Neurol.**, v. 36, p. 79-83. 2000.

DODRILL C.B. A neuropsychological battery for epilepsy. **Epilepsia**, v. 19, n° 6, p. 611-623. 1978.

DUNCAN M.T. Obtenção de dados normativos para desempenho no teste de Stroop num grupo de estudantes do ensino fundamental em Niterói. **J Bras Psiquiatr.**, vol. 55, n° 1, p. 42-48. 2006.

FAUCI A.S.; BRAUNWALD E.; KASPER D.L.; HAUSER S.L.; LONGO D.L.; JAMESON J.L.; LOSCALZO J. **Harrison's principles of internal medicine**. 17<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2008.

FEDE G.; SPADARO L.; TOMASELLI T.; PRIVITERA G.; PIRO S.; RABUAZZO A.M.; SIGALAS A.; XIROUCHAKIS E.; O'BEIRNE J.; GARCOVITCH M.; TSOCHATZIS E.; PURRELLO F.; BURROUGHS A.K. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis. **J Hepatol.**, v. 54, n° 2, p. 243-250. 2011.

FERENCI P.; LOCKWOOD A.; MULLEN K.; TARTER R.; WEISSENBORN K.; BLEI A.T.; MEMBERS OF THE WORKING PARTY. Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11<sup>th</sup> World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. **Hepatology**, v. 35, n° 3, p. 716-721. 2003.

FRAGASSO A.; MANNARELLA C.; CIANCIO A.; SACCO A. Functional vitamin B12 deficiency in alcoholics: an intriguing finding in a retrospective study of megaloblastic anemic patients. **Eur J Intern Med.**, v. 21, n° 2, p. 97-100. 2010.

FUENTES F.; MALLOY-DINIZ L.F.; CAMARGO C.H.P.; COSENZA R.M. **Neuropsicologia: teoria e prática**. 1<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

FUZIKAWA C.; LIMA-COSTA M.F.; UCHOA E.; BARRETO S.M.; SHULMAN K. A population based study on the intra and inter-rater reliability of the clock drawing test in Brazil: the Bambuí health and ageing study. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 18, n° 5, p. 450-456. 2003.

FUZIKAWA C.; UCHOA E.; LIMA-COSTA M.F. Teste do relógio: uma revisão da literatura sobre este teste para rastreamento de déficit cognitivo. **J Bras Psiquiatr.**, v. 52, n° 3, p. 223-235. 2003.

GAGNON G.; BLANCHET S.; GRONDIN S.; SCHNEIDER C. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex interferes with episodic encoding and retrieval for both verbal and non-verbal materials. **Brain Res.**, v. 1344, p.148-158. 2010.

GANGULI M.; VANDER BILT J.V.; SAXTON J.A.; SHEN C.; DODGE H.H. Alcohol consumption and cognitive function in late life: a longitudinal community study. **Neurology**, v. 65, n° 8, p. 1210-1217. 2005.

GARCÍA-AYLLÓN M.S.; CAULI O.; SYLVEIRA M.X.; RODRIGO R.; CANDELA A.; COMPAÑ A.; JOVER R.; PÉREZ-MATEO M.; MARTÍNEZ S.; FELIPO V.; SÁEZ-VALERO J. Brain cholinergic impairment in liver failure. **Brain**, v. 131, p. 2946-2956. 2008.

GARCÍA-MARTINEZ R.; CÓRDOBA J. Acute-on-chronic liver failure: the brain. **Curr Opin Crit Care**, v. 17, n° 2, p. 177-183. 2011.

GREEN P.H. Alcohol, nutrition and malabsorption. **Clin Gastroenterol.**, v. 12, n° 2, p. 563-574. 1983.

KIM H.; CABEZA R. Common and specific brain regions in high- versus low-confidence recognition memory. **Brain Res.**, v. 1282, p. 103-113. 2009.

KIRCHEIS G.; KNOCHÉ A.; HILGER N.; MANHART F.; SCHNITZLER A.; SCHULZE H.; HÄUSSINGER D. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. **Gastroenterology**, v. 137, n° 5, p. 1706-1715. 2009.

KRAMER L.; BAUER E.; GENDO A.; FUNK G.; MADL C.; PIDLICH J.; GANGL A. Neurophysiological evidence of cognitive impairment in patients without hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Am J Gastroenterol.**, v. 97, n° 1, p. 162-166. 2002.

KUMAR V.; ABBAS A.K.; FAUSTO N. **Robbins & Cotran Pathologic basis of disease**. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005.

LEON-CARRION J.; GIANNINI M. **Behavioral neurology in the elderly**. 1<sup>st</sup> ed. Florida: Informa Healthcare, 2001.

LESSA I. Liver cirrhosis in Brazil: mortality and productive years of life lost prematurely. **Bol Oficina Sanit Panam.**, v. 121, n<sup>o</sup> 2, p. 111-122. 1996.

LEZAK M.D.; HOWIESON D.B.; LORING D.W. **Neuropsychological assesment**. 4<sup>th</sup> ed. New York: Oxford University, 2004.

MANSUR L.L.; RADANOVIC M.; ARAÚJO G.C.; TAQUEMORI L.Y.; GRECO L.L. Teste de nomeação de Boston: desempenho de uma população de São Paulo. **Pró-Fono Rev At Ci.**, v. 18, n<sup>o</sup> 1, p. 13-20. 2006.

MEYERS C.A.; SCHEIBEL R.S.; FORMAN A.D. Persistent neurotoxicity of systemically administered interferon-alpha. **Neurology**, v. 41, p. 672-676. 1991.

MONTAGNESE S.; AMODIO P.; MORGAN M.Y. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. **Metab Brain Dis.**, v. 19, n<sup>os</sup> 3-4, p. 281-312. 2004.

MONTAGNESE S.; MIDDLETON B.; SKENE D.J.; MORGAN M.Y. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. **Liver Int.**, v. 29, n<sup>o</sup> 9, p. 1372-1382. 2009.

MORRIS J.C.; HEYMAN A.; MOHS R.C.; HUGHES J.P.; VAN BELLE G.; FILLENBAUM G.; MELLITS E.D.; CLARK C.; THE CERAD INVESTIGATORS. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. **Neurology**, v. 39, n<sup>o</sup> 9, p. 1159-1165. 1989.

MYINT A.M.; SCHWARZ M.J.; STEINBUSCH H.W.M.; LEONARD B.E. Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. **Metab Brain Dis.**, v. 24, n<sup>o</sup> 1, p. 55-68. 2009.

NITRINI R.; CARAMELLI P.; BOTTINO C.M.C.; DAMASCENO B.P.; BRUCKI S.M.D.; ANGHINAH R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil – avaliação cognitiva e funcional – recomendações do departamento científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 63, n° 3-A, p. 720-727. 2005.

NITRINI R.; CARAMELLI P.; HERRERA JÚNIOR E.; PORTO C.S.; CHARCHAT-FICHMAN H.; CARTHERY M.T.; TAKADA L.T.; LIMA E.P. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. **J Int Neuropsychol Soc.**, v. 10, p. 634–638. 2004.

NITRINI R.; LEFÈVRE H.B.; MATHIAS S.C.; CARAMELLI P.; CARRILHO P.E.M.; SAUAIA N.; MASSAD E.; TAKIGUTI C.; SILVA I.O.; PORTO C.S.; MAGILA M.C.; SCAFF M.C. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 52, n° 4, p. 457-465. 1994.

OLIVEIRA L.C.M.; PEREIRA R.M.; REIS U.C. Prevalence of human immunodeficiency virus infection in alcoholics. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 96, n° 1, p. 21-23. 2001.

ORTIZ M.; CÓRDOBA J.; JACAS C.; FLAVIÀ M.; ESTEBAN R.; GUARDIA J. Neuropsychological abnormalities in cirrhosis include learning impairment. **J Hepatol.**, v. 44, n° 1, p. 104-110. 2006.

ORTIZ K.Z.; BERTOLUCCI P.H.F. Alterações da linguagem nas fases iniciais da doença de Alzheimer. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 63, n° 2-A, p. 311-317. 2005.

OSLER W. **The evolution of modern medicine**. 1<sup>st</sup> ed. New Haven: Yale University, 1913. Ebook. New York: Project Gutemberg, 2006. Disponível em: <<http://www.gutenberg.org/files/1566/1566-h/1566-h.htm>>. Acesso em: 11 jul. 2011.

PANTIGA C.; RODRIGO L.R.; CUESTA M.; LOPEZ L.; ARIAS J.L. Cognitive deficits in patients with hepatic cirrhosis and in liver transplant recipients. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci.**, v. 15, n° 1, p. 84-89. 2003.

PARADA M.; CORRAL M.; CAAMAÑO-ISORNA F.; MOTA N.; CREGO A.; HOLGUÍN S.R.; CADAVEIRA F. Binge drinking and declarative memory in university students. **Alcohol Clin Exp Res.**, v. 35, n° 8, p.1475-1484. 2011.

PORTELINHA FILHO A.M.; NASCIMENTO C.U.; TANNOURI T.N.; TROIANI C.; ASCÊNCIO E.L.; BONFIM R.; D'ANDREA L.A.; PRESTES-CARNEIRO L.E. Seroprevalence of HBV, HCV and HIV co-infection in selected individuals from state of São Paulo, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104, n° 7, p. 960-963. 2009.

POSNER M.I.; PETERSEN S.E. The attention system of the human brain. **Annu Rev Neurosci.**, v. 13, p. 25-42. 1990.

RADANOVIC M.; MANSUR L.L. Performance of a brazilian population sample in the Boston diagnostic aphasia examination. A pilot study. **Braz J Med Biol Res.**, v. 35, n° 3, p. 305-317. 2002.

RANDOLPH C.; HILSABECK R.; KATO A.; KHARBANDA P.; LI Y.Y.; MAPELLI D.; RAVDIN L.D.; ROMERO-GOMEZ M.; STRACCIARI A.; WEISSENBORN K.; INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEPATIC ENCEPHALOPATHY AND NITROGEN METABOLISM. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. **Liver Int.**, v.29, n° 5, p. 629-635. 2009.

RAO S.M. Neuropsychology of multiple sclerosis. **Curr Opin Neurol.**, v. 8, n° 3, p. 216-220. 1995.

ROSEN W.G.; MOHS R.C.; DAVIS K.L. A new rating scale for Alzheimer's disease. **Am J Psychiatry**, v. 141, n° 11, p. 1356-1364. 1984.

SCHIFF S.; VALLESI A.; MAPELLI D.; ORSATO R.; PELLEGRINI A.; UMILTÀ C.; GATTA A.; AMODIO P. Impairment of response inhibition precedes motor alteration in the early stage of liver cirrhosis: a behavioral and electrophysiological study. **Metab Brain Dis.**, v. 20, n° 4, p. 381-392. 2005.

SCHOMERUS H.; HAMSTER W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. **Metab Brain Dis.**, v. 16, n° 1-2, p. 37-41. 2001.

SCHOMERUS H.; HAMSTER W. Neuropsychological aspects of portal-systemic encephalopathy. **Metab Brain Dis.**, v. 13, n° 4, p. 361-377. 1998.

SHERLOCK S.; DOOLEY J. **Diseases of the liver and biliary system**. 11<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell, 2002.

SQUIRE L.R.; STARK C.E.L.; CLARK R.E. The medial temporal lobe. **Annu Rev Neurosci.**, v. 27, p. 279-306. 2004.

SQUIRE L.R.; ZOLA-MORGAN S. The medial temporal lobe memory system. **Science**, v. 253, nº 5026, p. 1380-1386. 1991.

STAHL S.M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 3ª edição. Oliveira I.R.; Sena E.P. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

STEWART C.A.; ENDERS F.T.B.; SCHNEIDER N.; FELMLEE-DEVINE D.; KAMATH P.S.; SMITH G.E. Development of a three-factor neuropsychological approach for detecting minimal hepatic encephalopathy. **Liver Int.**, v. 30, nº 6, p. 841-849. 2010.

STRUB R.L.; BLACK F.W. **The mental status examination in neurology**. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: F.A. Davis, 2000.

TEUFEL A.; WEINMANN A.; KAHALY G.J.; CENTNER C.; PIENDL A.; WÖRNS M.; LOHSE A.W.; GALLE P.R.; KANZLER S. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. **J Clin Gastroenterol.**, v. 44, nº 3, p. 208-213. 2010.

TOMBAUGH T.N. Trail making test A and B: normative data stratified by age and education. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 19, nº 2, p. 203-214. 2004.

WECHSLER D. **Escala de Inteligência Wechsler para Adultos**. 3ª ed. Silva M.C.V.M. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

WEISSENBORN K.; HEIDENREICH S.; ENNEN J.; RÜCKERT N.; HECKER H. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. **Metab Brain Dis.**, v. 16, nº 1, p. 13-19. 2001.

WEISSENBORN K.; ENNEN J.; SCHOMERUS H.; RÜCKERT N.; HECKER H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. **J Hepatol.**, v. 34, nº 5, p. 768-773. 2001.

WEISSENBORN K.; GIEWEKEMEYER K.; HEIDENREICH S.; BOKEMEYER M.; BERDING G.; AHL B. Attention, memory and cognitive function in hepatic encephalopathy. **Metab Brain Dis.**, v. 20, nº 4, p. 359-367. 2005.

WILTFANG J.; NOTE W.; WEISSENBORN K.; KORNUBER J.; RÜTHER E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. **Metab Brain Dis.**, v. 13, nº 4, p. 379-389. 1998.

YANG R.; SHAN Z.; LI Y.; FAN C.; TENG V.W. Prevalence of thyroid autoantibodies in hepatitis C and hepatitis B infection in China. **Intern Med.**, v. 50, n<sup>o</sup> 8, p. 811-815. 2011.

ZEEGEN R.; DRINKWATER J.E.; DAWSON A.M. Method for measuring cerebral dysfunction in patients with liver disease. **British Medical Journal**, v. 2, p. 633-636. 1970.



**Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro**

Programa de Pós-Graduação em Neurologia

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: Avaliação Cognitiva na Encefalopatia Hepática Mínima

Pesquisador participante: Dr. Daniel Simplicio Torres

Pesquisador orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão de Mello

Serviço: Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Nome: \_\_\_\_\_

Matrícula: □□□.□□□

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: □□□□□-□□□ Telefone: □□□□□□□□

Identidade: □□□□□□□□□□ / \_\_\_\_\_ CPF: □□□□□□□□□-□□

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário(a), em um estudo clínico que faz parte do programa de Mestrado em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, com o título **Avaliação Cognitiva na Encefalopatia Hepática Mínima**.

Essa pesquisa tem como objetivo estudar a memória, a atenção, a linguagem, a capacidade de executar tarefas, as habilidades visuais, a velocidade de raciocínio e a capacidade de abstração em pacientes com cirrose.

Caso você aceite participar desta pesquisa, fará 15 testes. O tempo gasto será de, aproximadamente, 2 horas. No início da avaliação, será aplicado um questionário de investigação de depressão e será realizada uma coleta de sangue para determinação de algumas afecções relacionadas, como as doenças da tireóide e glândulas supra-renais, HIV, sífilis, deficiência de vitamina B12 e deficiência de ácido fólico (vitamina B9). Se você tiver uma dessas condições detectadas, receberá aconselhamento e acompanhamento no ambulatório do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

Os testes serão identificados somente por um número e ninguém, além do pesquisador, saberá quem é a pessoa correspondente. Os resultados serão guardados com todo sigilo e ética que rege as relações em pesquisa.

Você não terá nenhum prejuízo no seu atendimento caso não aceite participar deste projeto ou vier a desistir em qualquer momento. Caso aceite participar, será pedido para assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em duas vias, sendo que uma ficará com você. Se em algum momento desejar, poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem que isso acarrete prejuízo no seu atendimento.

Nenhum tipo de remuneração ou compensação será fornecido pela sua participação no estudo, bem como não haverá nenhum custo adicional para você.

Ao final da pesquisa, o resultado poderá ser revelado a você, caso seja do seu interesse.

Este projeto tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, atendendo à Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

Caso você tenha dúvidas ou problemas a respeito da seleção, do estudo ou de seus direitos por ser paciente do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, por favor, ligue para o Dr. Daniel Simplicio Torres, pesquisador participante do estudo, ou para o Comitê de Ética em Pesquisa, no telefone (21) 2264-5177.

### **Consentimento para Participação**

Eu, \_\_\_\_\_,  
identidade nº \_\_\_\_\_, CPF nº \_\_\_\_\_, abaixo  
assinado, concordo em participar do estudo **Avaliação Cognitiva na Encefalopatia Hepática Mínima**.

Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo Dr. Daniel Simplicio Torres sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção do meu acompanhamento, assistência ou tratamento.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2010.

Nome e assinatura do participante ou responsável: \_\_\_\_\_



**Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro**

Programa de Pós-Graduação em Neurologia

### APÊNDICE B - Ficha de Identificação e Resultados

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: □□/□□/□□ Escolaridade: \_\_\_\_\_

Matrícula: □□□.□□□□

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: □□□□□-□□□ Telefone: □□-□□□□□□□□

#### Critérios de Exclusão:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Cirrose Child C                 | <input type="checkbox"/> Hipotireoidismo                           |
| <input type="checkbox"/> Encefalopatia hepática          | <input type="checkbox"/> Hipocortisolismo                          |
| <input type="checkbox"/> Uso de interferon ou ribavirina | <input type="checkbox"/> Abuso de álcool nos últimos 6 meses       |
| <input type="checkbox"/> Uso de drogas psicotrópicas     | <input type="checkbox"/> Uso de drogas ilegais nos últimos 6 meses |
| <input type="checkbox"/> HIV                             | <input type="checkbox"/> Distúrbio neurológico                     |
| <input type="checkbox"/> Sífilis                         | <input type="checkbox"/> Distúrbio psiquiátrico                    |
| <input type="checkbox"/> Deficiência de vitamina B12     | <input type="checkbox"/> Outros: _____                             |
| <input type="checkbox"/> Deficiência de ácido fólico     |  |

Destino do paciente após exclusão do estudo: \_\_\_\_\_

#### Causa da Cirrose:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hepatite auto-imune (especificar)      | <input type="checkbox"/> Síndrome de Budd-Chiari                              |
| <input type="checkbox"/> Lesão induzida por droga (especificar) | <input type="checkbox"/> Cirrose biliar 1 <sup>ária</sup>                     |
| <input type="checkbox"/> Lesão induzida pelo álcool             | <input type="checkbox"/> Cirrose biliar 2 <sup>ária</sup> a obstrução crônica |
| <input type="checkbox"/> Esteato-hepatite não-alcoólica         | <input type="checkbox"/> Colangite esclerosante 1 <sup>ária</sup>             |
| <input type="checkbox"/> Hepatite B                             | <input type="checkbox"/> Atresia biliar                                       |
| <input type="checkbox"/> Hepatite C                             | <input type="checkbox"/> Cirrose criptogênica                                 |
| <input type="checkbox"/> Hepatite D                             | <input type="checkbox"/> Outros: _____  |

#### Encefalopatia Hepática:

- |                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Ausente | <input type="checkbox"/> Grau I a IV (exclusão) |
|----------------------------------|---|

**Ascite:**

- Ausente  
 Leve

- Moderada a Grave

**Albumina Sérica:**

- >3,5  
 2,8 a 3,5

- <2,8  
 Valor: \_\_\_\_\_

**Bilirrubina Total:**

- <2  
 2 a 3

- >3  
 Valor: \_\_\_\_\_

**Tempo de Protrombina / INR:**

- >70% / <1,7  
 50 a 70% / 1,7 a 2,3

- <50% / >2,3  
 Valor: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Classificação Child-Pugh:**

- Child A  
 Child B

- Child C (exclusão)

**Alterações motoras:**

- Tremor de repouso  
 Tremor de intenção  
 Asterixis  
 Coreoatetose  
 Diadococinesia lentificada  
 Hiporreflexia  
 Outros: \_\_\_\_\_

**Queixas espontâneas:**

- Dificuldade de lembrar as coisas  
 Dispersão ou distraibilidade  
 Diminuição da velocidade do raciocínio  
 Dificuldade de dirigir  
 Dificuldade de realizar duas tarefas ao mesmo tempo  
 Outros: \_\_\_\_\_

**Protocolo laboratorial:**

- Vitamina B12: \_\_\_\_\_ ng/ml □□/□□/□□  
 Ácido fólico: \_\_\_\_\_ ng/ml □□/□□/□□  
 Cortisol: \_\_\_\_\_ µg/ml □□/□□/□□

- TSH: \_\_\_\_\_ ng/ml □□/□□/□□  
 T4 livre: \_\_\_\_\_ ng/ml □□/□□/□□  
 Hemoglobina: \_\_\_\_\_ g/dl □□/□□/□□  
 Hematócrito: \_\_\_\_\_ % □□/□□/□□



### **APÊNDICE C - Inventário de Depressão de Beck**

#### **1**

- 0 Não me sinto triste
- 1 Eu me sinto triste
- 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto
- 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar

#### **2**

- 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro
- 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro
- 2 Acho que nada tenho a esperar
- 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar

#### **3**

- 0 Não me sinto um fracasso
- 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum
- 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos
- 3 Acho que como pessoa, sou um completo fracasso

#### **4**

- 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes
- 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes
- 2 Não encontro um prazer real em mais nada
- 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo

#### **5**

- 0 Não me sinto especialmente culpado
- 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo
- 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo
- 3 Eu me sinto sempre culpado

#### **6**

- 0 Não acho que esteja sendo punido
- 1 Acho que posso ser punido
- 2 Creio que vou ser punido
- 3 Acho que estou sendo punido

#### **7**

- 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo
- 1 Estou decepcionado comigo mesmo
- 2 Estou enojado de mim
- 3 Eu me odeio

#### **8**

- 0 Não me sinto de qualquer modo pior do que os outros
- 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros

- 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas
- 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece

**9**

- 0 Não tenho quaisquer ideias de me matar
- 1 Tenho ideias de me matar, mas não executaria
- 2 Gostaria de me matar
- 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade

**10**

- 0 Não choro mais do que o habitual
- 1 Choro agora mais do que costumava
- 2 Agora, choro o tempo todo
- 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que eu queira

**11**

- 0 Não fico mais irritado agora do que já fui
- 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava
- 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo
- 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar

**12**

- 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas
- 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar
- 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
- 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

**13**

- 0 Tomo decisões tão bem quanto antes
- 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava
- 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes
- 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões

**14**

- 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes
- 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo
- 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo
- 3 Acredito que pareço feio

**15**

- 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes
- 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa
- 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa
- 3 Não consigo fazer qualquer trabalho

**16**

- 0 Consigo dormir tão bem quanto o habitual
- 1 Não durmo tão bem quanto costumava
- 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir
- 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir

**17**

- 0 Não fico mais cansado do que o habitual
- 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava
- 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa
- 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa

**18**

- 0 Meu apetite não está pior do que o habitual
- 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser
- 2 Meu apetite é muito pior agora
- 3 Absolutamente não tenho mais apetite

**19**

- 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente
- 1 Perdi mais do que dois quilos e meio
- 2 Perdi mais do que cinco quilos
- 3 Perdi mais do que sete quilos

**20**

- 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual
- 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação
- 2 Estou muito preocupado com sintomas físicos e é difícil pensar em outra coisa
- 3 Estou tão preocupado com meus sintomas físicos que não consigo pensar em outra coisa

**21**

- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo
- 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava
- 2 Estou muito menos interessado por sexo agora
- 3 Perdi completamente o interesse pelo sexo

**APÊNDICE D - Mini-Exame do Estado Mental****Orientação Temporal (dê 1 ponto para cada resposta correta):**

Que dia é hoje?

Em que dia da semana estamos?

Em que mês estamos?

Em que ano estamos?

Qual a hora aproximada? (considerar a variação de mais ou menos 1 hora)

Total: \_\_\_\_\_

**Orientação Espacial (dê 1 ponto para cada resposta correta):**

Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala - pergunte apontando para o chão)

Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo - hospital, casa de repouso, própria casa)

Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima?

Em que cidade nós estamos?

Em que estado nós estamos?

Total: \_\_\_\_\_

**Memória Imediata (dê 1 ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até 3 vezes para o aprendizado, se houver erros):**

Eu vou dizer 3 palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo

Total: \_\_\_\_\_

**Atenção e Cálculo (considere 1 ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinando espontaneamente se auto-corrige):**

Subtração de 7 seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65).

Total: \_\_\_\_\_

**Memória de Evocação: pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir (considere 1 ponto para cada resultado correto):**

Total: \_\_\_\_\_

**Nomeação: peça para o sujeito nomear um relógio e uma caneta (considere 1 ponto para cada resultado correto):**

Total: \_\_\_\_\_

**Repetição: peça para que o sujeito repita a frase "Nem aqui, nem ali, nem lá." (considere 1 ponto somente se a repetição for perfeita):**

Total: \_\_\_\_\_

**Comando: pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto):**

Total: \_\_\_\_\_

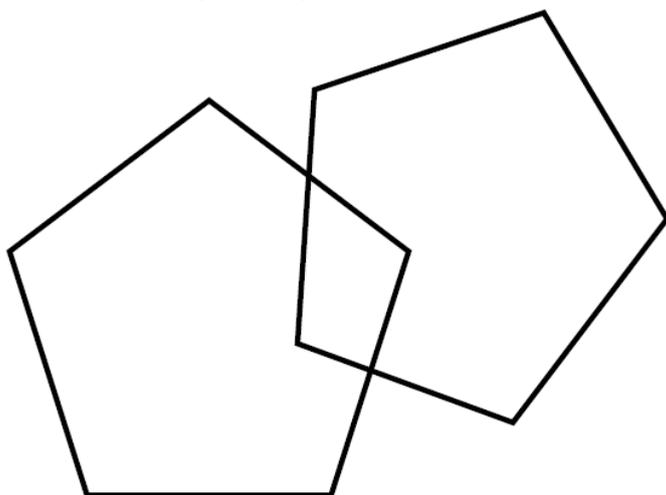
**Leitura:** mostre a frase escrita *“Feche os olhos”* e peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado (1 ponto):

Total: \_\_\_\_\_

**Frase:** Peça ao indivíduo para escrever uma frase (1 ponto):

Total: \_\_\_\_\_

**Cópia do desenho (1 ponto):**

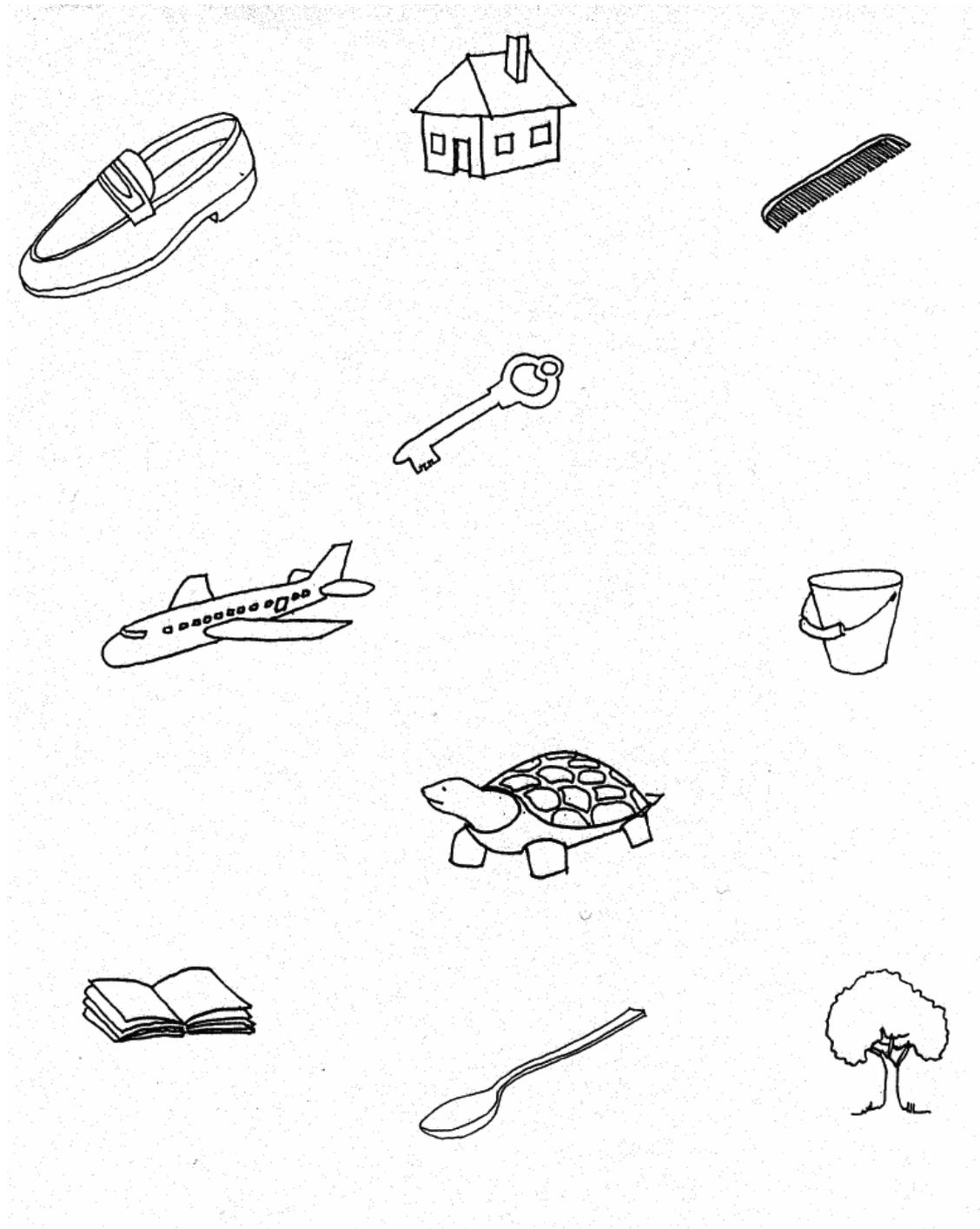


Total: \_\_\_\_\_

**Resultado Final:** \_\_\_\_\_ pontos

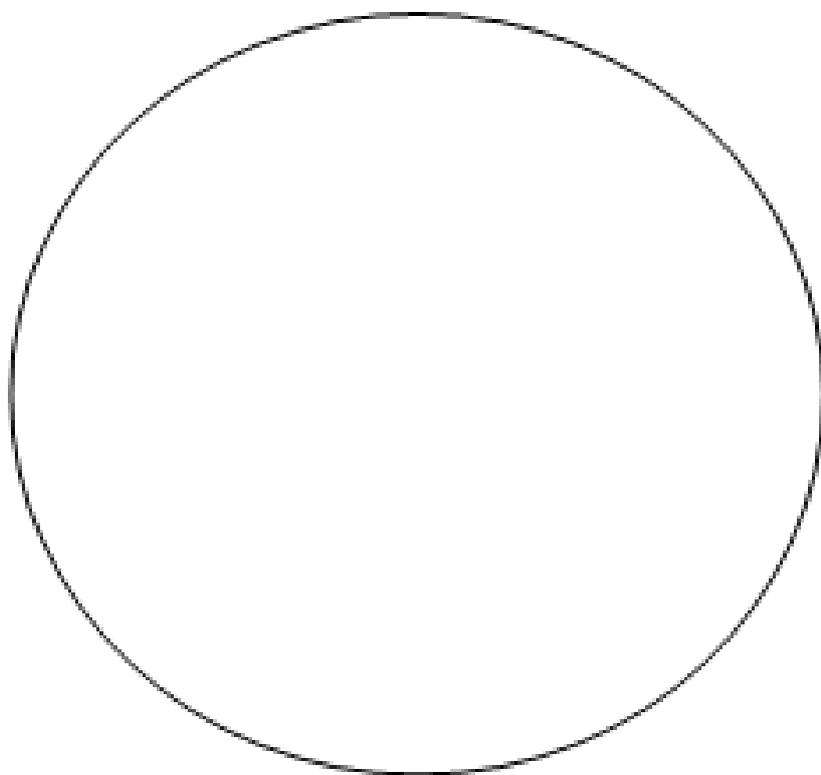


### APÊNDICE E - Teste do Desenho Simples





**APÊNDICE F - Teste do Desenho do Relógio**





**APÊNDICE G - Teste Auditivo-Verbal de Rey**

LISTA A	1	2	3	4	5	LISTA B	1	LISTA A	6	7
TAMBOR						ESCRIVANINHA		TAMBOR		
CORTINA						GUARDA		CORTINA		
SINO						PÁSSARO		SINO		
CAFÉ						SAPATO		CAFÉ		
ESCOLA						FOGÃO		ESCOLA		
PAI						MONTANHA		PAI		
LUA						VIDRO		LUA		
JARDIM						TOALHA		JARDIM		
CHAPÉU						NUVEM		CHAPÉU		
FAZENDEIRO						BARCO		FAZENDEIRO		
NARIZ						OVELHA		NARIZ		
PERU						ARMA		PERU		
COR						LÁPIS		COR		
CASA						IGREJA		CASA		
RIO						PEIXE		RIO		
<b>PONTOS</b>										

**Lista de Reconhecimento**

**Sino Lar Toalha Barco Óculos  
Janela Peixe Cortina Estola Bota  
Chapéu Lua Flor Pai Sapato  
Música Pino Flor Água Professor  
Guarda Rua Carteira Cantor Forno  
Nariz Ave Canhão Bule Ninho  
Chuva Montanha Giz Nuvem Filho  
Escola Café Igreja Casa Tambor  
Papel Asa Peru Peixe Rapé  
Lápis Rio Torno Jardim Carneiro**



**APÊNDICE H - Teste da Letra Randômica**

**L T P E A O A I C T D A L A A**

**A N I A B F S A M R Z E O A D**

**P A K L A U C J T O E A B A A**

**Z Y F M U S A H E V A A R A T**



## APÊNDICE I - Teste de Stroop

laranja vermelho verde azul laranja vermelho azul verde laranja verde azul

laranja verde laranja verde vermelho laranja vermelho vermelho laranja vermelho laranja

verde laranja azul vermelho azul verde azul laranja verde laranja verde

laranja vermelho azul vermelho vermelho laranja vermelho azul verde laranja vermelho

azul verde vermelho laranja vermelho azul vermelho azul verde azul verde

verde azul vermelho azul vermelho laranja vermelho laranja azul vermelho laranja

azul verde vermelho verde azul verde laranja azul laranja vermelho verde

vermelho vermelho azul vermelho verde laranja verde verde verde azul laranja

verde azul azul verde vermelho azul vermelho laranja laranja azul verde

verde vermelho azul vermelho laranja laranja vermelho vermelho laranja verde vermelho

azul azul azul laranja verde laranja vermelho laranja verde laranja verde

azul laranja verde laranja azul verde vermelho laranja laranja vermelho

azul azul verde vermelho azul vermelho laranja verde laranja verde verde

azul vermelho azul verde vermelho azul laranja azul vermelho laranja azul

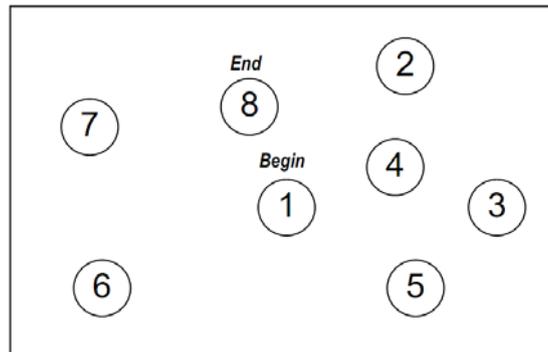
vermelho laranja vermelho verde azul laranja verde laranja azul vermelho vermelho

vermelho azul verde vermelho laranja azul verde laranja vermelho laranja azul

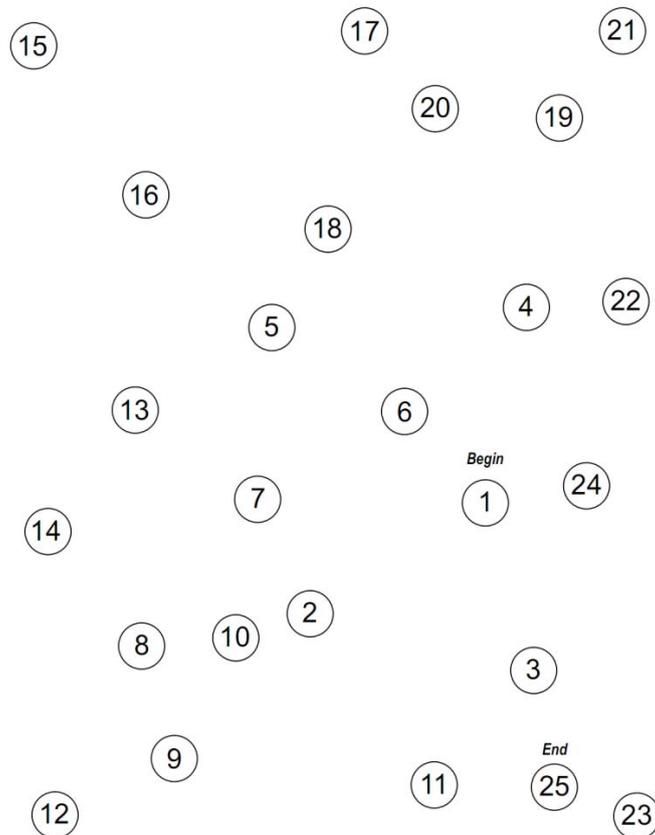


### APÊNDICE J - Teste das Trilhas (Forma A)

Folha de Exemplo



Teste das Trilhas (Forma A)



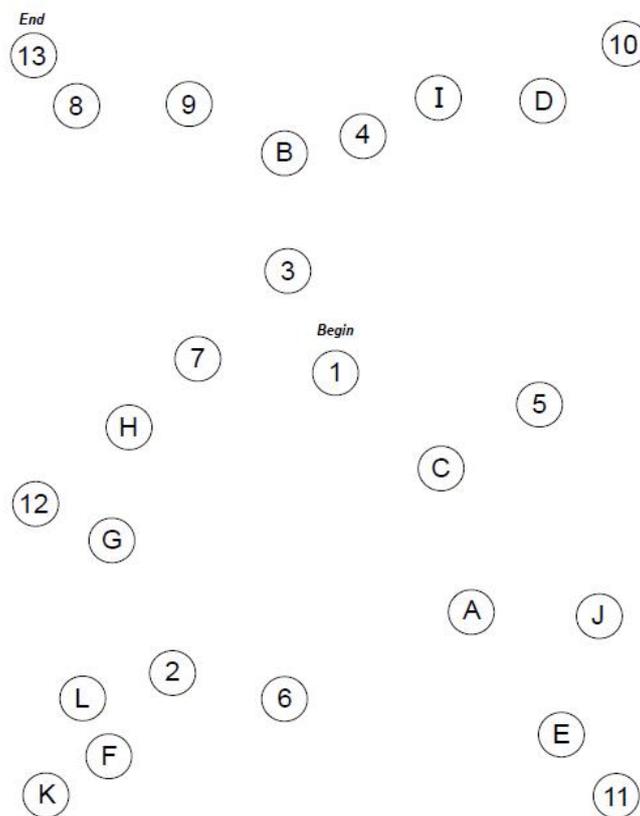
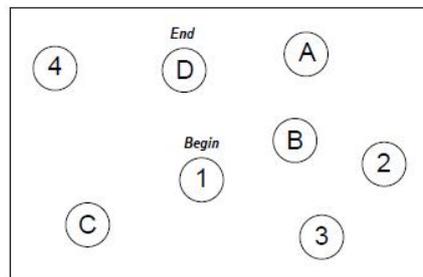


## APÊNDICE J - Teste das Trilhas (Forma B)

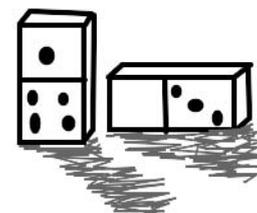
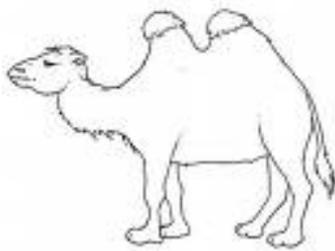
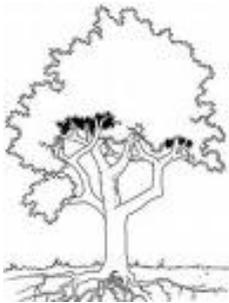
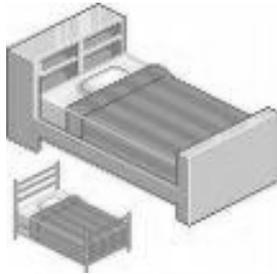
### TRAIL MAKING

#### Part B

#### Sample



### Apêndice K - Teste de Nomeação





**Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro**  
Programa de Pós-Graduação em Neurologia

### **APÊNDICE L - Teste de Fluência Verbal**

Nomes de Animais:

**Total:** \_\_\_\_\_



### APÊNDICE M - Teste dos Dígitos

#### Teste de Extensão dos Dígitos em Ordem Direta

Item	Tentativa 1	Tentativa 2
1	1-7	6-3
2	5-8-2	6-9-4
3	6-4-3-9	7-2-8-6
4	4-2-7-3-1	7-5-8-3-6
5	6-1-9-4-7-3	3-9-2-4-8-7
6	5-9-1-7-4-2-8	4-1-7-9-3-8-6
7	3-8-2-9-5-1-7-4	5-8-1-9-2-6-4-7
8	2-7-5-8-6-2-5-8-4	7-1-3-9-4-2-5-6-8

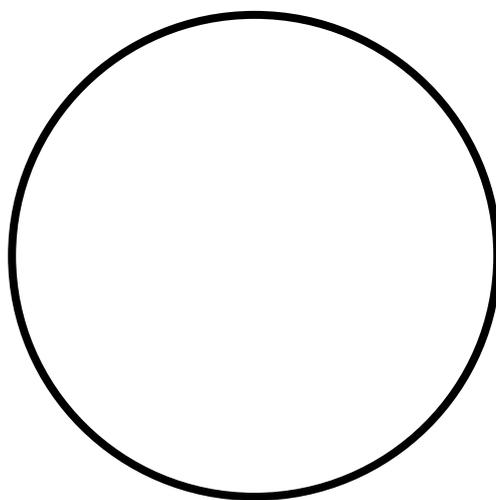
#### Teste de Extensão dos Dígitos em Ordem Inversa

Item	Tentativa 1	Tentativa 2
1	2-4	5-7
2	4-1-5	6-2-9
3	3-2-7-9	4-9-6-8
4	1-5-2-8-6	6-1-8-4-3
5	5-3-9-4-1-8	7-2-4-8-5-6
6	8-1-2-9-3-6-5	4-7-3-9-1-2-8
7	7-2-8-1-9-6-5-3	9-4-3-7-6-2-5-8



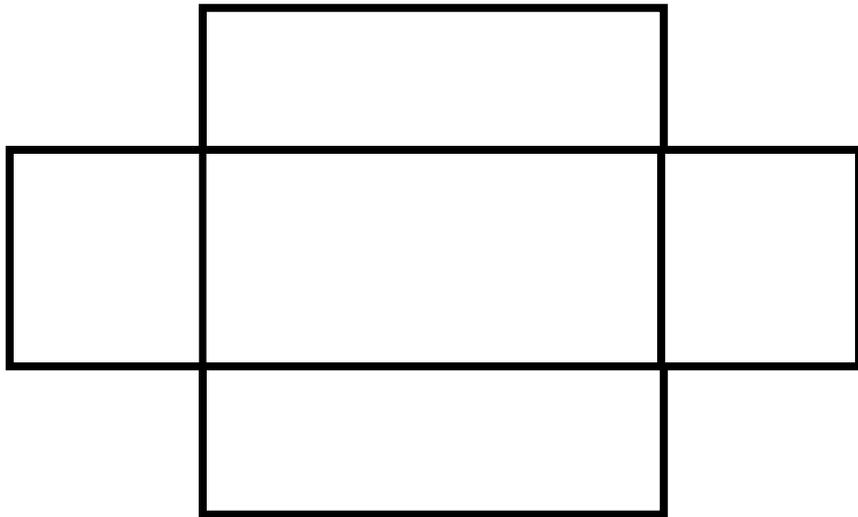
**Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro**  
Programa de Pós-Graduação em Neurologia

**APÊNDICE N - Teste do Desenho de Figuras Geométricas**

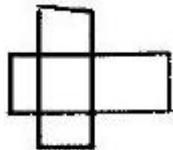
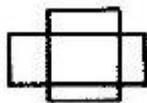




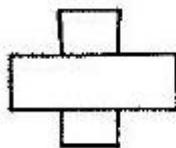
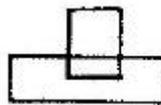
APÊNDICE N - Teste do Desenho de Figuras Geométricas



Correct

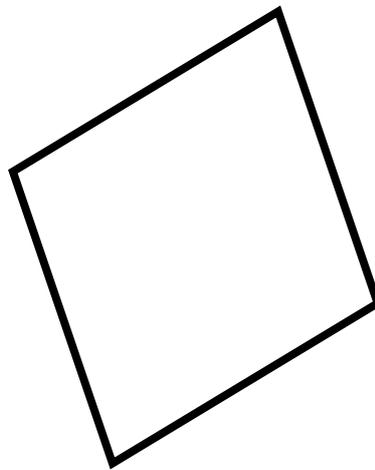


Incorrect

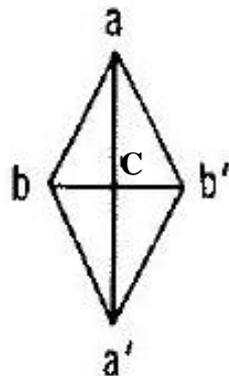




**APÊNDICE N - Teste do Desenho de Figuras Geométricas**

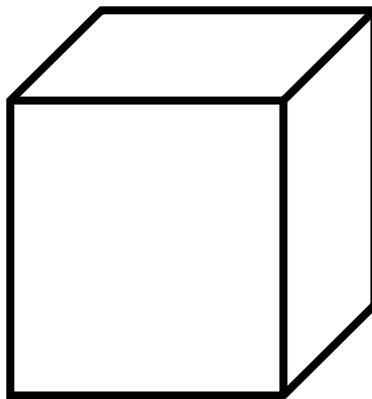


**Model**

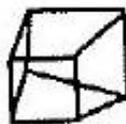




**APÊNDICE N - Teste do Desenho de Figuras Geométricas**



Incorrect





**APÊNDICE O - Teste da Procura dos Símbolos**

Exemplos:

$\oplus$ $\ominus$	$\oplus$ $\perp$ $<$ $\vdash$ $\sim$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\neq$ $\boxplus$	$\bar{\cap}$ $\boxplus$ $\perp$ $\rightsquigarrow$ $\otimes$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\rightsquigarrow$ $\perp$	$\neq$ $\cap$ $\uparrow$ $\approx$ $\boxplus$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO

Treino

$\neq$ $<$	$\rightsquigarrow$ $\neq$ $\pm$ $<$ $\ominus$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\uparrow$ $\approx$	$\perp$ $\rightsquigarrow$ $\cap$ $\oplus$ $\approx$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\approx$ $\ominus$	$\bar{\cap}$ $\pm$ $\perp$ $\neq$ $\uparrow$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO



**APÊNDICE O - Teste da Procura dos Símbolos**

> ✂	> ∂ ∘ □ ∩ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
↑ ⊥	∂ ⊗ ⊥ ∠ ⊖ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
∩ ∪	⇒ ⊥ ⊕ † ↑ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
⊥ ≠	∥ ∩ ⊥ ⊖ ⊥ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
⊥ ✂	⊥ ⊕ ⊥ ⊥ ✂ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
↷ ≈	↷ ↔ ↷ ⊖ ✂ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
⇔ †	± ≈ ⊥ ⊗ ∪ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
□ ∠	∠ ⊥ ∂ ⊥ ⊥ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
⊥ †	∠ ∪ ⊥ † ✂ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
↑ ✂	⇔ ✂ ≠ ⊗ ⇔ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
⊥ ⊥	± ⊥ ⊥ ⊗ ∠ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
† ↑	∠ ↷ ⇔ ↷ ± <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
⊕ ⊗	∠ ⊕ ⊗ ⊗ ≠ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
⇔ †	± ≈ ⊥ ⊗ ∪ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
⊥ ∠	± ⊕ ∠ ⊥ ⊥ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO



**APÊNDICE O - Teste da Procura dos Símbolos**

 	    <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	    <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO



**APÊNDICE O - Teste da Procura dos Símbolos**

 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO



### APÊNDICE P - Teste de Semelhanças

#### 1. Em que se parecem MEIAS e SAPATOS? \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

Peças do vestuário	Calçados (I)
Coisas que você calça	Algo para se calçar no pé
Os 2 são usados nos pés	Todos os 2 se põe no pé
Vestimenta para os pés	Todos os 2 se calça

**0 pontos:**

Ambos são marrons	O pé
Os 2 são usados juntos	É indispensável usar o sapato com meia

Nota: Se o examinando errar o item 1, dizer “Eles são peças do vestuário.”.

#### 2. Em que se parecem LARANJA e BANANA? \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

São frutas	Membros da família das frutas
Ambas são frutas tropicais (ou qualquer outra descrição)	

**1 ponto:**

Comida	São amarelas
Para comer	As 2 são próximas na cor
Comestível	Crescem (em árvores)
Você as come	Crescem em região tropical
Você pode comê-las cruas	Contêm (vitaminas, calorias)
Têm (casca, pele, cobertura)	São comidas para reposição de potássio
Mesma cor	Você as descasca

**0 pontos:**

Mesmo formato	Redondas
São doces	Uma é redonda e outra é longa
Têm suco	Uma é amarela e outra é laranja
São suculentas (I)	

#### 3. Em que se parecem AMARELO e VERMELHO? \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

São cores	Servem para colorir
-----------	---------------------

**0 pontos:**

Tonalidade da maçã (ou coisa parecida)	Amadurecimento de uma fruta
Os 2 são tintas	Ambas têm a letra L

#### 4. Em que se parecem BARCO e AUTOMÓVEL? \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

São meios de (transporte, viagem)	Os 2 transportam pessoas
Veículos	Levam você para (lugares, qualquer lugar)
Meio de deslocar de um lugar para outro	Transportes

Você viaja em ambos

**1 ponto:**

Entra em ambos (l)  
Carregam pessoas ou coisas  
Têm que ser (conduzidos, dirigidos, operados)

Ambos se movem  
Ambos cobrem certa distância  
Eles são caros

**0 pontos:**

(Precisam, requerem) gasolina, combustível  
O barco é para o mar e o automóvel é para a rua

Ambos têm (motores, engrenagens, rodas, assentos, volante)  
Ambos são usados para lazer e recreação

**5. Em que se parecem PIANO e TAMBOR?** \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

Instrumentos  
Produzem sons por meio da batida  
Instrumentos de percussão  
Parte da família de percussão

Ambos dependem da tensão para produzir sons  
São instrumentos musicais  
Instrumentos para (tocar, criar, produzir) música

**1 ponto:**

Ambos tocam ou fazem música  
Ambos são musicais (l)  
São usados em (orquestras, bandas, sinfonias)  
São partes de uma orquestra

Você toca com eles  
Nos dão sons  
Produzem sons  
Ambos fazem barulho

**0 pontos:**

Batida  
Têm ritmo  
Ambos soam bem em uma banda  
Meu irmão tem alguns tambores e eu toco piano

O piano é grande e o tambor é pequeno  
Você toca o tambor com baquetas e o piano com as mãos  
Os 2 são para cantar  
Ambos têm pratos

**6. Em que se parecem CACHORRO e LEÃO?** \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

Animais  
Quadrúpedes  
São animais peludos (ou outra descrição qualquer)

Membros do reino ou família animal  
Mamíferos  
Têm (pernas, pêlos, rabos, pés, dentes afiados, garras)

**1 ponto:**

São peludos  
Eles mordem  
Comem carne

Os 2 rosnam  
(Caminham ou têm) quatro (pernas, patas, pés)

**0 pontos:**

Pertencem à mesma espécie (l)  
São parecidos, perigosos, agressivos  
Selvagens, ferozes  
Os 2 são felinos  
Os 2 pertencem à família dos cães (l)

Um leão é perigoso mas o cachorro é amigável  
Os 2 são parecidos no latido (l)  
O leão ruge e o cachorro late

**7. Em que se parecem CASACO e TERNO?** \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

(Artigos, partes, peças) de vestuário

Vestuário

Roupas

Trajes

Acessórios de vestir

Traje a rigor

Veste-se sobre outras roupas

**1 ponto:**

Agasalho

Feitas de tecido (ou pano)

Mantêm você aquecido

Coberturas para o corpo

Roupas de frio

Servem para vestir

Ambos têm mangas compridas

**0 pontos:**

Feitas do mesmo material

Têm (botões, mangas, colarinho)

Vão por cima de algo

Você (coloca, usa)

Ambos têm forro

São protetores (I)

Todos os 2 servem para a mesma coisa (I)

Se você usar um, não precisa usar o outro

São usados por homens

**8. Em que se parecem OLHO e OUVIDO?** \_\_\_\_\_**2 pontos:**

Sentidos

Usados para os sentidos

Órgãos de (sensação, percepção)

Receptores de (estímulos, informação)

Dois dos 5 órgãos sensoriais

**1 ponto:**

São órgãos

(Partes, traços) faciais

Partes do corpo

Anatomia

Encontrados em sua face ou cabeça

Você obtém informações por meio deles (I)

Formas de se obter informação (I)

Para comunicação

**0 pontos:**

Necessários para humanos

Alertam você para o perigo

Você precisa de ambos (I)

Você vê com os olhos e ouve com os

ouvidos

Você tem 2 olhos e 2 ouvidos

Visão e som

Visão e audição

Você lê os lábios e os ouvidos escutam o

que é dito

**9. Em que se parecem GARFO e COLHER?** \_\_\_\_\_**2 pontos:**

São talheres

Utensílios que servem para comer

**1 ponto:**

Utensílios domésticos (I)

Servem para comer

São de metal

Têm cabos

Utensílios (I)

São usados na alimentação

**0 pontos:**

Ambos são longos

Garfo tem dente e colher não tem

É o casal, o homem e a mulher

**10. Em que se parecem OVO e SEMENTE?** \_\_\_\_\_**2 pontos:**

São o começo da vida

Primeiros estágios da vida

Primeiros estágios do desenvolvimento

Reproduzem o que dá origem a eles

Origem de uma espécie  
(Substância, estágio) embrionários  
Formas de vida embrionárias  
Origens embrionárias  
Ambos são origens do crescimento  
Criação ou início da vida

**1 ponto:**

São (embrionários, embriões)  
Zigotos  
Potencial de vida  
Formas de vida dormentes  
Meios de reprodução  
Ambos são meios de procriação  
Unidades (ou partes) reprodutivas  
(Dão, trazem) vida (I)  
Forma de nascimento  
Coisas crescem de ambos  
Formas de vida surgem por meio de ambos

**0 pontos:**

Crescimento  
Maturação  
Desenvolvimento (I)  
Comida  
Parte da cadeia alimentar  
Eles nos dão comida e nutrição  
Você pode comê-los  
São (redondos, ovais, circulares)

Geração de organismos vivos  
Unidades embrionárias  
Precursor da vida  
Embrião  
Fonte da vida

Nascimento  
(Começo, início) de algo  
São produzidos dentro de algo  
Produção  
São produtos de algo  
Produzem coisas (I)  
Têm invólucros  
Podem ser fertilizados  
Fertilização  
Potencial para o crescimento (I)  
Desenvolvem-se dentro de algo maior

Eles têm o mesmo formato  
Os 2 eclodem  
Um vem do outro  
O ovo vem de uma semente  
Os 2 têm gema  
Um ovo vem de uma galinha e uma  
semente vem de uma planta

**11. Em que se parecem MESA e CADEIRA?** \_\_\_\_\_**2 pontos:**

São mobília  
(Artigos, peças) de mobília

**1 ponto:**

Conjunto para (cozinha, jantar)  
São encontrados em (cozinhas,  
restaurantes, escritórios, salas de jantar)  
Associadas às refeições  
Objetos de casa

**0 pontos:**

Têm (4) pernas  
Objetos de (madeira, plástico, metal)  
Eles vão juntos  
Para conforto

Móveis

Usados quando você faz uma refeição ou  
estuda  
São coisas que suportam ou servem de  
apoio a outras coisas (I)

Você não poderia sentar a uma mesa sem  
uma cadeira  
Usadas para sentar  
A mesa é para comer e a cadeira é para  
sentar

**12. Em que se parecem DEMOCRACIA e MONARQUIA?** \_\_\_\_\_**2 pontos:**

(Formas, sistemas, modelos) de (governo,  
de governar, legislar)  
Governos

Métodos de conduzir um país  
Ambos são (sistemas, regimes) políticos

Ambos são sistemas seguidos por uma nação

**1 ponto:**

São formas de controle

Têm a ver com liderança e governo (I)

**0 pontos:**

Tipos de nações

Estados de um país

Comandante da nação

Política, políticos

Têm a ver com política

Formas de política (I)

Dominação

Ambos têm lideranças que são designadas por procedimentos específicos

Ambos têm hierarquias (I)

Ambos têm (líderes, legisladores)

Liberdade

(Crenças, sistemas) de vida

Ambos lutam por algo

Partidos políticos

Organizações

Grupo de leis

**13. Em que se parecem POEMA e ESTÁTUA?** \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

(Trabalhos, expressões, peças) de arte

Criações artísticas

**1 ponto:**

Métodos de expressão

Formas de expressão (I)

Criações do homem

Feitos pelo homem

Ambos são compostos (I)

São simbólicos (I)

Expressam uma emoção ou idéia

Expressam sentimentos

**0 pontos:**

As pessoas gostam deles

São decorativos

São agradáveis

Coisas bonitas

Coisas que existem para ser olhadas

Você lê ambos

São encontrados em museus

Eles representam história

Expressões de sentimentos artísticos

São lembranças

Fazem você lembrar

Ambos comemoram (algo, alguém)

Provocam sensações

Contam estórias

Têm significado

Ambos representam algo

Ambos (descrevem, expressam) algo

Cultura (I)

Um poema descreve uma escultura

Feitos por pessoas famosas

São atemporais, velhos, sem vida

Objetos inanimados

Você lê um poema e olha para uma

escultura

**14. Em que se parecem TRABALHO e DIVERSÃO?** \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

São atividades humanas básicas

Atividades necessárias

Coisas que (todas) as pessoas fazem

Atividades diárias que (todos) nós fazemos

**1 ponto:**

Fazem parte da vida (I)

Fazem parte da vida cotidiana

São fatos da vida

Atividades que você faz (I)

São atividades físicas ou mentais

Você usa sua mente e corpo em ambas

Atividades valorizadas pela sociedade

Dão sentido a vida

Ambas requerem esforço (para o sucesso)

Ações (I)

Coisas que você faz (I)

Coisas que você faz durante o dia

Coisas que você faz todo dia

Você obtém (prazer, recompensas) com

ambos

Precisa de energia para realizar ambos  
Gastam energia

**0 pontos:**

Você os pratica com outras pessoas  
Ambos envolvem interação social (I)  
Afasta você da depressão (I)  
Ambos são necessários (I)  
Necessidades da vida  
Precisam ser praticados  
Mantêm você longe dos problemas

Modos de gastar o tempo  
Mantém você (ocupado, ativo)

Recreação, vida social  
Eles são opostos (I)  
A brincadeira é divertida, mas o trabalho é sério  
Você pode brincar durante o trabalho  
Somente o trabalho e nenhuma brincadeira torna alguém um “Caxias”

**15. Em que se parecem VAPOR e NEBLINA?** \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

Evaporação da água  
Estado da água  
(Estados, estágios) diferentes da água  
Vapor (d'água)  
Condições gasosas  
Forma de vapor d'água

**1 ponto:**

Condições atmosféricas  
Resultado de condições ambientais  
Umidade  
Gases  
Nublado, embaçado

**0 pontos:**

Denso, mais pesado que o ar  
(Afeta, obstrui) a visão  
Produto da (natureza, ambiente, clima) (I)  
Neblina

Umidade na forma gasosa  
Formas de umidade  
Como se fosse névoa, enevoado  
Condensação  
Água condensada (resultante do encontro de ar quente e frio)

Bruma, cerração  
Forma de gás (I)  
Causados por aumento de temperatura, calor

Fumaça  
São parecidos  
Espesso, branco

**16. Em que se parecem MOSCA e ÁRVORE?** \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

Seres vivos  
Ambos são formas de vida  
Ambos estão vivos  
Têm vida

**1 ponto:**

Crescem  
Criados por (natureza, Deus, ambiente)  
Parte da natureza  
Ambos respiram  
Precisam se alimentar

**0 pontos:**

Nenhum deles é mamífero  
Ambos movimentam-se no vento, flutuam, voam, sopram  
Ambos são livres  
Sobem para o ar  
Vivem no campo

Formas biológicas  
Organismos  
Ambos podem reproduzir

Necessitam da luz do sol  
Necessitam de (ar, água, nutrição) para viver  
Ambos morrerão (I)

Ambos são encontrados ao ar livre  
São úteis aos humanos  
Conservam o meio ambiente  
Carregam germes  
A mosca pousaria na árvore

### 17. Em que se parecem ELOGIO e PUNIÇÃO? \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

São métodos de (controle, punição)

Métodos de motivação

Meios de (disciplinar, ensinar)

Métodos de criticar

Críticas

Ações de avaliação

**1 ponto:**

Recompensas (I)

Reforçadores (I)

Feedback ou formas de feedback (I)

Reforço para o comportamento

Ensinar a diferenciar (o certo do errado)

Ajudar a alguém a fazer melhor

Meios de conseguir que as coisas sejam

feitas (I)

**0 pontos:**

Coisas que você impõe às pessoas

Algo que foi dado a você (I)

Aplicado pela autoridade

Os pais fazem uso deles com as crianças (I)

Experiências de aprendizagem (I)

Meios de socialização

Meios de reforço

Formas de recompensa

Meios de influenciar comportamentos dos outros

Usados em pessoas para obter delas certo estado emocional

Respostas ao comportamento

Conseguido por meio do comportamento

O que você recebe quando se é bom ou mal

Para expressar sua postura ou sentimentos

Expressões de sentimentos

Beneficia alguém

Comportamento

Ações, fazer coisas

Feitos por outra pessoa

### 18. Em que se parecem INIMIGO e AMIGO? \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

São relacionamentos

Pessoas que você tem fortes sentimentos

**1 ponto:**

Modos de (julgar, perceber, caracterizar, classificar) alguém

Classificações de pessoas

Associações (I)

Pessoas que reagem ao seu comportamento

**0 pontos:**

Pessoas, indivíduos, humanos (I)

Relações

Pessoas que você conhece

Você conhece ambos

Você tem que conhecê-los bem

Pessoas que influenciam a sua vida

Pessoas a quem você reage

Lida-se com ambos

Sentimentos (que você tem por alguém)

Você tem contato com ambos

Pessoas a que você tem sentimentos

As pessoas têm ambos

Experiências de todos

Pode ser a mesma pessoa

Pode ser qualquer um

São opostos

### 19. Em que se parecem HIBERNAÇÃO e MIGRAÇÃO? \_\_\_\_\_

**2 pontos:**

Maneiras dos animais se adaptarem aos seus ambientes

Atividades básicas de alguns animais

Ambos são (métodos, meios) para algumas espécies lidarem com as mudanças do clima

Oferecem proteção aos animais frente às mudanças sazonais  
 São instintivas dos animais  
 São comportamentos animais instintivos  
 Ambas são estágios (ou rotinas) que os animais (passam, partilham) sazonalmente

**1 ponto:**

Maneiras de passar o inverno ou uma estação

Atividades sazonais

São (ações, atividades, funções) animais

(Comportamentos, padrões, estados, rotinas) animais

Coisas que os animais fazem para sobreviver

**0 pontos:**

Relacionados com a natureza

Funções da natureza

São necessárias

São feitas para solucionar um problema (I)

Estilos de vida

Partes da vida

Ajudam os animais (a sobreviver, lidar, evitar) no (inverno, tempo frio severo)  
 Fazem parte do estilo de vida animal ou do ciclo animal

Estados de sobrevivência dos animais

Ambas são modos de (preservação, proteção)

São (ações, coisas) que os animais fazem no (inverno, outono)

Ambas acontecem no inverno

Estão relacionadas com as estações

Envolvem o habitat

Mudança do habitat

Ambas ajudam os animais a dormir

Envolvem dormir

Pessoas ou ursos as fazem (I)

Lugares que os animais vão no inverno

Hibernação é dormir e migração é partir

Ursos hibernam, pássaros migram



**Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro**  
Programa de Pós-Graduação em Neurologia

## **ANEXO A - Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG**

MEMO CEP-HUGG / N° 29 / 2010

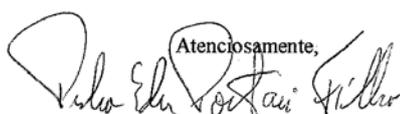
Rio de Janeiro, 11 de março de 2010

*Ao*

*Ilmo. Dr. Daniel Simplicio Torres*  
*Pesquisador Responsável*

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada em 11 de março de 2010, o projeto "Avaliação Cognitiva em Pacientes com Cirrose Child-Pugh A e B" de número **07/2010** - CEP/HUGG, foi analisado de acordo com a Resolução CNS n° 196/96 e considerado APROVADO.

Informamos que, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96, cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/HUGG os **relatórios parciais (semestrais) e final** do projeto aprovado. Lembramos que, a fim de garantir a segurança do arquivo do Projeto junto ao CEP, **é necessário discriminar o número do projeto junto a este setor.**

Atenciosamente,  


**Prof. Dr. Pedro Eder Portari Filho**  
Coordenador do CEP/HUGG