



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

**Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)  
Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)**

**RAPHAEL CASTILHO BOKEHI**

**ENCEFALOPATIA METABÓLICA SUBCLÍNICA: Revisão da Literatura**

**RIO DE JANEIRO  
2024**

**RAPHAEL CASTILHO BOKEHI**

**ENCEFALOPATIA METABÓLICA SUBCLINICA: Revisão da Literatura**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Oliveira Souza

**RIO DE JANEIRO  
2024**

**RAPHAEL CASTILHO BOKEHI**

**ENCEFALOPATIA METABÓLICA SUBCLINICA: Revisão da Literatura**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 14 de março de 2024

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. D.Sc. Eugênio Pacelle Queiroz Madeira  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

---

Prof<sup>a</sup>. M.Sc. Ana Clara Lopes Barbosa Ferreira  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

---

Prof. Vitor Ribeiro Gomes de Almeida Valviessa  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, antes de tudo, à Medicina. Agradeço a essa milenar senhora e seus discípulos, os quais lutam com toda sua força para proteger e salvaguardar a Vida. Em seu eterno labor, feito por mãos que se apertam, de braços que se abraçam, de muito trabalho e muito suor, de muito suor e de muito pesar, tem tecido uma longa e fina rede, cheia de conhecimento e amor. É com essa arte têxtil feita da mais pura humanidade, que tenta a todo instante proteger a sua amada Vida da cruel Realidade, de manter esta cheia de suas qualidades, de sua pujança e sua criatividade. Infelizmente, até mesmo essa, que é arte, feita de homens e mulheres do mais alto grau, falha. Mas mesmo com o pesar intrínseco ao momento, não se para. A jovem velha dama respeita a Morte e tudo que lhe aguarda, mas com o mesmo respeito lhe diz que enquanto não for seu momento, que não venha, prontamente voltando a tecer sua obra infinda. Nas palavras de um grande poeta e médico, “*cobra lo que tengas que cobrar, pero hazlo por amor al arte*”. Não sei se eu a escolho ou se dela já nasci, mas prometo solenemente amar e respeitar a arte de curar. Sendo um anjo ou um homem, sou honrosamente um de muitos, seu aprendiz.

A Deus e a meus ancestrais, agradeço. Agradeço por permitir estar onde estou, como estou e me ajudar a descobrir aonde irei. Pois pela eterna poesia, pelo caminhar tortuoso que tiveram, pelas lágrimas derramadas pelas vilas, pelo sangue derramado por entre os caminhos, pelos sonhos derramados no solo duro e seco, floraram luta, amor e livros. Para um desavisado, essa pobre criatura feita do mais frágil papel e da pouca perene tinta tampouco serve para nada nessa arena de gigantes que é a realidade. Mas tal qual uma pedra numa funda, tem a capacidade de desarmar os arrepios. Tal como uma lira, acalmar os desvarios. E tal qual um pai, pode abrir um refúgio de beleza e sabedoria. Mas vocês não escreveram livros para a estante ou sonharam para o travesseiro. São feitos por gente como a gente, para gente como a gente, sentindo gente como a gente. Suas palavras são escritas com o mais puro humanismo, prezando pelo ser humano, prezando pelo ser sendo humano. Com palavras temperadas pelo sofrimento, puderam escrever para este e todos os seres humanos “suba para o alto, pois você tem força; Você tem asas de espírito. (...) Não as ignore para que elas não ignorem você”. Neste momento, agradeço pelas asas, pela força de voar e pelo mundo a conhecer.

Aos meus avós, agradeço a habilidade de se construir uma vida com sorriso. Filhos da imigração, os quatro, cada um à sua maneira, teve de reinventar-se nessas terras cariocas. Aos meus avós Raphael e Emilia, lhes devo o carinho, amor e admiração. Com vocês aprendi que não há espírito contento sem compartilhar. No sorriso de uma criança ao receber um presente em *Simchat Tora*, nas mãos cheias de açúcar ao agarrar mais um quitute sírio, *parve* ou da revista culinária, vocês transmitem o amor de um artista que vibra ao ver seu público, não importando o quanto custe do seu tempo, da sua força ou do seu dinheiro. Com vocês também aprendi que não se deve continuar errando só pela inércia, pela raiva ou pela tradição. A mais complexa briga que devemos ter é com nosso ego e, algumas vezes, assumir os erros passados é o caminho mais honroso. À minha avó Maria José, devo o riso frouxo, o coração amanteigado e o amor eterno pelos doces, concretos ou figurados. Com uma história de superação interminável, você me ensinou a não empacar em um caminho quando este me está fechado. Ensinou-me que o prazer está onde decidimos enxergá-lo e que o conhecimento não precisa se limitar a uma carreira determinada. Ao meu avô Lucillo tenho, ao mesmo tempo, tanto e tão pouco. Posso não ter tido o

privilégio de conhecê-lo, mas estranhamente, sinto que carrego um pouco de você comigo. Mais que a escolha profissional, sinto que levarei a sua vontade e a sua abertura para a vida, além de um amor pouco explicado pela hematologia. Graças ao amor e à força de vocês, ramos e flores puderam crescer. Os filhos, netos e bisnetos, frutos das suas histórias e seus suores, cada um à sua forma, brilham e homenageiam essa árvore da qual eu tenho muito orgulho de fazer parte. E ainda me cabe agradecer ao pequeno grupo de ramos que, de alguma forma, me guiam e que escolheram para si a mesma vereda que hoje eu me postulo. Desde o meu avô Lucillo, passando pelas minhas tias Maura e Regina, até os meus primos, Rafael e Maria Clara, além de todos os outros que escolheram a saúde como missão de vida, a resiliência daqueles que sabem que mesmo havendo tempestades e tormentas devemos estar firmes e fortes para o auxílio e a sustentação dos outros é mais um vínculo que nos une.

Aos meus pais, devo minha existência. Não no sentido óbvio orgânico e muito menos em um sentido material, mesmo que nenhum dos dois seja menos importante. Mas me refiro ao sentido moral, nos paradigmas em que construí e continuo construindo o meu mundo. Ser filho de dois professores doutores, com importante habilidade gestora e maior ainda habilidade docente, não é nem um pouco fácil, principalmente quando se busca se entender no mundo. Porém, não ser fácil não é o problema. Ser filho de quem eu sou só me força a manter o movimento, sentir-me propellido à grandeza, à vitória e à tranquilidade, estejam estas onde estiverem. Este documento não seria um par de páginas se não fosse pelo apoio e pela ajuda objetiva de vocês. Ao meu pai, ainda me cabe agradecer pelo senso de justiça, pelo modelo de honestidade, de saber onde é preciso crescer e como é fundamental se reconstruir. De você vem esse desejo quase patológico de se doar ao coletivo, de sentir que gera um impacto e de não sossegar se este não é suficiente. À minha mãe, cabe-me agradecer a coragem de ir à luta, a capacidade de ouvir, os esforços silenciosos, a habilidade hercúlea de movimentar o seu entorno para um projeto. De você vem o abraço amável, os presentes atenciosos e as erupções de opinião e o contentamento seletivo com o que nos contradiz.

À minha irmã, devo agradecer por tudo. Seja pelo material, dos mimos e dos luxos, ou pelo imaterial, da sua companhia e do seu afeto. Esse afeto que muitas vezes pode ser duro e até irônico, mas que nunca me deixa de lado. Podemos ser inversos em muitos comportamentos e manias, desde a minha liberdade “excessiva” até o meu destemor, mas saiba que todas essas contradições são sinais de complementaridade. Obrigado por estar ao meu lado em todos os passos da minha caminhada, não à minha frente como uma sombra a se alcançar, mas sim sempre ao meu lado, pronta para me apoiar e me fortalecer. Agradeço por todo o seu esforço ao dividir a vida comigo, nas suas preocupações, nas refeições ao seu lado ou no próprio espaço em que habitamos.

À Juventude e ao Hashomer Hatzair, agradeço. Agradeço por todo tempo que compartilho, mesmo sabendo que neste mundo sempre há a despedida. Mas como aprendi muito bem com os dois, um pouco deste vínculo nunca morre. Se refletirmos bem, nunca se deixa inteiramente de ser jovem e para quem alguma vez se prestou a ser um jovem guardião, sempre o seguirá sendo. À Juventude, devo meus melhores anos. Os melhores anos que vivi, mas também os melhores anos que ainda viverei. Dela aprendi que a rebeldia, a alegria, a poesia e a arte de ser radical com a vida. E também aprendi que todas essas qualidades, mantidas juntas, a fogo baixo, por 30 minutos ou 25 anos, a gosto do freguês, transformam a vida, a põe mais bonita e lhe dão motivos para ser vivida. Agradeço à Juventude a capacidade de drenar pântanos e fazer florescer no deserto, de colher morangos e cantar uma música

de paz. Desses e muitos outros conhecimentos tive o prazer de viver cercado por outros jovens loucos pela vida ou por todo o resto. Dentre tantos, devo agradecer a Gabriel Cynamon, Rodrigo Goft, Eduardo Danon, Daniel Herszenhaut, Thiago Arotchas, Leonardo Viamonte, Michel Zalcmán, Ivan Chor, Rafael Levy, Clara Levy, Amanda Larissa, Irene Cohenca, Marcelo Rosa, Marian Bernheim, Gabriel Retamoso, Eitan Sprejer, Ezequiel Leone, Ariel Bustamante, Sebastian Segal, Andy Landau, Candela Kupersmid, Victoria Erlij, Camila Dajer, Nina Saroka, Tamar Bogdanic, Valentina Orellana, Natasha Konzevik, Denise Buchsbaum, Beatrice Hirsch, loel Roccas, Miriam Leonardi, Martin Garcia, Galia Rei, por viverem literalmente ao meu lado e me permitirem crescer em conjunto. A Rafael Arkader, Nadia Rogovsky, Iara Kapszuk, Ilana Flores, Laila Munduate, Emília Alvarez e Amanda Brodsky, devo agradecer por me permitirem fazer parte do caminho de vocês, de me orgulhar por vocês, de ver em primeira mão a potência de quem acredita na educação e em um mundo em que nós possamos construir e nos reconstruir. A Asi Garbarz, Liran Levy e Oren Zukierkorn, agradeço por me fazerem descobrir que adultecer também se faz com paixão e fogo nos olhos e que o verdadeiro papel de um líder é criar sonhos para se sonhar em conjunto. A todos os outros e outras que tive o prazer de esbarrar nessa aventura, que me ensinaram ou eu ensinei, que me marcaram a memória ou o coração, agradeço.

A todas as amizades que pude cultivar, agradeço. Agradeço o companheirismo, as risadas com esmero, os planos sonhadores, os sonhos despertos, os prazos vencidos, as superações contínuas. Cada gesto, olhar ou risada carregada de companheirismo. Cada preocupação, confissão ou até mesmo pranto compartilhado. A amizade de vocês, uma ode bradante contra a solução, retorno com um peito aberto, de artérias dançantes, um coração bobo e dois pulmões cheios de poesia e filosofia. Já que a memória é um insulto à realidade e corro o risco de omitir alguém, os nomeio por meio da dupla capaz de criar um sorriso na boca mais ingrata, de divagar sobre o mundo sem nunca deixar os pés no chão, de criar estratégias para superar e conquistar quaisquer desafios, ordenar dores, prazeres e aventuras no meio da tempestade e, mais que tudo, fazer-me crer que ser médico é uma possibilidade e que ser parte de um claro futuro é realidade. Agradeço a todos por meio delas, Amanda Castel e Amanda Mazza, um par de mulheres valentes, futuramente médicas excepcionais e companheiras capazes de, em detrimento do seu, correr ao auxílio de quem necessita.

Por fim, aos mestres que compõem a Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro e a tantos outros, sou muito grato a vocês. Em especial, agradeço ao professor Ricardo de Oliveira Souza, à professora Marilza Campos, ao professor Vitor Valviesso e à professora Cibele Franz, que me acolheram, cada um de sua forma, e me fizeram entender ativamente o papel de um professor. Um grande romancista contemporâneo, Amoz Oz, em um de seus trabalhos mais ensaísticos, tentou discutir o que nos conecta com o passado e com todos os antepassados que criaram o caminho em que estamos hoje. Em uma contraposição revolucionária, o autor teoriza que, tão importante quanto o vínculo pai e filho, a relação responsável por aprofundar as raízes da nossa história é a relação entre mestres e discípulos. Eternizado por Aristóteles e seus peripatéticos, por Hipócrates e seus textos que chegaram a Galeno, por Charcot e suas dinastias de alunos, como Babinski e Freud, que continuou o fluxo da história com Jung, Lacan e Klein, o repasse da tocha do conhecimento, da humanidade, hoje chegou até mim pelas mãos de vocês e é com muita honra que a recebo. Esta escola é um ambiente que transpira histórias de grandes médicos e médicas que, com suas forças e, algumas vezes, com suas vidas, lutaram para

construir um ensino médico humano, científico, público e que chegasse à ponta da nossa sociedade, criando, de pouco em pouco, a mudança no mundo que sonharam. Vocês, que hoje me abraçam e me acolhem nesse processo de crescimento, seja a cada nova discussão ou disciplina, estão eternizando o processo de quando vocês foram os discípulos, observando embriagados pelo conhecimento de seus mestres. A vocês, muito obrigado!

“Se o quereis, não será um sonho”

**Theodor Herzl**

“Conheça todas as teorias, domine todas  
as técnicas, mas ao tocar numa alma  
humana, seja apenas outra alma  
humana”

**Carl Gustav Jung**



## RESUMO

A expressão “encefalopatia metabólica” enfeixa um conjunto heterogêneo de distúrbios cerebrais difusos, sem lesão estrutural aparente, secundária a diversas patologias de base. Um dos principais desafios para o diagnóstico da encefalopatia metabólica ocorre quando sua instalação segue curso subagudo ou crônico na ausência de confusão mental, os sintomas se restringindo à lentidão psicomotora (bradicinesia) e cognitiva (bradifrenia). A crescente preocupação com os danos diretos e indiretos da encefalopatia subclínica para o paciente e seu entorno, aliada à sua recorrência com desfechos clínicos desfavoráveis, e os desafios que seu diagnóstico e manejo impõem ao clínico, são aspectos destacados na literatura. O principal objetivo desta revisão foi traçar o panorama atual do raciocínio clínico para a identificação de encefalopatias metabólicas subclínicas através de revisão da literatura a partir da consulta às bases de dados da área da saúde: SciELO, LILACS e MEDLINE, além do Periódicos Capes, utilizando os descritores disponíveis no MESH e no DECS. A literatura cinzenta foi investigada através do aplicativo google.acadêmico. Foram incorporados 105 artigos, sendo 4 metanálises, 2 revisões sistemáticas, 47 revisões narrativas, 41 estudos observacionais prospectivos, 2 estudos observacionais retrospectivos, 4 Guidelines de sociedades médicas, 2 capítulos de livros, 2 cartas/notas do editor, e 1 estudo de custo-efetividade. Os resultados demonstram que o panorama atual sobre encefalopatias metabólicas subclínicas é vasto e em franco desenvolvimento, porém de maneira desigual, principalmente quando se avalia o papel fundamental do clínico não neurologista na avaliação de alterações sutis de comportamento e cognição e de exames de uma propedêutica armada altamente especializados.

**Palavras-chave:** encefalopatia crônica; encefalopatia; encefalopatia hepática; doenças cerebrais metabólicas; diagnóstico.

## ABSTRACT

The expression “metabolic encephalopathy” encompasses an array of brain disorders without gross structural cerebral damage, which are caused by several underlying pathologies. One of the main challenges for the diagnosis of metabolic encephalopathy is posed by cases in which the onset of encephalopathy is subacute or chronic. In typical cases, the primary symptoms are represented by psychomotor (bradykinesia) and cognitive (bradyphrenia) slowness, while mental confusion is absent or easily overlooked. The growing concern about the direct and indirect adverse impact of subclinical encephalopathy on the patient and his/her surroundings allied with its recurrence with increasingly unfavorable outcomes, as well as the challenges imposed by its diagnosis and management are major issues discussed in the literature. The primary objective of the present review is to outline the current trends in clinical reasoning for the identification of common subclinical metabolic encephalopathies. To this end, a review of the literature was carried out by consulting the health databases: SciELO, LILACS and MEDLINE, in addition to Periódicos Capes, using the descriptors available in MESH and DECS. Gray literature was investigated using the google.academic application. A total of 105 articles were selected, including 4 meta-analyses, 2 systematic reviews, 47 narrative reviews, 41 prospective observational studies, 2 retrospective observational studies, 4 Guidelines of medical societies, 2 book chapters, 2 editor’s letters/notes, and 1 cost-effectiveness study. The results demonstrate that the current panorama of subclinical metabolic encephalopathy is vast and rapidly developing, but unevenly, especially when (i) the central role of the non-neurologist in the assessment of subtle changes in behavior and cognition as well as (ii) the need for technologically sophisticated ancillary exams are considered.

**Keywords:** chronic encephalopathy; encephalopathy; hepatic encephalopathy; metabolic brain diseases; diagnosis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Classificação da encefalopatia hepática pelos critérios de West-Haven e as propostas do 11º Congresso Mundial de Gastroenterologistas e da ISHAM.....	18
Figura 2. Subtipos de encefalopatia hepática crônica, de acordo com a presença de sintomas e a possibilidade de detecção no exame clínico, na unidade de tempo.....	21
Figura 3. Fluxograma do processo de seleção de artigos.....	27
Figura 4. Distribuição dos artigos segundo origem geográfica da publicação, N=142, 2023.....	28
Figura 5. Distribuição dos artigos segundo ano de publicação, N=142, 2023.....	28
Figura 6. Distribuição dos tipos de encefalopatias discutidos nos artigos considerados na revisão da literatura.....	29
Figura 7. Distribuição dos testes de imagem citados na revisão da literatura.....	30
Figura 8. Distribuição dos testes psicométricos citados na revisão da literatura.....	31
Figura 9. Distribuição dos testes psicométricos computadorizados citados na revisão da literatura.....	31
Figura 10. Distribuição dos testes neurofisiológicos citados na revisão da literatura.....	31
Figura 11. Esquema visual da adaptação da escala de West-Haven proposta pela ISHEN em 2011, reunindo as encefalopatias mínimas e grau 1 em encefalopatia oculta e sinalizando o grau de função cognitiva referente.....	34
Figura 12. Representação das abordagens categóricas e contínuas das encefalopatias hepáticas.....	35
Figura 13. Significância clínica da Encefalopatia Hepática Mínima (EHM).....	37
Figura 14. Gráfico obtido por Groeneweg e colaboradores (1998) na avaliação de pacientes com encefalopatia hepática subclínica e pacientes cirróticos sem encefalopatia pela aplicação do Sickness Impact Profile (SIP).....	40
Figura 15. Fatores de risco relacionados ao aumento da incidência e impactos do aumento da incidência da EH.....	41
Figura 16. Fisiopatologia da Encefalopatia Hepática.....	44
Figura 17. Mecanismos bioquímicos e consequências do estresse oxidativo em astrócitos em encefalopatia hepática.....	45
Figura 18. Processo de comprometimento cognitivo secundário ao dano hepático.....	46

Figura 19. Curso temporal esquemático da deterioração rostrocaudal em situações de encefalopatia hipóxica-isquêmica.....	48
Figura 20. Classificação de West-Haven correlacionando os critérios da ISHN e critérios diagnósticos do PHES e do CFF.....	53
Figura 21. Testes em papel e lápis do PHES.....	54
Figura 22. Exemplo de algoritmo diagnóstico para encefalopatia hepática mínima que conta com o MMSE como exclusão.....	56
Figura 23. Exemplo do “Fenômeno de Stroop” na versão em português.....	57
Figura 24. Esquema visual da via óptica.....	62
Figura 25. Características do EEG em desordens metabólicas e endócrinas.....	64
Figura 26. Comparação entre os principais testes neuropsicológicos disponíveis.....	66

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de West-Haven para gradação da encefalopatia hepática.....	17
Tabela 2 - Classificação de distúrbios metabólicos adquiridos do sistema nervoso em adultos.....	19
Tabela 3 - Padrão de disfunção cognitiva (subclínica) observada em encefalopatias com diferentes doenças concomitantes e algumas doenças de base da cirrose.....	38
Tabela 4 - Diagnóstico diferencial das encefalopatias metabólicas, com manifestações clínicas e exames complementares.....	51
Tabela 5 - Breve descrição dos domínios cognitivos relacionados aos subtestes do CDR, além de breve descrição de cada um destes.....	60
Tabela 6 - Sinais referentes a exames de imagem encontrados em encefalopatias metabólicas subclínicas.....	68
Tabela 7 – Testes neuropsicológicos e neurofisiológicos mais aplicados para encefalopatia hepática mínima .....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADEM	Encefalomielite disseminada aguda
ANT	Teste de Nomeação de Animais (Animal Naming Test)
ASL	Arterial Spin-Labeling
ATP	Adenosina trifosfato
BAEPs	Potenciais evocados auditivos do tronco cerebral (brainstem auditory evoked potentials)
BDT	Teste Baseado em Comportamento (Behaviour Driven Test)
CDR	Sistema de Avaliação Cognitiva Computadorizada de Pesquisa de Drogas Cognitivas (Cognitive drug research assessment battery)
cEEG	Eletroencefalograma Contínuo
CFF	Frequência crítica de fusão ou oscilação da visão (Critical Fusion/Flicker Frequency)
CPT	Testes de desempenho contínuo (Continuous Performance Test)
CRT	Teste Tempo de Reação Contínua (Continuous Reaction Time Test)
DBQ	Questionário do Comportamento do Motorista (Driving Behavior Questionnaire)
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRS	Escala de avaliação de demência
DST	Teste de Substituição de Algarismo por Símbolos (Digit Substitution Test)
DTI	Técnica de tensores de difusão (Diffusion Tensor Imaging)
EEG	Eletroencefalograma
EH	Encefalopatia Hepática
EHM	Encefalopatia Hepática Mínima
EHO	Encefalopatia Hepática Observável
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
HO1	Heme Oxigenase 1
ICT	Teste de Controle Inibitório (Inhibitory Control Test)
ISHEN	Sociedade Internacional para Encefalopatia Hepática e Metabolismo do Nitrogênio
LCR	Líquido Cérebro Raquidiano
LDT	Teste de Desenho de Linha (Line Drill Test)
MMSE	Mini-Exame do Estado Mental (Mini-Mental State Exam)
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MT	Magnetization Transfer
NCT-A	Teste de Trilhas A
NCT-B	Teste de Trilhas B
NMDA	N-metil-D-aspartato
NMDAr	receptor N-metil-D-aspartato
NOX4	NADPH oxidase 4
P300 CEP	Potencial Evocado Cognitivo ou Relacionados a eventos endógenos
PET-TC	Tomografia computadorizada por emissão de Pósitrons
PHES	Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score)
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

RBANS	Bateria Repetível para Avaliação do Estado Neuropsicológico (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status)
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância Magnética funcional
RNA	Ácido Ribonucleico
s-ANT	Teste de Nomeação de Animais Simplificado (Simple Animal Naming Test)
SDT	Teste de Pontos em Série (Serial Dots Test)
SEPs	Potencial evocado somatossensoriais (somatosensory evoked potential)
SIP	Perfil de Impacto da Doença (Sickness Impact Profile)
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
TC	Tomografia Computadorizada
TIPS	Shunt Transjugular Portossistêmico intra-hepático (transjugular intrahepatic portosystemic shunt)
TMT-A	Teste de trilha A (Trail Making Test A)
TMT-B	Teste de trilha B (Trail Making Test B)
USG	Ultrassonografia
VBM	Morfometria Baseada em Voxel (voxel-based morphometry)
VEPs	Potenciais Evocado Visual (visual evoked potentials)
WAIS	Escala Wechsler de Inteligência para adultos (Wechsler Adult Intelligence Scale)
WCST	Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (Wisconsin Card Sorting Test)

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	16
2. OBJETIVOS .....	24
3. METODOLOGIA .....	25
4. RESULTADOS .....	27
4.1. Da busca e recuperação dos textos .....	27
5. DISCUSSÃO .....	33
5.1. Conceito de encefalopatia metabólica subclínica/mínima/ oculta .....	33
5.1.1. Características distintivas da encefalopatia metabólica subclínica/mínima/oculta .....	36
5.1.2. Cognição e impacto da encefalopatia metabólica subclínica/mínima/ oculta na vida cotidiana .....	37
5.2. Fisiopatologia das principais encefalopatias metabólicas subclínicas/mínima/oculta .....	41
5.2.1. Encefalopatia hepática .....	41
5.2.2. Encefalopatia Hipóxica-Isquêmica .....	46
5.2.3. Encefalopatia hipercápnica .....	48
5.2.4. Encefalopatia urêmica .....	49
5.2.5. Encefalopatia por deficiência de tiamina (encefalopatia de Wernicke) .....	49
5.3. Propedêutica para Encefalopatia Subclínica/Mínima/Oculta .....	50
5.3.1. Testes neuropsicológicos de desempenho cognitivo .....	51
5.3.1.1. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) .....	52
5.3.1.2. Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) 54	
5.3.1.3. Animal Naming Test (ANT) .....	55
5.3.1.4. Mini-Exame do Estado Mental (Mini-Mental State Exam, MMSE) .....	55
5.3.2. Testes psicométricos computadorizados .....	57
5.3.2.1. Teste de Stroop .....	57
5.3.2.2. Continuous Reaction Time test (CRT) .....	58
5.3.2.3. Inhibitory Control Test (ICT) .....	58
5.3.2.4. SCAN-test .....	59
5.3.2.5. Cognitive drug research assessment battery (CDR) .....	60
5.3.2.6. Critical Flicker Frequency (CFF) ou Critical flicker fusion frequency .....	61
5.3.3. Exames neurofisiológicos .....	62
5.3.3.1. Eletroencefalograma (EEG) .....	62
5.3.3.2. Potenciais Evocados .....	64
5.3.4. Exames de imagem .....	66
5.3.4.1. Tomografia Computadorizada (TC) .....	66
5.3.4.2. Ressonância Magnética (RM) .....	67
5.4. Perspectivas .....	71
6. CONCLUSÃO .....	73
REFERÊNCIAS .....	74
APÊNDICE A – Principais características de interesse nos estudos que tratam de encefalopatias subclínicas .....	87
APÊNDICE B - Principais características de interesse nos estudos que tratam de encefalopatias não subclínicas .....	99



## 1. INTRODUÇÃO

Geralmente, os primeiros sintomas foram tão leves e discretos que escaparam à atenção do médico assistente. O paciente, cujo comportamento até então fora normal, passava a vagar sem rumo pela enfermaria; ou, se confinado ao leito, ficava sonolento, às vezes irracional, muitas vezes ocupado em arrumar constantemente a roupa de cama ou a mesinha de cabeceira.

**Adams & Foley, 1953 (p. 203, tradução nossa)**

A correlação entre alterações de consciência/humor e desequilíbrio do funcionamento de alguns órgãos sempre foi central no desenvolvimento da medicina, estando presente desde Hipócrates, na discussão sobre a mania do humor colérico, cholaemia. (1) Secundária a diversas patologias orgânicas, a entidade nosológica hoje conhecida como “encefalopatia metabólica” é um conjunto heterogêneo de distúrbios comportamentais indicativos de acometimento cerebral difuso (isto é, não localizado), sem lesão cerebral aparente (2–6). Em princípio, suas manifestações regredem totalmente após o devido tratamento da causa primária. (7) A etiologia da doença de base pode estar relacionada a doenças isquêmicas, hipertensivas, mitocondriais, metabólico-sistêmicas (pneumopatias, hepatopatias e nefropatias), intoxicações exógenas, traumas, neoplasias e infecções. (7–11) De Souza e colaboradores (2021) observaram que 25% dos pacientes com cirrose hepática tratados em ambulatório de referência do Oeste paranaense apresentaram encefalopatia hepática. (6,12–20)

Morgani, no século XVIII, ao relatar a evolução de um paciente com ascite, agitação, sonolência e, por fim, morte, em quem foi confirmada a presença de cirrose à autópsia, trouxe à tona a relação entre as alterações de humor e o desequilíbrio hepático. Devido à baixa resolutividade da era pré-transplante, a entidade clínica era dividida entre “coma hepático” e “pré-coma hepático”, a qual já havia sido relacionada às toxinas amoniacais e controlado pela redução de consumo de proteína. Condutas semelhantes eram adotadas no tratamento de outras encefalopatias metabólicas, como a urêmica antes da terapia renal-substitutiva, ou da hiperglicêmica antes da produção da insulina. Essa informação foi confirmada no final do século XIX por Pavlov (1849-1936) em cães nos quais realizou a fístula de Eck. Somente no final do século XX, no entanto, os neurologistas Raymond Adams (1911-2008) e Joseph Foley (1916-2012) identificaram sintomas não psiquiátricos, como o famoso “asterix”, e padrões eletroencefalográficos adicionados à síndrome. Alguns anos depois, a encefalopatia hepática foi finalmente nomeada como “encefalopatia porto-sistêmica” pela hepatologista Sheila Sherlock (1918-2001) e, em 1960, Gilbert Glaser (1920-

2012) ampliou o conceito de encefalopatia para outros distúrbios organo-metabólicos com impacto no sistema nervoso central (hepático, renal e pulmonar). (6,12–21)

Valendo-se do desenvolvimento do que seria a nova área científica da neuropsicologia, que se originou a partir dos estudos da inteligência, da compreensão e da mensuração de danos neurológicos, psiquiátricos e motores em combatentes da Primeira e Segunda Guerras Mundiais, Conn adicionou EH testes neuropsicológicos à sua avaliação. Desta forma, tornou a avaliação desses pacientes mais objetiva, em contraste com as avaliações puramente observacionais que conformavam os estudos da psiquiatria e da própria neurologia no início do século XX. (21,22). A partir deste refinamento Conn, foram criados os Critérios de West-Haven (Tabela 1), que dividiam os casos de encefalopatia hepática em 4 graus de evolução/gravidade. Posteriormente, com a introdução de estudos neuropsicológicos na população cirrótica, notou-se um subgrupo de pacientes com alterações neuropsicológicas que não se enquadravam nos critérios para o grupo 1 de West-Haven. Para essa subpopulação foi cunhado o termo de “encefalopatia subclínica ou mínima”, que passou a ser descrita no grupo 0 de West-Haven. (13)

**Tabela 1** - Critérios de West-Haven para graduação da Encefalopatia Hepática

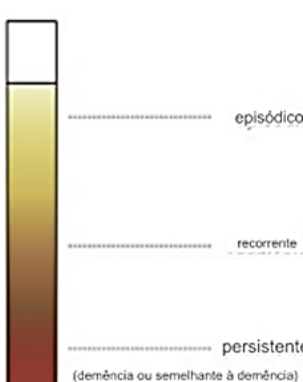
<b>Estágio</b>	<b>Nível de consciência (ou alerta)</b>	<b>Intelecto e comportamento</b>	<b>Achados neurológicos</b>
<b>0</b>	Normal	Normal	Exame normal; se o teste psicomotor estiver reduzido, então considerar encefalopatia hepática mínima
<b>1</b>	Leve rebaixamento de consciência/alerta	Capacidade de atenção reduzida; adição ou subtração prejudicadas	Asterix leve ou tremor
<b>2</b>	Letárgico	Desorientado, comportamento inapropriado	Asterix evidente; fala arrastada
<b>3</b>	Sonolento, mas responsivo a estímulos	Desorientação evidente, comportamento bizarro	Rigidez muscular e clônus, hiperreflexia
<b>4</b>	Coma	Coma	Postura descerebrada

**Fonte:** Adaptado de Gundling et al., 2013. (23)

Com o tempo, a concepção de “efeitos mínimos” da encefalopatia começou a ser debatida entre os hepatologistas, principalmente devido à nova percepção de

danos diretos e indiretos que a doença nesse estágio traz para o paciente e seu entorno, e à percepção da correlação entre a recorrência de encefalopatia subclínica pior desfecho clínico. (24)

O estabelecimento de consenso sobre a classificação da encefalopatia em pacientes com cirrose foi proposto há pouco mais de uma década, com a participação da Sociedade Internacional para Encefalopatia Hepática e Metabolismo do Nitrogênio (ISHEN)(25). Nele, os casos de encefalopatia hepática foram reclassificados entre “overt”, ou manifestos, que seriam os casos previamente dispostos como tipo 2, 3 e 4 de West-Haven e “covert”, ocultos ou EHM (Encefalopatia Hepática Mínima), correspondendo aos casos previamente graduados em 0 e 1 de West-Haven (Figura 1). Assim, o grande fator de diferenciação destes grupos é a mudança no estado mental. Como exposto por Bajaj e colaboradores (2011), a escolha da nomenclatura foi baseada na contraposição fonética entre as palavras “overt” e “covert”, facilitando a concepção antagônica das duas formas da doença. Essa classificação dispõe um olhar múltiplo sobre a encefalopatia hepática constituído por três variáveis interrelacionadas: tipo de encefalopatia, tempo/frequência e gravidade. (25)

Tipo	Gravidade	Período	Fatores facilitadores e precipitantes	Agentes redutores de amônia
A Insuficiência hepática aguda	A quantificação/neuromonitoramento está intimamente ligada à expertise das UTIs que cuidam dos pacientes			
B Shunt portal-sistêmico (sem doença hepática significativa)	Secreto { HE mínimo ..... grau 1 WH ..... grau 2 WH ..... Aberto { grau 3 WH ..... grau 4 WH (coma) .....		Não/Sim (possivelmente relatar o fator precipitante)	Não/Sim (para todas as condições)
C Cirrose hepática (insuficiência hepática e shunt portal-sistêmico)				
D agudo na insuficiência hepática crônica	Área de pesquisa Diferentes manejos, mecanismos e impacto prognóstico			

**Figura 1 – Classificação da encefalopatia hepática pelos critérios de West-Haven e as propostas do 11º Congresso Mundial de Gastroenterologistas e da ISHAM**

Fonte: Adaptado de Montagnese 2019. (26)

Atualmente, a encefalopatia metabólica engloba um cluster de situações clínicas, e há razoável variabilidade entre as doenças que o integram. Dentre as etiologias da doença de base figuram doenças isquêmicas, hipertensivas, mitocondriais, metabólico-sistêmicas (pneumopatias, hepatopatias, nefropatias e endocrinopatias), intoxicações exógenas, traumas, neoplasias e infecções. (7–11,27,28). A tabela 2 sumariza a classificação proposta por Ropper e colaboradores (2019).

**Tabela 2** - Classificação de distúrbios metabólicos adquiridos do sistema nervoso em adultos

Síndrome	Etiologia
I. Doenças metabólicas que se apresentam como síndrome de confusão, estupor ou com	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ A. Isquêmica-hipóxica</li> <li>○ B. Hipercapnia</li> <li>○ C. Hipoglicemia</li> <li>○ D. Hiperglicemia</li> <li>○ E. Insuficiência hepática</li> <li>○ F. Síndrome de Reye</li> <li>○ G. Azotemia</li> <li>○ H. Distúrbios do equilíbrio de sódio, água e osmolaridade</li> <li>○ I. Hipercalcemia</li> <li>○ J. Outras encefalopatias metabólicas: acidose devido a diabetes mellitus ou insuficiência renal; doença de Addison</li> <li>○ K. Encefalopatia de Hashimoto responsiva a esteroides</li> <li>○ L. Mixedema</li> </ul>
II. Doenças metabólicas que se apresentam e como uma síndrome extrapiramidal progressiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ A. Degeneração hepato cerebral adquirida</li> <li>○ B. Hiperbilirrubinemia e kernicterus</li> <li>○ C. Hipoparatiroidismo</li> </ul>
III. Doenças metabólicas apresentando-se como ataxia cerebelar	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ A. Hipotireoidismo</li> <li>○ B. Hipertermia</li> <li>○ C. Doença celíaca (inflamatória)</li> </ul>
IV. Doenças metabólicas causando psicose ou demência	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ A. Doença de Cushing e encefalopatia esteroide</li> <li>○ B. Psicose hipertireoidiana e hipotireoidismo (mixedema)</li> <li>○ C. Hiperparatiroidismo</li> <li>○ D. Encefalopatia pancreática</li> </ul>

**Fonte:** Adaptado de Adams and Victor's Principles of Neurology, 11ª edição (Ropper e colaboradores, 2019). (3)

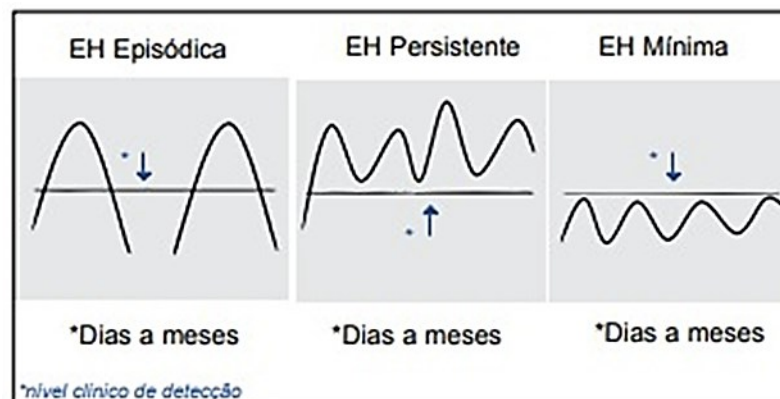
Mesmo que a evolução da categoria sindrômica das encefalopatias aparente ser puramente histórica, ainda gera desacordos e dificuldades diagnósticas e terapêuticas na atualidade. (6) Isso se torna evidente quando se contrapõe às encefalopatias o diagnóstico sindrômico de delirium. Como exposto por Slooter e colaboradores (2020), o dissenso conceitual gerou um desenvolvimento segregado do conhecimento. A tomada de decisão sobre o manejo do paciente vai depender da especialidade clínica, e comumente não se observa referência ao termo encefalopatia nas publicações que tratam de delirium, e vice-versa. Do mesmo modo, o arsenal diagnóstico dos dois quadros foi construído com base nesse conhecimento segregado. (29–31) Recente revisão sobre delirium em unidades de cuidado intensivo mostrou que pouco se investe no conhecimento da fisiopatologia destes episódios, passando o tratamento a ser empírico e não etiológico. Os autores apontam que, com equipes que não possuam treinamento específico, cerca de 70% dos episódios de delirium podem não ser diagnosticados, tal como ocorre com a EH. (32)

Segundo Jeon e colaboradores (2021), as encefalopatias metabólicas são uma condição crítica cujo diagnóstico pode ser desafiador. Todas as situações clínicas previamente descritas repercutem de alguma forma sobre o encéfalo causando distúrbios de perfusão, neurotransmissão e do metabolismo, manifestando-se de várias formas, dependendo da intensidade e da duração da alteração. Na prática clínica, pode-se observar desde alterações discretas do comportamento até o rebaixamento do nível de consciência, podendo culminar em coma e morte. (7,33)

Alguns achados ao exame físico incluem sinais e sintomas neuropsiquiátricos, como perda de memória, dificuldade de concentração, mudanças repentinas de comportamento, letargia e demência. Na esfera motora, são característicos mioclonias, nistagmo, tremor, atrofia muscular, convulsões e paralisia de nervos cranianos. (5,10,20,28,34–38) Esses últimos podem confundir o diagnóstico de outras síndromes neurológicas com manifestações de lesões circunscritas, como acidentes cerebrovasculares e epilepsia. Em parte por essa multiplicidade de aspectos sindrômicos e etiologias o manejo adequado de pacientes objetivamente em estado de encefalopatia torna-se desafiador, principalmente se levarmos em conta que este é um diagnóstico que permeia todas as especialidades clínico-cirúrgicas, muito além do escopo do especialista em neurologia. (23,33,39) O médico poderá se deparar com este paciente em situações de emergência, de cuidados intensivos,

ambulatorialmente ou até de maneira incidental, em ambientes cirúrgicos ou diagnósticos. (40)

Esta miríade de quadros pode ainda variar em relação ao tempo e à intensidade dos sintomas, podendo ir de aguda, subaguda, agudizada à crônica, algo tão central para a compreensão do estado geral do paciente que foi debatido e anexado ao consenso do 11º Congresso Mundial de Gastroenterologistas (Figura 2). A classificação mais elaborada desses quadros se tornou fundamental desde o momento em que o foco clínico foi retirado do espectro mais avançado da doença, o coma, e se percebeu a progressão muitas vezes linear de um estágio a outro. Os primeiros intentos estão relacionados ao grupo de Parsons-Smith e Sherlock, que organizou uma escala neuropsiquiátrica clínica e outra escala para achados eletroencefalográficos, de modo a relacioná-los e prever estados pré-clínicos de piora. Para tanto, os autores aplicaram variações no consumo de sais de cloreto de amônio, dieta rica em proteína e do aminoácido metionina, visto que seu foco de pesquisa se centrava no que hoje se caracteriza como encefalopatia hepática. (16,41)



**Figura 2** - Subtipos de encefalopatia hepática crônica, de acordo com a presença de sintomas e a possibilidade de detecção no exame clínico, na unidade de tempo.

**Fonte:** Álvares-da-Silva (42)

As encefalopatias metabólicas são síndromes potencialmente reversíveis quando as respectivas doenças de base respondem ao tratamento. Esse é o caso, por exemplo, da encefalopatia hepática e da encefalopatia hipoglicêmica. (11,38,43,44) Entretanto, a demora do diagnóstico aumenta a mortalidade, as complicações hospitalares, e prolonga a internação, além de facilitar a ocorrência de sequelas cognitivas e impactar de forma multimodal na qualidade de vida. (9,45–48)

Um dos principais desafios para o diagnóstico da encefalopatia metabólica está relacionado a casos nos quais a evolução da encefalopatia tem um curso subagudo ou crônico e, mais importante, quando confusão mental está ausente, os sintomas se restringindo à lentidão psicomotora (bradicinesia) e cognitiva (bradifrenia). Esses são os casos de “encefalopatia subclínica” ou de “encefalopatia mínima” (EHM), subdivisão da encefalopatia hepática oculta (graus 0 e 1 de West-Haven), como previamente estabelecido pela International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism para os casos secundários à falência hepática. (49) EHM é a forma mais branda de EH e pode afetar até 80% dos pacientes com cirrose hepática, dependendo da população estudada e as ferramentas diagnósticas utilizadas. (2)

A Encefalopatia Hepática Observável (EHO) ocorre em 30% a 40% dos pacientes com cirrose hepática durante a história natural da doença,(7) mas não é fácil estimar a epidemiologia exata, em especial devido à falta de padrão-ouro para o diagnóstico. Taxas de prevalência de HE pode ser muito maior na população com shunt transjugular portossistêmico intra-hepático (TIPS),(8) bem como em casos espontâneos (9,10) ou cirúrgicos. (11)

A fisiopatologia das diferentes encefalopatias, mesmo com certa semelhança no efeito final de alteração da dinâmica cerebral, não necessariamente envolve os mesmos mecanismos, parte dos quais não são totalmente compreendidos. Por isso, é fundamental compreender os diferentes mecanismos básicos para compreender melhor as possíveis intervenções e suas complicações.

A longa evolução do conceito de encefalopatia metabólica reflete a variedade de etiologias e alterações objetivas com as quais o clínico deve lidar para traçar o diagnóstico, o prognóstico, e o tratamento (6). Entretanto, casos nos quais as alterações orgânicas de base possam estar limitadas ou compensadas, o principal sintoma que caracteriza a síndrome de encefalopatia, o estado confusional, pode estar limitado à bradicinesia e à bradifrenia, muitas vezes subdiagnosticados. (49) Essa subnotificação e o potencial atraso ou limitação do tratamento prolonga o estado mórbido que, sob tratamento adequado, poderia ser reversível. Vários estudos apontam situações de pior resposta em atividades diárias perigosas e com evolução mais longa e com maior mortalidade à internação nestes casos. (9,50)

Ademais, visto que os quadros de encefalopatia subclínica, a princípio, não necessitam de internação hospitalar, a boa medicina preventiva nesses casos é uma

estratégia de redução de custos desnecessários tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde (49) Neste cenário, é importante elucidar para o generalista sinais de suspeição para encefalopatias subclínicas, além de elencar o arsenal diagnóstico disponível de forma a garantir que menos casos sejam sub diagnosticados e evoluam para iatrogenias graves.

Este trabalho visa consolidar informação sobre diferentes estratégias utilizadas na avaliação da encefalopatia metabólica subclínica, destacando suas respectivas vantagens, desvantagens e limitações.



## 2. OBJETIVOS

**Objetivo primário:** Traçar o panorama atual do raciocínio clínico para a identificação de encefalopatias metabólicas subclínicas.

**Objetivos secundários:**

- Compreender o conceito de encefalopatia metabólica subclínica.
- Identificar as diferentes etiologias de encefalopatias metabólicas e suas distinções clínicas.
- Identificar estratégias diagnósticas para a encefalopatia metabólica subclínica.

### 3. METODOLOGIA

O presente estudo envolveu uma revisão da literatura a partir da consulta às bases de dados da área da saúde: SciELO, LILACS e MEDLINE, além do Periódicos Capes. Para a busca na base de dados MEDLINE, foram empregados os descritores metabolic encephalopathy, subclinical ou minimal, diagnosis, disponíveis no MESH. Os descritores correspondentes disponíveis no DECS, foram utilizados para a busca na base de dados LILACS.

No PubMed, foi utilizada a estratégia de busca (((metabolic encephalopathy) AND subclinical) OR minimal) AND diagnosis), sem limitação de tempo e considerando os idiomas inglês, português e espanhol. Estratégia semelhante foi empregada para a busca nas bases SciELO e LILACS. Foram incluídos artigos de revisão, experimentais ou observacionais sobre o diagnóstico sindrômico ou complementar e sobre a evolução clínica de encefalopatias metabólicas, subclínicas ou não, além de seus diagnósticos diferenciais. Trabalhos que se referiam apenas ao tratamento de encefalopatias metabólicas ou que se referiam apenas à encefalopatia tóxica ou traumática, não foram considerados, assim como aqueles que não estavam disponíveis gratuitamente online. Foram excluídos também artigos de revisão puramente histórica e artigos com o foco em temas próprios da população pediátrica, como em encefalopatias secundárias a erros inatos do metabolismo.

A literatura cinzenta foi consultada através do Google Acadêmico usando as mesmas palavras-chave descritas anteriormente. Foram ainda utilizadas referências cruzadas dos artigos de forma a complementar a compilação de fontes, além de revisão livre da literatura em livros e artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola.

Para a seleção dos artigos, inicialmente foram excluídos os duplicados. Em seguida, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, considerando os critérios de inclusão supracitados, sendo excluídos os trabalhos que não se enquadravam no escopo desta revisão. Na sequência, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos. Os resultados foram sumarizados através de quadros contendo os seguintes aspectos: identificação dos artigos (ano e autores), tipo de estudo, classificação da encefalopatia, se abordaram, direta ou indiretamente, encefalopatias subclínicas, testes psicométricos e neurofisiológicos propostos, exames de imagem e outras estratégias diagnósticas. A avaliação sobre serem ou não discutidas as encefalopatias

subclínicas foi feita em dois momentos: inicialmente foi realizada uma busca literal sobre a presença no corpo do artigo dos termos “subclinical”, “minimal”, “mild” e “covert” ou suas respectivas traduções e que se enquadrassem no escopo trabalhado neste artigo e, em caso negativo, foi feita uma leitura direcionada do artigo para compreender se, mesmo sem apresentar a terminologia proposta, o tema se inseria nos objetivos propostos. Isso foi realizado devido à ampla variedade de encefalopatias metabólicas, seu comportamento em frequência e grau e, mais importante, a falta de critérios diagnósticos discutidos com sistema classificatório amplamente difundido, algo que, na atualidade, só está presente no campo da encefalopatia hepática.

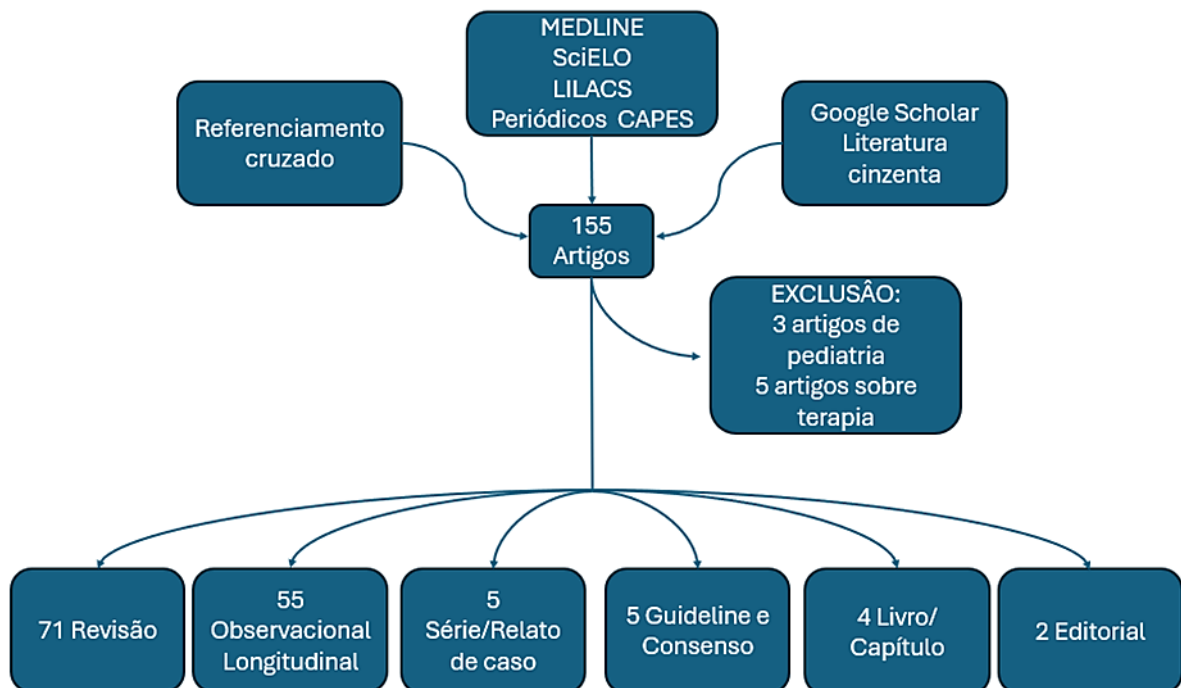
Com base nos resultados, foram elaborados fluxogramas e tabelas para sumarizar os sinais e estratégias diagnósticas aplicadas a cada tipo de encefalopatia metabólica subclínica, bem como suas vantagens e desafios.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. da busca e recuperação dos textos

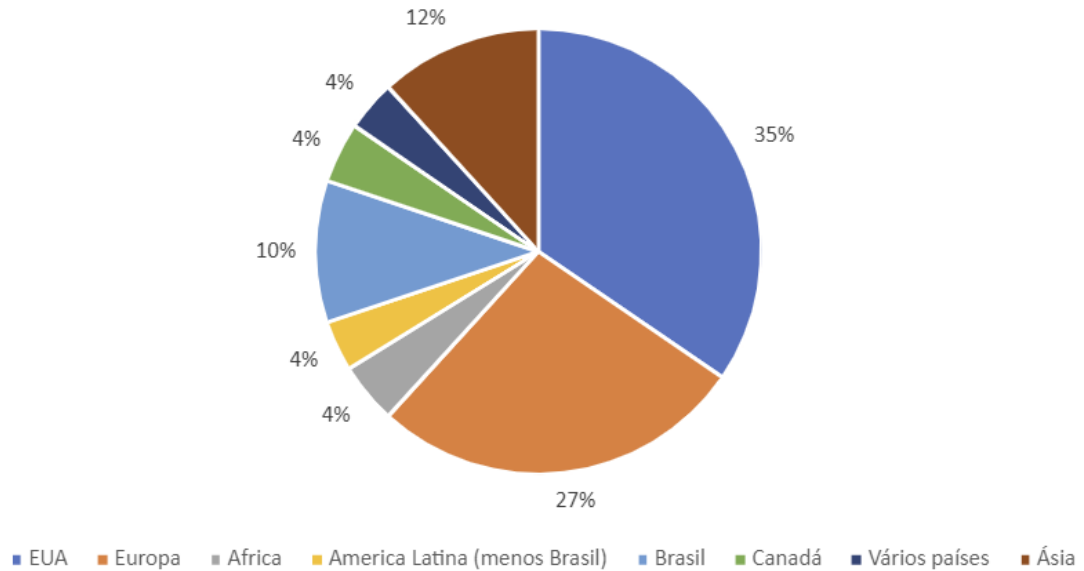
A figura 3 apresenta o fluxograma do processo de busca, recuperação e incorporação dos textos.

Foram localizados 155 artigos, sendo excluídos 8 artigos por abordarem temas fora do escopo desta revisão e outros 5 artigos duplicados, obtendo o total de 142 artigos organizados por ano de publicação no Apêndice 1. Os artigos foram classificados em metanálise (4), revisão sistemática (3), revisão narrativa (64), todos incluídos no cluster Revisão (71). Um total de, 41 estudos observacionais longitudinais foram recuperados, sendo 48 prospectivos e seis retrospectivos. Também foram incluídos, Guidelines e Consensos de Sociedades Médicas (5), série/relato de caso (5), livro/capítulo (4), carta/nota do editor (2) e estudo de custo-efetividade (1). Desse total, foi aplicado o filtro de quais trabalhos mencionaram, explícita ou implicitamente, o conceito de encefalopatia subclínica/mínima/oculta, totalizando 105 artigos em 4 metanálises, 2 revisões sistemáticas, 47 revisões narrativas, 41 estudos observacionais prospectivos, 2 estudos observacionais retrospectivos, 4 Guidelines de Sociedades Médicas, 2 capítulos, 2 carta/nota do editor e 1 estudo de custo-efetividade.



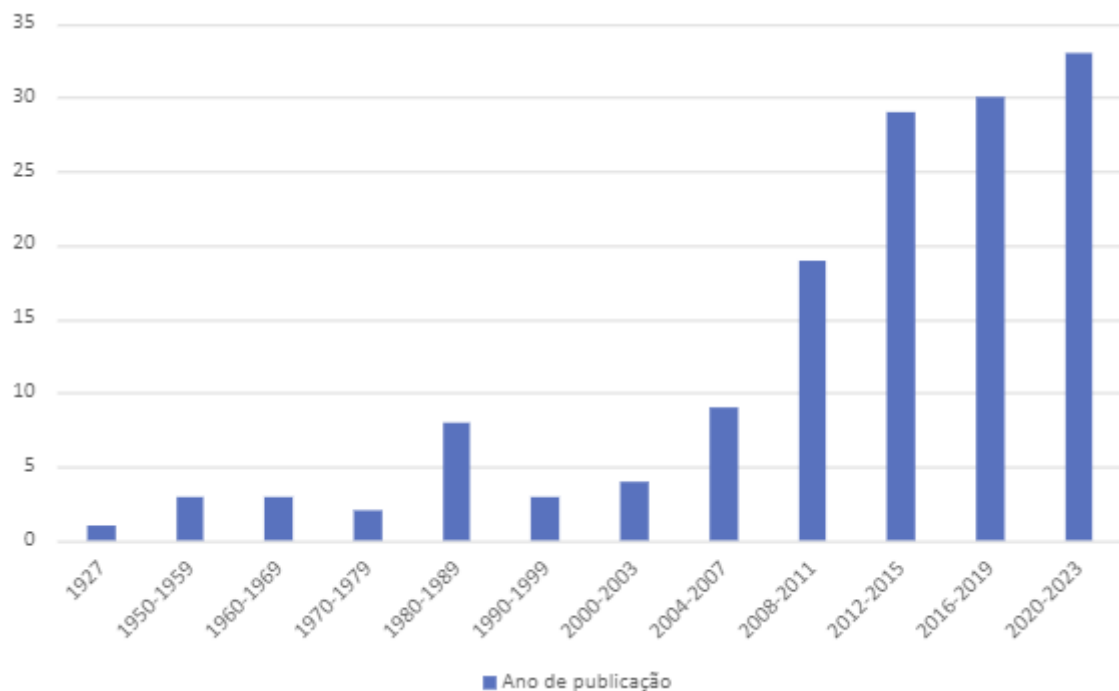
**Figura 3** - Fluxograma do processo de seleção de artigos.

A Figura 4 apresenta a distribuição dos artigos, segundo país de origem. A maioria dos artigos (62%) é oriunda dos Estados Unidos da América (35%) e da Europa (27%).



**Figura 4** - Distribuição dos artigos segundo origem geográfica da publicação, N=142, 2023

Como observado na Figura 5, o número de publicações sobre o tema tem sido crescente, com destaque para o período que se inicia nos anos 2000, com o número de publicações quase dobrando a partir de 2008.



**Figura 5** - Distribuição dos artigos segundo ano de publicação, N=142, 2023

Do total dos artigos analisados, 121 artigos discutiram somente um tipo de encefalopatia, 2 artigos discutiram dois tipos, 2 discutiram três tipos e 9 discutiram mais que três tipos de encefalopatia. Ao categorizar os artigos dentre os tipos de encefalopatia, observou-se artigos que versavam sobre encefalopatia hepática (103), encefalopatia urêmica (21), encefalopatia hipóxico-isquêmica (12), encefalopatia hipoglicêmica (12), encefalopatias secundárias a hipovitaminoses (10), encefalopatia hipercápnica (9), encefalopatias secundária a distúrbios endócrinos (7), encefalopatias secundária a distúrbios eletrolíticos (6), encefalopatia hiperglicêmica (6), encefalopatias secundária a distúrbios imunes e inflamatórios (5), além de artigos que discutiam Delirium (4) ou outras causas de encefalopatias (4) (Figura 6).



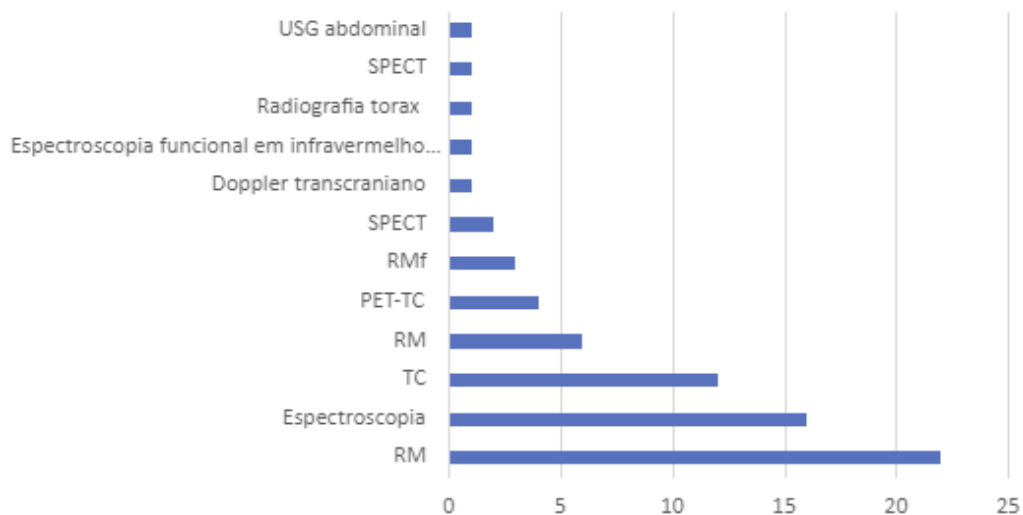
**Figura 6** - Distribuição dos tipos de encefalopatias discutidos nos artigos considerados na revisão da literatura.

Entre os casos de hipovitaminose, foram descritas deficiências de tiamina (10,28,40,51,52), de niacina (52) e de cobalamina (51). Dentre os distúrbios endócrinos relacionados à encefalopatia, foram discutidos hipotireoidismo (27), hipertireoidismo (28,40), hipocortisolismo (27), hipercortisolismo (27), hiperparatireoidismo (27). Não foram consideradas como secundárias a distúrbios endócrinos as encefalopatias hipoglicêmica ou hiperglicêmica, sendo esta cetoacidótica ou não, mesmo que, na maioria dos casos, estejam relacionadas a pacientes com Diabetes Mellitus ou uso exógeno de insulina. Nos casos em que a encefalopatia foi relacionada a distúrbios eletrolíticos, foram descritas encefalopatias secundárias à hiponatremia, à hipocalcemia, à hipomagnesemia, à hipofosfatemia, à hipernatremia, à hipermagnesemia, à hipermagnesemia e à hipercalcemia. Nos casos descritos como secundários a distúrbios imunes e inflamatórios, foram consideradas a encefalopatia séptica e a encefalopatia de Hashimoto. Esta foi considerada tanto

imune quanto endócrina nos casos em que o texto do artigo explicitava a relação da encefalopatia com a tiroidite de Hashimoto, em especial devido à entidade nosológica conhecida como encefalopatia de Hashimoto responsiva a esteroides. Quando o texto não explicitava essa relação, considerou-se uma alteração puramente de fundo endocrinológico. As condições colocadas sob o grupo Outros foram: hipertensão, porfiria, depressão e bilirrubinemia.

Do total dos artigos, 77 descreveram algum teste psicométrico de baixa densidade tecnológica, 53 descreveram algum teste psicométrico computadorizado, 55 descreveram o uso de testes neurofisiológicos. 39 artigos descreveram o uso de algum exame de imagem, seja para o diagnóstico ou para a exclusão de hipóteses diferenciais, embora tenha sido relatada baixa relevância diagnóstica. Vinte e sete estudos descreveram o uso de algum exame laboratorial. Para este estudo, a Frequência crítica de fusão ou oscilação da visão (Critical Fusion/Flicker Frequency – CFF) foi considerado como um teste psicométrico computadorizado, em contraste com parte da literatura que o classifica como neurofisiológico ou psicofísico. Os diferentes testes diagnósticos utilizados estão sumarizados nas Figuras 7 a 10.

Distribuição dos testes de imagem descritos na literatura



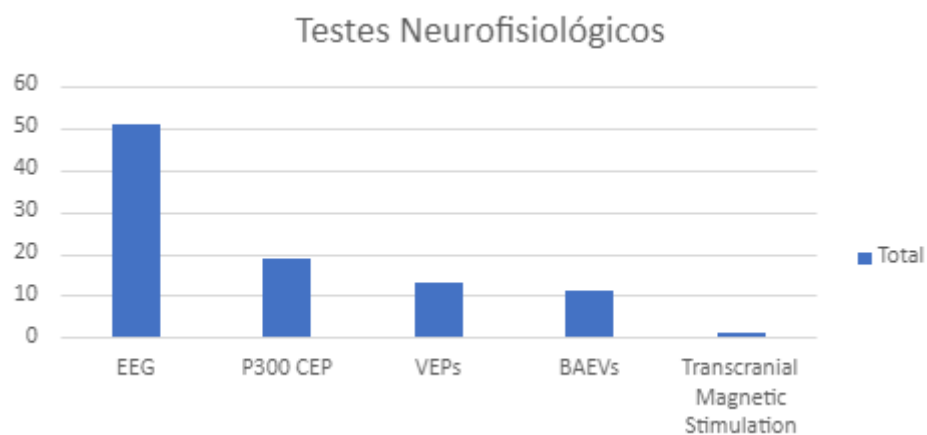
**Figura 7** - Distribuição dos testes de imagem citados na revisão da literatura.



**Figura 8** - Distribuição dos testes psicométricos citados na revisão da literatura



**Figura 9** - Distribuição dos testes psicométricos computadorizados citados na revisão da literatura



**Figura 10** - Distribuição dos testes neurofisiológicos citados na revisão da literatura.

O apêndice I sumariza as características dos estudos que tratam das encefalopatias subclínicas. Nele são apresentados os tipos de encefalopatia tratados



e os testes psicométricos, computadorizados ou não, neurológicos e de imagem citados em cada artigo. O apêndice II, por sua vez, apresenta as características os artigos que tratam das encefalopatias manifestas.

## 5. DISCUSSÃO

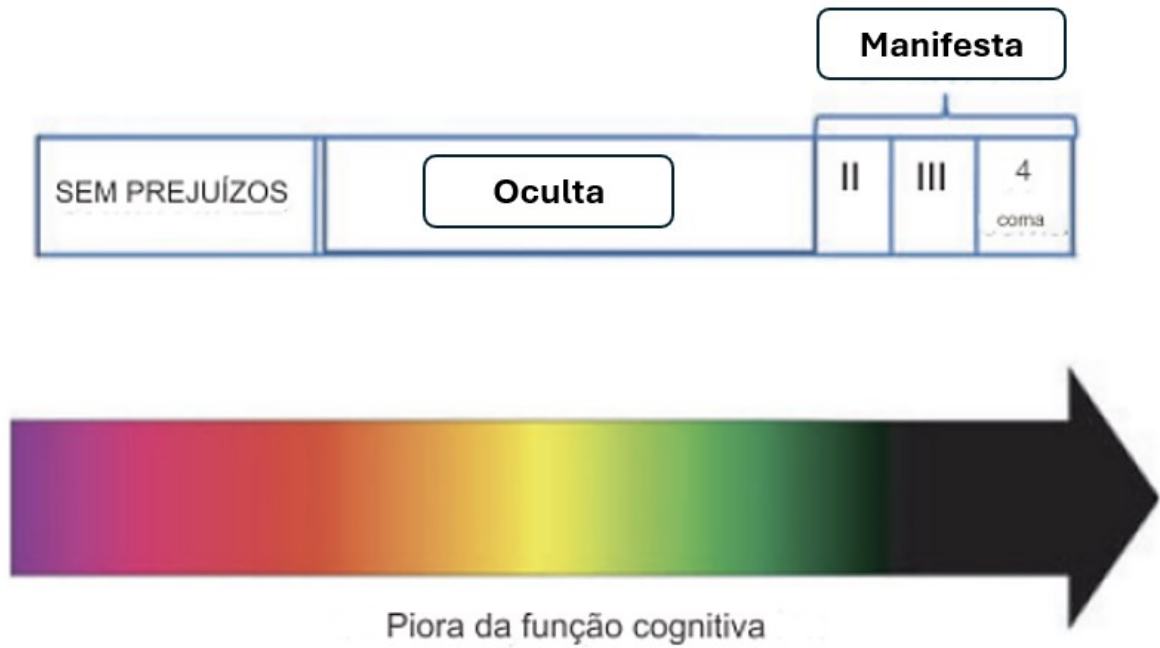
### 5.1. Conceito de encefalopatia metabólica subclínica/mínima/ oculta

A concepção de encefalopatias metabólicas subclínicas está em um processo de maturação e aceitação desde a segunda metade do Séc XX, quando, a partir da descrição feita por Adams e Foyle de diversas alterações neurológicas, como o asterix, presentes e caracterizadoras da síndrome de pré-coma hepático, teorizou-se que o que antes era visto como uma dicotomia (pré-coma/coma) em efetivo se tratava de um espectro de alterações encefálicas. Esta noção foi ratificada e expandida com o estudo comparativo das características clínicas dos diferentes graus de encefalopatia com o respectivo comportamento eletroencefalográfico por Parsons-Smith e colaboradores, no qual se observou um subgrupo de pacientes cirróticos que, a princípio, não apresentavam os critérios clínicos propostos, mas que já apresentavam alterações no exame neurofisiológico. (19,20,41)

No ano de 1978, Ridders e colaboradores propuseram o termo encefalopatia subclínica para casos de cirrose e shunt portossistêmico, e comprovaram o diagnóstico de encefalopatia com alterações neuropsicológicas em paciente considerados normais por avaliações com neurologistas. Em 1979, Teschan e colaboradores repetem o mesmo feito em casos de uremia. Todavia, como argumenta Lockwood em seu editorial em 2000, o uso do termo subclínico tende a gerar erros médicos relacionados ao subdiagnóstico, em especial quando se considera uma condição com amplos efeitos na qualidade de vida, o que é ratificado por Weissenborn e colaboradores em 2001. (24,53–55)

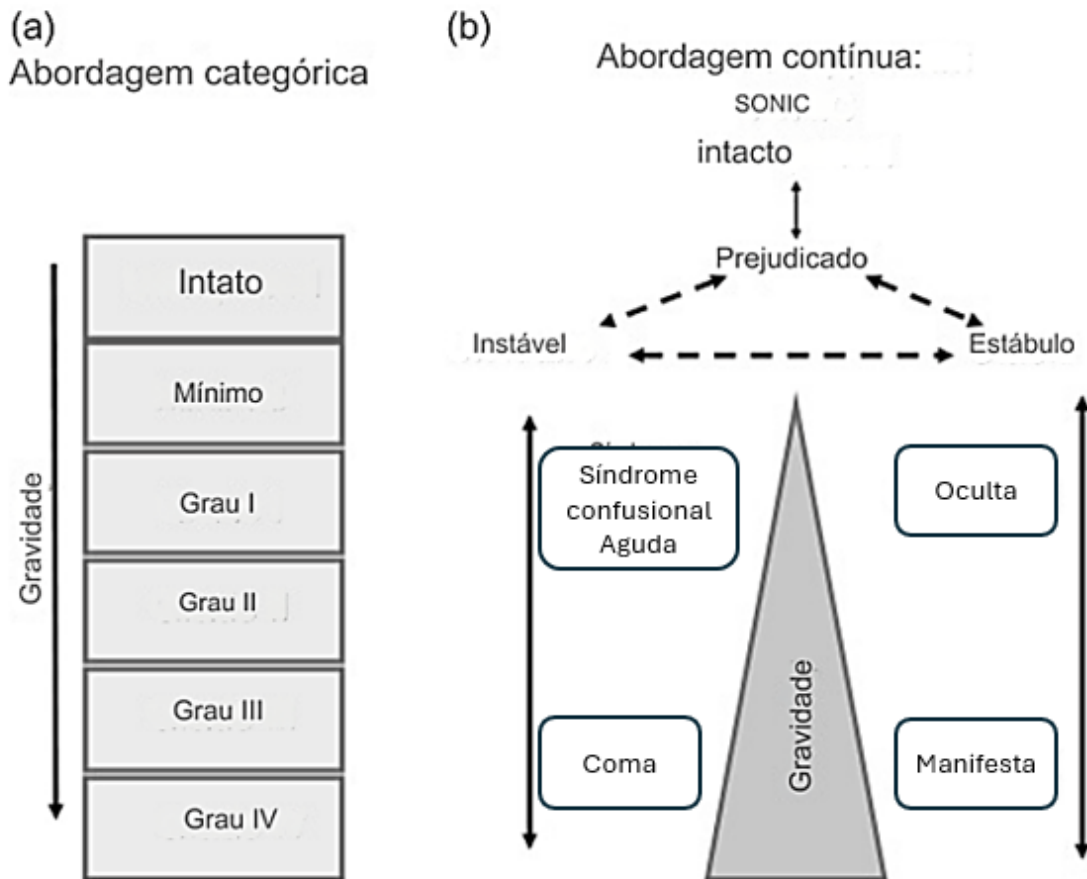
Em 2002, o relatório final publicado por Ferenci e colaboradores definiu uma nova classificação relacionada a encefalopatias hepáticas, de forma a padronizar o seu uso e favorecer melhores resultados nesse campo de pesquisa, além de ter cunhado e padronizado o termo encefalopatia mínima ao invés de subclínica e ter padronizado estratégias diagnósticas para uma melhor comparabilidade dos estudos. O foco traçado para a normatização de forma a aumentar o poder diagnóstico do clínico ou do hepatologista teve sua continuação no consenso do International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) de 2011, no qual Bajaj e colaboradores criaram um novo conjunto entre encefalopatia mínima e encefalopatia grau 1 na escala de West-Haven, fase em que dominam alterações neuropsicológicas mais cognitivas, conjunto ao qual chamaram de “covert” ou, em

português, oculto, em contraste com “overt”, manifesto (Figura 11). Além disso, tentaram implementar a ideia de que esta deve ser uma classificação mais contínua e não puramente categórica (Figura 12). Atualmente, as nomenclaturas encefalopatia mínima e encefalopatia “covert” são as mais presentes na literatura. (25,56)



**Figura 11** - Esquema visual da adaptação da escala de West-Haven proposta pela ISHEN em 2011, reunindo as encefalopatias mínimas e grau 1 em encefalopatia oculta e sinalizando o grau de função cognitiva referente.

**Fonte:** Adaptado de Bajaj et al., 2011.(25)



**Figura 12** - Representação das abordagens categóricas e contínuas das encefalopatias hepáticas.

**Fonte:** Adaptado de Bajaj et al., 2011. (25)

Como discutido previamente, o debate sobre encefalopatias é mais intenso e organizado no campo da Gastroenterologia e Hepatologia, tendo muitas vezes servido de modelo para a compreensão e avaliação do que é um caso de encefalopatia subclínica secundária a outras etiologias.(8,57,58) Por isso, a definição utilizada por essa revisão tem como base as definições apresentadas no 11º Congresso Mundial de Gastroenterologia e no consenso da International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) de 2011 e ratificada em diversos outros consensos, como o Guideline de Encefalopatia Hepática de 2018 da Italian Association for the Study of the Liver. Ademais, mesmo que descritas as diferenças conceituais entre essas três diferentes categorias previamente apresentadas, os três termos, subclínica, mínima e oculta serão trabalhados ao longo do corpo do texto como sinônimos.

***Encefalopatia metabólica mínima é uma síndrome neurocomportamental decorrente de uma disfunção neuronal secundária a distúrbios endócrinos e eletrolíticos, acúmulo de toxinas, disfunções energéticas e inflamatórias com repercussões em domínios cognitivos, bradifrenia e bradipsiquismo, com alterações neuro psicométricas e neurofisiológicas sem sintomas ou sinais clinicamente expressivos ou alteração de estado mental.***

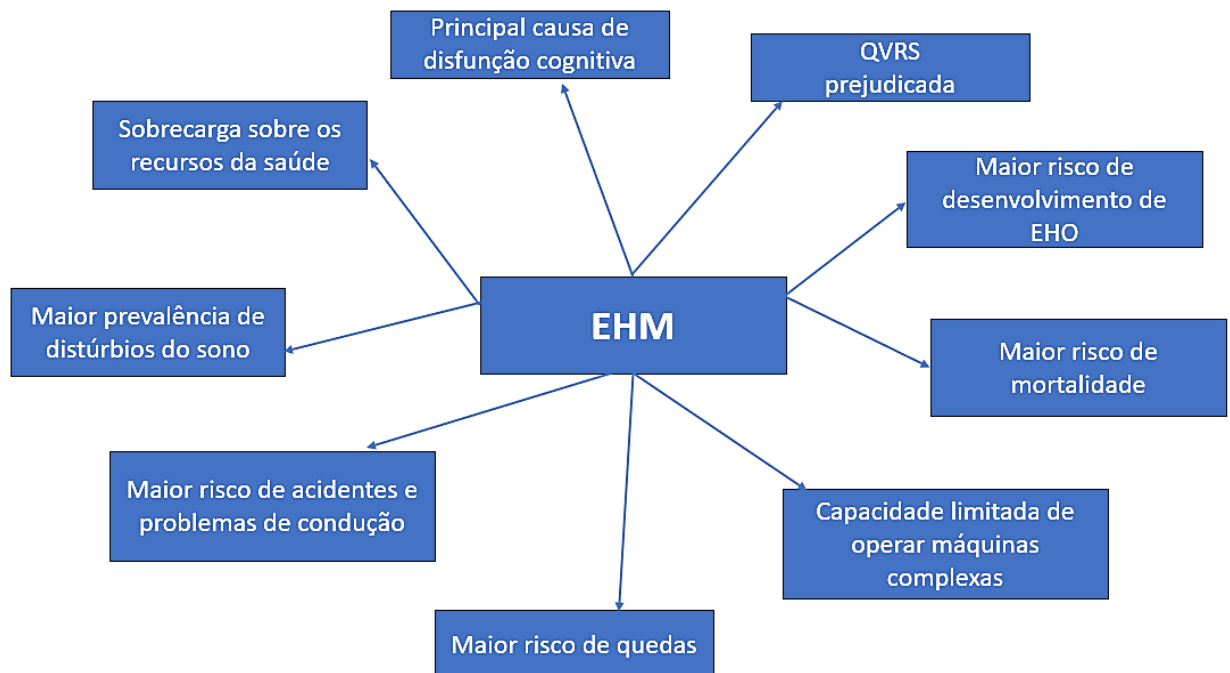
***Encefalopatia metabólica oculta (“covert”) é uma síndrome neurocomportamental decorrente de uma disfunção neuronal secundária a distúrbios endócrinos e eletrolíticos, acúmulo de toxinas, disfunções energéticas e inflamatórias com repercussões em domínios cognitivos, bradifrenia e bradipsiquismo, com alterações neuro psicométricas e neurofisiológicas e possível alteração leve de estado mental sem sintomas ou sinais clinicamente expressivos, como Asterix, mioclonias ou alterações de nervos cranianos.***

#### **5.1.1. Características distintivas da encefalopatia metabólica subclínica/mínima/oculta**

Mesmo que a definição individualizada de cada tipo de encefalopatia apresente suas particularidades, seja em relação à cronologia, padrões respiratórios ou alterações cognitivas, há uma grande variabilidade de sinais e sintomas relatados na literatura e, quando se buscam alterações em relação ao espectro subclínico/mínimo/oculto dessas encefalopatias, muitas vezes os relatos convergem em alterações do ritmo sono-vigília, lentidão psicomotora, e alteração de humor. As principais alterações semiológicas clássicas se tornam mais evidentes nos casos mais graves dessas encefalopatias e mesmo estas, podem estar presentes em diversas encefalopatias, como é o caso do asterix (20). Não foram encontrados na presente revisão estudos observacionais comparativos entre diferentes categorias de encefalopatia subclínica/mínima/oculta de acordo com as respectivas etiologias. Devido a isso, atualmente, os melhores algoritmos diagnósticos dependem da anamnese e de uma propedêutica armada, conforme discutido adiante. (20,59)

### 5.1.2. Cognição e impacto da encefalopatia metabólica subclínica/mínima/oculta na vida cotidiana

A percepção da existência de uma subpopulação entre os pacientes com encefalopatia com alterações de comportamento, como insônia, anorexia e apatia, e que, mesmo com avaliações grosseiras não acusando alteração de estado mental, apresentavam alterações em domínios cognitivos específicos apareceu entre as décadas de 1950 e 1960. Inicialmente, as avaliações dependiam de testes neuropsicológicos escolhidos pelo clínico, baseado em critérios pessoais, ou feita uma avaliação minuciosa com auxílio de neuropsicólogos com base na Escala Wechsler de Inteligência para adultos (Wechsler Adult Intelligence Scale – WAIS). Com o tempo, alguns domínios específicos foram traçados como os mais impactados pelas encefalopatias, mesmo que ainda houvesse importante variação intra e interpessoal nessas alterações.



**Figura 13** - Significância clínica da Encefalopatia Hepática Mínima (EHM)

**Fonte:** Adaptado de Agrawal et al., 2015. (60)

#### 5.1.2.1. Desempenho cognitivo na encefalopatia metabólica subclínica/mínima/oculta

A tabela 3 sistematiza os domínios mais afetados em cada uma das principais encefalopatias subclínicas. Essas alterações não são patognomônicas, têm

alta variabilidade inter e intrapessoal, apresentando maior importância para a escolha dos testes neuropsicológicos que de diagnóstico sindrômico. (8,33,55–58,61–77)

**Tabela 3** - Padrão de disfunção cognitiva (subclínica) observada em encefalopatias com diferentes doenças concomitantes e algumas doenças de base da cirrose.

	Atenção	Memória	Função executiva	Visuoconstrução	Velocidade de processamento	Velocidade motora	Precisão motora
<b>Encefalopatia hepática</b>	X		X	X	X	X	X
<b>Diabetes mellitus</b>	X	X	X		X		
<b>Hiponatremia</b>	X				X		
<b>Disfunção renal</b>	X	X	X				
<b>Encefalopatia hipercápnica</b>	X			X	X	X	
<b>Encefalopatia hipóxico-isquêmica</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>Transtorno de álcool</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>Encefalopatia de Wernicke</b>	X	X	X	X	X	X	
<b>Cirrose biliar primária</b>				X	X	X	
<b>Hepatite C</b>	X	X	X		X		

Fonte: Adaptado de Weissenborn, 2014 (33)

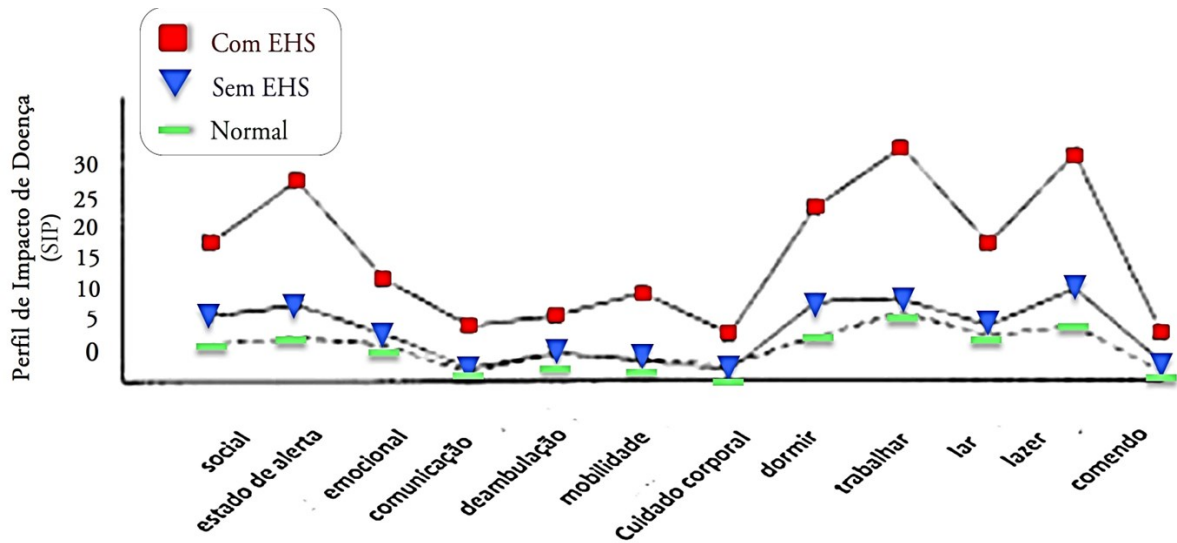
### 5.1.2.2. Impacto da encefalopatia metabólica subclínica/mínima/oculta na vida cotidiana

Até a publicação dos consensos do grupo de trabalho do 11º Congresso Mundial de Gastroenterologia e da International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) de 2011, muito se discutia se os esforços lançados para o diagnóstico dessa subpopulação eram de fato importantes. Porém, entre as décadas de 1990 e 2000, motivados pela maior utilização de testes neuropsicológicos e outras estratégias diagnósticas, e com maior compreensão do impacto cognitivo e epidemiológico da encefalopatia subclínica, o interesse sobre a qualidade de vida do enfermo, da família/cuidadores, a autonomia do paciente, o impacto da encefalopatia subclínica sobre os riscos da piora da doença, e seus custos diretos e indiretos.

Groeneweg e colaboradores (1998), utilizando como questionário avaliador de piora da qualidade de vida o Perfil de Impacto da Doença (Sickness Impact Profile - SIP), perceberam maiores índices em múltiplos aspectos da vida desses pacientes, em especial em domínios relacionados à independência, como o trabalho e o lazer (Fig. 7). A habilidade de dirigir, também central na avaliação sobre dependência, tem sido amplamente estudada. Wien e colaboradores (2004), ao analisar respostas a desafios no trânsito, como a presença de pedestres e atenção ao retrovisor, além de intervenções aplicadas por instrutor de trânsito com cegamento de controle e pacientes com encefalopatia mínima, perceberam uma pior performance dos pacientes com encefalopatia hepática mínima (EHM) em comparação com controles, em especial em categorias de “manuseio de carro”, “adaptação”, “cautela” e “manobra”, as quais mostraram redução significativa na capacidade de dirigir. Bajaj e colaboradores (2007) observaram a presença de encefalopatia hepática mínima como risco para acidentes automobilísticos por meio do Driving Behavior Questionnaire (DBQ), o que foi corroborado por Kim e colaboradores (2009) com o uso do simulador de trânsito KDS1000-SEDAN e por Bajaj e colaboradores (2007) com o STISim Drive Simulation software, que ainda demonstrou que tanto a bradifrenia e a lentidão motora quanto alterações no julgamento, percepção visuoespacial, a capacidade de navegação e atenção são responsáveis por essa diminuição da habilidade de dirigir. (37,50,78–82)

Outra dimensão importante da autonomia que ainda gera outros impactos sobre o entorno é a capacidade de se manter trabalhando. Em 2001, Schomerus e Hamster avaliaram retrospectivamente a condição de trabalho de 110 pacientes mais jovens que a idade de aposentadoria e 44% foram afastados do trabalho por incapacidade de exercer uma profissão. Essa proporção aumenta quando são avaliados os tipos de trabalho, estando 60% dos trabalhadores considerados “blue collar” (trabalhadores que realizam principalmente trabalho manual ou físico, com baixa instrução ou não) afastados por incapacidade de exercer uma profissão. (83)



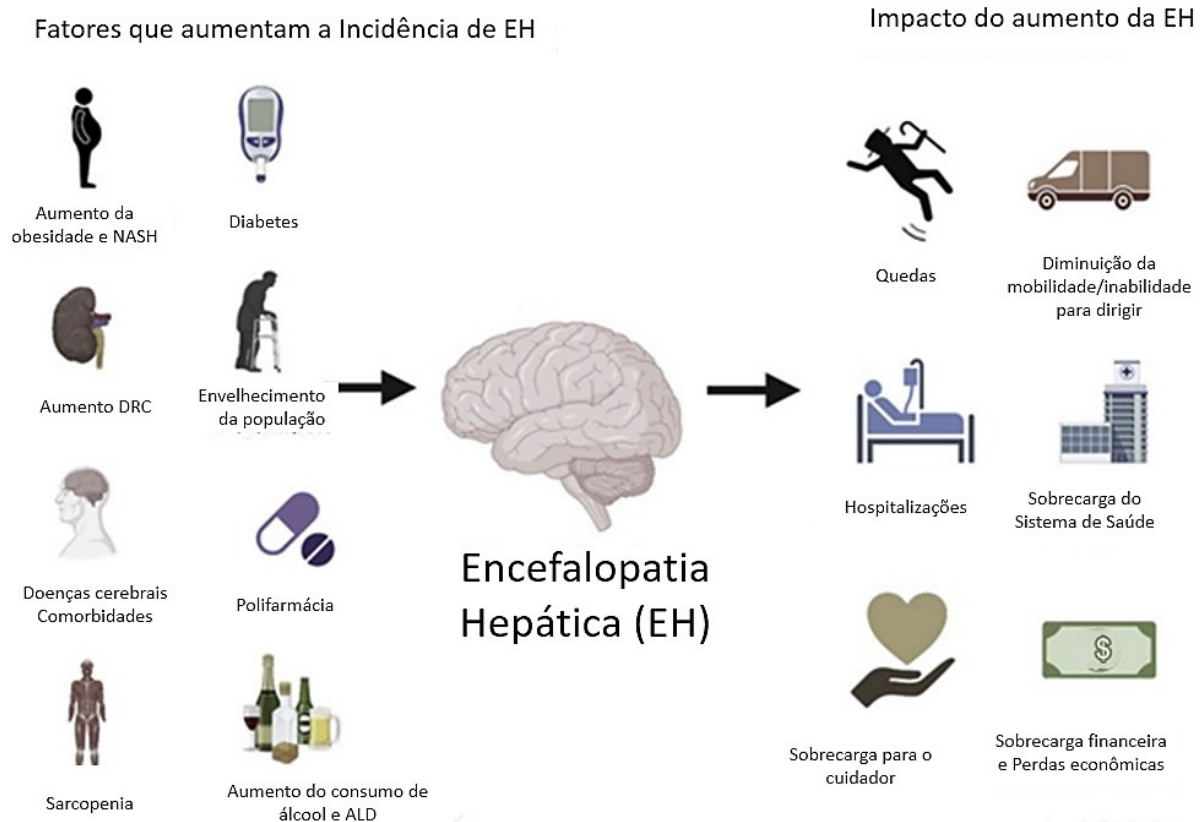


**Figura 14 - Gráfico obtido por Groeneweg e colaboradores (1998)** na avaliação de pacientes com encefalopatia hepática subclínica e pacientes cirróticos sem encefalopatia pela aplicação do Sickness Impact Profile (SIP) (78)

Bajaj e colaboradores (2012), por meio de estudo de custo-efetividade, traçou uma estimativa de custo baseada em custos de tempo consumido do paciente, custos sociais com acidentes automobilísticos, custos relacionados a quatro possíveis linhas diagnósticas e terapêuticas para encefalopatia hepática mínima (1-tratamento presuntivo de todos os pacientes cirróticos; 2-triagem rápida com o ICT; 3- bateria neuropsicológica padronizada; 4- avaliação neuropsicológica completa), além do tratamento com lactulose ou rifaximina. O custo-base anual estimado por paciente foi de 2010 dólares. Além disso, a análise estimou com base na literatura a redução da taxa anual de acidentes automobilísticos por pessoa de 0.19 para 0.039 com o devido tratamento dos doentes com encefalopatia mínima. Esse estudo não contou com outros custos indiretos, como o abandono/afastamento do trabalho. (84)

Há ainda os impactos sobre a saúde do paciente e sua relação com núcleo familiar e seu entorno. Montagnese e colaboradores (2012) avaliaram os impactos da encefalopatia em relação à sobrecarga dos cuidadores, sendo que em sua amostra obteve que em 94% dos pacientes que afirmavam ter um cuidador, este era um familiar. No estudo, foi percebida uma relação consistente entre a piora da qualidade de vida do paciente e sua performance psicométrica, além da relação entre a sobrecarga do cuidador e as alterações neurofisiológicas ao eletroencefalograma (EEG). Agrawal e colaboradores (2014) traçaram ainda a relação dos distúrbios do sono, alteração prevalente nesses pacientes e mais frequente em relação a cirróticos sem encefalopatia mínima, com a qualidade de vida, além de discutirem a diminuição da capacidade de

aprendizado desses pacientes. A todos esses impactos sobre a família ainda se soma o risco aumentado de quedas e consequentes hospitalizações por complicações relacionadas ou não a encefalopatia. Roman e colaboradores (2010) descrevem que cerca de um terço dos pacientes estudados apresentou fratura relacionada à queda. (37,60,66,78–83,85–94)



**Figura 15** - Fatores de risco relacionados ao aumento da incidência e impactos do aumento da incidência da EH

**Fonte:** Adaptado de Louissaint et al. 2022 (87)

## 5.2. Fisiopatologia das principais encefalopatias metabólicas subclínicas/mínima/oculta

### 5.2.1. Encefalopatia hepática

O conhecimento sobre a fisiopatologia da encefalopatia hepática está relacionado com um bypass funcional da detoxificação do fígado e do aumento dos subprodutos proteicos e da amônia se originou com os experimentos da fístula de Eck. Este conhecimento foi sendo ratificado cada vez mais com a descoberta do ciclo da ureia por Krebs e Henseleit, em 1932, no qual se demonstrou o papel do fígado no consumo da amônia e na formação de ureia. Esse processo é mediado pelos hepatócitos

periportais por meio do equilíbrio entre a glutaminase mitocondrial e a carbamoil-fosfato sintetase. Seja pela diminuição da atividade dos hepatócitos sobre o sangue nos sinusóides ou pelo bypass portossistêmico, há uma diminuição importante dessa detoxificação e conseqüente hiperamonemia. Os músculos também expressam glutamina sintase, o que, em situações de sarcopenia, pode elevar os níveis de amônia plasmática.

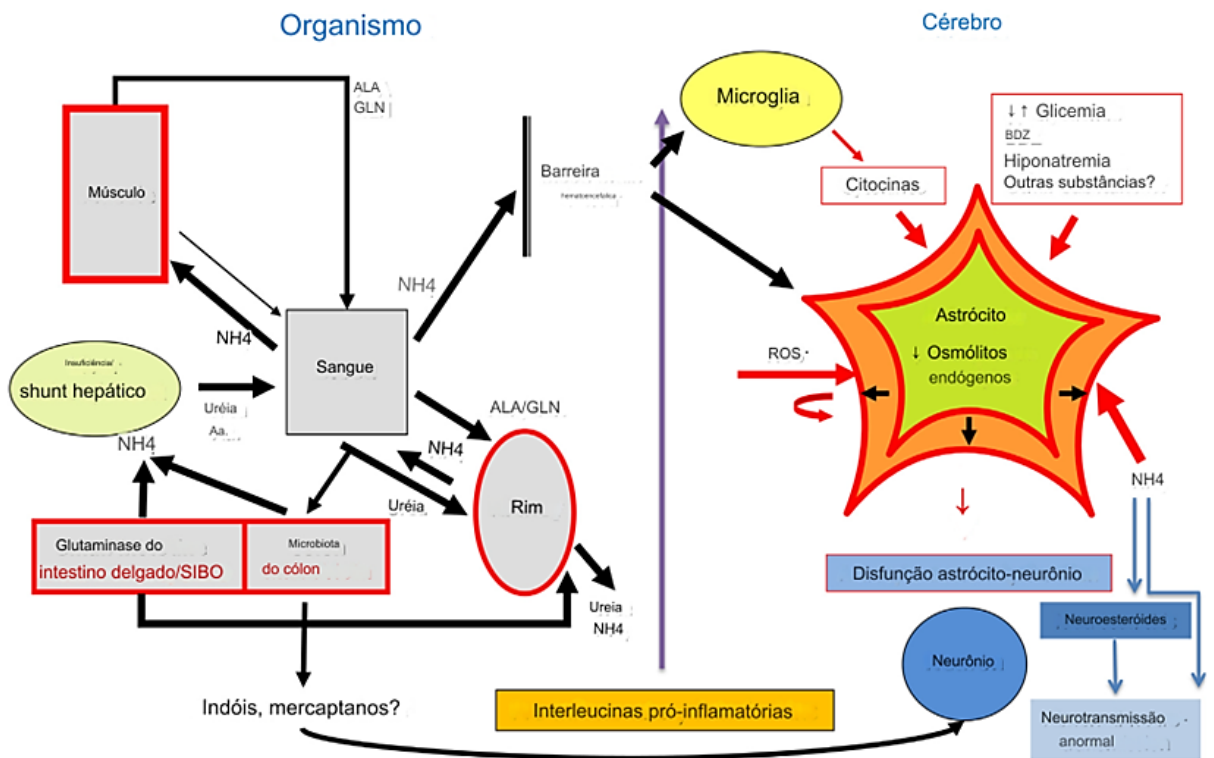
Nessas situações, a amônia ultrapassa a barreira hematoencefálica e o seu aumento no tecido nervoso causa um deslocamento do equilíbrio entre glutamato e glutamina nos astrócitos, células responsáveis pela detoxificação do tecido nervoso, por meio da glutamina sintase específica da glia. O acúmulo intra-astrocitário da glutamina gera uma diferença de osmolaridade cerebral e edema, o que é contrabalanceado com a liberação de osmólitos como o mioinositol, que, de forma crônica, depleta os estoques de osmólitos, que permitem o controle volumétrico do astrócito, gerando células de Alzheimer do tipo II. Além disso, esse deslocamento gera um desequilíbrio entre a atividade glutamatérgica, predominantemente excitatória, e a atividade GABAérgica, predominantemente inibitória, principal hipótese relativa ao mecanismo fundamental das alterações neuropsiquiátricas clássicas da síndrome. As alterações decorrentes desse acúmulo de amônia também interferem na produção de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (ERON), o que aumenta a lesão intracelular, modificações protéicas e a oxidação de RNA e DNA, que, por sua vez, podem aumentar a proteólise e autofagia culminando na senescência astrocitária. Esse aumento da produção de ERON também está relacionado com a atividade dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) intermediada pela amônia e por alterações de potencial de membrana relacionadas à amônia.

A amônia aumenta o transporte de aminoácidos aromáticos pela barreira hematoencefálica, em especial o triptofano, que aumenta a produção de serotonina, aumentando a atividade da enzima monoaminoxidase e do receptor regulador da serotonina 5HT<sub>1a</sub>, gerando também alterações da atividade serotoninérgica e dopaminérgica, podendo gerar repercussões semelhantes a depressão. Por meio da espectroscopia, pode-se observar essas alterações da bioquímica cerebral por meio do equilíbrio glutamato-glutamina, a diminuição de colina e mioinositol, moléculas osmoticamente ativas da mielina e dos astrócitos, respectivamente. Essas alterações osmóticas e bioquímicas dos astrócitos podem gerar uma astrocitose do tipo II de Alzheimer. Atualmente, além do aumento dos níveis séricos de amônia, relaciona-se o

aumento de mediadores inflamatórios no processo da encefalopatia, o que geraria uma disfunção da barreira hematoencefálica e aumentaria a ação das toxinas no sistema nervoso. O papel de citocinas inflamatórias como a IL-6 e o TNF nas alterações da barreira hematoencefálica têm sido centrais para explicar casos de hiperamonemia que não geram as repercussões neuropsiquiátricas da encefalopatia hepática, além de ter central importância na deflagração da neuroinflamação e da produção de neuroesteroides, os quais têm um comportamento de regulação positiva do tônus GABAérgico. No entanto, ainda resta muito para se compreender sobre a fisiopatologia da encefalopatia hepática. (10,11,45,47,95–104)

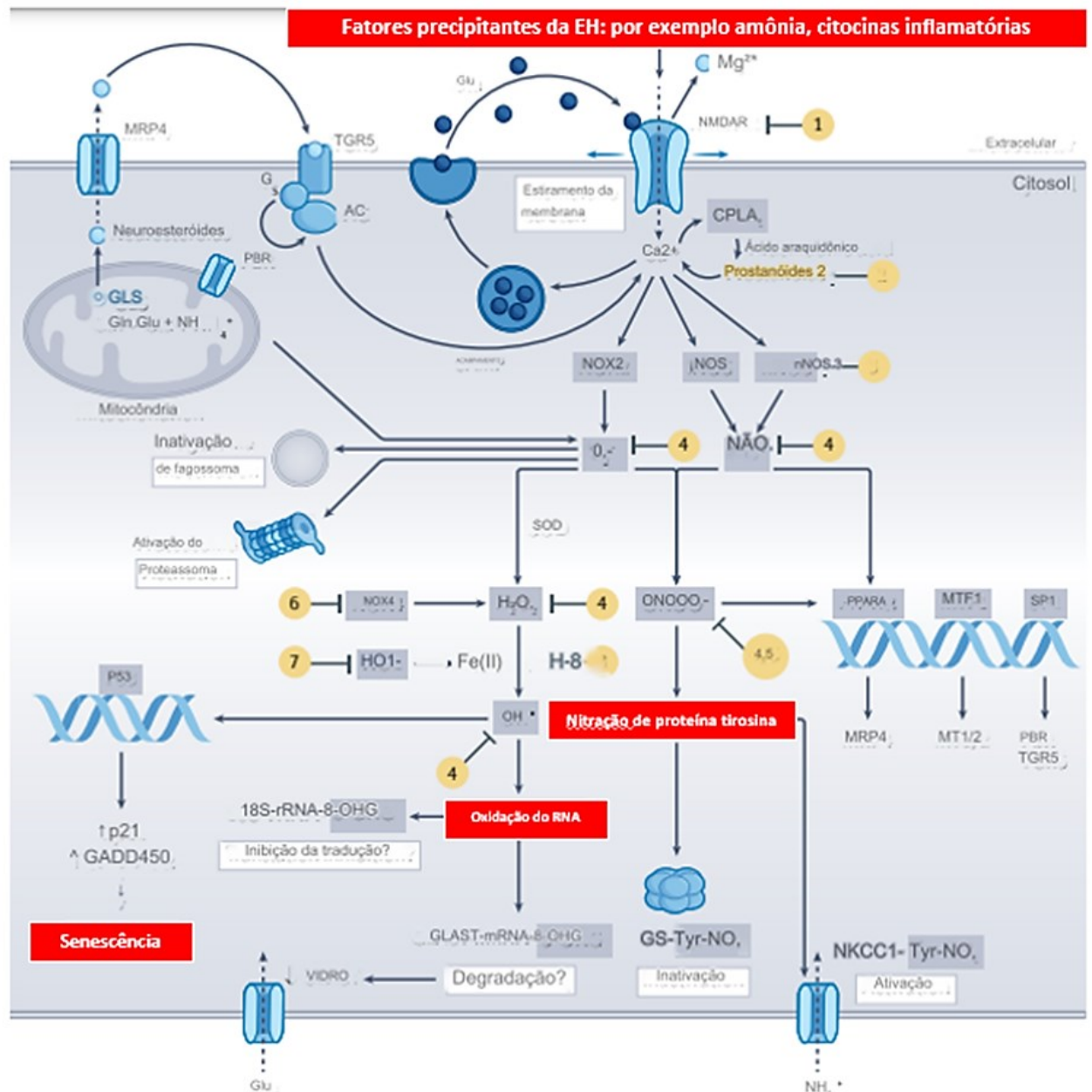
Há ainda outras lesões relacionadas ao espectro da encefalopatia hepática, mesmo que não sejam diretamente relacionadas às alterações cognitivas ou ao aumento de amônia. Essas lesões estão relacionadas ao depósito dos metais cobre e manganês em determinadas estruturas cerebrais. A deposição de cobre nos núcleos lenticulares causa a doença de Wilson, sendo também chamada de degeneração hepatolenticular. A deposição de manganês nos núcleos da base está relacionada ao aumento sérico deste elemento secundário à cirrose e aos shunts porto-sistêmicos. Ambas as alterações podem ter manifestações clínicas relacionadas a distúrbios do movimento, como parkinsonismo e distonia, e podem se sobrepor aos sintomas de base da encefalopatia hepática. O mesmo vale para a deposição e impregnação de bilirrubina nos núcleos da base, alteração relacionada ao kernicterus, ou encefalopatia bilirrubínica, alteração rara em adultos. (105,106)

A figura 16 apresenta os diferentes fatores associados à fisiopatologia da encefalopatia hepática (26), tanto em nível do órgão (cérebro) quanto do funcionamento orgânico.



**Figura 16** - Fisiopatologia da Encefalopatia Hepática.

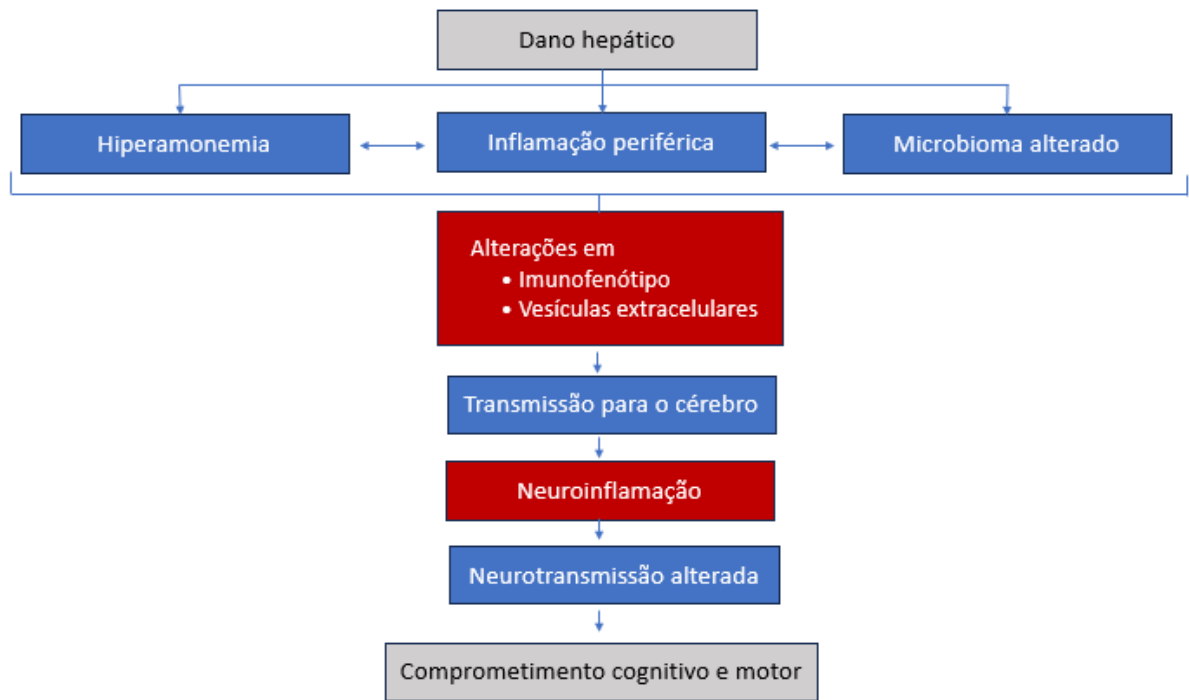
**Fonte:** Adaptado de Montagnese et al., 2019 (26)



**Figura 17** - Mecanismos bioquímicos e consequências do estresse oxidativo em astrócitos em encefalopatia hepática. Fatores como amônia e citocinas inflamatórias desencadeiam uma elevação da concentração intracelular de  $Ca^{++}$  dependente do receptor N-metil-D-aspartato (NMDAr). Esta mudança leva à formação de uma variedade de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que modificam proteínas e moléculas de RNA, alterando a expressão e a sinalização gênica e induzindo a senescência. Enzimas como a NADPH oxidase 4 (NOX4) e a heme oxigenase 1 (HO1) desempenham um papel importante na geração de estresse oxidativo, sendo reguladas positivamente pela amônia. cPLA2, fosfolipase A2 citosólica; GADD45 $\alpha$ , proteína induzível por crescimento e dano ao DNA 45 $\alpha$ ; GLAST, transportador 1 de glutamato/aspartato dependente de sódio; GLS, glutaminase; Glu, glutamato; iNOS, NOS induzível; MRP4, proteína associada à resistência a múltiplas drogas 4; MT, metalotioneína;

MTF1, fator de transcrição regulador de metal 1; NKCC1, cotransportador 1 de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>; nNOS, NOS neuronal; NO, óxido nítrico; PBR, receptor de benzodiazepina do tipo periférico; PPAR $\alpha$ , receptor ativado por proliferadores de peroxissoma- $\alpha$ ; SP1, proteína de especificidade 1.

**Fonte:** Adaptado de Haussinger et al., 2022 (96)



**Figura 18** - Processo de comprometimento cognitivo secundário ao dano hepático.

**Fonte:** Adaptado de Haussinger et al. 2022 (96)

### 5.2.2. Encefalopatia Hipóxica-Isquêmica

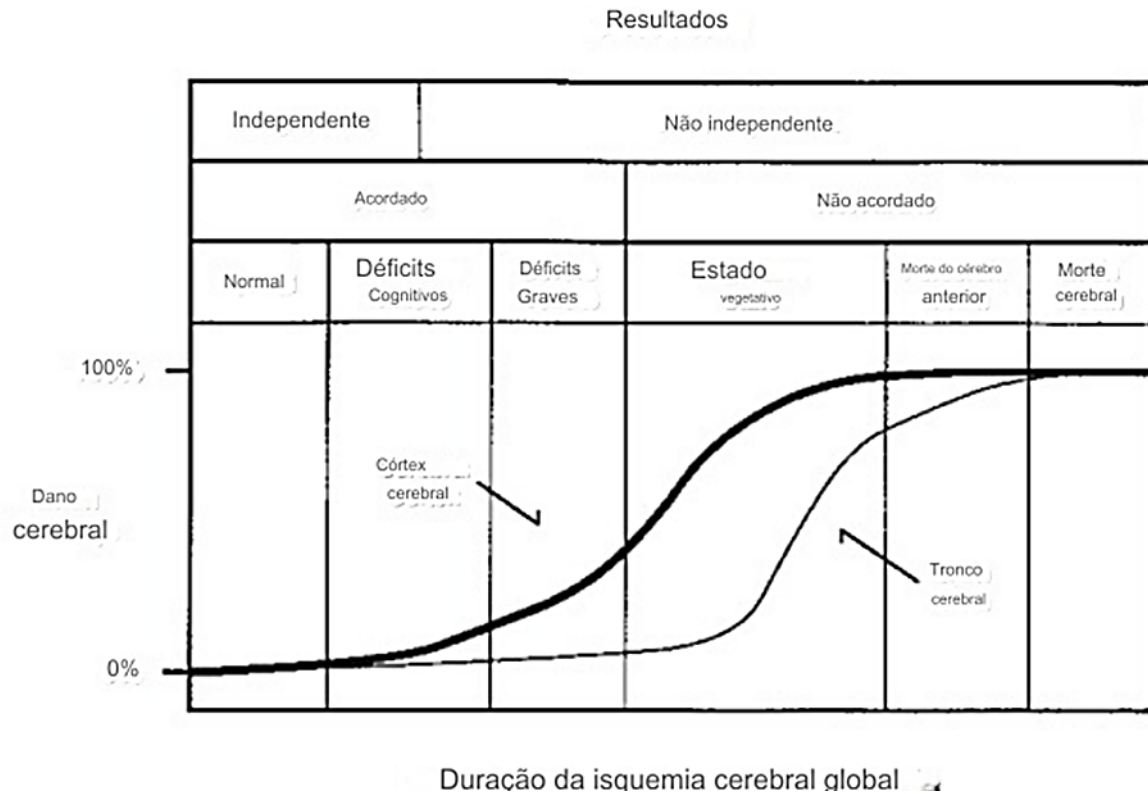
A fisiopatologia relacionada à esta encefalopatia está baseada na hipoperfusão global do tecido nervoso ou da hipo-oxigenação do sangue na circulação encefálica, situações que causam danos semelhantes, mas não necessariamente iguais, no tecido neural. A primeira está mais relacionada a casos de parada cardiorrespiratória ou choque, e a segunda à asfixia. Nestes casos, o encéfalo sofre de forma global os danos relacionados à privação de oxigênio, a extensão da lesão neuronal dependendo do tempo de hipóxia/anóxia e da preservação relativa da circulação encefálica.

A queda brusca da produção de Adenosina trifosfato (ATP) deixa de suprir as demandas do tecido cerebral em cerca de 1 minuto após a cessação do fluxo sanguíneo, demanda essa equivalente a 25 mM de fosfato de alta energia/kg/min. Com isso, diversos mecanismos intrínsecos do funcionamento celular se interrompem, como a

manutenção da diferença de concentrações de sódio e potássio pela bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, o que gera diminuição da transmissão neuronal, edema citotóxico, apoptose e deflagramento de uma cascata inflamatória.

As repercussões celulares à anoxia não são uniformes, estando áreas como o hipocampo, putâmen, núcleo caudado, córtex cerebelar e neocórtex mais vulneráveis. Tais lesões podem ocorrer por 3 mecanismos. Por morte de neurônios e células gliais, por necrose ou por apoptose. Por efluxo de glutamato mediando um aumento da concentração de cálcio intracelular, que gera danos celulares ao ativar enzimas catabólicas e endonucleases, além de gerar a liberação de mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigênio. Ou, ainda, por áreas de não reperfusão após a restituição do fluxo sanguíneo, podendo estar relacionado a formação de microtrombos de coágulo formados na microcirculação, estando este último mecanismo relacionado primariamente à hipoperfusão (Fig.12). Devido à essas características fisiopatológicas, as manifestações clínicas da encefalopatia variam de amnésia, diminuição da atenção e incoordenação com rápida recuperação até coma e morte encefálica. Porém, casos que não evoluem para o coma mas com hipóxia ou isquemia mais prolongadas podem evoluir para síndromes neurológicas crônicas, como parkinsonismo com declínio cognitivo, amnésia, síndrome de Lance-Adams, agnosia visual ou cegueira cortical, fraqueza nos ombros e nas pernas em tipo “homem no barril”. Ainda pode ocorrer uma rápida recuperação com piora cognitiva subsequente, com apatia, confusão, irritabilidade e ocasionalmente agitação, o que pode ser explicado com deterioração mitocondrial ainda não elucidada. (3,10,52,69,107,108)





**Figura 19** – Curso temporal esquemático da deterioração rostrocaudal em situações de encefalopatia hipóxica-isquêmica [adaptado de Khot & Tirschwell, 2006.(69)]

### 5.2.3. Encefalopatia hipercápnica

A miríade de doenças do aparelho respiratório superior, pulmonares ou neuromusculares que impactam no processo de inspiração e expiração tendem a gerar um desequilíbrio dos gases na circulação, ao mesmo tempo gerando hipóxia relativa e hipercarbia, além de acidose respiratória crônica, que pode variar em gravidade, gerando desde cefaleia, bradifrenia, sonolência, confusão e asterix, até papiledema, estupor e coma. A desaceleração neuronal está diretamente ligada à hipercarbia. Alterações de fluxo sanguíneo, hipertensão intracraniana, acidificação do líquido cefalorraquidiano, edema de substância branca podem ser observadas, em especial devido a acidose por  $\text{CO}_2$  (molécula com alta difusividade na barreira hematoencefálica), a hipóxia e a consequente hiperviscosidade gerada pela policitemia. Somam-se a isso alterações de respiração celular e consumo e produção metabólitos intermediários secundário ao aumento do  $\text{pCO}_2$ . Estudos mostram um desequilíbrio entre a taxa de consumo de glicose pelo cérebro e a taxa de consumo de oxigênio, havendo uma diminuição do primeiro em relação ao segundo, o que está relacionado ao consumo de glutamato e aumento do aspartato. Porém, o tecido nervoso rapidamente se adapta, com aumento

da liberação de bicarbonato pelo plexo coroide e mudança do ritmo respiratório integrado no tronco cerebral e redução aos níveis normais do aspartato, gerando aumento de amônia liberada. Ainda se propõe uma sobreposição desses mecanismos patológicos com a hipóxia, a qual geraria uma hipofunção de enzimas dependentes de oxigênio, relacionadas à produção de neurotransmissores, em especial a acetilcolina. Entretanto, estudos com espectroscopia têm sinalizado padrões metabólicos distintos entre pacientes com doença pulmonar obstrutiva e doenças classicamente relacionadas à encefalopatia hipóxico-isquêmica, sugerindo a existência de múltiplos mecanismos de acometimento neural. (3,52,72,109)

#### **5.2.4. Encefalopatia urêmica**

A encefalopatia urêmica está relacionada à diminuição da taxa de filtração glomerular por lesões renais agudas ou crônicas. Desde 1840, Piorry e l'Héritier atribuíam a alteração cognitiva nesses pacientes à “uremia”, ou seja, ao acúmulo no organismo de compostos nitrogenados, como a ureia. Como no caso da encefalopatia hepática, a fisiopatologia da lesão neuronal causada pela uremia não está completamente elucidada, mas acredita-se tenha base multifatorial representada por alterações hormonais, acúmulo de metabólitos tóxicos, estresse oxidativo, desregulação mitocondrial, e desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios. Mais de 90 compostos diferentes foram identificados na fisiopatologia da encefalopatia urêmica, como a própria ureia e compostos guanidínicos, antagonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA) e agonistas dos receptores NMDA, mecanismo duplo de excitabilidade cerebral, mecanismo primário de produção mioclonias e convulsões generalizadas de origem epilética. O aumento secundário do paratormônio e a consequente hipercalcemia, o aumento da liberação de óxido nítrico, espécies reativas de oxigênio e mediadores pró-inflamatórios como LTB4 , TNF- $\alpha$ , IL-1b and IL-6, o baixo clearance de toxinas urêmicas, alterações na atividade das vias de NMDA, GABA, serotonina e catecolaminas e distúrbios mitocondriais com a diminuição de ATP, creatinofosfato e glicose aparentam juntos causar a lentificação da atividade cortical, lesão e, finalmente, destruição de células nervosas. (3,48,110–112)

#### **5.2.5. Encefalopatia por deficiência de tiamina (encefalopatia de Wernicke)**

A encefalopatia por deficiência de tiamina (vitamina B1), mesmo que se apresente pela tríade clássica de confusão, oftalmoplegia e ataxia de instalação

aguda, é ainda subdiagnosticada, principalmente quando não se apresenta com a tríade completa e se instale de maneira subaguda. Causada depleção dos depósitos da vitamina B1 por carência ou má absorção, é classicamente relacionada com determinado tipo de alcoolismo, mas também com doenças do aparelho gastrointestinal, câncer, HIV, além de desnutrição, e anorexia nervosa. A tiamina atua no cérebro sob a forma fosforilada de difosfato de tiamina, atuando como cofator para enzimas relacionadas ao metabolismo neuronal da glicose e para o ciclo das pentoses. Com a depleção da vitamina, os estoques de adenosina trifosfato (ATP) e de ribulose 5-fosfato também são depletados, gerando ao mesmo tempo um favorecimento de espécies reativas de oxigênio, diminuição da replicação de DNA/transcrição de RNA e acúmulo de substâncias citotóxicas, como lactato, glutamato e hidrogênio iônico, o que gera um distúrbio do balanço hidroeletrolítico da célula e edema citotóxico. O acúmulo de glutamato, em especial, está relacionado à diminuição da ativação da alfa-cetoglutarato desidrogenase, que depende da tiamina difosfato como cofator. O excesso do glutamato é citotóxico e interfere no funcionamento de vias glutamatérgicas e colinérgicas. Além disso, secundário a dano astrocitário, há disfunção da barreira hematoencefálica, o que promove concomitantemente edema vasogênico. (3,110–113)

### **5.3 Propedêutica para Encefalopatia Subclínica/Mínima/Ocultas**

A propedêutica básica referente às encefalopatias metabólicas, seja em casos agudos ou casos ocultos, parte do princípio de exclusão de outras possíveis doenças com prognóstico mais reservado. A Tabela 4 sistematiza os principais diagnósticos diferenciais e alguns exames complementares para sua exclusão. Ademais, como estão relacionadas a insuficiências orgânicas e a distúrbios endócrinos e eletrolíticos, fazem parte da propedêutica exames bioquímicos próprios da avaliação da doença de base (Tabela 3). Outros exames, como amônia e marcadores inflamatórios não são consenso na literatura; entretanto, podem ser úteis como preditores de gravidade. (46,114) Após a coleta desses exames, segue-se para uma propedêutica armada baseada na avaliação neuropsicológica, que pode ser dividida entre de menor ou maior densidade tecnológica, neurofisiológica ou radiológica, como discutido a seguir.

**Tabela 4 - Diagnóstico diferencial das encefalopatias metabólicas**

<b>Diagnóstico diferencial</b>	<b>Manifestações clínicas</b>	<b>Exames Complementares</b>
Meningoencefalite infecciosa	Febre Dor de cabeça Meningismo Início subagudo Lesão purpúrica na pele	Punção lombar Imagem cerebral
Encefalite autoimune	Manifestações neuropsiquiátricas Convulsões Distúrbios do movimento Disfunção autonômica	Imagem cerebral Punção lombar Anticorpos de sangue/LCR -Superfície celular neuronal -Receptores sinápticos
Síndrome de encefalopatia reversível posterior	Dores de cabeça Pressão alta Creatinina plasmática elevada	Imagem cerebral
Estado de mal epiléptico convulsivo ou não convulsivo	Mioclonia generalizada ou unilateral Convulsões	EGG / cEEG
Distúrbios psiquiátricos ou cognitivos	Exame neurológico normal	Avaliação psiquiátrica
Doença cerebrovascular AVC isquêmico Hemorragia intracerebral Hemorragia subaracnóidea Trombose venosa cerebral	Sinal neurológico focal Início repentino Dores de cabeça Possível síndrome hipertensiva intracraniana	Imagem cerebral
Lesão cerebral com ocupação de espaço Tumor Abscesso Lesão inflamatória/ADEM	Sinal de localização neurológica Início crônico ou subagudo Síndrome de hipertensão intracraniana	Imagem cerebral Punção lombar Biópsia cerebral
ADEM – encefalomielite disseminada aguda; LCR – Líquido cérebro raquidiano; - EEG – Eletroencefalograma; cEEG – EEG contínuo		

**Fonte:** Adaptado de Le Guennec et al., 2022 (5)

### **5.3.1. Testes neuropsicológicos de desempenho cognitivo**

Na ausência de confusão mental, os testes neuropsicológicos de desempenho cognitivo detêm papel crítico para o diagnóstico das encefalopatias subclínicas. Algumas baterias de testes foram desenvolvidas para esta finalidade pois, além de considerar múltiplos domínios cognitivos categóricos, como percepção visuoespacial e práxis de construção, examinam o desempenho cognitivo

(“performance”), permitindo estabelecer a presença de lentidão psicomotora e cognitiva (“bradifrenia”). Atualmente, para esta avaliação cognitiva, as Sociedades Europeia e Americana para Estudos das Doenças do Fígado lançam mão de estudos neuropsicológicos de menor densidade tecnológica (lápiz e papel ou falado), estudos neuropsicológicos computadorizados e estudos neurofisiológicos. Para confirmar o diagnóstico, recomenda-se o uso de duas escalas distintas, iniciando a avaliação com o Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score – PHES) e complementando com algum teste computadorizado ou neurofisiológico (CRT, ICT, SCAN, Stroop test, CFF ou EEG). Alguns centros de pesquisa recomendam o uso de métodos de imagem para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento; porém, segundo a diretriz mais recente da International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, o uso de ressonância magnética e tomografia computadorizada tem função puramente diferencial, em especial em cenário de emergência. (2,115,116)

#### **5.3.1.1. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES)**

O Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) tem sido recomendado para a avaliação destes pacientes. O PHES, proposto por Weissenborn e colaboradores (2001) na Hannover Medical School, na Alemanha, reúne cinco testes neuropsicológicos com ênfase na avaliação do desempenho: uma modificação de Teste de Substituição de Algarismo por Símbolos (DST), uma modificação do Teste de Trilhas A e B (NCT-A, NCT-B), o Teste de Pontos em Série (SDT), e o Teste de Desenho de Linha (LDT). O PHES foi desenvolvido para uso ambulatorial e requer pouco treinamento por generalistas e especialistas. No entanto, Duarte-Rojo e colaboradores (2011), alertam para a necessidade de adaptação transcultural e da construção de normas para populações específicas. Estudos em populações da Itália, México, Portugal e China fizeram alterações de avaliação pertinentes a suas populações para a efetiva validação desta bateria de testes.

Eftekar (2020), em revisão sobre a associação entre a encefalopatia hepática, ansiedade e depressão, observou que o PHES foi o teste neuropsicológico mais utilizado, seguido pelo WAIS-III. (55,56,114–128)



**Figura 20** - Classificação de West-Haven correlacionando os critérios da ISHN e critérios diagnósticos do PHES e do CFF.

**Fonte:** Adaptado de Haussinger 2022 (96)

#### 5.3.1.1.1. Trail Making Test A e B (TMT-A e TMT-B)

Este teste com duas partes, Teste de Trilhas A e B (Trail-Making Test) se endereçam à orientação visuoespacial, à velocidade psicomotora, e a capacidade de alternar entre categorias cognitivas distintas (no caso, letras e números). Na parte A, os pacientes devem conectar, na ordem correta, números de 1 a 25 dispostos em uma folha de papel A4 no menor tempo possível. Na parte B, essa ordem é intercalada entre números (de 1 a 13) e letras (de A a M), trabalhando, além da orientação e da velocidade, a capacidade de alternar entre categorias. (46) Em casos de pacientes analfabetos, pode-se fazer a troca destes exames pelo FTM-A e FTM- B, testes análogos aos TMT, só que trabalhando sequência de figuras ao invés de letras. Esses testes, quando adaptados para línguas com alfabeto não latino, devem ser adaptados e revalidados. (92,129,130)

#### 5.3.1.1.2. Digit Substitution Test (DST)

O teste de substituição de símbolos por algarismos é um conjunto de números com a presença de uma legenda que correlaciona cada número a um símbolo. O paciente deve preencher corretamente a ordem de símbolos referentes aos números em 90s e sua pontuação é baseada no total de símbolos corretos. O teste traduz alterações da capacidade de construção visuoespacial e velocidade cognitiva. (45)

### 5.3.1.1.3. Serial Dott Test (SDT)

O teste dos pontos seriados foca na velocidade psicomotora. O paciente deve pontuar de modo consecutivo dentro de 10 círculos o mais rápido possível. O tempo para completar o teste e o número de erros são avaliados. (130)

### 5.3.1.1.4. Line Drill Test (LDT)

Neste teste do desenho da linha, um caminho consiste em duas tortuosas linhas paralelas com espaço de 4mm entre elas, espaço no qual o paciente deve desenhar um caminho que se mantenha entre as duas linhas. O resultado do teste se baseia no tempo que o paciente demora para completar a linha e nos erros que este apresentou, sendo erros os encontros ou pontos de ultrapassagem das linhas. (130).

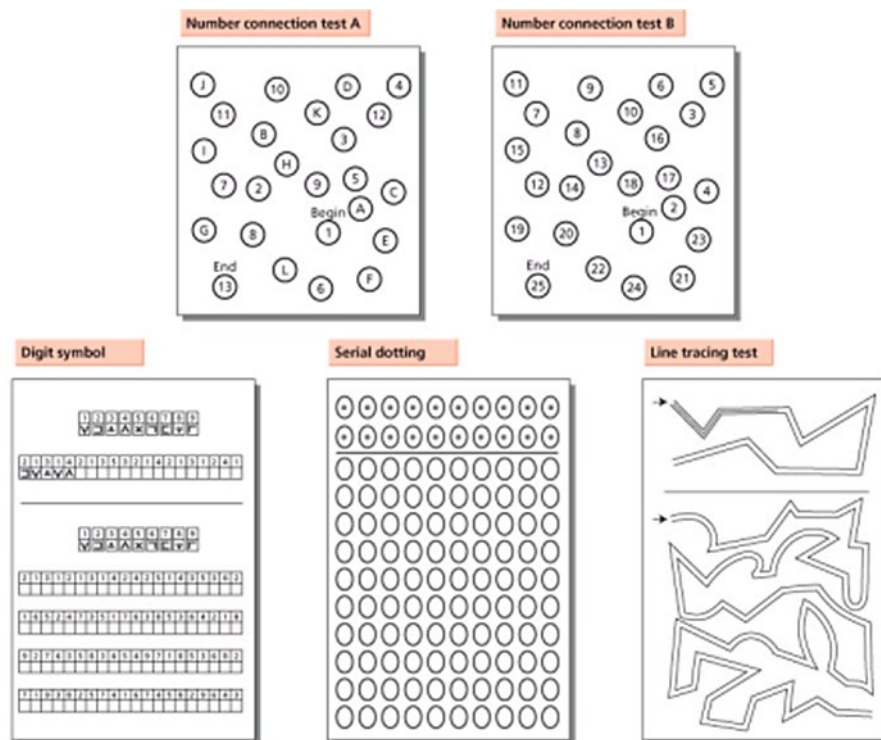


Figura 21 - Testes em papel e lápis do PHES [Faccioli et al., 2022. (131)]

### 5.3.1.2. Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)

O Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) é uma bateria de testes neuropsicológicos também feita com papel e lápis com duração de 20 a 25 minutos. Originalmente desenvolvida para o diagnóstico mais sensível de demência, é utilizada para diagnosticar outros distúrbios neurocognitivos como lesão cerebral traumática, AVC, esclerose múltipla e transtorno bipolar. A

bateria avalia o funcionamento cognitivo global com base na linguagem, percepção visual, atenção, memória imediata e após intervalo. Atualmente, seu uso para diagnosticar encefalopatia oculta é recomendado pela International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, embora linguagem e memória após intervalo não sejam domínios classicamente impactados nesses pacientes. (132,133)

#### **5.3.1.3. Animal Naming Test (ANT)**

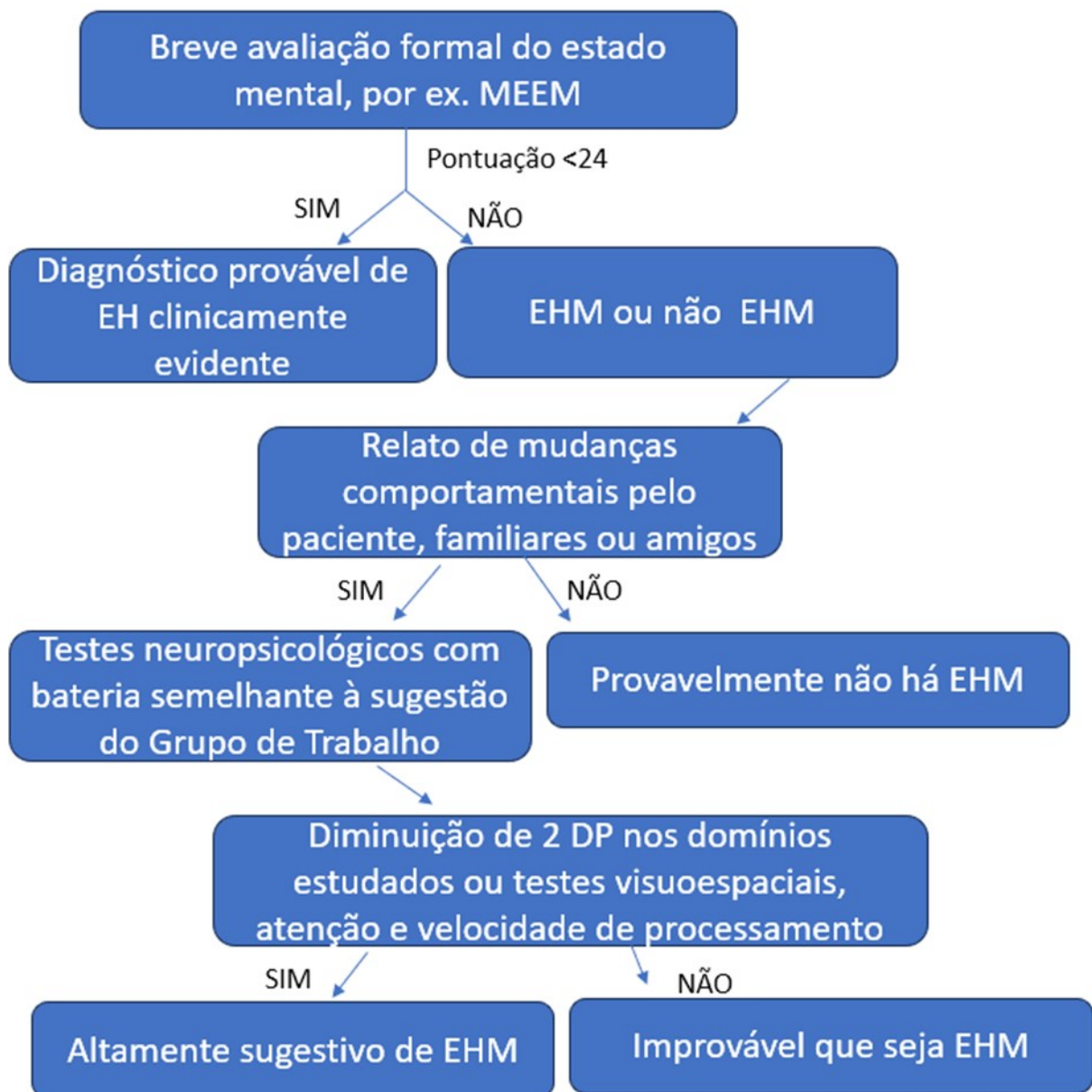
O Animal Naming Test foi sugerido por Campagna et al (2017) devido ao menor custo, complexidade, tempo, e dificuldades motoras dos outros testes. Baseia-se em pedir para o paciente nomear o máximo de animais em 1 min. A execução adequada do Animal Naming Test demanda uma organização eficiente na recuperação e evocação verbal, além do monitoramento autônomo dos aspectos cognitivos (quando o participante deve reter as respostas previamente fornecidas), iniciativa verbal, e inibição de respostas impróprias ou repetidas, funções relacionadas aos córtices prefrontal e temporal anterior. Validado originalmente em população italiana, percebeu-se a forte correlação de piora do resultado por escolaridade baixa e idade aumentada, tendo sido proposto para esses pacientes uma versão simplificada, o Teste de Nomeação de Animais Simplificado (Simple Animal Naming Test - s-ANT), na qual se agregam pontos ao resultado dependendo dessas condições e mantendo com isso alta sensibilidade. Atualmente, devido à sua praticidade e capacidade de ser aplicado à beira do leito, a European Association for the Study of the Liver, em suas orientações mais recentes apresentou o ANT como método diagnóstico promissor, incentivando novos estudos para sua validação, e sendo proposto pela Italian Association for the Study of the Liver como ferramenta de seu algoritmo diagnóstico à beira de leito. (26,122,133–135)

#### **5.3.1.4. Mini-Exame do Estado Mental (Mini-Mental State Exam, MMSE)**

O Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) é a ferramenta mais usada em todo o mundo para avaliar o estado mental de forma rápida. Contém 11 itens que testam diversos domínios cognitivos: orientação, registro na memória, atenção e cálculo, evocação, práxis de construção, e linguagem. A pontuação varia de zero a 30. Pontuações abaixo de 24 indicam comprometimento cognitivo, mas este ponto de corte precisa ser corrigido para idade e escolaridade. (136,137) O MMSE, contudo, não testa a agilidade psicomotora e, portanto, pode se encontrar normal em pacientes com encefalopatia subclínica. Segundo Corrias e colaboradores (2014), mesmo que



o MMSE tenha a capacidade de detectar casos do espectro da encefalopatia hepática e prever casos que provavelmente demandem hospitalização, seu uso para o diagnóstico de encefalopatia hepática não é adequado. Muitos estudos incluíram o MMSE como método de exclusão de pacientes com declínio cognitivo prévio ou controle para casos mínimos. O uso do teste como medida isolada de avaliação de encefalopatia metabólica subclínica contribuiu para o subdiagnóstico, principalmente em pacientes com encefalopatia não hepática. (8,57,137,138)



**Figura 22** - Exemplo de algoritmo diagnóstico para encefalopatia hepática mínima que conta com o MMSE como exclusão [adaptado de Stewart & Smith, 2007. (139)]

### 5.3.2. Testes psicométricos computadorizados

Karanfilian e colaboradores (2020) apontam que as estratégias para testar a existência de disfunção cognitiva são desafiadoras e apresentam algumas dificuldades para aplicação cotidiana. Entre as limitações destes testes estão o tempo de execução e a carência de pessoal especializado em sua aplicação. Estas dificuldades, associadas ao desenvolvimento tecnológico, têm suscitado o desenvolvimento de ferramentas mais rápidas, fáceis, confiáveis, acessíveis e aplicáveis à prática clínica, incluindo o uso de smartphones e tablets, por exemplo, o que ainda favorece avaliações à beira leito (49,140).

#### 5.3.2.1. Teste de Stroop

Originalmente proposto por John Ridley Stroop (1897-1973) em 1935, o Teste de Stroop avalia a capacidade de supressão de respostas automáticas em favor de respostas não habituais através da comparação do tempo necessário para nomear a cor de palavras escritas na cor congruente (por exemplo, azul escrito em azul) com o tempo necessário para pronunciar a cor de palavras escritas em cores incongruentes (por exemplo, a palavra azul escrita em vermelho). Este teste neuropsicológico tem uma alta variabilidade de aplicações e parâmetros no mundo, um dos motivos que, para a devida comparabilidade com a referência da população, é importante seguir um modelo do Teste de Stroop validado para amostras representativas da população normal (Figura 23).

VERMELHO	AMARELO	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	VERMELHO	AMARELO
AMARELO	VERMELHO	AZUL	VERDE
AMARELO	AZUL	VERDE	VERMELHO
VERDE	VERMELHO	AMARELO	AZUL
AZUL	VERMELHO	AMARELO	VERDE

Figura 23. Exemplo do “Fenômeno de Stroop” na versão em português. Como a tendência a ler é prepotente, esta precisa ser suprimida para que o nome da cor incongruente seja pronunciado. O fenômeno de supressão da leitura constitui função executiva de alta complexidade integrada por circuitos prefronto-cerebelares cruzados (141)

Com esse intuito, Bajaj e colaboradores, em 2013 e 2015, compararam o desempenho de pacientes com encefalopatia mínima diagnosticada com o PHES e com o ICT com grupos-controle utilizando o EncephalApp\_Stroop, versão digital para

diagnóstico e acompanhamento desses pacientes. O teste foi validado em diversas populações ao redor do mundo mostrando-se útil tanto no diagnóstico da encefalopatia hepática subclínica quanto na predição de encefalopatia em pacientes com cirrose. (119,141–150)

#### **5.3.2.2. Continuous Reaction Time test (CRT)**

Proposto inicialmente para o uso na encefalopatia hepática subclínica em 1981 por Elsass e colaboradores, foi observado por eles que o tempo de reação dos pacientes foi maior que o de pacientes-controle sedados com diazepam. O paciente deve pressionar um botão o mais rapidamente possível após escutar uma série de sinais sonoros ministrados por fone de ouvido (500 Hz; 90 dB). Os sinais ocorrem de maneira aleatória em intervalos que variam entre 2 e 5 segundos. Os primeiros 2 minutos são considerados uma fase inicial e os seguintes 10 minutos são o teste propriamente dito. O teste avalia a habilidade de resposta adequada e a atenção sustentada. É obtido um índice a partir do coeficiente de variação das reações aos sons. Tendo sido comparado com pacientes com lesões orgânicas, o CRT tem uma capacidade de discriminar entre casos de encefalopatia e lesões orgânicas do cérebro. (59,133,151)

#### **5.3.2.3. Inhibitory Control Test (ICT)**

Proposto por Bajaj e colaboradores (2007) como uma possibilidade frente às complicações dos testes neuropsicológicos usuais, o ICT é um teste computadorizado de atenção e controle inibitório utilizado em outras patologias neuropsiquiátricas, como déficit de atenção, lesões cerebrais, e esquizofrenia. O teste se baseia no aparecimento de diversas letras, intercalados com X e Y, a intervalos de 500 milissegundos. No início do teste, o paciente passa por uma fase-teste para compreender o exame e depois 6 séries com duração média de 2 minutos por série, o que totalizam 14 minutos de teste. Na fase de teste, o paciente deve responder a todo X e Y que aparecer na tela e, nas séries teste, o paciente deve responder quando as letras X e Y estiverem alternadas, a condição “alvo”, e deve inibir suas respostas quando essas letras não estiverem alternadas, a condição “chamariz”. Ao fim do exame, a taxa de resposta a alvos e chamarizes e o tempo de reação são calculados. A resposta psicomotora normal está relacionada a uma baixa frequência de respostas a chamarizes, à maior frequência de respostas aos alvos, e um menor tempo de resposta aos estímulos alvo e aos estímulos inibitórios. A má performance neste teste

está relacionada a piora cognitiva e maiores impactos na vida diária, em especial com a resposta inadequada aos chamarizes. Esses erros são erros da inibição de resposta e podem estar relacionados a decisões imprudentes, como observado na capacidade de dirigir veículos, por exemplo. Erros relacionados à falhas de resposta ou atenção aos alvos podem refletir impacto sobre a velocidade de processamento e sobre as funções visuomotoras. São avaliados no teste domínios como memória operacional, vigilância, atenção, e a própria inibição, áreas da cognição primariamente afetadas pela encefalopatia mínima. Em comparação com os testes em papel e lápis, o uso do ICT tem a facilidade de não serem operador-dependentes e de serem de aplicação mais rápida. (133,152)

#### **5.3.2.4. SCAN-test**

Quando os sujeitos avaliam se um símbolo de teste está contido em uma curta sequência de símbolos memorizada, seu tempo médio de reação aumenta linearmente com o comprimento da sequência. A linearidade e a inclinação da função implicam a existência de um processo interno de comparação serial cuja taxa média está entre 25 e 30 símbolos por segundo”.

Sternberg (1966)

Baseado na ideia acima, que daria origem ao “Paradigma de Sternberg”, o reconhecimento de algarismos pode ser utilizado para avaliar a capacidade de memória. Nesse teste, ao participante é apresentada uma sequência de algarismos, seguida, segundos depois, pela apresentação de um “algarismo de sondagem”. O sujeito é instruído a pressionar um botão se o algarismo de sondagem fizer parte do conjunto de memória ou outro botão se não. Tendo sido ricamente discutido para a aplicação em outras áreas, Amodio e colaboradores (1998) propuseram sua utilização no diagnóstico de encefalopatia subclínica. O SCAN test é realizado com a apresentação de uma série de 72 pares de números por 3 segundos na tela. O paciente então deve apertar no teclado o número apropriado se o identificar dentro da sequência previamente apresentada. O tempo total varia entre 15 e 20 minutos. O teste é pontuado pelo tempo médio de reação e pelo percentual de erros. (133,153–155)

### 5.3.2.5. Cognitive drug research assessment battery (CDR)

Com base na análise e categorização de respostas neuropsicológicas a diferentes testes de atenção e tempo de reação, Wesnes compilou a bateria CDR (156,157). Em 2008, Mardini e colaboradores propuseram, em contraste com a recomendação apresentadas pelo grupo de trabalho selecionado no 11º Congresso Mundial de Gastroenterologia de adotar o PHES como padrão-ouro para o diagnóstico de encefalopatia hepática mínima, propuseram o uso do CDR como alternativa computadorizada e não dependente de avaliador. O CDR avalia 5 diferentes áreas cognitivas com diferentes subtestes complexos que estão baseados em respostas binárias de SIM ou NÃO, algo que é ressaltado por Mardini e colaboradores como positivo por independer da familiaridade do paciente com computadores (Tabela 5). (115,155)

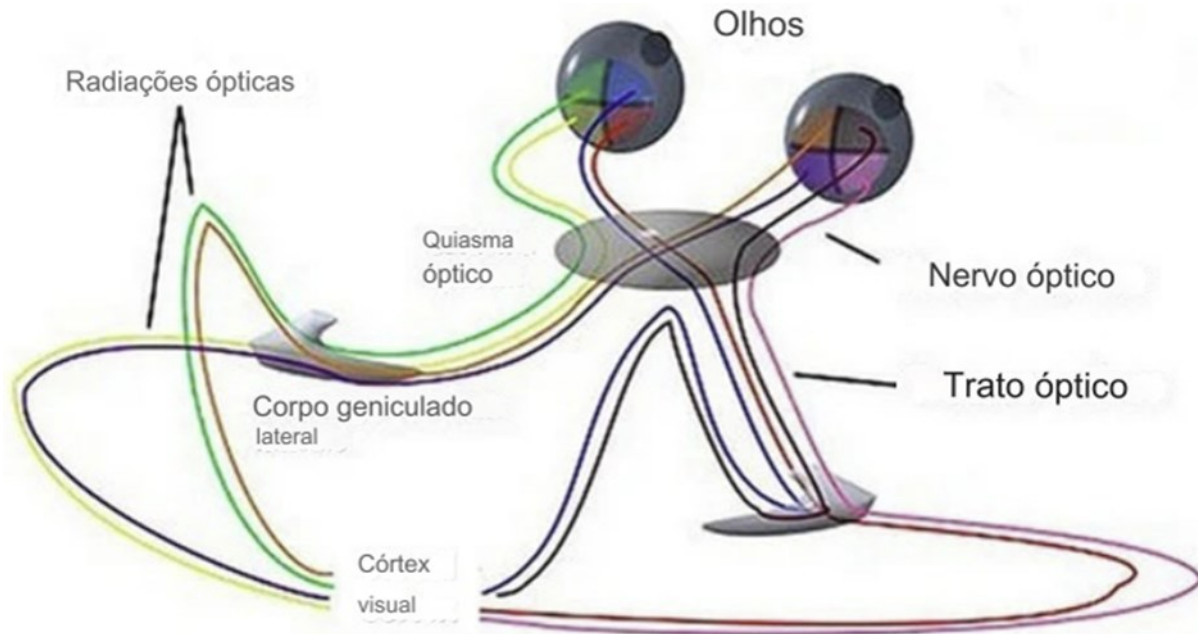
**Tabela 5-** Breve descrição dos domínios cognitivos relacionados aos subtestes do CDR, além de uma breve descrição de cada um destes.

Subteste CDR	Descrição
Tempo de reação simples	Detecção de um estímulo simples repetido (a palavra "SIM")
Vigilância de dígitos	Resposta a um único dígito alvo em uma série de dígitos apresentada rapidamente
Tempo de reação de escolha	Precisão da discriminação entre as palavras "SIM" e "NÃO"
Memória espacial	Armazenamento e recuperação de informações viso espaciais na memória de trabalho, utilizando como estímulo uma casa com janelas escuras e iluminadas
Memória de trabalho numérica	Discriminação de 5 dígitos alvo de uma sequência de dígitos usando o laço articulatório da memória de trabalho
Reconhecimento de palavras atrasado	Precisão da discriminação de 15 palavras apresentadas anteriormente a partir de outras 15 palavras novas após um atraso
Reconhecimento de imagem	Precisão da discriminação de 20 imagens apresentadas anteriormente de 20 imagens novas após um atraso
Domínio CDR	Derivação
Poder da Atenção	Soma das pontuações do tempo de reação do tempo de reação simples, vigilância de dígitos e tempo de reação de escolha
Continuidade de Atenção	Soma das pontuações de precisão do tempo de reação de escolha e vigilância dos dígitos, menos alarmes falsos
Qualidade da memória episódica	Soma das pontuações de precisão (discriminação de estímulos alvo de <u>distratores</u> ) de reconhecimento tardio de palavras e reconhecimento de imagens
Qualidade da memória de trabalho	Soma das pontuações de precisão (discriminação de estímulos alvo de <u>distratores</u> ) da memória de trabalho espacial e da memória de trabalho numérica

**Fonte:** Adaptado de Mardini et al., 2008. (115)

### **5.3.2.6. Critical Flicker Frequency (CFF) ou Critical flicker fusion frequency**

O desenvolvimento original do CFF estava relacionado com a avaliação oftálmica e de toda a via neurológica da visão, voltado especificamente para a análise da excitabilidade da retina. Entretanto, logo após a sua introdução, na década de 1950, os seus usos foram expandidos para diversas áreas da medicina. A fisiologia que sustenta este teste está na comunicação entre as diferentes partes da via óptica, iniciando na retina, atravessando o nervo óptico, o quiasma óptico, o feixe óptico, o corpo geniculado lateral, e o córtex visual primário no lobo occipital, estando relacionada a como o nosso cérebro reconhece o comportamento oscilatório da luz em determinada frequência. (158) Quem introduziu este teste como proposta de avaliação para encefalopatia subclínica foram Kircheis e colaboradores em 2002, buscando introduzir algum teste de fácil acesso e execução e que possa aumentar a sensibilidade do diagnóstico de encefalopatia subclínica, visto os impactos na qualidade de vida até então pouco trabalhados, além de se teorizar uma correlação entre a retinopatia hepática com o processo de astrocitose. (146) Inicialmente, o paciente é apresentado a pulsos luminosos à frequência de 60 Hz, gradualmente reduzida em 0,1 Hz a cada segundo. Enquanto isso, o paciente é orientado a relatar quando para de perceber o espectro luminoso como constante e único e começa a percebê-lo tremular. Inicialmente foi traçado por Kircheis como cut-off para encefalopatia com uma frequência de 39 Hz. Porém, sabe-se que esse resultado depende da idade e espera-se que essa sensibilidade à oscilação decresça 0,6 Hz por década de vida. Entretanto, uma vantagem comparativa do CFF a outros testes neuropsicológicos é a não dependência de linguagem, fluência verbal, escolaridade, algarismos e alfabetos, gênero, sendo facilmente replicado ao redor do mundo. Outra vantagem do CFF é a capacidade de prever o provável primeiro episódio e o risco de mortalidade em pacientes que nunca tiveram um episódio de encefalopatia manifesta. (33,45,155,158–162)



**Figura 23** - Esquema visual da via óptica

**Fonte:** Adaptado de Muth et al., 2023. (158)

### 5.3.3. Exames neurofisiológicos

#### 5.3.3.1. Eletroencefalograma (EEG)

Desde o início do uso do EEG em humanos, com Hans Berger em 1924, este tem sido um dos exames funcionais mais pesquisados e utilizados pela neurologia. Foi com a correlação entre avaliação clínica e traçados eletroencefalográficos que Adams & Foley (1953) e Parsons-Smith e colaboradores (1957) avançaram com a avaliação clínica dos pacientes com encefalopatia hepática, inauguraram a compreensão da doença, propuseram uma classificação e constataram a existência de um subgrupo de doentes que futuramente seriam diagnosticados como encefalopatia subclínica, mínima e, por fim, oculta. (19,20,28,36,39,41,46)

O EEG é uma representação gráfica da soma dos potenciais de ação neuronais do córtex cerebral baseado nos vetores captados pela diferença de potencial gerada entre dois dos diversos eletrodos posicionados na calota craniana, possuindo assim vantagens relacionadas à ausência de efeitos de aprendizado e não depender de idade ou instrução. Sua aplicação em casos suspeitos de encefalopatia tanto aguda quanto crônica subclínica é central para a exclusão de diagnósticos diferenciais importantes, como estado epiléptico não convulsivo e distúrbios



psiquiátricos, e para a identificação própria de alterações condizentes com encefalopatias metabólicas, além de ainda ser útil como exame de acompanhamento.

Mesmo que possua esse papel importante para o desenvolvimento do conhecimento clínico e científico acerca das encefalopatias, o comportamento das ondas eletroencefalográficas muitas vezes apresenta um padrão inespecífico, típico nas encefalopatias metabólicas, de diminuição ou abolição das ondas alfa, desorganização e picos intermitentes de ondas teta e delta, com lentificação generalizada da atividade cortical. A sensibilidade do EEG varia bastante, podendo de 43% a 100%. (155)

As alterações de ondas corticais podem ser graduadas em 5 grupos, de forma análoga à classificação de West-Haven, sendo o padrão mais comum quando se fala em encefalopatias metabólicas subclínicas, seja hepática, urêmica ou hipercápnica, a desaceleração posterior do ritmo alfa e o surgimento de ondas trifásicas. Com o agravamento da doença, ocorre um surgimento gradual de ondas teta e delta de alta amplitude e irregulares, que acabam por dominar o traçado com a progressão do quadro da encefalopatia para estupor e coma. Em casos de encefalopatia urêmica, percebe-se a lentificação neuronal em grupos azotêmicos, dialisados e transplantados, relacionando-se ainda à gravidade da doença renal de base. (36)

O EEG em pacientes com doença renal crônica pode mostrar ainda uma série de outros padrões anormais, incluindo picos lentos paroxísticos e sincrônicos predominantemente frontais, resposta paradoxal à abertura dos olhos, e ondas delta sincronizadas bilateralmente. Atividade epileptiforme é menos comum, mas ondas trifásicas podem ser vistas, especialmente nos casos graves de azotemia ou doença renal crônica descompensada. Estes padrões indicam gravidade, estando associados à redução do nível de consciência, variando de sonolência a estupor e coma. Gadewar e colaboradores (2015), após um estudo observacional que traçou a relação da gravidade da doença renal com os padrões de ondas neurais, concluíram que o EEG é um exame efetivo para o diagnóstico de encefalopatia urêmica subclínica e seu seguimento ao longo do tempo.(36) Em relação à encefalopatia hipóxico-isquêmica, além da característica lentificação neural, devido variados níveis de dano em sinapses excitatórias, as ondas presentes no EEG após o episódio podem apresentar uma diminuição na presença de picos e leituras de baixa voltagem de forma descontínua. Outras alterações mais específicas seguem na Figura 25.



Anormalidade Metabólica	PBR	Atividade Teta/Delta	Atividade rápida	Reatividade	Resposta à estimulação fótica	Delta Periódico
Hipertireoidismo	Rápido	Aumentou	Excessivo		Alta tensão prolongada	
Hipotireoidismo	Lento	Aumento (baixa tensão)		Pobre		
Hipercortisolismo	Lento	Aumentou	Excessivo			
Hipocortisolismo	Aumento	lento (alta tensão)	Diminuído			
Hiperglicemia	Aumento	lento (alta tensão)	Excessivo			
Hipoglicemia	Lento	Aumentou				
Hiponatremia	Aumento	lento (alta tensão)				X
Hipercalemia	Aumento	lento (alta tensão)				X
Hipocalcemia	Aumento	lento (alta tensão)				
Hipomagnesemia	Lento	Aumentado (focal)				
Deficiência de tiamina	Lento	Aumentado (baixa tensão; FT máx.)		Pobre		
Porfíria	Lento	Aumentado (alta tensão; máximo central)				

Anormalidade Metabólica	Ondas agudas periódicas	FIRDA	PLED	TWs	Atividade Epileptiforme	NCSE
Hipertireoidismo				X	X	X
Hipotireoidismo	X			X		
Hipercortisolismo					X	
Hipocortisolismo				X		
Hiperglicemia		X	X		X	X
Hipoglicemia			X		X	X
Hiponatremia		X	X	X	X	X
Hipercalemia			X	X	X	
Hipocalcemia					X	X
Hipomagnesemia					X	
Deficiência de tiamina					X	
Porfíria					X	

FIRDA, atividade deltarrítmica intermitente frontal; NCSE, estado de mal epiléptico não convulsivo; PBR, ritmo de fundo posterior; PLEDs, descargas epileptiformes lateralizadas periódicas; TWs, ondas trifásicas.

**Figura 24 - Características do EEG em desordens metabólicas e endócrinas [adaptado de Faigle et al., 2013 (28)]**

Com a evolução técnica, a aplicação de novas formas de EEG tem melhorado a qualidade da análise, aumentado a oferta pela redução do tempo de confecção de laudos, e com a diminuição efetiva de custos, tanto de material quanto de pessoal. Isso é evidente com o uso de EEG quantitativo, EEG espectral, o mapeamento da atividade elétrica cerebral e o light-EEG, uma versão de baixo custo, sem fio, não invasivo, portátil e reutilizável, comercializado como dispositivo de jogos, e consiste em um headset semirrígido com 14 eletrodos de gravação e dois de referência. Essa mudança de paradigma pode aumentar o uso do EEG frente aos testes diagnósticos ao diminuir desvantagens importantes e mantendo as vantagens relacionadas à influência de idade, escolaridade, possibilitando a realização do exame mesmo sem colaboração do paciente. (45,116,123,124,163–167)

### 5.3.3.2. Potenciais Evocados

O uso de estímulos externos para a avaliação do traçado eletroencefalográfico é tão antigo quanto o próprio EEG, tendo sido observado e descrito em 1934, por Adrian e Matthews, com a utilização de luz estroboscópica durante o EEG. Essa avaliação tem como fundamento a alteração dos padrões constantes do EEG pela ativação de vias

corticais específicas por estímulos próprios dessa via (ex.: via óptica e luz). Dependendo do estímulo empregado, o posicionamento dos eletrodos sobre o escalpo muda.(168) O uso voltado para encefalopatias metabólicas primeiro ocorreu para casos de encefalopatia urêmica e outras repercussões cognitivas relacionadas à insuficiência renal e à terapia dialítica. Posteriormente incorporada à pesquisa de encefalopatia hepática, em especial subclínica, teve seu uso respaldado pelo consenso publicado pelo grupo de trabalho do 11º Congresso Mundial de Gastroenterologia. (2,56,169–171) As principais modalidades de potenciais evocados utilizados para o estudo de encefalopatias são os visuais (visual evoked potentials; VEPs), auditivos do tronco cerebral (brainstem auditory evoked potentials; BAEPs), somatossensoriais (somatosensory evoked potentials; SEPs), e os potenciais evocados relacionados a eventos endógenos, como o P300 (event-related endogenous P300 - potentials; P300 CEPs ). Os estímulos utilizados para cada um desses modelos de potenciais evocados são os seguintes:(133,167–176)

- VEPs: a obtenção dos VEPs é feita com estímulos visuais com imagens com padrão de xadrez alternantes; para pacientes com visão comprometida, utiliza-se luz cintilante e avaliam-se as vias ópticas por meio de eletrodos posicionados sobre a região occipital.

- BAEPs: os BAEPs são um método de avaliação da função auditiva por meio da atividade do tronco cerebral após o estímulo sonoro feito com sequência rápida de cliques unilaterais por fones de ouvido, com uso de ruído branco para bloquear a interferência contralateral e poder fazer a diferenciação dos traçados. Os eletrodos são posicionados de maneira a obter derivações que representem o nervo coclear, o complexo olivar superior, o lemnisco lateral e o colículo inferior.

- SEPs: O uso de SEPs tem como objetivo a avaliação da viabilidade das vias sensitivas da periferia ao sistema nervoso central. Para isso, posicionam-se eletrodos sobre nervos periféricos, como o nervo mediano (membro superior) ou o nervo fibular (membro inferior), e procede-se com estímulos elétricos de frequência entre 5 e 10 Hz, captando-se as respostas do córtex sensitivo contralateral correspondente à projeção do nervo escolhido.

- P300 CEPs: Ao contrário das outras modalidades, os P300 CEPs não representam a ativação de áreas sensoriais primárias. As alterações do traçado eletroencefalográfico são obtidas a partir da resolução de tarefas ou respostas a algum estímulo externo, como uma resposta verbal ao acender uma luz. Esse

potencial se encontra mais diretamente relacionado ao diagnóstico e ao prognóstico de encefalopatia subclínica.

Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Facilidade de uso	Requisitos de tempo
PHES	90	100	1	3
PHES simplificado	90	100	1	2
RBANS	35	100	2	3
ICT – 5 Lures	82	36	2	2
ICT – Lures ajustado por idade e educação	18	98		
ICT – <u>weight</u> Lures	41	99		
ICT - Alvos	82	98		
CFF	61	79	2	2
CRT	93	79	2	2
EEG	60	98	3	3
Pacote SCAN	Sem dados	Sem dados	2	3
<u>Stroop test</u>	78	90	1	1

Facilidade de uso: 1 (fácil); 2 (requer treinamento ou equipamento) e 3 (requer treinamento e equipamento)  
 Requisitos de tempo: 1 (< 5 min); 2 (5-15 min); 3 (>15 min)

**Figura 25** – Comparação entre os principais testes neuropsicológicos disponíveis

Fonte: Adaptado de Karanfilian et al., 2020 (49)

#### 5.3.4. Exames de imagem

O uso de exames de imagem na avaliação por muito tempo teve um papel controverso, estando mais voltado para a exclusão de diagnósticos como hemorragias subaracnóides ou tumores cerebrais. Entretanto, com o desenvolvimento tecnológico dos aparelhos e com o desenvolvimento de novas técnicas específicas de obtenção de imagem, o estudo radiológico começou a aumentar sua importância para a compreensão, para a pesquisa e para a devida propedêutica do paciente com encefalopatia metabólica. (56)

##### 5.3.4.1. Tomografia Computadorizada (TC)

O uso da tomografia de crânio, principalmente em casos de encefalopatia aguda ou agudizada continua vinculado ao diagnóstico diferencial.(177) Entretanto, o uso de TC pode apresentar edema de baixo grau e atrofia da região frontal em casos de encefalopatia oculta. (5,10,34,65,164,178,179) Com o uso de técnicas de medicina

nuclear, a avaliação da TC, por outro lado, se torna mais interessante para a avaliação de pacientes com encefalopatia metabólica. A tomografia com emissão de pósitrons (PET) revela diminuição do metabolismo nas áreas do córtex cingulado anterior, no córtex occipito-parietal e no lobo temporal.(164)

#### **5.3.4.2. Ressonância Magnética (RM)**

Como a TC, a RM inicialmente era útil para exclusão diagnóstica. (33,177,180) Todavia, o uso das sequências convencionais mostra sinais menos sutis de alteração neuronal em decorrência de encefalopatias metabólicas. No caso da deficiência de tiamina, pode-se encontrar um aumento bilateral ventricular com atrofia dos corpos mamilares e, no caso de encefalopatia hepática, pode-se encontrar hipersinal em T1 nos núcleos da base. O uso da RM tem se expandido amplamente e, mesmo que ainda não esteja disponível em muitas regiões do país, a aplicação de novas técnicas na pesquisa sobre encefalopatias metabólicas tem permitido a melhor compreensão da fisiopatologia e do impacto dos tratamentos atualmente utilizados. Técnicas como Magnetization Transfer (MT), voxel-based morphometry (VBM), Diffusion Tensor Imaging (DTI), espectroscopia, Arterial Spin-Labeling (ASL) e a Ressonância funcional (RMf) têm possibilitado a avaliação de alterações sutis de volume, densidade de água, concentração intra e extracelular de metabólitos e neurotransmissores, ativação e comunicação entre áreas cerebrais de maneira pouco invasiva e com capacidade preditora de desfechos e recuperação. Devido ao custo de muitos desses exames, a baixa especificidade e o volume de evidências atualmente disponíveis, ainda não há recomendação do uso desses métodos com propósito diagnóstico. Abaixo segue uma tabela que sistematiza sinais referentes a exames de imagem encontrados em encefalopatias metabólicas subclínicas. (Tabela 6) (7,51,108,126,179,181–197)

Tabela 6: Sinais referentes a exames de imagem encontrados em encefalopatias metabólicas subclínicas.

Exame de imagem	Achados	Categoria de encefalopatia
<b>Tomografia</b>		
Convencional	Edema cerebral difuso em Insuficiência Hepática Aguda Aumento do volume ventricular Atrofia e alterações da substância branca periventricular	Hepática Hepática Doença de Hashimoto
PET	Captação de glicose diminuída no córtex cingulado anterior Redução do fluxo sanguíneo, principalmente no lobo temporal e no córtex pré-frontal Aumento da ligação em receptores benzodiazepínicos, diminuições de ligação em dopaminérgicos e serotoninérgicos Aumento do fluxo sanguíneo no núcleo caudado, no tálamo e no cerebelo	Hepática
spect	Aumento do fluxo sanguíneo nos núcleos da base Diminuição do fluxo sanguíneo no córtex frontal	Hepática Hepática/Hipercápnica
<b>Ressonância</b>		
Convencional	Adelgaçamento cortical Edema cerebral de baixo grau Hiper sinal bilateral nos núcleos da base, em especial no globo pálido em T1 Hiper sinal na região dorsomedial do tálamo, regiões periaquedutais, corpos mamilares e medula dorsal em T2 Edema citotóxico reversível no córtex cerebral, no hipocampo, no esplênio, na capsula interna e na substancia branca Restrição focal de difusão nos núcleos da base, em especial o globo pálido e o putâmen Edema vasogênico na região subcortical e cortical, classicamente nos lobos parieto-occipitais dominantes (PRE) Sinal do Garfo Lentiforme com hipersinal em T2 (delineado na capsula interna e externa)	Hepática    Deficiência de Tiamina   Urêmica
MT	Edema cerebral de baixo grau Leve aumento de difusividade em regiões do corpo caloso, da cápsula interna, do núcleo caudado e da substância branca occipital	Hepática
VBM	Redução do volume da substância cinzenta de forma generalizada, em especial no núcleo caudado, no putamen, na amígdala, no cerebelo, no lobo temporal e nos córtex paracentral e frontal Aumento no volume bilateral da substância cinzenta no tálamo, no hipocampo e no giro lingual, se estendendo até a fissura calcarina Adelgaçamento focal do córtex superior temporal e do pré cuneo	Hepática
DTI	Maior MD e menor FA ao longo das fibras que conectam o córtex cingulado posterior/pré cuneo e o giro parahipocampal esquerdo.	Hepática
ASL	Fluxo sanguíneo mais alterado no cerebelo	Hepática
Espectroscopia	Diminuição de Cho/Cr e mIns/Cr Aumento de Glx/Cr Diminuição de NAA/Cr	Hepática Hipóxico-Isquêmica
Resting-state fMRI	Aumento de ALFF no córtex insular posterior Aumento de ALFF no córtex insular posterior FC progressivamente diminuído na DMN Aumento da variabilidade da ALFF dinâmica tanto no giro occipital inferior quanto no giro occipital médio ALFF dinâmica consideravelmente diminuída no tálamo direito e no lobo posterior do cerebelo Aumento da ALFF dinâmica no giro frontal superior direito e no pré cuneo direito	Hepática
Task-based fMRI	Diminuição de atividade no córtex parietal inferior direito Diminuição da FC na DMN	Hepática

Legenda da Tabela 6:PRE, encefalopatia reversível posterior; MD, difusividade média; FA, anisotropia fracionária; FC, conectividade funcional; DMN, rede de modo padrão; ALFF, amplitude de flutuações de baixa frequência; Cho, colina; Cr, creatina; mIns, miolnositol; Glx, curva somatória entre glutamato e glutamina; NAA, N-acetilaspato.

A tabela 7 sumariza características de alguns dos testes mais empregados na avaliação da EHM. (45,133)

Tabela 7: Testes neuropsicológicos e neurofisiológicos mais aplicados para encefalopatia hepática mínima

Teste	Domínio testado	Direito autoral	Tempo p/ aplicação e interpretação (min)	Vantagens	Desvantagens
NCT-A	Velocidade psicomotora	Sim	1-2	Padrão ouro para diagnóstico de EHM validado internacionalmente	Efeitos de aprendizagem, baixa especificidade
NCT-B	Velocidade psicomotora	Sim	1-3	Validado internacionalmente	Efeitos de aprendizagem, baixa especificidade
BDT	Raciocínio visuoespacial, práxis e velocidade psicomotora	Sim	10-20	Pode ser usado para testes de demência	Efeitos de aprendizagem
DST	Velocidade psicomotora e atenção	Sim	4	Muito sensível e indicador precoce	Efeitos de aprendizagem
TLT	Velocidade psicomotora e habilidade visuomotora	Sim	2-4	Testa um equilíbrio entre velocidade e precisão	Efeitos de aprendizagem, os resultados são erros e tempos
SDT	Velocidade psicomotora	Sim	1-2	Maior sensibilidade	Efeitos de Aprendizagem, testa apenas a velocidade psicomotora
PHES	Velocidade psicomotora, mudança de cenário, atenção, percepção visual, orientação visuoespacial e habilidade visuomotora	Sim	15	Barato, fácil de aplicar, boa validade externa, valor prognóstico (preditivo de sobrevivência e de desenvolvimento EHO);	desempenho influenciado pela idade e nível de escolaridade
RBANS	Memória verbal/visual/de trabalho: velocidade visuoespacial, de linguagem e psicomotora	Sim	25-35	_____	Experiência limitada em ES

Teste	Domínio testado	Direito autoral	Tempo p/ aplicação e interpretação (min)	Vantagens	Desvantagens
ANT	Teste de fluência semântica e recuperação e recordação verbal	Sim	1	Simples de administrar; boa sensibilidade para triagem de EHM; valor prognóstico valor (preditivo de sobrevivência e desenvolvimento de OHE); fácil para cuidadores identificarem alterações do estado mental	Útil para pacientes alfabetizados
TIC	Inibição de resposta, memória de trabalho, vigilância e atenção	Sim	15-204	Aplicação simples, maior sensibilidade /especificidade	Requer pacientes altamente funcionais e familiaridade com computadores
SCAN test	Memória de trabalho, vigilância e atenção	Sim	15-20	Fácil de aplicar Valor prognóstico (preditivo para mortalidade)	Efeito de aprendizagem
CRT	Velocidade de reação motora, atenção sustentada e controle inibitório	NA	10	Não é afetado pela idade e nível de escolaridade; nenhum efeito de aprendizagem	Necessário um software simples
Stroop test	Velocidade psicomotora, flexibilidade cognitiva, controle executivo e funcionamento do sistema de atenção anterior	Não	5	Simples de explicar, aplicar e interpretar; boa sensibilidade para triagem de EHM; altamente acessível pela web (em formato de aplicativo)	Influência do pela idade, nível educacional e formação Requer familiaridade com iPhone/iPad
CFF	Medida de resolução temporal visual	NA	10	Simples de aplicar e interpretar; valor prognóstico (preditivo de sobrevivência e desenvolvimento da OHE);	parcialmente influenciado pelo treinamento, cenário e etiologia; requer equipamento especializado

Teste	Domínio testado	Direito autoral	Tempo p/ aplicação e interpretação (min)	Vantagens	Desvantagens
EEG	Atividade cerebral generalizada	Não	10-15	Pode ser realizado em pacientes comatosos; não há necessidade de cooperação do paciente ou risco de efeito de aprendizagem	alterações não específicas para EH, pode ser influenciado por distúrbios metabólicos; requer experiência para avaliação
VEPS	Intervalo entre estímulo visual e atividade	Não	Pode variar	_____	Resultados altamente variáveis e pobres
BAEPS	Resposta no córtex cerebral após estímulos de clique auditivo	Não	Pode variar	_____	Resposta inconsistente com teste/prognóstico para EH
Potenciais evocados cognitivos P300	Um estímulo infrequente incorporado em estímulos irrelevantes é estudado	Não	Faixas diferentes	Correlaciona-se com a gravidade da encefalopatia hepática (alta latência e baixa amplitude das ondas P300)	Requer experiência para interpretação

#### 5.4. Perspectivas

O campo das encefalopatias tem se desenvolvido cada vez mais, levando à maior compreensão dos impactos que o controle de fatores de risco, diagnóstico e tratamento podem gerar sobre o paciente, principalmente quando se fala sobre encefalopatia hepática.(198,199) Com a adição da rifaximina no arsenal terapêutico, as perspectivas sobre a doença se alteraram, porém os desafios relacionados ao diagnóstico, à compreensão da extensão do dano cerebral e da própria terapia se mantêm. Compreendendo isso, cada vez mais se lança mão de artifícios de predição sobre a piora da encefalopatia, como na construção de um nomograma (200), na busca de biomarcadores mais acessíveis, como a pesquisa sobre a microbiota oral (201), de inteligência artificial para aprimorar o potencial diagnóstico, em especial por de imagem (202), e de pesquisas sobre novos tratamentos, atualmente em curso 17 ensaios clínicos; são ainda pesquisadas outras intervenções não farmacológicas, como o treinamento cerebral com videogames (203). Além disso, a revisão dos critérios que excluem a possibilidade de encefalopatia metabólica mínima em



pacientes com diagnóstico prévio ou sugestivo de demência pode ter reflexos positivos na condução de outra população subdiagnosticada. (204,205)

## 6. CONCLUSÃO

Este trabalho reviu a literatura atual sobre o conceito de encefalopatias subclínicas/mínimas, ressaltando o aspecto histórico do conceito, da fisiopatologia, das classificações, e do impacto sobre a precisão diagnóstica e sobre a qualidade de vida do paciente. A compreensão da fisiopatologia das encefalopatias é um campo em franco desenvolvimento, em especial pelos avanços de exames de ressonância magnética. Não obstante, há uma defasagem sobre a compreensão dos domínios cognitivos afetados pelas diferentes encefalopatias, o que repercute na baixa uniformização dos testes neuropsicológicos e outros exames diagnósticos. Em comparação com a encefalopatia hepática, há necessidade da padronização de outras classes de encefalopatias subclínicas/mínimas.

O principal mérito do presente estudo repousa na revisão abrangente do conceito comparado das diferentes formas de encefalopatia subclínica, ensejando descrições mais precisas de cada uma delas. Nosso estudo tem como limitações principais um possível viés de seleção dos artigos por maximizar o impacto da encefalopatia hepática e minimizar o impacto de outras encefalopatias, seja devido ao método de busca que adotamos (como, por exemplo, a escolha das palavras-chave). Percebe-se que o panorama atual sobre encefalopatias metabólicas subclínicas/mínimas é vasto e em franco desenvolvimento, porém de maneira desigual, principalmente por exigir do clínico não neurologista a avaliação de alterações sutis de comportamento e cognição, e de exames sofisticados que requerem conhecimentos especializados por parte das respectivas equipes médicas.

## REFERÊNCIAS

1. Spence JC, Ogilvie AG. Cholaemia: a clinical study of the nervous symptoms in liver atrophy. *Arch Dis Child*. 1927;2:41–8.
2. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Mar;60:715–35.
3. Ropper AH, Samuels MA, Klein J, Prasad S. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 11th ed. McGraw-Hill Education; 2019.
4. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E (Vol.1 & Vol.2) (ebook)*. McGraw Hill Professional; 2015.
5. Le Guennec L, Marois C, Demeret S, Wijdicks EFM, Weiss N. Toxic-metabolic encephalopathy in adults: Critical discussion and pragmatical diagnostic approach. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2022 Jan;178(1–2):93–104. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378721007852>
6. Wijdicks EFM. Metabolic Encephalopathy: Behind the Name. *Neurocrit Care* [Internet]. 2018 Dec 5;29(3):385–7. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12028-017-0497-1>
7. Jeon SJ, Choi SS, Kim HY, Yu IK. Acute Acquired Metabolic Encephalopathy Based on Diffusion MRI. *Korean J Radiol*. 2021;22:2034.
8. Lima OMP, de Oliveira-Souza R, Santos OR, de Moraes PA, de Sá LF, Nascimento O. Subclinical encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65:1154–7.
9. Frontera JA, Melmed K, Fang T, Granger A, Lin J, Yaghi S, et al. Toxic Metabolic Encephalopathy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Neurocrit Care*. 2021 Mar;35:693–706.
10. Damiani D, Laudanna N, Barril C, Sanches R, Borelli NS, Damiani D. Encefalopatias: etiologia, fisiopatologia e manuseio clínico de algumas das principais formas de apresentação da doença. *Rev Soc Bras Clín Méd* [Internet]. 2024; Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-668516>
11. Santos CN, Cosac LMDP. Encefalopatia Hepática etiologia, sintomatologia, Fisiopatologia E Manejo Clínico. *Brazilian Journal of Development*. 2020;6:76197–208.
12. Zieve L. Hepatic Coma. *Medical Clinics of North America*. 1962 Mar;46:507–19.
13. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P, Manzoni C. Nephrology: main advances in the last 40 years. *J Nephrol* [Internet]. 2006;19(1):6–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16523419>
14. Butler AM. Diabetic Coma. *New England Journal of Medicine*. 1950 Mar;243:648–59.
15. Bass NM. A Brief History of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis (Hoboken)* [Internet]. 2021 Mar;18:49–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8555462/#:~:text=In%201860%2C%20Friedrich%20Theodor%20von>
16. Amodio P. Hepatic Encephalopathy: Historical Remarks. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5:S4–6.
17. Konstantinov IE. Eck-Pavlov shunt: the 120th Anniversary of the First Vascular Anastomosis. *Surgery*. 1997 Mar;121:640–5.

18. Glaser GH. Metabolic Encephalopathy in Hepatic, Renal and Pulmonary Disorders. *Postgrad Med.* 1960 Mar;27:611–9.
19. Lanska DJ, Raymond D, Adams and Joseph M. Foley: Elaborating the neurologic manifestations of hepatic encephalopathy (1949–1953). *J Hist Neurosci.* 2021 Mar;30:390–404.
20. ADAMS RD, FOLEY JM. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis [Internet].* 1953;32:198–237. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13134644>
21. Eling P. History of Neuropsychological Assessment. *Front Neurol Neurosci Basel, Karger.* 2019;44:164–78.
22. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of Lactulose and Neomycin in the Treatment of Chronic portal-systemic encephalopathy. a Double Blind Controlled Trial. *Gastroenterology [Internet].* 1977 Mar;72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14049/>
23. Gundling F, Zelihic E, Seidl H, Haller B, Umgelter A, Schepp W, et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol.* 2013 Mar;12:108–14.
24. Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical Hepatic encephalopathy: Detection, prevalence, and Relationship to Nitrogen Metabolism. *Gastroenterology.* 1978 Mar;75:462–9.
25. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy - an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2011 Mar;33:739–47.
26. Montagnese S, Russo FP, Amodio P, Burra P, Gasbarrini A, Loguercio C, et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Digestive and Liver Disease.* 2019 Mar;51:190–205.
27. Angel MJ, Young GB. Metabolic Encephalopathies. *Neurol Clin.* 2011 Mar;29:837–82.
28. Faigle R, Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalography of Encephalopathy in Patients With Endocrine and Metabolic Disorders. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2013 Mar;30:505–16.
29. Rieck KM, Pagali S, Miller DM. Delirium in hospitalized older adults. *Hosp Pract.* 2020 Mar;48:3–16.
30. Setters B, Solberg LM. Delirium. *Primary Care: Clinics in Office Practice.* 2017 Mar;44:541–59.
31. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med.* 2020 Mar;46:1020–2.
32. Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2015 Mar;62:437–47.
33. Weissenborn K. Challenges in Diagnosing Hepatic Encephalopathy. *Neurochem Res.* 2014 Mar;40:265–73.
34. Kunze K. Metabolic Encephalopathies. *J Neurol.* 2002 Mar;249:1150–9.
35. Tomkins M, McCormack R, O’Connell K, Agha A, Merwick Á. Metabolic encephalopathy secondary to diabetic ketoacidosis: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2019 Mar;19.

36. Gadewar P. Dynamics of Electroencephalogram (EEG) in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2015;
37. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: The reality beyond the driving test. *Hepatology*. 2009 Mar;50:1175–83.
38. Witsch J, Neugebauer H, Flechsenhar J, Jüttler E. Hypoglycemic encephalopathy: a case series and literature review on outcome determination. *J Neurol*. 2012 Mar;259:2172–81.
39. Kappus MR, Bajaj JS. Covert Hepatic Encephalopathy: Not as Minimal as You Might Think. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012 Mar;10:1208–19.
40. Berisavac I, Jovanović D, Padjen V, Ercegovac M, Stanarčević PJ, Budimkić-Stefanović M, et al. How to recognize and treat metabolic encephalopathy in Neurology intensive care unit. *Neurol India*. 2017;65:123.
41. Parsons-Smith B, Summerskill WHJ, Dawson AM, Sherlock S. The Electroencephaloph in Liver Disease. *The Lancet*. 1957 Mar;270:867–71.
42. Álvares-da-Silva MR, de Hepatologia SB. Encefalopatia Hepática mínima: O Que É E Como Tratar.
43. Auer RN. Progress review: hypoglycemic brain damage. *Stroke*. 1986;17(4):699–708.
44. Auer RN, Siesjö BK. Hypoglycaemia: brain neurochemistry and neuropathology. *Baillieres Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 1993;7(3):611–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0950351X05802101>
45. Shiha G, Mousa N. Minimal Hepatic Encephalopathy: Silent Tragedy. *IntechOpen eBooks*. 2019 Mar;
46. Gairing SJ, Schleicher EM, Galle PR, Labenz C. Prediction and prevention of the first episode of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2023 Mar;7.
47. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol [Internet]*. 2020 Mar;73:1526–47. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)30466-9/fulltext#back-bib8](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)30466-9/fulltext#back-bib8)
48. Seifter J, Samuels M. Uremic Encephalopathy and Other Brain Disorders Associated with Renal Failure. *Semin Neurol*. 2011 Mar;31:139–43.
49. Karanfilian BV, Park T, Senatore F, Rustgi VK. Minimal Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020 Mar;24:209–18.
50. Wagner JT, Müri RM, Nef T, Mosimann UP. Cognition and driving in older persons. *Swiss Med Wkly*. 2011 Mar;
51. de Oliveira AM, Paulino M V, Vieira APF, McKinney AM, da Rocha AJ, dos Santos GT, et al. Imaging Patterns of Toxic and Metabolic Brain Disorders. *RadioGraphics*. 2019 Mar;39:1672–95.
52. McCandles DW. Cerebral Energy Metabolism and Metabolic Encephalopathy [Internet]. McCandles DW, editor. Boston, MA: Springer US; 1985. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-1209-3>
53. Teschan PE, Ginn HE, Bourne JR, Ward JW, Hamel B, Nunnally JC, et al. Quantitative Indices of Clinical Uremia. *Kidney Int*. 1979 Mar;15:676–97.
54. Lockwood AH. “What’s in a name?” Improving the Care of Cirrhotics. *J Hepatol*. 2000 Mar;32:859–61.

55. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001 Mar;34:768–73.
56. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002 Mar;35:716–21.
57. de Figueiredo W, de Oliveira-Souza R, Baptista R, da Rosa Santos O. Lentidão Cognitiva E Psicomotora Em Hemodialisados Crônicos. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2007 Mar;65:875–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/KTbqWjNNBdQpxDXtxP7hYfP/?lang=pt>
58. Sanchez-Meza F, Torre A, Castillo-Martinez L, Sanchez-Roman S, Morales-Buenrostro LE. Evaluation of cerebral dysfunction in patients with chronic kidney disease using neuropsychometric and neurophysiological tests. *Ren Fail*. 2021 Mar;43:577–84.
59. Weissenborn K. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5:S54–9.
60. Agrawal S, Umapathy S, Dhiman RK. Minimal Hepatic Encephalopathy Impairs Quality of Life. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5:S42–8.
61. Davidson EA, Summerskill WHJ. Psychiatric Aspects of Liver Disease. *Postgrad Med J*. 1956 Mar;32:487–94.
62. Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive Disorders and Dementia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Mar;24:353–63.
63. Scaini G, Ferreira G, Streck E. Mecanismos Básicos Da Encefalopatia Urêmica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22:206–11.
64. Fraser CL. Nervous System Complications in Uremia. *Ann Intern Med*. 1988 Mar;109:143.
65. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Mar;13:2048–61.
66. Román E, Córdoba J, Torrens M, Torras X, Villanueva C, Vargas V, et al. Minimal Hepatic Encephalopathy Is Associated with Falls. *American Journal of Gastroenterology*. 2011 Mar;106:476–82.
67. Kurella M, Chertow G, Luan J, Yaffe K. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease from the Divisions of. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1863–9.
68. Tian X, Guo X, Xia X, Yu H, Li X, Jiang A. The Comparison of Cognitive Function and Risk of Dementia in CKD Patients under Peritoneal Dialysis and Hemodialysis. *Medicine*. 2019 Mar;98:e14390.
69. Khot S, Tirschwell D. Long-Term Neurological Complications after Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Semin Neurol*. 2006 Mar;26:422–31.
70. Roine RO. Neuropsychological Sequelae of Cardiac Arrest. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1993 Mar;269:237.
71. van Alem AP, de Vos R, Schmand B, Koster RW. Cognitive Impairment in Survivors of out-of-hospital Cardiac Arrest. *Am Heart J*. 2004 Mar;148:416–21.
72. Dodd JW, Getov S V, Jones PW. Cognitive function in COPD. *European Respiratory Journal*. 2010 Mar;35:913–22.
73. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2009;50(6):2014–21.

74. Grant I. Neuropsychologic Findings in Hypoxemic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med.* 1982;142(8):1470–6.
75. KILBURN KH. Neurologic Manifestations of Respiratory Failure. *Arch Intern Med.* 1965;116(3):409.
76. Malouf R, Brust JCM. Hypoglycemia: Causes, neurological manifestations, and outcome. *Ann Neurol.* 1985;17(5):421–30.
77. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, Leroi I, Connolly MJ. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: a Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(5):451.e1-451.e11.
78. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJC, Essink-bot M louise, Hop WCJ, et al. Subclinical Hepatic Encephalopathy Impairs Daily Functioning. *Hepatology.* 1998 Mar;28:45–9.
79. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal Hepatic Encephalopathy Impairs Fitness to Drive. *Hepatology.* 2004;39:739–45.
80. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Varma RR, Franco J, Binion DG, et al. Navigation Skill impairment: Another Dimension of the Driving Difficulties in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology.* 2007 Mar;47:596–604.
81. Kim Y, Park G, Lee M, Lee JH. Impairment of Driving Ability and Neuropsychological Function in Patients with MHE Disease. *CyberPsychology & Behavior.* 2009 Mar;12:433–6.
82. Schomerus H, Hamster W. Quality of Life in Cirrhotics with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2001;16(2).
83. Schomerus H, Hamster W. Neuropsychological Aspects of Portal-Systemic Encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 1998;13.
84. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: A cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2012 Mar;55:1164–71.
85. Montagnese S, Amato E, Schiff S, Facchini S, Angeli P, Gatta A, et al. A Patients' and Caregivers' Perspective on Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2012 Mar;27:567–72.
86. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications. *JAMA.* 2023 Mar;329:1589.
87. Louissaint J, Deutsch-Link S, Tapper EB. Changing Epidemiology of Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022 Mar;20:S1–8.
88. Bajaj JS, O'Leary JG, Tandon P, Wong F, Garcia-Tsao G, Kamath PS, et al. Hepatic Encephalopathy Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis Independent of Other Extrahepatic Organ Failures. *Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet].* 2017 Mar;15:565-574.e4. Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(16\)30870-9/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(16)30870-9/fulltext)
89. Schleicher EM, Kaps L, Schattenberg JM, Galle PR, Wörns MA, Gairing SJ, et al. Higher Scores in the Clinical Frailty Scale Are Associated with Covert and Overt Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *Digestive and Liver Disease [Internet].* 2023 Mar; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865823010812>
90. Ridola L, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol.* 2018 Mar;24:5446–53.

91. Baird C, Lovell J, Johnson M, Shiell K, Ibrahim JE. The impact of cognitive impairment on self-management in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Med*. 2017 Mar;129:130–9.
92. Seo K, Jun DW, Kim J kwan, Ryu H. Multi-Sensory Integration Impairment in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Sci Rep*. 2017 Mar;7.
93. Montagnese S, Bajaj JS. Impact of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis on Quality-of-Life Issues. *Drugs*. 2019;79(S1):11–6.
94. Hartmann IJC, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, Man RA, Hop WCJ, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8):2029–34.
95. Görg B, Karababa A, Häussinger D. Hepatic Encephalopathy and Astrocyte Senescence. *J Clin Exp Hepatol [Internet]*. 2018 Mar;8:294–300. Available from: [https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883\(18\)30086-0/fulltext](https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883(18)30086-0/fulltext)
96. Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, Görg B, Jalan R, Kircheis G, et al. Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers [Internet]*. 2022 Mar;8:1–22. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-022-00366-6>
97. Harvey BH. Is Major Depressive Disorder a Metabolic encephalopathy? *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2008 Mar;23:371–84.
98. Ochoa-Sanchez R, Rose CF. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2018 Mar;8:262–71.
99. Yanny B, Winters A, Boutros S, Saab S. Hepatic Encephalopathy Challenges, Burden, and Diagnostic and Therapeutic Approach. *Clin Liver Dis*. 2019 Mar;23:607–23.
100. Weiss N, Housset C, Thabut D. Hepatic encephalopathy: Another brick in the wall. *J Hepatol*. 2019;70(1):8–10.
101. Jayakumar AR, Rama Rao K V, Norenberg MD. Neuroinflammation in Hepatic Encephalopathy: Mechanistic Aspects. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5:S21–8.
102. De Rui M, Montagnese S, Amodio P. Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of covert/minimal Hepatic Encephalopathy. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;10(4):443–50.
103. Prakash RK, Kanna S, Mullen KD. Evolving Concepts: The Negative Effect of Minimal Hepatic Encephalopathy and Role for Prophylaxis in Patients With Cirrhosis. *Clin Ther*. 2013;35(9):1458–73.
104. Felipo V, Urios A, Montesinos E, Molina I, Garcia-Torres ML, Civera M, et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2011;27(1):51–8.
105. Romeiro FG, Américo MF, Yamashiro FS, Caramori CA, Schelp AO, Santos AC, et al. Acquired hepatocerebral degeneration and hepatic encephalopathy: correlations and variety of clinical presentations in overt and subclinical liver disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011 Mar;69:496–501.
106. Waser M, Kleihues P, Frick P. Kernicterus in an Adult. *Ann Neurol*. 1986 Mar;19:595–8.
107. Fugate JE. Anoxic-Ischemic Brain Injury. *Neurol Clin*. 2017;35(4):601–11.
108. Lee JW, Sreepada LP, Bevers MB, Li K, Scirica BM, da Silva D, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy After Cardiac Arrest. *Neurology*. 2022 Mar;98.
109. Scala R. Hypercapnic encephalopathy syndrome: A new frontier for non-invasive ventilation? *Respir Med*. 2011;105(8):1109–17.



110. Ota Y, Capizzano AA, Moritani T, Naganawa S, Kurokawa R, Srinivasan A. Comprehensive Review of Wernicke encephalopathy: pathophysiology, Clinical Symptoms and Imaging Findings. *Jpn J Radiol.* 2020 Mar;38:809–20.
111. Butterworth RF. Thiamin deficiency and brain disorders. *Nutr Res Rev.* 2003 Mar;16:277–84.
112. Nardone R, Höller Y, Storti M, Christova M, Tezzon F, Golaszewski S, et al. Thiamine Deficiency Induced Neurochemical, Neuroanatomical, and Neuropsychological Alterations: A Reappraisal. *The Scientific World Journal.* 2013;2013:1–8.
113. Vemuganti R, Hazell AS. Mechanisms of hepatic encephalopathy and thiamine deficiency. *Metab Brain Dis.* 2014 Mar;29:889–90.
114. Eftekar M. The Association between Hepatic encephalopathy/minimal Hepatic Encephalopathy and Depressive and Anxiety disorders: a Systematic Review. *Australasian Psychiatry.* 2019 Mar;28:61–5.
115. Mardini H, Saxby BK, Record CO. Computerized Psychometric Testing in Minimal Encephalopathy and Modulation by Nitrogen Challenge and Liver Transplant. *Gastroenterology.* 2008 Mar;135:1582–90.
116. Amodiol P, Quero2 J, Del Piccolo&apos; F, Gattal A, Schalm2 S. Diagnostic Tools for the Detection of Subclinical Hepatic Encephalopathy: Comparison of Standard and Computerized Psychometric Tests with Spectral-EEG. *Metab Brain Dis.* 1996;11(4).
117. Duarte-Rojo A, Estradas J, Hernández-Ramos R, Ponce-de-León S, Córdoba J, Torre A. Validation of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) for Identifying Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci.* 2011 Mar;56:3014–23.
118. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs.* 2019 Mar;79:5–9.
119. Zeng X, Zhang LY, Liu Q, Lu CH, Wei J, Shi ZW, et al. Combined Scores from the EncephalApp Stroop Test, Number Connection Test B, and Serial Dotting Test Accurately Identify Patients With Covert Hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2020 Mar;18:1618-1625.e7.
120. Badea MA, Drug VL, Dranga M, Gavrilesco O, Stefanescu G, Popa I, et al. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in a tertiary care center from eastern Romania: validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES). *Metab Brain Dis.* 2016 Mar;31:1463–71.
121. Jiménez BG, Caldelas LD, Rosario Silva Cañetas CS del, Sánchez SD, López Balderas NA, Torres Hernández RM. Detection of Minimal Hepatic Encephalopathy through PHES Battery in Patients with Cirrhosis from the UMAE 14. *Clinical Reviews & Cases.* 2023 Mar;5.
122. Thanapirom K, Wongwandee M, Suksawatamnuay S, Thaimai P, Siripon N, Makhasen W, et al. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score for the Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy in Thai Cirrhotic Patients. *J Clin Med.* 2023 Mar;12:519.
123. AMODIO P, VALENTI P, DELPICCOLO F, PELLEGRINI A, SCHIFF S, ANGELI P, et al. P300 latency for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: Evidence that spectral EEG analysis and psychometric tests are enough. *Digestive and Liver Disease.* 2005 Mar;37:861–8.
124. Amodio P, Campagna F, Olianias S, Iannizzi P, Mapelli D, Penzo M, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: Normalization and optimization

- of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol*. 2008 Mar;49:346–53.
125. Pessidjo Djomatcho L, Kowo MP, Ndam AN, Njonou SRS, Kenfack GU, Andoulo FA, et al. Normalisation of the psychometric encephalopathy score within the Cameroonian population. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1).
  126. Chen HJ, Jiang LF, Sun T, Liu J, Chen QF, Shi HB. Resting-state Functional Connectivity Abnormalities Correlate with Psychometric Hepatic Encephalopathy Score in Cirrhosis. *Eur J Radiol*. 2015;84(11):2287–95.
  127. Seo YS, Yim SY, Jung JY, Kim CH, Kim JD, Keum B, et al. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score for the detection of minimal hepatic encephalopathy in Korean patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(11):1695–704.
  128. Padilla. Tablas de normalidad de la población en Cuba para los test psicométricos utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. *Revista de Gastroenterología del Perú [Internet]*. 2016;36(1):29–34. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292016000100004](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000100004)
  129. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Extrahepatic Portal Vein Obstruction. *Am J Gastroenterol*. 2008 Mar;103:1406–12.
  130. Amodio P, Wenin H, Del Piccolo F, Mapelli D, Montagnese S, Pellegrini A, et al. Variability of Trail Making Test, Symbol Digit Test and Line Trait Test in normal people. A normative study taking into account age-dependent decline and sociobiological variables. *Aging Clin Exp Res*. 2002 Mar;14:117–31.
  131. Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O, Ridola L. Minimal Hepatic Encephalopathy Affects Daily Life of Cirrhotic Patients: a Viewpoint on Clinical Consequences and Therapeutic Opportunities. *J Clin Med*. 2022 Mar;11:7246.
  132. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li Y, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver International*. 2009 Mar;29:629–35.
  133. Ridola L, Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *J Transl Int Med*. 2020 Mar;8:210–9.
  134. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, et al. The Animal Naming Test: an Easy Tool for the Assessment of Hepatic Encephalopathy . *HEPATOLOGY*. 2017;66.
  135. Montagnese S, Rautou PE, Romero-Gómez M, Larsen FS, Shawcross DL, Thabut D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatic Encephalopathy. *J Hepatol*. 2022 Mar;77:807–24.
  136. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Mar;12:189–98.
  137. Corrias M, Turco M, Rui MD, Gatta A, Angeli P, Merkel C, et al. Covert Hepatic Encephalopathy: Does the Mini-Mental State Examination Help? *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Mar;4:89–93.
  138. Kochhann R, Cerveira MO, Godinho C, Camozzato A, Chaves MLF. Evaluation of Mini-Mental State Examination scores according to different age and education strata, and sex, in a large Brazilian healthy sample. *Dement Neuropsychol*. 2009 Mar;3:88–93.
  139. Stewart CA, Smith GE. Minimal Hepatic Encephalopathy. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2007 Mar;4:677–85.

140. Tapper EB, Parikh ND, Waljee AK, Volk M, Carlozzi NE, Lok ASF. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review of Point-of-Care Diagnostic Tests. *American Journal of Gastroenterology*. 2018 Mar;113:529–38.
141. Okayasu M, Inukai T, Tanaka D, Tsumura K, Shintaki R, Takeda M, et al. The Stroop effect involves an excitatory–inhibitory fronto-cerebellar loop. *Nat Commun* [Internet]. 2023 Mar;14:27. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-35397-w>
142. Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol*. 2017 Mar;8.
143. Yoon EL, Jun DW, Jeong JY, Kim TY, Song DS, Ahn SB, et al. Validation of the Korean Stroop Test in Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Sci Rep*. 2019 Mar;9.
144. Amodio P, Quarello A, Del Piccolo F, Bergamelli C, Marchetti P, Merkel C, et al. Prefrontal dysfunction in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy detected by the stroop test. *J Hepatol*. 1998;28:71.
145. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Miwa T, Maeda T, Ogiso Y, et al. Usefulness of the Stroop Test in Diagnosing Minimal Hepatic Encephalopathy and Predicting Overt Hepatic Encephalopathy. *Hepatol Commun*. 2021 Mar;5:1518–26.
146. Zeng X, Li X, Shi P, Zhang Y, Song Y, Liu Q, et al. Utility of the EncephalApp Stroop Test for covert hepatic encephalopathy screening in Chinese cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Mar;34:1843–50.
147. Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui M, Matherly S, et al. Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Mar;13:1828-1835.e1.
148. MACHADO JÚNIOR PAB, ZILLOTTO RD, FERREIRA APVN, BUSON TM, COUTO CM do, PISSAIA JUNIOR A. Use of the Stroop EncephalApp for Covert Hepatic Encephalopathy Screening in Cirrhotic Patients in Southern Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2020 Mar;57:399–403.
149. Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2013 Mar;58:1122–32.
150. Ridley Stroop J. STUDIES OF INTERFERENCE IN SERIAL VERBAL REACTIONS. *J Exp Psychol*. 1935;XVIII.
151. Elsass P, Christensen SE, Ranek L, Theilgaard A, Tygstrup N. Continuous Reaction Time in Patients with Hepatic Encephalopathy. *Scand J Gastroenterol*. 1981 Mar;16:441–7.
152. Bajaj JS, Saeian K, Verber MD, Hirschke D, Hoffmann RG, Franco J, et al. Inhibitory Control Test Is a Simple Method to Diagnose Minimal Hepatic Encephalopathy and Predict Development of Overt Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102:754–60.
153. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, Rizzo C, Iemmolo RM, Caregaro L, et al. Study on the Sternberg Paradigm in Cirrhotic Patients without Overt Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 1998;13:159–72.
154. Sternberg S. High-Speed Scanning in Human Memory. *Science* (1979). 1966 Mar;153:652–4.
155. Nabi E, Bajaj JS. Useful Tests for Hepatic Encephalopathy in Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013 Mar;16.

156. Wesnes K. The Effects of Psychotropic Drugs upon Human Behaviour. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1977 Mar;12:37–58.
157. Wesnes KA. The Value of Assessing Cognitive Function in Drug Development. *From Research to Treatment in Clinical Neuroscience*. 2000 Mar;2:183–202.
158. Muth T, Schipke JD, Brebeck AK, Dreyer S. Assessing Critical Flicker Fusion Frequency: Which Confounders? a Narrative Review. *Medicina (B Aires)*. 2023 Mar;59:800.
159. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical Flicker Frequency for Quantification of low-grade Hepatic Encephalopathy. *Hepatology*. 2002 Mar;35:357–66.
160. Esmat S, Garem N El, Raslan H, Elfekki M, Sleem GA. Critical flicker frequency is diagnostic of minimal hepatic encephalopathy. *Journal of Investigative Medicine*. 2017 Mar;65:1131–5.
161. Metwally MA, Biomy HA, Omar MZ, Sakr AI. Critical flickering frequency test: a diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2019 Mar;31:1030–4.
162. Torlot FJ, McPhail MJW, Taylor-Robinson SD. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013 Mar;37:527–36.
163. Schiff S, Casa M, Di Caro V, Aprile D, Spinelli G, De Rui M, et al. A low-cost, user-friendly electroencephalographic recording system for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2016 Mar;63:1651–9.
164. Pisarek W. Minimal Hepatic Encephalopathy – Diagnosis and Treatment. *Gastroenterology Review*. 2021;16:311–7.
165. Kullmann F, Hollerbach S, Lock G, Holstege A, Dierks T, Schölmerich J. Brain Electrical Activity Mapping of EEG for the Diagnosis of (sub)clinical Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Mar;13:513–22.
166. Van C, Schalm SW. Quantitative EEG Analysis and Survival in Liver Disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985;61(6):502–4.
167. C.D C, Schalm SW. Quantitative EEG Analysis and Evoked Potentials to Measure (latent) Hepatic Encephalopathy. *J Hepatol*. 1992 Mar;14:141–2.
168. Sand T, Kvaløy MB, Wader T, Hovdal H. Evoked Potential Tests in Clinical Diagnosis. *Tidsskrift for Den norske legeförening [Internet]*. 2013 Mar;9. Available from: <https://tidsskriftet.no/en/2013/05/evoked-potential-tests-clinical-diagnosis>
169. Hamel B, Bourne JR, Ward JW, Teschan PE. Visually Evoked Cortical Potentials in Renal failure: Transient Potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1978 Mar;44:606–16.
170. Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A, Schölmerich J. Subclinical Hepatic encephalopathy: the Diagnostic Value of Evoked Potentials. *J Hepatol*. 1995 Mar;22:101–10.
171. Levy LJ, Bolton RP, Losowsky MS. The Use of the Visual Evoked Potential (VEP) in Delineating a State of Subclinical Encephalopathy. *J Hepatol*. 1987 Mar;5:211–7.
172. Helfrich RF, Knight RT. Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. In: Levin KH, Chauvel P, editors. 2019. p. 543–58. (Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640321000369>

173. Creel DJ. Visually evoked potentials. In: Levin KH, Chauvel P, editors. 2019. p. 501–22. (Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects; vol. 160). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640321000345>
174. Al Tahan AR, Zaidan R, Jones S, Husain A, Mobeireek A, Bahammam A. Event-related evoked potentials in chronic respiratory encephalopathy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2010;5:21–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846153/>
175. Kuba M, Peregrin J, Vít F, Hanušová I, Erben J. Pattern-reversal visual evoked potentials in patients with chronic renal insufficiency. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1983 Mar;56:438–42.
176. Zeneroli ML, Pinelli G, Gollini G, Penne A, Messori E, Zani G, et al. Visual Evoked potential: a Diagnostic Tool for the Assessment of Hepatic encephalopathy. *Gut*. 1984;25(3):291–9.
177. Karanfilian BV, Cheung M, Dellatore P, Park T, Rustgi VK. Laboratory Abnormalities of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020;24(2):197–208.
178. Zamora Nava LE, Delgadillo AT. Minimal hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol*. 2011;10:S50–4.
179. Okada J, Yoshikawa K, Matsuo H, Kanno K, Oouchi M. Reversible MRI and CT Findings in Uremic Encephalopathy. *Neuroradiology*. 1991 Mar;33:524–6.
180. Weissenborn K. The Clinical Relevance of Minimal Hepatic Encephalopathy - a Critical Look. *Digestive Diseases*. 2015;33:555–61.
181. McPhail MJW, Patel NR, Taylor-Robinson SD. Brain Imaging and Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2012 Mar;16:57–72.
182. Zhang XD, Zhang LJ. Multimodal MR Imaging in Hepatic encephalopathy: State of the Art. *Metab Brain Dis* [Internet]. 2018 Mar;33:661–71. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11011-018-0191-9>
183. Kim DM, Lee IH, Song CJ. Uremic Encephalopathy: MR Imaging Findings and Clinical Correlation. *American Journal of Neuroradiology*. 2016 Mar;37:1604–9.
184. Kang EG, Jeon SJ, Choi SS, Song CJ, Yu IK. Diffusion MR Imaging of Hypoglycemic Encephalopathy. *American Journal of Neuroradiology*. 2009 Mar;31:559–64.
185. Lo L, Tan ACH, Umapathi T, Lim CC. Diffusion-weighted MR imaging in early diagnosis and prognosis of hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2006;27(6):1222–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775268>
186. Kale RA, Gupta RK, Saraswat VA, Hasan KM, Trivedi R, Mishra AM, et al. Demonstration of interstitial cerebral edema with diffusion tensor MR imaging in type C hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2006;43:698–706.
187. Montoliu C, Gonzalez-Escamilla G, Atienza M, Urios A, Gonzalez O, Wassel A, et al. Focal cortical damage parallels cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Neuroimage*. 2012 Mar;61:1165–75.
188. Kumar R, Gupta RK, Elderkin-Thompson V, Huda A, Sayre J, Kirsch C, et al. Voxel-based diffusion tensor magnetic resonance imaging evaluation of low-grade hepatic encephalopathy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2008 Mar;27:1061–8.
189. Ni L, Qi R, Zhang LJ, Zhong J, Zheng G, Zhang Z, et al. Altered Regional Homogeneity in the Development of Minimal Hepatic Encephalopathy: A Resting-State Functional MRI Study. Zang YF, editor. *PLoS One*. 2012 Mar;7:e42016.

190. Guo JR, Shi JY, Dong QY, Cao YB, Li D, Chen HJ. Altered Dynamic Spontaneous Neural Activity in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Front Neurol*. 2022 Mar;13.
191. Justo Schulz G, César J, Eduardo J, Ligocki C, Duck Schulz D, Bertoldi GA. Detecção da encefalopatia hepática subclínica por espectroscopia cerebral. ABCD [Internet]. 2007 Mar;20:81–6. Available from: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/tvgbGVqpNFym6LrTvmXWYwH/abstract/?format=html&lang=en>
192. Hermann B, Rudler M, Galanaud D, Thabut D, Weiss N. Magnetic resonance spectroscopy: A surrogate marker of hepatic encephalopathy? *J Hepatol*. 2019 Mar;71:1055–7.
193. Qi R, Zhang LJ, Zhong J, Zhu T, Zhang Z, Xu C, et al. Grey and White Matter Abnormalities in Minimal Hepatic encephalopathy: a Study Combining voxel-based Morphometry and tract-based Spatial Statistics. *Eur Radiol*. 2013 Mar;23:3370–8.
194. Zheng G, Lu H, Yu W, Luo S, Liu Y, Liu W, et al. Severity-specific alterations in CBF, OEF and CMRO2 in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Eur Radiol*. 2017 Mar;27:4699–709.
195. Zeng G, Penninkilampi R, Chaganti J, Montagnese S, Brew BJ, Danta M. Meta-analysis of magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of hepatic encephalopathy. *Neurology*. 2020;94(11).
196. Ji J, Liu Y yang, Wu GW, Hu YL, Liang CH, Wang X dong. Changes in Dynamic and Static Brain Fluctuation Distinguish Minimal Hepatic Encephalopathy and Cirrhosis Patients and Predict the Severity of Liver Damage. *Front Neurosci*. 2023;17.
197. Chen HJ, Chen QF, Liu J, Shi HB. Aberrant Saliency Network and Its Functional Coupling with Default and Executive Networks in Minimal Hepatic encephalopathy: a resting-state fMRI Study. *Sci Rep*. 2016;6(1).
198. Balzano T. Active Clinical Trials in Hepatic Encephalopathy: Something Old, Something New and Something Borrowed. *Neurochem Res*. 2023;48(8):2309–19.
199. Swaminathan M, Ellul M, Cross T. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. *Hepat Med*. 2018;Volume 10:1–11.
200. Yin X, Zhang F, Guo H, Peng C, Zhang W, Xiao J, et al. A nomogram to predict the risk of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in Cirrhotic Patients. *Sci Rep*. 2020 Mar;10.
201. Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, White MB, et al. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2015 Mar;62:1260–71.
202. Gazda J, Drotar P, Drazilova S, Gazda J, Gazda M, Janicko M, et al. Artificial Intelligence and Its Application to Minimal Hepatic Encephalopathy Diagnosis. *J Pers Med*. 2021 Mar;11:1090.
203. Bajaj JS, Ahluwalia V, Thacker LR, Fagan A, Gavis EA, Lennon M, et al. Brain Training with Video Games in Covert Hepatic Encephalopathy. *American Journal of Gastroenterology*. 2017 Mar;112:316–24.
204. Bajaj JS, Silvey SG, Rogal S, O’Leary JG, Patton H, Morgan TR, et al. Undiagnosed Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy in a National Cohort of Veterans With Dementia. *JAMA Netw Open*. 2024 Mar;7:e2353965.

205. Butterworth RF. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: Novel insights and new therapeutic opportunities. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Mar;160:94–7.

### APÊNDICE A – Principais características de interesse nos estudos que tratam de encefalopatias subclínicas

Autor	Ano	País	Tipo de artigo	Categoria	Teste psicométrico	Teste Neurofisiológico	Teste de Imagem
Davidson & Summ,	1956	EUA; Inglaterra	Revisão	Hepático		EEG	
Parsons-Smith et al.	1957	Inglaterra	Longitudinal prospectivo	Hepático	Construção de estrela	EEG	
Glaser	1960	EUA	Revisão	Hepática, Renal, Hipóxico-Isquêmica		EEG	
Ridders et al.	1978	EUA	Longitudinal prospectivo	Hepático	WAIS V; WAIS P; TMT A; TMT B; CRTL; CRTS; SRTL; SRTS; Williams visual memory test; Cancelling A's test	EEG	
Teschan et al	1979	EUA	Longitudinal prospectivo	Urêmico	TMT; ASTM; CMT; AR; CRT; CPT	EEG; VEP; Função de nervo periférico	
Mahoney & Arieff	1982	EUA	Revisão	Urêmico		EEG	
Gitlin et al	1986	EUA	Longitudinal prospectivo	Hepático	WAIS ;TMT-A; TMT-B;Delayed Recall; WMS; Shipley	EEG	
Fraser & Arieff	1988	EUA	Revisão	Urêmica	TMT; Continuous Memory Test, the Choice Reaction Test		
Roine et al	1993	Finlândia	Estudo Clínico	Hióxico-Isquemico	MMSE;WAIS;WMS;finger tapping test		



Blei & Cordoba	1996	EUA	Revisão	Hepático	TMT-A; TMT-B; DST; Block design	VEPs; BAEVs; P300 CEPs	
Zubaran et al	1996	Brasil	Revisão	Deficiência de tiamina			TC
Schomerus & Hamster	1998	Alemanha	Longitudinal prospectivo	Hepático	CFT;DS;MWT-B;BT;NRT;AST;AET;TMT-A;MPS;VRT		
Hartmann et al	2000	Holanda	Longitudinal prospectivo	Hepática	TMT A; DST	EEG	
Weissenborn et al	2001	Alemanha	Revisão	Hepático	PHES		
Kunze	2002	Alemanha	Revisão	Hipoxia; Hepática; Renal; Séptica; Imune; Hiponatremia			
Ferenci et al	2002		Guideline	Hepático	PHES	EEG; P300 CEP	TC;RM; Espectroscopia; PET-TC;
Ferraz & Figueiredo	2004	Brasil	Revisão	Hepática			
VanAlem et al	2004	Holanda	Coorte	Hipóxico-Isquêmica	TMT-A;TMT-BCOWAT		
Kurella et al	2004	EUA	Longitudinal prospectivo	Urêmico	3MS; TMT-B;CVLT;MMSE		
Ortiz et al	2005	Espanha	Revisão	Hepática	PHES;Grooved Pegboard	EEG; EP; transcranial magnetic stimulation	

Amodio et al.	2005	Itália	Longitudinal prospectivo	Hepático	TMT-A; TMT-B; DST;	EEG; P300 CEP	
Khot & Tirschwell	2006	EUA	Revisão	Hipóxico-Isquêmica			
de Figueiredo et al.	2007	Brasil	Longitudinal prospectivo	Urêmica	MMSE; NCT-A; NCT-B; Substituição de Símbolos por Algarismos		
de Lima	2007	Brasil	Longitudinal prospectivo	Hipercapnica	MMSE		
Stewart & Smith	2007	EUA	Revisão	Hepático	PHES; TMT-A; TMT-B; the digit symbol test, and the block design test; WAIS - digit span test		RM; PET;SPECT; Espectroscopia
Schulz et al.	2007	Brasil	Longitudinal prospectivo	Hepática	MMSE;NCT-A; NCT-B; subteste de dígitos WAIS-R; FAR; teste do relógio		Espectroscopia Cerebral
Amodio et al.	2008	Itália	Longitudinal prospectivo	Hepática	PHES	EEG	
Sharma et al.	2008	Índia	Longitudinal prospectivo	Hepático	TMT-A, TMT-B;FCT-A, FCT-B (if illiterate	P300 CEP	
Bajaj et al.	2009	EUA	Revisão	Hepática	PHES(NCT-A; NCT-B; BDT; DST; LTT); SDT; RBANS;	EEG; VEPs;BAEVs;P300 CEPs	
Bajaj et al.	2009	EUA	Longitudinal prospectivo	Hepática			
Sharma et al.	2009	Índia	Longitudinal prospectivo	Hepático	TMT-A, TMT-B;FCT-A, FCT-B (if illiterate	P300 CEP	

Kim et al.	2009	Coreia	Longitudinal prospectivo	Hepática			
Guerit et al	2009		Guideline	Hepático		EEG; CEP	
Randolph et al	2009		Guideline	Hepático	PHES; RBANS		
Dhiman et al	2010	Índia	Guideline	Hepática	MMSE;TMT-A, TMT-B;FCT-A, FCT-B (if illiterate);PHES(adaptado);	EEG;P300 CEP;	RM; Espectroscopia
Prakash & Mullen	2010	EUA	Revisão	Hepática	PHES; RBANS;	EEG	RM; Espectroscopia; TC
Scaini et al.	2010	Brasil	Revisão	Urêmica			
Sharma & Sharma	2010	Índia	Longitudinal prospectivo	Hepático	TMT-A, TMT-B; FCT-A, FCT-B (if illiterate)	P300 CEP	
AlTahan et al	2010	Arabia Saudita	Longitudinal prospectivo	Hipercapnica ; Hipóxica	MMSE	P300 CEP	
Angel et al.	2011	Canada	Revisão	Hepática; Renal; Pulmonar; Hipotireoismo; Hipocortisolismo; Hiponatremia; Hipernatremia; Hipocalcemia; hipercalcemia; hipomagnesemia; Hipermagnesemia; Hipofosfatemia; Hipoglicemia; Hiperglicemia;		EEG; VEPs; BAEVs; P300 CEPs	TC; RM; Espectroscopia

Duarte-Rojo et al.	2011	Mexico	Longitudinal prospectivo	Hepática	PHES-Mex		
Pinho et al	2011	Portugal	Longitudinal prospectivo	Hepática	PHES		
Seifter & Samuels	2011	EUA	Revisão	Urêmica		EEG	
Nava & Delgadillo	2011	Mexico	Revisão	Hepático	PHES; RBANS; MMSE	EEG; P300 CEP; VEP	
Bajaj et al	2011		Consenso	Hepático	PHES	EEG; CEP	
Cordoba	2011	Espanha	Revisão	Hepático	RBANS; PHES;		RM
Bajaj et al.	2012	EUA	Custo-efetividade	Hepática	SPT; Avaliação com neuropsicólogo		
Felipo et al	2012	Espanha	Longitudinal prospectivo	Hepático	PHES;		
Kappus & Bajaj	2012	EUA	Revisão	Hepática	PHES; RBANS	EEG; VEPs; BAEVs; P300 CEPs	
Van Dijck et al	2012	Bélgica	Capítulo	Urêmico	Subtração seriada; Nomeação de meses	EEG	RM; TC
Seo et al	2012	Coreia	Longitudinal prospectivo	Hepático	PHES		
Bajaj et al.	2013	EUA	Longitudinal prospectivo	Hepática			
Bugnicourt et al.	2013	França	Revisão	Renal	MMSE; 3MS; TMT-B; CVLT; 6-CIT		

Damiani et al.	2013	Brasil	Revisão	HIPÓXICO-ISQUÊMICA; Hasimoto; Hepática; Urêmica; Deficiência de B1;			RM; TC
Faigle et al.	2013	EUA	Revisão	Hipertiroidismo; hipotiroidismo; hipercortisolismo; hipocortisolismo; hiperglicemia; Hipoglicemia; Hiponatremia; Hipercalcemia; Hipocalcemia; Hipomagnesemia; Deficiência de tiamina; Porfíria		EEG	
Gundling et al	2013	Alemanha	Longitudinal prospectivo	Hepática			
Li et al.	2013	China	Longitudinal prospectivo	Hepática	PHES		
Moreira et al	2013	Brasil	Revisão	Urêmica			
Sousa-Munoz et al	2013	Brasil	Longitudinal prospectivo	Hepática	MMSE; WAIS P		
Torlot et al.	2013	Inglaterra	Revisão	Hepática			
Prakash et al	2013	EUA	Revisão	Hepático	PHES; RBANS	EEG; VEPs; BAEVs; P300 CEPs	

AASLD & EASL	2014		Guideline	Hepática	PHES	EEG	TC; RM
Weissenborn	2014	Alemanha	Revisão	Hepática	PHES; RBANS	EEG	RM
Vemuganti & Hazell	2014	Canada	Nota do Editor	Hepático; Deficiência de B1			
Campagna et al.	2014	Itália	Longitudinal prospectivo	Hepático			EEG
Dharel & Bajaj	2014	EUA	Revisão	Hepática			
Bajaj et al.	2015	EUA	Longitudinal prospectivo	Hepática			
Gadewar et al.	2015	Índia	Longitudinal prospectivo	Urêmica		EEG	
Weissenborn	2015	Alemanha	Revisão	Hepática	PHES; RBANS	EEG	
Nabi & Bajaj	2015	EUA	Revisão	Hepática	PHES; RBANS	EEG; VEPs; BAEVs; P300 CEPs	
Patidar & Bajaj	2015	EUA	Revisão	Hepático	PHES; RBANS	EEG; VEP; AEP	
Ruiz	2016	Cuba	Longitudinal prospectivo	Hepática	PHES (NCT-A; NCT-B; BDT; DST; LTT);		
Badea et al	2016	Romenia	Longitudinal prospectivo	Hepático	PHES		
DeRUI et al	2016	EUA	Revisão	Hepático	PHES	EEG	

Nardone et al	2016		Revisão	Hepático	PHES;	EEG; P300 CEP; SEP	Espectroscopia funcional em infravermelho próximo; RM; RMf; Espectroscopia; PET-TC
Campagna et al.	2017	Itália	Longitudinal prospectivo	Hepática	PHES; ANT/s-ANT	EEG	
Esmat et al	2017	Egito	Longitudinal prospectivo	Hepática	LDT		
Seo et al	2017	Coreia	Longitudinal retrospectivo	Hepático	TMT-A; TMT-B;DST; DST-F; DST-B; ACPT		Espectroscopia funcional em infravermelho próximo
Montagnese et al	2018	Itália	Guideline	Hepática	PHES; ANT	EEG	Doppler transcraniano; SPECT
Ochoa-Sanchez & Rose	2018	Canada	Revisão	Hepática			
Ridola et al.	2018	Itália	Revisão	Hepática	NCT-A; NCT-B; BDT; DST; LTT; SDT; PHES; RBANS; ANT	EEG; VEPs; BAEVs; P300 CEPs	RM;Espectroscopia
Ridola et al.	2018	Itália	Revisão	Hepático	PHES		
Swaminathan et al	2018	Inglaterra	Revisão	Hepática	PHES; ANT		
Tapper et al.	2018	EUA	Revisão	Hepática	SPT; ANT		

Yoon et al	2018	Coreia	Longitudinal prospectivo	Hepático	PHES		
Flud & Duarte-Rojo	2018	EUA	Revisão	Hepático	PHES; ANT	EEG	
de Oliveira et al.	2019	Brasil	Revisão	Hepática; Hipercapnica; Anoxica-Isquêmica; Urêmica; Hipertireoidismo hipocortisolismo; hiperglicemia; Deficiência de tiamina; Deficiência de Cobalamina			RM
Hermann et al.	2019	França	Carta ao editor	Hepática	MMSE; MOCA; PHES		RM; Espectroscopia;
Metwally et al.	2019	Egito	Longitudinal prospectivo	Hepática	PHES		
Shiha & Mousa	2019	Egito	Capítulo	Hepático	PHES (NCT-A, NCT-B, BDT; LTT; DST); SDT; ANT;	EEG	
Weissenborn	2019	Alemanha	Revisão	Hepática	PHES; RBANS; ANT/s-ANT	EEG	RM; SPECT
Yanny et al.	2019	EUA	Revisão	Hepático	PHES		
Zeng et al.	2019	China	Longitudinal prospectivo	Hepático	PHES		
Tian et al	2019	China	Meta análise	Urêmica	MMSE; MoCA; TMT-B; SDMT; RALVT; BVRT; SIT		



Karafilian et al.	2020	EUA	Revisão	Hepática	PHES; RBANS;	EEG	
Ridola et al.	2020	Itália	Revisão	Hepática	ANT; PHES; RBANS	EEG; VEPs; BAEVs; P300 CEPs	
Rose et al.	2020	Canada; Índia; Inglaterra; Espanha; Itália; Dinamarca; EUA	Revisão	Hepático	PHES; ANT	EEG	
Tapper et al	2020	EUA	Longitudinal prospectivo	Hepática			
Karafilian et al.	2020	EUA	Revisão	Hepática		EEG	TC; PET-TC; RM; RMf; Espectroscopia
Zeng et al.	2020	China	Longitudinal prospectivo	Hepática	PHES		
Zeng et al.	2020	Australia; Itália	Revisão	Hepático			Espectroscopia Cerebral
Machado Junior et al	2020	Brasil	Longitudinal prospectivo	Hepático	MMSE; PHES		
Zeng et al.	2020	Australia	Revisão	Hepático			Espectroscopia
Jeon et al.	2021	Coreia	Revisão	Hipoglicêmica; Hiperglicêmica; Hiponatremia; Hipernatremia; Urêmica; Hepática; Wernike			RM

Pisarek	2021	Polonia	Revisão	Hepática	PHES; RBANS; ANT; MMSE	EEG; P300 CEP	TC; PET-TC; RM
Sanchez-Meza et al.	2021	México	Longitudinal prospectivo	Renal	PHES; MSE;		
Gazda et al.	2021	Eslováquia	Revisão	Hepático	PHES; ANT	EEG;	
Gairing et al	2022	Alemanha	Revisão	Hepática	PHES; ANT		USG abdominal
Häussinger et al.	2022	Alemanha; Índia; Inglaterra; Espanha; Itália; Dinamarca	Revisão	Hepático	PHES; ANT	EEG	TC; PET; RM; RMf; Espectroscopia
Louissaint et al	2022	EUA	Revisão	Hepática	PHES; ANT		
EASL	2022		Guideline	Hepático	ANT		
Zhu et al	2022	China	Revisão	Hepático			RM
Faccioli et al	2022	Itália	Revisão	Hepático	ANT; PHES; RBANS	EEG; VEPs; BAEVs; P300 CEPs	RM; Espectroscopia
Zang et al	2022	China	Longitudinal retrospectivo	Hepático		EEG	
Jalan & Rose	2022	Espanha	Revisão	Hepático			
Schleicher et al	2023	Alemanha	Longitudinal prospectivo	Hepático	PHES; ANT/s-ANT		
Tapper et al	2023	EUA	Revisão	Hepático	PHES; ANT;		

Thanapirom et al	2023	Tailandia	Longitudinal prospectivo	Hepático	PHESANT		
Ji et al	2023	China	Longitudinal prospectivo	Hepático	TMT-A; DST		RMf
Eyice et al	2023	Turquia	Longitudinal prospectivo	Hepático	PHES		
Jimenez et al	2023	Mexico	Longitudinal prospectivo	Hepático	PHES		

**APÊNDICE B - Principais características de interesse nos estudos que tratam de encefalopatias não subclínicas**

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de artigo</b>	<b>Categoria</b>	<b>Teste psicométrico</b>	<b>Teste psicométrico computadorizado</b>	<b>Teste Neurofisiológico</b>	<b>Teste de Imagem</b>
Spence & Ogilve	1927	Inglaterra	Série/Relato de Casos	Hepática				
Adams & Foley	1953	EUA	Revisão	Hepática				
Zieve	1962	EUA	Revisão	Hepática				
Kilburn	1965	EUA	Longitudinal prospectivo	Hipercapnica				Radiografia tórax
Grant et al	1982	EUA	Longitudinal prospectivo	Hipercapnico	Halstead-Reitan Test Batter; Reitan Additions to the Battery; hsler Memory Scale; the Grooved Pegboard Test			
Kuba et al	1983	Tchecoslováquia	Longitudinal prospectivo	Urêmico			VEP	

Resende & Speciali	1984	Brasil	Longitudinal retrospectivo	Hepática			EEG	
Malouf & Brust	1985	EUA	Longitudinal prospectivo	Hipoglicêmico				
McCANDLES S	1985	EUA	Livro	Hipoglicêmica; Hipóxico-iquêmica; Hipercapnica; Hepática; Bilirrubinica; Urêmica; Deficiência de Tiamina; Deficiência de Niacina				
Auer	1986	Canada	Revisão	Hipoglicêmico			EEG	
Auer & Siesjo	1993	Canada	Revisão	Hipoglicêmico			EEG	
Lo et al	2006	Singapura	Série/Relato de Casos	Hipoglicêmico				RM
Harvey	2008	África do Sul	Revisão	Hepática/ Depressão				
Kang et al.	2010	Coreia	Longitudinal retrospectivo	Hipoglicêmico				RM
Romeiro	2011	Brasil	Série/Relato de Casos	Hepática				RM
Witsch et al.	2012	Alemanha	Série/Relato de Casos	Hipoglicemia				RM
Williams	2013	EUA	Revisão	Delirium				
Jayakumar et al	2014	EUA	Revisão	Hepática				

Price & Kasner	2014	EUA	Capítulo	Hipertensiva				
Jayakumar et al	2014	EUA	Revisão	Hepático				
Bajaj et al	2015	EUA	Longitudinal prospectivo	Hepática				
Romero-Gómez et al	2015	Espanha; Itália; Inglaterra	Revisão	Hepática			EEG	TC;RM
Bajaj et al	2016	EUA	Longitudinal prospectivo	Hepático				
Butterworth	2016	Canada	Revisão	Hepática				
Kim et al.	2016	Coreia	Longitudinal retrospectivo	Urêmico				RM
Berisavac et al	2017	Servia	Revisão	Hepática; Hipercapnica; Anoxica-Isquêmica; Urêmica; Hipertiroidismo; hipotiroidismo; hipercortisolismo; hipocortisolismo;hiperglicemia; Hipoglicemia; Hiponatremia; Hipercalcemia; Hipocalcemia; Hipomagnesemia; Deficiência de tiamina;			EEG; VEPs; BAEVs; P300 CEPs	RM; TC
Setters & Solberg	2017	EUA	Revisão	Delirium				

Baird et al	2017	Australia	Revisão	Hipercapnica	MMSE; Pfeiffer test; HRS; Abbreviated Mental Test; MOCA;			
Gorg et al	2018	Alemanha	Revisão	Hepático				Espectroscopia
Crotty et al	2019	EUA	Revisão	Hashimoto				RM
Tomkins et al.	2019	Irlanda	Série/Relato de Casos	Cetoacidose				Espectroscopia Cerebral
Rieck	2020	EUA	Revisão	Delirium	DRS; MDAS; Vigilance A test			
Santos & Cosac	2020	Brasil	Revisão	Hepática			EEG	
Slooter et al.	2020		Consenso	Delirium				
Frontera et al.	2021	EUA	Longitudinal retrospectivo	Hipóxica-Isquêmica; Urêmica; Séptica	CAM			
Tapper et al.	2021	EUA	Longitudinal prospectivo	Hepática				

Le Guennec	2022	França	Revisão	Hepática; Hipercapnica; Anóxica-Isquêmica; Urêmica; Hipertiroidismo; hipotiroidismo; hipercortisolismo; hipocortisolismo;hiperglicemia; Hipoglicemia; Hiponatremia; Hipercalcemia; Hipocalcemia; Hipomagnesemia; Deficiência de tiamina;			EEG	TC; RM; Spectroscopia
Lee et al.	2022	EUA	Longitudinal prospectivo	Hipóxico-Isquêmico			EEG	RM; Espectroscopia