

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação cognitiva breve para detecção de encefalopatia em pacientes com doença hepática crônica



Rilva Sousa-Muñoz^{a,*}, José Luiz Maroja^a,
Fernando Roberto Vasconcelos^b e Joyce Melo^b

^a Departamento de Medicina Interna, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brasil

^b Graduandos do Curso de Medicina, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brasil

Recebido a 28 de setembro de 2012; aceite a 12 de setembro de 2013
Disponível na Internet a 21 de novembro de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência hepática;
Cognição;
Mini-exame do estado mental;
Encefalopatia hepática;
Avaliação de sintomas

Resumo

Introdução: Pacientes com insuficiência hepática crônica evoluem frequentemente com encefalopatia hepática (EH), mas aspectos cognitivos específicos desta têm sido pouco estudados. **Objetivos:** Avaliar capacidade cognitiva e prevalência de EH em pacientes internados com hepatopatia crônica no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) e correlacionar a avaliação cognitiva com sinais clínicos de insuficiência hepática e a reserva funcional.

Métodos: Aplicaram-se o mini-exame do estado mental (MEEM) e a avaliação clínica para EH, correlacionando-os com a classificação de Child-Turcotte-Pugh (CCTP) e sinais clínicos de insuficiência hepática.

Resultados: A idade variou de 21-85 anos, com média de 52,9 (\pm 15), 57,6% Child C. Verificou-se que 43,1% apresentavam EH clinicamente evidente e 53,3% déficit cognitivo. Não se verificou associação destes índices com icterícia, ascite, eritema palmar e *asterixis* (p = NS), mas houve associação entre as pontuações do MEEM (p = 0,017) e EH e a classificação de Child-Turcotte-Pugh (p = 0,046).

Conclusões: A prevalência de EH clinicamente evidente foi de 43,1%, enquanto 53,3% apresentaram déficit cognitivo, atribuindo-se uma prevalência de «EH mínima» a 10,2%. As duas avaliações (EH e avaliação cognitiva) associaram-se com a CCTP. É importante a realização de estudos posteriores sobre testes neuropsicológicos adequados para detectar sutis alterações cognitivas em hepatopatas.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: rilva@ccm.ufpb.br (R. Sousa-Muñoz).

KEYWORDS

Liver failure;
Cognition;
Mini-mental state
examination;
Hepatic
encephalopathy;
Symptom assessment

Brief cognitive evaluation for detection of encephalopathy in patients with chronic liver disease**Abstract**

Background: Patients with chronic liver failure often occur with hepatic encephalopathy (HE), but specific cognitive aspects of this has been little studied.

Objectives: To assess cognitive ability and prevalence of EH in hospitalized patients with chronic liver disease at the University Hospital Lauro Wanderley (HULW), and correlate with cognitive assessment clinical signs of liver failure and functional reserve.

Methods: The instruments used were the Mini-Mental State Examination (MMSE) and clinical evaluation for EH, correlating them with rated Child-Turcotte-Pugh (CTP) and clinical signs of liver failure.

Results: Patient age ranged from 21 to 85 years, with a mean of 52.9 (± 15), 57.6% Child C. It was found that 43.1% had clinically evident EH and 53.3%, cognitive deficit. There was no association of these indices with jaundice, ascites, palmar erythema and asterixis ($p = \text{NS}$), but there was an association between MMSE scores ($p = 0,017$) and EH and Child-Turcotte-Pugh ($p = 0.046$).

Conclusions: The prevalence of clinically evident EH was 43.1%, while 53.3% had cognitive, giving a prevalence of «minimum EH» to 10.2%. The two evaluations (EH and cognitive assessment) associated with the CTP. It is important to conduct further studies on neuropsychological tests suitable for detecting subtle cognitive changes in liver disease.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A síndrome de insuficiência hepática apresenta alta prevalência em enfermarias de hospitais universitários, para onde é conduzido o maior contingente de pacientes portadores de hepatopatias crônicas clinicamente descompensadas. Este tema mantém sua atualidade e interesse, não apenas devido à sua alta incidência no Brasil, mas também pelo fato de se tratar de uma área com importantes desenvolvimentos recentes¹.

A encefalopatia hepática (EH) é uma disfunção neuropsiquiátrica reversível que ocorre frequentemente em pacientes com doença hepática grave, cujo diagnóstico precoce é essencial para preservação das funções cerebrais e melhora do prognóstico². O diagnóstico de EH é eminentemente clínico e tem graus variáveis de gravidade, desde manifestações subclínicas até coma profundo³.

A prevalência da EH em pacientes cirróticos é habitualmente subestimada em virtude da preservação das habilidades verbais dos pacientes em estádios iniciais desta complicação neurológica². As funções psicomotoras e visoespaciais que são afetadas precocemente na EH, requerem testes neuropsicométricos para sua avaliação.

A encefalopatia subclínica é definida pela presença de anormalidades nos testes neuropsicométricos na presença de exame clínico normal⁴. Sua prevalência ainda não está bem estabelecida, mas parece variar de 30-84% em pacientes com cirrose hepática⁵. Não tem havido investigações mais consistentes sobre a cognição em hepatopatas e, como consequência, a compreensão da história natural da disfunção cognitiva neste grupo de doentes ainda é escassa.

O objetivo deste trabalho é avaliar a capacidade cognitiva e a prevalência de EH em pacientes internados com diagnóstico de hepatopatia crônica nas enfermarias de

Clínica Médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) e correlacionar os resultados de avaliação cognitiva breve com sinais clínicos de insuficiência hepática.

Material e métodos

Esta pesquisa seguiu um modelo observacional e transversal, envolvendo pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de doença hepática crônica, independente do estabelecimento de etiologia, internados consecutivamente nas enfermarias de clínica médica do HULW, hospital-escola da Universidade Federal da Paraíba. A amostra foi selecionada a partir de técnica não probabilística por conveniência, no período de janeiro de 2010 a abril de 2012, recrutando-se pacientes de ambos os sexos internados no referido serviço. O tamanho da amostra foi estimado em 60 pacientes, com base em estudo anterior⁴.

O critério de inclusão do estudo foi a presença de diagnóstico de hepatopatia crônica associada a alcoolismo e baseado em critérios clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos, os quais foram analisados por especialistas em gastroenterologia, responsáveis pelas enfermarias clínicas do HULW/UFPB. Todos os pacientes deveriam possuir antecedente de etilismo, atual ou passado. Foram excluídos os pacientes que não conseguiram responder ao mini-exame de estado mental (MEEM), por deficiência sensorial (auditiva ou visual) ou por outra doença de base que impossibilitasse a fala.

Foram utilizados os seguintes parâmetros laboratoriais de função hepática: hiperbilirrubinemia, alterações de enzimas plasmáticas (fosfatase alcalina, transaminases, gamaglutamiltranspeptidase), de proteínas séricas (albumina) e do tempo e atividade de protrombina, segundo valores de

referência do Laboratório de Bioquímica do HULW⁶. Todos os pacientes foram submetidos a ultrassonografia hepática.

O MEEM foi aplicado para avaliação cognitiva breve. O MEEM, elaborado por Folstein et al.⁷, é um dos testes mais empregados isoladamente ou incorporado a instrumentos mais amplos para estudo clínico da função cognitiva e rastreamento de quadros demenciais⁸⁻¹⁰. O exame aplicado seguiu os critérios de pontuação de corte estabelecidos por Bertolucci et al.¹¹, conforme a escolaridade do paciente.

O MEEM é composto por diversas questões agrupadas em 7 categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar «funções» cognitivas específicas: orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de 3 palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das 3 palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (um ponto)¹². A diferença de tempo entre a aplicação do MEEM e a coleta dos exames laboratoriais foi de até 2 dias, no máximo. Este instrumento foi aplicado em cerca de 20-25 minutos.

Para graduação clínica da encefalopatia hepática clínica utilizaram-se os critérios de Parsons-Smith (graus I, II, III e IV)¹³. Para avaliação da disfunção hepática foi empregada a classificação de Child-Turcotte-Pugh¹⁴ nas seguintes categorias: Child A, de 5-6 pontos (melhor reserva funcional hepática), de 7-9 Child B e de 10-15 Child C (pior reserva funcional hepática).

Avaliou-se a correlação entre a avaliação cognitiva breve através dos escores do MEEM com a pontuação da classificação de Child-Turcotte-Pugh, a classificação clínica da encefalopatia hepática¹³ e valores de exames laboratoriais referidos anteriormente e considerados de forma separada. Analisou-se também a relação entre os escores do MEEM e sinais clínicos de insuficiência hepática (icterícia, ascite, eritema palmar, telangiectasias aracneiformes, hálito hepático, ginecomastia e sufusões hemorrágicas).

Os dados foram descritos através de distribuição de frequências, médias e desvios-padrão, quando pertinente, utilizando-se o aplicativo SPSS versão 17.0 para Windows. Para análise de variáveis entre 2 grupos independentes e apresentadas em medianas, utilizou-se o teste estatístico de Mann-Whitney. Para análise entre variáveis ordinais, incluindo os escores do MEEM, entre 3 grupos independentes, foi empregado o teste de Kruskal-Wallis. Para relação entre variáveis nominais foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson. Realizou-se também análise de correlação linear de Spearman. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%.

O projeto desta pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU LW, com número de protocolo CEP/HULW 073/10.

Resultados

A idade dos 60 pacientes variou entre 21-85 anos, com média de 52,9 (± 15) anos, 60% do sexo masculino (36/60), 5,6 ($\pm 4,5$) anos de escolaridade, 30% (18/60) analfabetos, renda familiar de 1,4 ($\pm 0,6$) salários-mínimos, 56,7% casados, 54,2% mulatos e 25% aposentados pela Previdência Social. A profissão de agricultor foi a mais frequente na amostra (16,5%), seguida pela de comerciante (5%) e de auxiliar de serviços gerais (5%). Todos os pacientes

tinham antecedente patológico pessoal de alcoolismo, 39 deles ainda consumiam bebidas alcoólicas antes da corrente hospitalização.

Quanto aos sinais de insuficiência hepática, 74,5% tinham icterícia (leve: 54,3%; intensa: 31,4%; moderada: 14,3%), 70,6%, ascite (média: 55,6%; grande: 25%; pequena: 19,4%) e 28,8% dos pacientes apresentavam *asterixis*. Quanto à classificação da reserva funcional hepática de Child-Turcotte-Pugh, 57,6% dos pacientes foram categorizados como Child C (10-15 pontos), 28,8% Child B (7-9 pontos) e 13,4% Child A, com uma média de 9,7 pontos na pontuação global desta classificação. Verificou-se que 43,1% dos pacientes apresentavam encefalopatia clinicamente evidente.

A pontuação global no MEEM variou de 0-30 pontos, com média de 21 ($\pm 5,9$). Observou-se que 53,3% (32/60) dos pacientes obtiveram escore abaixo do ponto de corte esperado para sua escolaridade. Através de análise de correlação simples, verificou-se presença de relação negativa de moderada intensidade ($\rho=0,55$) entre os valores medianos do escore global do MEEM e a escolaridade em anos ($p=0,009$), assim como com a idade ($\rho=0,42$; $p=0,0001$). Não houve diferença entre as medianas dos escores globais do MEEM entre pacientes atualmente etilistas ($n=39$) e aqueles que não mais consumiam bebidas alcoólicas antes da hospitalização ($n=11$) ($p=NS$).

Na análise da relação do desempenho dos pacientes no MEEM com sinais clínicos de insuficiência hepática, não se verificou associação estatisticamente significativa, considerando-se especificamente a presença de icterícia, ascite, eritema palmar e *asterix* ($p=NS$). Houve, entretanto, associação estatisticamente significativa entre as pontuações medianas do MEEM e a classificação de Child-Turcotte-Pugh através da análise pelo teste de Kruskal-Wallis (tabela 1).

Analisando a frequência entre presença e ausência de encefalopatia e a classificação do MEEM (abaixo e acima do ponto de corte para *déficit* cognitivo, de acordo com a escolaridade), foi observada 66,6% de concordância entre as classificações. Através do teste do qui-quadrado, verificou-se associação estatisticamente significativa entre as classificações (tabela 2).

Dentre as 6 dimensões do MEEM, apresentaram associação com a classificação de Child-Turcotte-Pugh apenas o escore isolado de orientação temporal ($p=0,003$) e de linguagem ($p=0,006$), verificando-se escores mais

Tabela 1 Relação entre as pontuações no MEEM e a Classificação de Child-Turcotte-Pugh em pacientes com doença hepática crônica internados nas enfermarias de clínica médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley entre janeiro de 2010 e abril de 2012 ($n=60$)

Child-Turcotte-Pugh	Pontuações do MEEM			
	Mediana	Mínima	Máxima	p
A	24,5	19	29	0,017*
B	22,5	10	30	
C	20,5	12	29	

MEEM: mini-exame do estado mental; p: nível de significância estatística de 5%.

* Estatisticamente significativo a 5%.

Tabela 2 Relação entre a detecção de encefalopatia (ausência/presença) e a classificação do MEEM em pacientes com doença hepática crônica internados nas enfermarias de clínica médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley entre janeiro de 2010 e abril de 2012 (n = 60)

	MEEM		p
	Abaixo	Normal	
Presença de encefalopatia	17	5	0,046
Ausência de encefalopatia	15	23	

MEEM: mini-exame do estado mental; p: nível de significância estatística de 5%.

elevados do MEEM nos pacientes classificados nas categorias A e B. As demais (orientação espacial, registro, cálculo, memória de evocação) não se relacionaram com a classificação de reserva funcional (fig. 1).

Discussão

A prevalência de encefalopatia em pacientes com doença hepática crônica, estimada na literatura em uma taxa com intervalo de variação amplo, de 30-84%⁵, foi corroborada pelos resultados da presente pesquisa (43,1%). Enquanto este foi o índice encontrado como encefalopatia plenamente manifesta, a aplicação do MEEM revelou uma taxa um pouco maior, pois 53,3% dos pacientes da amostra apresentavam *déficit* cognitivo através deste tipo de estimação, havendo concordância significativa (66,6%) entre as 2 avaliações. Houve um excedente de casos detectados através da avaliação cognitiva pelo MEEM (10,2%), que pode ser atribuído, teoricamente, à presença de quadro de «encefalopatia hepática mínima», em que há sintomas

e sinais cognitivos, mas que passam frequentemente despercebidos ao clínico.

Encefalopatia hepática mínima é a expressão utilizada para descrever essas alterações neuropsiquiátricas, em sua forma mais leve, considerada até mesmo como subclínica⁴. Esta é caracterizada por estado mental normal acompanhado de alterações cognitivas sutis, evidentes após aplicação de testes neuropsicológicos¹⁵. Este tipo de avaliação estruturada através de escalas padronizadas é principalmente importante para descrever ligeiras alterações cognitivas que ocorrem em pacientes com doenças crônicas do fígado.

Em muitos casos, uma disfunção cognitiva leve evolui para encefalopatia hepática manifesta, precedendo a morte em vários pacientes¹⁶. Por isso, a identificação precoce do *déficit* cognitivo é importante tanto para a monitorização do paciente quanto para a instituição precoce do tratamento. Atualmente se reconhece, após resultados de estudos clínicos, que a avaliação cognitiva pode fornecer medidas úteis nestes pacientes^{4,15}, independentemente da etiologia.

Esta avaliação cognitiva tem importância prognóstica nos pacientes portadores de hepatopatia crônica. A disfunção cognitiva leve detectada na encefalopatia hepática mínima pode ser precursora da encefalopatia plenamente manifesta, detectada ao exame clínico habitual e que implica mau prognóstico, com sobrevida estimada de um ano após o diagnóstico em aproximadamente 40% dos casos¹⁷⁻¹⁹.

O espectro de anormalidades neurológicas que ocorrem na doença hepática pode variar desde sutis alterações na concentração e atenção até deficiências graves que conduzem à morte^{15,20}. Inconsistências nos critérios diagnósticos e de métodos entre estudos têm contribuído para as grandes variações referidas na prevalência de disfunção cognitiva em pacientes com doença hepática⁴. Estas inconsistências dificultam a realização de estimativas precisas da prevalência e incidência desse quadro^{21,22}. No maior estudo realizado até esta data (n = 165) esta disfunção foi observada em 62,4% dos pacientes²¹. Mas em 2 outros estudos sobre este problema de pesquisa encontrou-se uma prevalência de encefalopatia hepática mínima de 48%, usando-se como critério a pontuação para encefalopatia hepática através da *Wechsler adult intelligence scale-performance*¹⁷ e avaliação por espectroscopia cerebral⁴. Os 2 valores não foram compatíveis com o valor estimado no presente estudo, através do MEEM, porém, os critérios de avaliação foram diferentes.

Os pacientes com doença mais grave (Child C) apresentam maiores *déficits* cognitivos, como se observou no presente estudo, o que é compatível com a literatura, onde se supõe que os pacientes com doença mais grave apresentam maior comprometimento em testes de memória^{4,19}. O uso de testes cognitivos também permite a identificação de padrões específicos de comprometimento cognitivo em pacientes com doença hepática²³. McCrea et al. observaram disfunção relativamente seletiva da atenção e habilidades motoras em um grupo de cirróticos, na ausência de qualquer anormalidade da memória, linguagem ou habilidades visuais-espaciais²³.

É preciso destacar que o maior declínio no desempenho do teste com o aumento da idade provavelmente

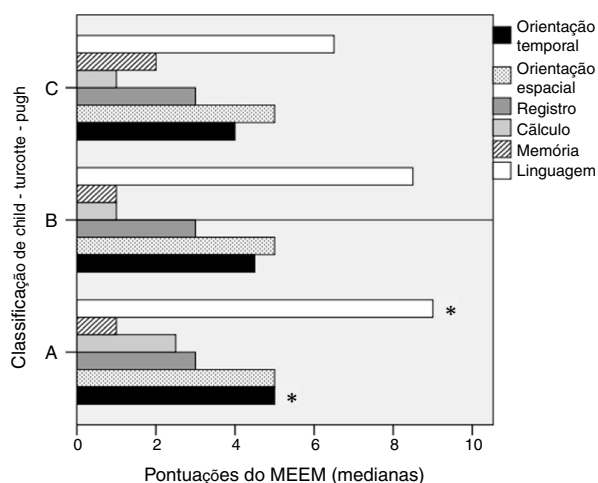


Figura 1 Relação entre a Classificação de Child-Turcotte-Pugh (A, B, C) e as pontuações medianas das seis dimensões avaliadas pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) em pacientes com doença hepática crônica internados nas enfermarias de clínica médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley entre janeiro de 2010 e abril de 2012 (n = 60).

* Estatisticamente significativo a 5% (teste de Kruskal-Wallis).

relaciona-se também ao *déficit* cognitivo associado ao envelhecimento. Além do fator idade, há também uma relação bem estabelecida na literatura da associação entre alcoolismo crônico, por si só independente da hepatopatia concomitante, e disfunção cognitiva^{24,25}. O comprometimento cognitivo observado em pacientes com alcoolismo sem doença hepática demonstrável cursa frequentemente com *déficit* de funções executivas, de planejamento, resolução de problemas e memória²⁴, enquanto os pacientes com a doença neurodegenerativa de Wenicke-Korsakoff geralmente exibem principalmente prejuízos na memória²⁶. Apesar do grande número de estudos em pacientes com alcoolismo, têm sido relativamente poucos os trabalhos que averiguaram especificamente a contribuição da doença hepática no espectro de alterações cognitivas observadas nos alcoolistas¹⁵.

Supõe-se que em casos de encefalopatia hepática ostensiva as alterações cognitivas e comportamentais intensas resultam de alterações na neurotransmissão causadas pela entrada de substâncias azotadas na circulação cerebral¹⁵. Porém, em pacientes com disfunção cognitiva leve, a gênese das alterações na cognição ainda não está bem estabelecida²¹. Muitos testes neuropsicológicos têm sido projetados para a detecção de alterações na cognição²⁷, mas podem não ser aplicáveis a estes pacientes. É importante a realização de estudos sobre testes neuropsicológicos adequados para detectar sutis alterações cognitivas em hepatopatas e isto pode impulsionar o desenvolvimento de mais estudos sobre este problema através da aplicação de instrumentos de avaliação psicométrica uniformes.

Conclui-se que a prevalência de encefalopatia clínica evidente foi 43,1%, enquanto 53,3% dos pacientes apresentaram *déficit* cognitivo, atribuindo-se, portanto, uma prevalência estimada de «encefalopatia hepática mínima» a 10,2% da amostra, que não teriam sido detectados apenas com a aplicação dos critérios de Parsons-Smith. Contudo, reconhece-se a limitação representada por esta avaliação, cuja aplicação pode ter causado uma subestimação da presença de alterações cognitivas nos pacientes. As 2 avaliações (encefalopatia clínica pelos critérios de Parsons-Smith e avaliação pelo MEEM) não se correlacionaram com sinais clínicos de insuficiência hepática crônica, porém, se associaram com os escores da classificação de Child-Turcotte-Pugh, indicando que aqueles instrumentos de avaliação apresentaram acuidade satisfatória. Contudo, não se trata de um teste suficientemente sensível para medir alterações psicológicas e cognitivas em encefalopatia clínica e precisa ser submetido a outros estudos para avaliação de seu desempenho psicométrico em pacientes com encefalopatia subclínica. Ainda na discussão, poder-se-ia argumentar que o pequeno acréscimo, de 10%, conseguido pelos testes psicológicos na detecção de perturbação cerebral, pode ser consequência de se estudarem doentes internados, na sua maioria com encefalopatia clínica, e que os mesmos testes realizados em doentes de ambulatório, com doença hepática menos grave, poderá ter maior utilidade, como referido por diversos outros autores que estudaram doentes de consulta, alguns com diagnóstico histológico e poucas alterações bioquímicas. Portanto, é importante a realização de estudos posteriores sobre testes neuropsicológicos adequados para detectar sutis alterações cognitivas em hepatopatas.

Responsabilidades éticas

Proteção dos seres humanos e animais.

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsinki.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010;77:519-27.
2. Dávalos MM, Bustios SC. The burden of hepatic encephalopathy in Latin America. *Ann Hepatol*. 2011;2 Suppl:S31-5.
3. Ferraz LR, Figueiredo LFP. Diagnóstico de encefalopatia hepática. *Rev Assoc Med*. 2004;50:116.
4. Schulz GJ, Coelho JCU, Matias JEF, Campos ACL, Schulz DD, Bertoldi GA. Espectroscopia cerebral em candidatos a transplante hepático. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55:35-9.
5. Zamora NLE, Torre DA. Minimal hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol*. 2011; Suppl 2:S50-4.
6. Carvalho DLM, Leme PLS. Reserva funcional hepática: como acompanhar? *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49:7.
7. 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;12:189-98.
8. Brito-Marques PR, Cabral-Filho JE. O papel da educação no mini exame do estado mental: um estudo no Nordeste do Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62:206-11.
9. Caramelli P, Nitrini R. Como avaliar de forma breve e objetiva o estado mental do paciente? *Rev Assoc Med Bras*. 2000;46:301.
10. Gallucci JN, Tamelini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiq Clin*. 2005;32:119-30.
11. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52:1-7.
12. Almeida OP. Instrumentos para avaliação de pacientes com demência. *Rev psiquiatr clín*. 1999;26:25-33.
13. Gitlin N. Subclinical portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:8-11.
14. Lourenço RA, Veras R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. *Rev Saúde Pública*. 2006;40:712-9, 26.
15. Collie A. Cognition in liver disease. *Liver International*. 2005;25:1-8.

16. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30:890-5.
17. Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, et al. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2381-90.
18. Lewis M, Howdle PD. The neurology of liver failure. *Q J Med.* 2003;96:623-33.
19. Pantiga C, Rodrigo LR, Cuesta M. Cognitive deficits in patients with hepatic cirrhosis and in liver transplant recipients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15:84-9.
20. Weissenborn K, Heidenreich S, Ennen J. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2001;16:13-9.
21. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:531-5.
22. Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996;16:321-8.
23. McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol.* 1996;53:758-63.
24. Ratti MT, Bo P, Giardini A, Soragna D. Chronic alcoholism and the frontal lobe: Which executive functions are impaired? *Acta Neurol Scand.* 2002;105:276-81.
25. Desmond JE, Chen SH, DeRosa E, Prior MD, Pfefferbaun A, Sullivan ED. Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: An fMRI study. *Neuroimage.* 2003;19:1510-20.
26. Sullivan EV, Fama R, Rosenbloom MJ, Pfefferbaun A. A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology.* 2002;16:74-83.
27. Collie A, Darby DG, Falletti MG, Silbert BS, Maruff P. Determining the extent of cognitive change after coronary surgery: A review of statistical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:2005-11.