

**GUSTAVO JUSTO SCHULZ**

**AVALIAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE PACIENTES COM ENCEFALOPATIA  
ANTES E APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cezar Uili Coelho

Coordenador: Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos

**CURITIBA**

**2003**

Schulz, Gustavo Justo

Avaliação espectroscópica de pacientes com encefalopatia antes e após transplante hepático / Gustavo Justo Schulz. – Curitiba, 2003.

xii, 76 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Departamento de Clínica Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cezar Uili Coelho

1. Espectroscopia; 2. Encefalopatia; 3. Transplante hepático. I. Título.

## AGRADECIMENTOS

A meus pais, ADALBERTO e TERESA, meus maiores incentivadores nesta caminhada e a quem devo tudo o que sou.

À DRA. DANIELLE DUCK, pelo carinho, compreensão e apoio ao longo desse trabalho.

Aos meus irmãos, MARCELO e RICARDO, pela amizade e companheirismo e por terem sempre acreditado em mim.

Ao meu avô, DR. SERAFIM JUSTO, exemplo de homem e de médico.

Ao PROF. DR. JULIO CEZAR UILI COELHO, maior responsável pela minha formação cirúrgica, pelo exemplo profissional e orientação sempre oportuna para o término desta dissertação.

Aos PORFS. DRS. ANTÔNIO CARLOS LIGOCCI CAMPOS e DR. OSVALDO MALAFAIA, exemplos de coerência e retidão profissional.

Aos trinta VOLUNTÁRIOS deste estudo, pela presteza e ajuda desinteressada.

Aos PACIENTES com doença hepática crônica, que sofrem e lutam por uma vida feliz.

Ao meu grande amigo DR. GUILHERME AUGUSTO BERTOLDI, pela ajuda sempre pronta na interpretação das espectroscopias.

Ao DAPI (Diagnóstico Avançado por Imagem), por permitir acesso para realização das ressonâncias, sem as quais este estudo não poderia ser realizado.

Aos meus amigos, GLAUCO MORGENSTERN e JOÃO HENRIQUE LIMA, pela confiança e estímulo constantes.

Aos PROFESSORES DA DISCIPLINA DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO, pela contribuição na minha formação profissional e pessoal.

Aos RESIDENTES DA DISCIPLINA DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO, pela ajuda desinteressada e apoio constante.

Às psicólogas, MARIA JOANA MÄDER E CLAIRE, pelo treinamento e ajuda pronta.

À MARLEI B. VIEIRA RIBEIRO, secretária da pós-graduação, pela ajuda e orientação em momentos preciosos.

À CAPES, pelo incentivo à pesquisa e apoio financeiro que possibilitaram a execução deste projeto.

Àqueles que se dedicaram a entender e a desvendar os enigmas das doenças hepáticas.

## SUMÁRIO

	<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	vi
	<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	vii
	<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	viii
	<b>LISTA DE SIGLAS</b> .....	ix
	<b>RESUMO</b> .....	xi
	<b>ABSTRACT</b> .....	xii
1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	2
1.1	OBJETIVOS.....	3
2	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	5
2.1	ENCAFALOPATIA HEPÁTICA.....	5
2.1.1	Conceitos e Aspectos Históricos.....	5
2.1.2	Fisiopatologia.....	6
2.1.3	Manifestações Clínicas.....	9
2.1.4	Diagnóstico.....	10
2.1.4.1	Testes Neuropsicométricos (TNPS) .....	11
2.1.4.2	Exames Neurofisiológicos.....	13
2.1.4.3	Exames Neurorradiológicos.....	13
2.1.5	Tratamento.....	15
2.1.5.1	Transplante Hepático.....	16
3	<b>CASUÍSTICA E MÉTODO</b> .....	19
3.1	CASUÍSTICA.....	19
3.1.1	Grupo de Estudo.....	19
3.1.2	Grupo Controle.....	20
3.2	MÉTODO.....	20

3.2.1	Avaliação Clínica.....	20
3.2.2	Avaliação Laboratorial.....	22
3.2.3	Avaliação Espectroscópica.....	22
3.2.4	Análise estatística.....	26
4	<b>RESULTADOS</b> .....	28
4.1	ANTES DO TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	28
4.2	APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	37
4.2.1	Avaliação em 30 dias de Pós-Operatório.....	37
4.2.2	Avaliação em 90 dias de Pós-Operatório.....	39
4.2.3	Comparação dos Índices Espectroscópicos nos Diferentes Momentos de Avaliação.....	40
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	47
6	<b>CONCLUSÕES</b> .....	58
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	60
	<b>ANEXOS</b> .....	73

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	IDADE E SEXO DOS GRUPOS ESTUDADOS.....	28
TABELA 2	DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA CLÍNICA E SUBCLÍNICA NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	29
TABELA 3	RESULTADOS DO MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM) E DOS TESTES NEUROPSICOMÉTRICOS (TNPS) NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	30
TABELA 4	COMPARAÇÃO DOS GRUPOS 2 A 2 NO PRÉ-OPERATÓRIO .	32
TABELA 5	ÍNDICES DE QUALIDADE DA ESPECTROSCOPIA CONFORME OS CRITÉRIOS DE ROSS.....	35
TABELA 6	ÍNDICES DE QUALIDADE DA ESPECTROSCOPIA UTILIZANDO-SE O MIO-INOSITOL COMO CRITÉRIO ÚNICO.....	35
TABELA 7	ÍNDICES DE QUALIDADE DA ESPECTROSCOPIA UTILIZANDO-SE A COLINA COMO CRITÉRIO ÚNICO.....	35
TABELA 8	ÍNDICES DE QUALIDADE DA ESPECTROSCOPIA UTILIZANDO-SE A GLUTAMINA COMO CRITÉRIO ÚNICO...	36
TABELA 9	COMPARAÇÃO DOS ÍNDICES ESPECTROSCÓPICOS ENTRE OS DIFERENTES MOMENTOS PARA A VARIÁVEL MIO-INOSITOL.....	41
TABELA 10	COMPARAÇÃO DOS ÍNDICES ESPECTROSCÓPICOS ENTRE OS DIFERENTES MOMENTOS PARA A VARIÁVEL COLINA.	42
TABELA 11	COMPARAÇÃO DOS ÍNDICES ESPECTROSCÓPICOS ENTRE OS DIFERENTES MOMENTOS PARA A VARIÁVEL GLUTAMINA.....	43

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	LOCALIZAÇÃO DO VOLUME DE INTERESSE (“VOXEL”) NA PORÇÃO MEDIAL DO LOBO OCCIPITAL À RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (T2) AO NÍVEL DOS NÚCLEOS DA BASE.....	24
FIGURA 2	CURVA ESPECTROSCÓPICA DE INDIVÍDUO DO GRUPO CONTROLE.....	25
FIGURA 3	CURVA ESPECTROSCÓPICA DE PACIENTE DO GRUPO SEM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE.....	33
FIGURA 4	CURVA ESPECTROSCÓPICA DE PACIENTE DO GRUPO COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE.....	34
FIGURA 5	A - CURVA ESPECTROSCÓPICA DE PACIENTE DO GRUPO COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA ANTES DO TRANSPLANTE; B - CURVA ESPECTROSCÓPICA DO MESMO PACIENTE APÓS O TRANSPLANTE.....	40



## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	MÉDIA DOS METABÓLITOS CEREBRAIS AVALIADOS PELA ESPECTROSCOPIA ANTES DO TRANSPLANTE.....	32
GRÁFICO 2	MÉDIA DOS METABÓLITOS CEREBRAIS AVALIADOS PELA ESPECTROSCOPIA APÓS 30 DIAS DO TRANSPLANTE	38
GRÁFICO 3	MÉDIA DOS METABÓLITOS CEREBRAIS AVALIADOS PELA ESPECTROSCOPIA APÓS 90 DIAS DO TRANSPLANTE	39
GRÁFICO 4	ÍNDICES ESPECTROSCÓPICOS NOS GRUPOS COM E SEM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA ANTES E APÓS O TRANSPLANTE.....	44

## LISTA DE SIGLAS

ALT	- Alanino amino-transferase
AST	- Aspartato amino-transferase
BD	- Bilirrubina direta
BT	- Bilirrubina Total
BZDs	- Benzodiazepínicos
CA	- Hepatocarcinoma
CEP	- Colangite esclerosante primária
CET-PR	- Central Estadual de Transplantes do Paraná
Cho	- Colina
CNS	- Conselho Nacional de Saúde
DAPI	- Diagnóstico Avançado por Imagem
DHC	- Doença hepática crônica
E	- Especificidade
EEG	- Eletroencefalograma
EH	- Encefalopatia hepática
EPS	- Encefalopatia Portossistêmica
FNTs	- Falsos neurotransmissores
GABA	- Ácido Gama-aminobutírico
GLX	- Glutamina
GRC	- Grupo controle
GR1	- Grupo 1
GR2	- Grupo 2
1H	- hidrogênio
HAI	- Hepatite auto-imune
HC	- Hospital de Clínicas
HNSG	- Hospital Nossa Senhora das Graças
IH	- Insuficiência hepática
K	- Potássio
MEEM	- Mini exame do estado mental
MI	- Mio-inositol
Mn	- Manganês

mM	- miliMoles
NA	- Sódio
NAA	- N-acetilaspártato
NASH	- Non-alcoholic steato hepatitis
PPM	- pontos por milhão
PRESS	- Point-resolved spectroscopy
RBT	- Registro Brasileiro de Transplantes
RM	- Ressonância Magnética
S	- Sensibilidade
SUS	- Sistema Único de Saúde
STEAM	- Stimulated echo acquisition mode
T	- Tesla
TAP	- Tempo de Atividade da Protrombina
TC	- Tomografia Computadorizada
TE	- Tempo de eco
TH	- Transplante Hepático
TIPS	- Transjugular intra-hepatic portosystemic shunt
TNPS	- Testes Neuropsicométricos
TR	- Tempo de repetição
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UR	- Unidades de Ressonância
VPN	- Valor preditivo negativo
VPP	- Valor preditivo positivo
WAIS-R	- Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised
Zn	- Zinco

## RESUMO

### AVALIAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE PACIENTES COM ENCEFALOPATIA ANTES E APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

**INTRODUÇÃO** - A encefalopatia hepática é uma disfunção neuropsiquiátrica reversível que ocorre frequentemente em pacientes com doença hepática grave, cujo diagnóstico precoce é essencial para preservação das funções cerebrais. O transplante hepático parece ser o único tratamento capaz de reverter as alterações metabólicas da encefalopatia, evitando disfunções neurológicas futuras. **OBJETIVOS** - Determinar os níveis dos metabólitos (mio-inositol [MI], colina [Cho], glutamina [Glx], creatina [Cr] e N-acetilaspártato [NAA]) através de espectroscopia por ressonância magnética em portadores de hepatopatia crônica, antes e após o transplante hepático, correlacionando com a avaliação clínica. **CASUÍSTICA E MÉTODO** - Foram estudados prospectivamente 25 pacientes portadores de hepatopatia crônica do Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas/Universidade Federal do Paraná e Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba – PR, através de avaliação clínica (exame neurológico e testes neuropsicométricos [TNPS]) e espectroscopia, localizando a área de interesse (“voxel”) na região interoccipital (substância branca e cinzenta). Trinta voluntários sadios formaram o grupo controle, sendo submetidos às mesmas avaliações. Dezesesseis dos 25 pacientes também foram avaliados após o transplante. **RESULTADOS** - Antes do transplante hepático reduções significativas ( $p < 0,05$ ) nos índices de MI/Cr e Cho/Cr e aumento significativo ( $p < 0,05$ ) no índice de Glx/Cr foram observados nos pacientes portadores de encefalopatia hepática comparados ao grupo controle. No grupo de pacientes sem encefalopatia apenas o índice de Glx/Cr não apresentou diferença estatística em relação aos controles. Os critérios quantitativos de Ross para diagnóstico espectroscópico da encefalopatia hepática (MI/Cr e Cho/Cr  $<$  média + 2 desvios-padrão do grupo controle) demonstraram uma sensibilidade de 61,54%, especificidade de 91,67%, valor preditivo positivo de 88,89%, valor preditivo negativo de 68,75% e precisão de 76%, sendo que a Cho/Cr foi o melhor parâmetro isolado, alcançando uma precisão de 80%. A espectroscopia após o transplante mostrou mudanças nos índices metabólicos comparados com o status pré-transplante. Nos pacientes que já apresentavam encefalopatia, os índices de MI/Cr e Cho/Cr apresentaram um aumento precoce (30 dias), enquanto o índice de Glx/Cr decresceu tardiamente (90 dias). Naqueles sem encefalopatia, apenas o índice de MI/Cr apresentou uma melhora significativa ( $p < 0,05$ ). A reversão da encefalopatia hepática também foi mais bem demonstrada pela melhora do índice de MI/Cr. **CONCLUSÃO** - A espectroscopia permite um diagnóstico preciso da encefalopatia hepática clínica e subclínica. A melhora dos níveis metabólicos após o transplante hepático, acompanhada pela melhora nos testes neuropsicométricos, sugere um importante papel do MI e da Cho no desenvolvimento da encefalopatia hepática.

Palavras-chaves: 1. Espectroscopia; 2. Encefalopatia; 3. Transplante hepático.

## ABSTRACT

### SPECTROSCOPIC ANALYSIS OF PATIENTS WITH ENCEPHALOPATHY BEFORE AND AFTER LIVER TRANSPLANTATION

**INTRODUCTION** - Hepatic encephalopathy is a reversible neuropsychiatric dysfunction that occurs commonly in patients with chronic hepatic disease, and its early detection is essential for cerebral function preservation. Liver transplantation seems to be the only treatment to reverse metabolic alterations of hepatic encephalopathy avoiding future neurologic dysfunctions. **PURPOSE** - To determine the metabolite levels (myo-inositol [MI], choline [Cho], glutamate [Glx], creatine [Cr] e N-acetilaspartate [NAA]) visible on magnetic resonance spectroscopy in patients with chronic hepatic failure, before and after liver transplantation and to correlate these data with the results of neuropsychiatric tests and clinical findings. **SUBJECTS AND METHODS** - Twenty five patients with chronic hepatic failure from Liver Transplantation Unit of two hospitals were prospectively studied. The patients were subjected to clinical evaluation (neurological examination and psychometric tests) and magnetic resonance spectroscopy, which was used to localize a single voxel in the medial part of occipital lobe (white and gray matter). Thirty healthy volunteers were also subjected to the same evaluations. Sixteen of the 25 patients were also evaluated after liver transplantation. **RESULTS** - Before liver transplantation, significant reductions ( $p < 0.05$ ) in MI/Cr and Cho/Cr and a significant increase ( $p < 0.05$ ) in Glx/Cr were observed in patients with hepatic encephalopathy compared with healthy subjects. In the group of patients without hepatic encephalopathy the Glx/Cr did not presented any statistics differences compared with the control group. The Ross's criteries for the spectroscopic diagnoses of the hepatic encephalopathy (MI/Cr and Cho/Cr below than 2 SD of controls) demonstrated a sensibility of 61.54%, specificity of 91.67%, positive predictive value of 88.89%, negative predictive value of 68.75% and accuracy of 76%; Cho/Cr was the best parameter, reaching a accuracy of 80%. The spectroscopy after liver transplantation showed changes in the metabolite ratios compared with the pretransplantation status. In the patients who presented hepatic encephalopathy, the MI/Cr and Cho/Cr ratios showed an early increase (30 days), although the Glx/Cr ratio had a late decrease (90 days). In those patients without hepatic encephalopathy, only the MI/Cr ratio presented a significant increase ( $p < 0.05$ ). The reversibility of hepatic encephalopathy was better demonstrated with the increase of MI/Cr ratio. **CONCLUSION** - The magnetic resonance spectroscopy allows an accurate diagnosis of the overt and subclinical HE. The improvement of metabolic ratios after liver transplantation associated with improvement in the psychometric tests, suggests an important role of the MI and Cho in the development of hepatic encephalopathy.

Key-words: 1. Spectroscopy; 2. Encephalopathy; 3. Liver transplantation.



## 1 INTRODUÇÃO

A encefalopatia hepática (EH), também conhecida como encefalopatia portossistêmica (EPS), é uma disfunção neuropsiquiátrica reversível secundária à insuficiência hepática (IH) (SLEISENGER; FELDMAN; FRIEDMAN, 1998 e ROSA, 2001). A gravidade dos sintomas psicomotores é variável e usualmente graduada de 0 a 4 (0, sem alterações perceptíveis; 4, coma).

A prevalência da EH em pacientes cirróticos é variável. Ocorre em mais de 80% dos pacientes submetidos à derivação porto-cava cirúrgica (QUERO; HARTMANN; MEULSTEE et al., 1996; OPPONG; BARTLETT; RECORD, 1997). A EH é comumente subestimada em virtude da preservação das habilidades verbais dos pacientes em estádios iniciais da doença. Os sintomas aparentes da EH ocorrem apenas tardiamente (THOMAS; HUDA; GUZE et al., 1998). As funções psicomotoras e visuo-espaciais, que são afetadas precocemente na EH, requerem testes neuropsicométricos (TNPS) para sua avaliação (TARTER; HEGEDUS; VAN THIEL et al., 1984; TARTER; SWITALA; ARRIA et al., 1990). Está bem documentado que essas disfunções também estão presentes na EH subclínica, que é definida pela presença de anormalidades nos testes neuropsicométricos e exame clínico normal (LOGUERCIO; DEL VECCHIO-BLANCO; COLTORLI et al., 1984; GITLIN, 1988; KREIS; ROSS; FARROW; ACKERMAN, 1992; ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994; THOMAS; HUDA; GUZE et al., 1998). Apesar de os TNPS serem considerados como padrão no diagnóstico da EH, a sua utilização isolada pode ocasionar erros de interpretação devido ao fato de esses testes não serem específicos dessa doença, sofrerem influências da idade e nível de instrução dos pacientes, além de revelarem pouco sobre o processo neuro-químico envolvido na EH (ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994).

Há evidências crescentes na literatura apontando a importância do diagnóstico e da instituição precoce do tratamento da EH, de preferência antes do aparecimento de sinais clínicos, visando à preservação das funções cerebrais. Com tal finalidade, pode-se lançar mão de exames complementares, como: eletroencefalografia, potencial visual e auditivo evocado, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Recentemente, refinamentos técnicos na espectroscopia por RM tornaram possível o estudo bioquímico do cérebro humano *in vivo*, com a identificação e quantificação dos metabólitos cerebrais em regiões específicas (KREIS; ROSS, FARROW; ACKERMAN, 1992). A determinação de

anormalidades metabólicas por este método tem sido útil para o diagnóstico de uma série de doenças neurológicas. A EH é caracterizada por depleção do mio-inositol (MI) e da colina (Cho) associada a um aumento do complexo glutamino-glutamato (Glx). Nenhum efeito substancial sobre o NAA é notado. Estas alterações não são encontradas em outras encefalopatias (ROSS; KREIS; ERNST, 1992; KREIS; ROSS; FARROW; ACKERMAN, 1992).

O transplante hepático (TH) é o único tratamento capaz de reverter as disfunções neurológicas verificadas na EH, evitando o desenvolvimento da degeneração hepato-cerebral. KRIEGER et al. (1996) reportaram a presença de déficits neurológicos persistentes em cirróticos submetidos a medidas clínicas para controle da EH, sugerindo uma desordem neurodegenerativa lentamente progressiva. A reversibilidade da EH com o transplante pode ser demonstrada, bioquimicamente, pela espectroscopia e ocorre habitualmente em três meses de pós-operatório (KREIS; ROSS; FARROW; ACKERMAN, 1992; ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994; GEISSLER; LOCK; FRUND et al., 1997).

## 1.1 OBJETIVOS

1. Descrever as alterações espectroscópicas cerebrais na RM de pacientes portadores de doença hepática crônica (DHC) candidatos a TH.
2. Calcular os índices de qualidade dos parâmetros espectroscópicos usados como critérios diagnósticos da EH comparados aos testes neuropsicométricos (teste padrão).
3. Determinar as alterações espectroscópicas cerebrais na RM após a realização do TH, avaliando-as como marcadores de reversibilidade da EH.



## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

---

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

#### 2.1.1 Conceitos e Aspectos Históricos

A EH é um síndrome neuropsiquiátrico observado em pacientes com doença hepática grave, podendo apresentar coma nos casos mais intensos. É na cirrose que ocorre a maioria das EH, podendo ocorrer também nas hepatopatias agudas que se acompanhem de necrose celular extensa, levando a um acentuado comprometimento funcional do parênquima hepático (ROSA, 2001). A EH é freqüentemente desencadeada por fatores precipitantes exógenos, tais como: hemorragia digestiva, uremia, uso de medicações psicotrópicas ou diuréticos, infecções, constipação, alterações eletrolíticas, ingestão excessiva de proteínas, paracentese volumosa e uso de *shunt* portossistêmico intra-hepático por via transjugular (TIPS). Nestas condições, a EH é reversível após a correção de tais fatores, mas episódios repetitivos ocorrem com freqüência (CARDOSO; TEIXEIRA; OLIVEIRA-SILVA, 1998). O termo “encefalopatia recorrente” é usado quando ocorrem pelo menos dois episódios de EH no prazo de um ano (FERENCI; LOCKWOOD; MULLEN et al., 2002).

O espectro clínico é bastante variável. Na insuficiência hepática fulminante com necrose extensa do parênquima hepático, pode ocorrer edema cerebral e coma com freqüência. Na encefalopatia do cirrótico, as alterações neuropsíquicas crônicas levam a dano cerebral irreversível ao longo do tempo (SLEISENGER; FRIEDMAN; FELDMAN, 1998). Tem sido reconhecida uma forma latente ou subclínica da EH, que também pode estar associada a alterações morfológicas cerebrais permanentes (BERNTHAL; HAYS; TARTER, 1987; TARTER; HAYS; SANDFORD, 1986). Esta é definida por anormalidades nos TNPS objetivamente quantificáveis, porém com estado mental e neurológico normal para a avaliação clínica.

Historicamente as inter-relações entre o fígado e as funções mentais têm sido reconhecidas desde tempos bastante remotos. Os babilônicos (2000 a.C) atribuíam poderes

divinos ao fígado, correlacionando-o com a alma, a vida e o humor. HIPÓCRATES (460-370 a.C) descreveu o quadro de um paciente com hepatite que “latia como um cão, não podia ser contido e dizia coisas incompreensíveis”, que provavelmente apresentava EH. FRERICHS, pai da hepatologia moderna, descreveu alterações mentais em pacientes cirróticos terminais, os quais evoluíram para o coma (SLEISENGER; FRIEDMAN; FELDMAN, 1998). Embora haja referências descrevendo que o termo “encefalopatia hepática” tenha sido proposto por Hipócrates ou mesmo Shakespeare, na era moderna as primeiras descrições clínicas e neuropatológicas foram realizadas por ADAMS e FOLEY em 1953.

### 2.1.2 Fisiopatologia

A natureza essencialmente reversível das alterações cerebrais da EH sugere um mecanismo metabólico. No entanto, nenhum fator metabólico isolado pode ser responsabilizado pelo desencadeamento do síndrome. O mecanismo básico consiste na falha do clareamento hepático das substâncias tóxicas derivadas do intestino, tanto por insuficiência hepatocelular quanto pela ocorrência de derivações portossistêmicas, alterando o metabolismo dos aminoácidos e conseqüentemente a neurotransmissão cerebral. A posição do fígado em relação à drenagem venosa hepática é perfeitamente desenhada para eliminação dos produtos tóxicos do metabolismo intestinal. O alto volume e a baixa pressão do fluxo, através do extenso sistema de sinusóides fenestrados hepáticos, maximizam o contato do plasma venoso portal com o hepatócito. O desenvolvimento de cirrose, alterando a capacidade funcional do parênquima hepático ou determinando o desvio do sangue portal através de colaterais, acaba por determinar a falha no clareamento hepático de substâncias tóxicas derivadas do intestino (MIES; ALFIERI JÚNIOR, 1996). Assim sendo, toxinas neuroativas, em particular a amônia, são envolvidas na patogênese da EH.

Por outro lado, estudos mais recentes utilizando métodos não invasivos para observar a morfologia cerebral revelam que lesões orgânicas são freqüentemente observadas no cérebro de pacientes portadores de cirrose hepática. Atrofia cerebral, particularmente do lobo frontal, e edema cerebral foram descritos em pacientes com EH (TATER; SWITALA; ARRIA et al., 1990; WATANABE, 1998). Estruturalmente, os astrócitos são as células cerebrais mais afetadas com alterações morfológicas e funcionais. Na encefalopatia da IH fulminante, o

edema astrocitário é proeminente e parece ser a causa do edema cerebral agudo observado. Na encefalopatia dos cirróticos, os astrócitos adotam uma morfologia característica definida como astrocitose tipo II de Alzheimer, na qual exibem um núcleo edemaciado e pálido com cromatina marginada e nucléolos proeminentes, podendo haver depósitos de lipofucsina. Nenhuma mudança histológica consistente foi descrita nos neurônios (BUTTERWORTH; GUIGÈRE; MICHAUD et al., 1987; NORENBORG, 1996; 1998; ZIEMOND, 1999; BUTTERWORTH, 2000a).

Atualmente se aceita que a EH é multifatorial. Existem várias teorias relacionadas à patogenia da EH. A hiperamonemia é o mais antigo fator implicado e parece ser ainda muito importante. A amônia pode ter origem endógena, pela desaminação dos aminoácidos existentes nos músculos, cérebro, fígado e rins; ou exógena, que é a forma mais importante, tendo origem no cólon direito, a partir da proteólise alimentar e hidrólise da uréia sanguínea ao atravessar a mucosa intestinal, e nas hemorragias digestivas, pela degradação das proteínas do sangue contido nos intestinos. A amônia intestinal é transportada livre, enquanto a endógena contribui para a transformação do glutamato em glutamina por meio de sua reação com a glutamina-sintetase. A eliminação da amônia é feita no fígado sob forma de uréia e nos rins mediante a desaminação da glutamina. Nos cirróticos, a síntese de uréia no fígado diminui e ocorre uma descarga de amônia direto na circulação sistêmica através das derivações portossistêmicas. Os astrócitos são as únicas células do cérebro dos mamíferos que contêm a estrutura necessária para remover a amônia, eliminada pela amidação do glutamato para formar glutamina, já que não há ciclo de uréia no cérebro. O efluxo da glutamina do astrócito para o fluido extracelular ocorre mediante difusão passiva, processo este que pode ser restrito em condições em que há aumento dos níveis séricos de amônia devido a um pH intracelular mais alcalino que impede a saída de íons hidrogênio e conseqüentemente de glutamina. Portanto, com o excesso de amônia, o glutamato (importante neurotransmissor excitatório) é depletado e a glutamina é acumulada, levando a dano astrocitário e à função dos receptores de glutamato pós-sinápticos (RAABE, 1987; HAZELL; BUTTERWORTH, 1999; BLEI, 2000). A amônia facilita ainda a captação cerebral de triptofano, o qual é precursor de vários metabólitos neuroativos como a serotonina, o ácido quinolínico e a triptamina (BOSSMAN; DEUTZ; GRAAF, 1990; BASILE; JONES; SKOLNICK, 1991; MOUSSEAU; BUTTERWORTH, 1995).

Uma segunda teoria que tenta explicar a patogênese da EH é a da ação dos falsos neurotransmissores (FNTs). Sabe-se que determinadas aminas, como a octapamina e feniletanolamina, acumulam-se nos grânulos vesiculares das terminações nervosas simpáticas, deslocando e substituindo a noradrenalina; desta forma há um verdadeiro bloqueio adrenérgico com inibição da transmissão nervosa central. A octapamina e a feniletanolamina são FNTs produzidos no cólon.

Outra teoria é a do ácido gama-aminobutírico (GABA), que é o principal neurotransmissor inibitório cerebral. É produzido no sistema nervoso central e cólon, a partir do ácido glutâmico. Em cirróticos com hemorragia digestiva o sangue retido nos cólons facilita a produção de GABA pela ação bacteriana. Este, uma vez não degradado pelo fígado cirrótico, acumula-se no sangue e atravessa a barreira hematoencefálica por mecanismos ainda não bem esclarecidos, embora pareça haver um papel importante da amônia neste evento, assim como a depleção de Cho observada nos estudos com espectroscopia por RM (KREIS; FARROW; ROSS, 1991). Os receptores do GABA e seus agonistas formam o complexo GABA-benzodiazepínico; durante sua ativação, este complexo permite o fluxo de cloro através das estruturas pós-sinápticas, com conseqüente aumento da polarização da membrana neural e inibição da transmissão nervosa (BUTTERWORTH, 2000b). Os benzodiazepínicos (BZDs) são os principais agonistas do GABA, e o cérebro dos cirróticos contém concentrações de BZDs significativamente maiores que os controles, sugerindo um papel importante destes na patogênese da EH (BASILE, 1991).

O manganês (Mn) também tem sido relacionado à EH (KRIEGER; KRIEGER; JANSEN et al., 1995). Acumula-se nos gânglios da base, principalmente globo pálido e putâmen, de pacientes portadores de IH (HAUSER; ZESIEWICZ; TOSEMURGY et al., 1994; KRIEGER; KRIEGER; JANSEN et al., 1995), determinando uma hiperintensidade de sinal na imagem ponderada em T1 da RM (INOUE; HORI; NARUMI et al., 1991; MIROWITZ; WESTRICH, 1992; PUJOL; PUJOL; GRAUS et al., 1993; KULISEVSKY; PUJOL; DEUS et al., 1995; THULUVATH; EDWIN; YUE et al., 1995; PUJOL; KULISEVSKY; MORENO et al., 1996; SPAHR; BUTTERWORTH; FONTAINE et al., 1996). O Mn exerce um efeito tóxico na função do astrócito levando à expressão alterada de

diversas proteínas envolvidas no metabolismo celular (HAZELL; BUTTERWORTH, 1999) e está associado às manifestações extrapiramidais da EH (OATES; WOOD; KAHAN, 1996; SPAHR; BUTTERWORTH; FONTAINE et al., 1996). O Zinco (Zn) também tem sido associado à EH. Níveis séricos baixos de Zn foram demonstrados na cirrose e em outras hepatopatias, porém seu uso no tratamento da EH e da cirrose é ainda objeto de controvérsia (LOOMBA; PAWAR; DHAR et al., 1995; MARCHETTI; AMODIO; CAREGARO; GATTA, 1998).

### 2.1.3 Manifestações Clínicas

A EH pode ser classificada em episódica ou persistente. A forma episódica geralmente está associada a um claro fator precipitante identificável e geralmente é reversível. A denominada forma persistente é definida quando um quadro de EH crônica se estabelece levando a déficits cognitivos que não se resolvem completamente entre os surtos agudos, com prejuízo das funções sociais e ocupacionais do indivíduo (FERENCI; LOCKWOOD; MULLEN et al., 2002).

As manifestações clínicas da EH envolvem componentes neurológicos e psíquicos. O quadro é complexo e pode afetar todas as partes do cérebro, sendo geralmente a porção frontal a mais comprometida. Pode ocorrer redução da função intelectual, desordens da personalidade, alterações do nível de consciência e disfunção neuromuscular. As alterações psíquicas envolvem uma brusca mudança da personalidade na fase pré-comatosa. As alterações neurológicas, por sua vez, caracterizam-se pelo estado de hipertonia ou hiperreflexia com sinal do extensor plantar (Babinski positivo). No coma profundo há hipotonia e hipo ou arreflexia. O tremor de extremidades (asterixis) é o sinal mais característico da fase pré-comatosa. Este é caracterizado por movimentos adejantes, tipo batimento de asas, com os braços em extensão horizontal, ou com o antebraço fixo e as mãos posicionadas em um ângulo de 60° em relação ao punho. Observa-se também maior resistência ao movimento passivo pelo aumento do tônus cervical que pode ser confundido com meningismo. O “fedor hepaticus” (hálito hepático) é outro sinal percebido na EH. Trata-se de um odor desagradável exalado pelo hálito, adocicado ou sulfurado, sendo até comparado ao flato. É um sinal importante para o clínico atento, podendo servir de orientação diagnóstica

durante um quadro comatoso e pode ser observado em até 50% dos casos de EH (SLEISENGER; FRIEDMAN; FELDAMAN, 1998).

Para efeitos de conduta clínica e documentação, a EH pode ser avaliada de uma maneira simples, baseada em sinais clínicos de fácil observação, sendo classificada em quatro estádios. (QUADRO 1)

QUADRO 1 – GRADUAÇÃO CLÍNICA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

GRAU DE ENCEFALOPATIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
GRAU 1	Alterações psicométricas. Mudanças no ciclo do sono, humor e comportamento. Presença ou não de asterixis.
GRAU 2	Sonolência e desorientação com presença de asterixis.
GRAU 3	Estupor ou coma com resposta a estímulos
GRAU 4	Coma profundo sem resposta a estímulos

FONTE: NEUBERGER, J. Liver Transplantation Indications. In: BLUNGART, LH. *Surgery of the liver and Biliary Tract* 1994; p. 1801-1810.

Um estágio chamado de subclínico ou latente foi descrito e requer para sua detecção a realização de testes neuropsicométricos ou estudos neurofisiológicos. A prevalência da EH subclínica ainda não é bem estabelecida, mas parece variar de 60 a 70% entre pacientes portadores de cirrose hepática (GITLIN, 1988).

#### 2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da EH pode ser feito por meio de exames laboratoriais, que comprovem a existência de disfunção hepática, associados a manifestações clínicas compatíveis, e complementado por testes neuropsicométricos (TNPS), exames neurofisiológicos ou exames neurorradiológicos.

O exame neurológico deve ser criterioso, investigando-se disfunções neurológicas sutis como alterações de memória e raciocínio lógico, que podem ser evidenciadas pelo mini-

exame do estado mental (MEEM) elaborado por Folstein et al. em 1975. É um exame de fácil pontuação e correção. O MEEM sofre influência do nível de instrução e, portanto, necessita de cuidadosa aplicação em populações de baixa escolaridade (BERTOLUCCI; BRUCKI; CAMPACCI; JULIANO, 1994). O teste inclui exercícios breves de atenção, orientação e memória.

#### 2.1.4.1 Testes Neuropsicométricos (TNPS)

Os TNPS são considerados como “padrão-ouro” no diagnóstico da EH, sendo imprescindíveis para se determinar a variante subclínica (TARTER; SWITALA; ARRIA et al., 1990; THOMAS; HUDA; GUZE et al., 1998; GROENEWEG; MOERLAND; QUERO et al., 2000). Segundo LEZAK (1997), os testes a serem utilizados devem avaliar as funções psicomotoras e visuo-espaciais principalmente, que são as mais afetadas na EH.

O teste mais usado é o teste de trilhas (“trailmaking test”) que avalia a percepção envolvendo uma seqüência visuo-espacial. É considerado um teste de atenção em duas etapas. No teste de trilhas A, o examinado deve ligar com um traço números de 1 a 25, dispostos de maneira irregular em uma folha de papel. Na etapa seguinte, teste de trilhas B, números de 1 a 13 estão misturados com letras de A a L ou M e o examinado deve ligar os números e as letras, alternando entre um número e uma letra, seguindo as seqüências, por exemplo: 1A, 2B, 3C... . As instruções são demonstradas pelo examinador, uma etapa de cada vez. Como o ensino da seqüência do alfabeto em português passou por várias alterações nas últimas décadas e muitas pessoas não incluem a letra K na ordem alfabética automatizada, deve-se, antes do início do teste, solicitar que o examinado recite o alfabeto e prosseguir preenchendo o círculo em branco com a letra K ou a letra M. Contabiliza-se o tempo de execução do teste, por meio de um cronômetro, a partir do primeiro traço. O teste é considerado anormal quando houver qualquer erro de seqüência numérica e alfabética ou quando o tempo para sua execução ultrapassar 153 segundos (tempo determinado por meio do normal tabelado para a faixa etária). Este teste avalia o raciocínio, e as dificuldades de execução são frequentemente associadas a disfunções de atenção e memória (LEZAK, 1997).



O subteste de dígitos da bateria “Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised” (WAIS-R) é um teste subdividido também em duas etapas. Na primeira etapa, “ordem direta”, orienta-se que o paciente repita números logo após o examinador terminar de lê-los. Os dígitos devem ser lidos a um índice de um por segundo e apresentados de acordo com a ordem crescente de quantidade de algarismos. A segunda etapa é a repetição dos números na ordem inversa daquela lida pelo examinador. Realiza-se um exemplo antes do início do teste para verificação de que o examinado compreendeu o que lhe está sendo solicitado. O teste é descontinuado após erro de duas seqüências numéricas. Cada seqüência correta equivale a um ponto. Considera-se déficit significativo quando os resultados ponderados estão abaixo de 6 (WECHSLER, 1981). A tarefa de repetição inversa dos números é considerada uma avaliação breve de atenção e memória.

Outro teste utilizado, o do desenho do relógio, é considerado de triagem clínica e envolve função visuo-espacial. Solicita-se ao paciente que desenhe um relógio, em uma folha de papel em branco, com os ponteiros marcando 20 minutos para as 4 horas. O escore máximo é 10. Dados normativos atuais sugerem que escores entre 7 e 10 podem ser considerados normais, um escore de 6 é considerado limítrofe (ocorre em apenas 13% dos indivíduos normais) e escores iguais ou inferiores a 5 ocorrem raramente em pacientes normais. A pontuação é realizada de acordo com a sugerida por SPREEN e STRAUSS (1998).

O teste de fluência verbal avalia a produção controlada de palavras. Consiste em duas etapas, sendo a primeira a produção fonética, na qual se utilizam as letras F, A e R; e a segunda, a produção semântica com a categoria animais. Orienta-se que nomes próprios não são válidos, e que se deve falar seqüencialmente tantas palavras quanto possíveis com uma determinada letra, sendo o tempo cronometrado em um minuto. Palavras repetidas não são consideradas. Nenhum material específico é requerido para realização do teste. Na avaliação soma-se o número de palavras produzidas com as três letras considerando-se como ponto de corte 30 pontos (1 ponto por palavra) para o somatório das palavras (LEZAK, 1997). Na avaliação semântica utilizam-se os pontos de corte de um estudo nacional, sendo 9 pontos para analfabetos e indivíduos com escolaridade de até 8 anos e 13 pontos para aqueles com mais de 8 anos de escolaridade (BRUCKI; MALHEIROS; OKAMOTO et al., 1997).

Dificuldades na produção controlada de palavras estão associadas ao comprometimento das funções verbais relacionadas às regiões frontais, principalmente do hemisfério cerebral dominante (LEZAK, 1997).

#### 2.1.4.2 Exames Neurofisiológicos

Dentre os exames realizados pela neurofisiologia clínica, o eletroencefalograma (EEG) é, indubitavelmente, o de mais fácil acesso e o mais freqüentemente empregado na pesquisa da EH subclínica. A presença de ondas trifásicas no EEG é descrita, por muitos autores, como um elemento altamente característico da EH (KARNAZE; BICKFORD, 1984; SUNDARAM; BLUME, 1984; ZANATTA, 2002). Estudos com Potencial Visual e Auditivo do tronco cerebral também podem estar alterados na EH clínica e subclínica (KULMANN; HOLLERBACH; HOLSTEGE et al., 1995; NORA; AMARAL; BUSNELLO et al., 2000). Um novo método relatado, ainda sob estudo, é o potencial endógeno que parece ser mais sensível que os testes neuropsicométricos no diagnóstico da EH subclínica (KÜGLER; LOTTERER; PETER, 1992).

#### 2.1.4.3 Exames Neurorradiológicos

Envolvem a TC e RM, que podem revelar atrofia cerebral, mesmo em pacientes com cirrose aparentemente bem compensada, e edema cerebral (BERNTHAL; HAYS; TARTER, 1987; THULUVATH; EDWIN; YUE et al., 1995). A espectroscopia por RM pode fornecer informações químicas detalhadas dos tecidos, porém é uma forma pouco potente de espectroscopia e requer concentrações metabólicas maiores que 0,1mM, limitando, dessa maneira, a obtenção de informações de modo não invasivo. A RM convencional usa uma resolução espacial proveniente do forte sinal dos núcleos de hidrogênio (1H) presentes nas moléculas de água para gerar imagens de estruturas anatômicas com grandes detalhes (SLEISENGER; FRIEDMAN; FELDMAN, 1998; CENDES, 1998), exigindo campos magnéticos mais fracos e menos homogêneos do que aqueles necessários para aquisição da espectroscopia, que é adquirida sem aplicação de gradientes.

A espectroscopia por RM pode utilizar-se dos átomos de carbono, fósforo ou hidrogênio para geração de informações bioquímicas dos tecidos, baseada na quantidade de moléculas presentes em diferentes regiões do cérebro em situações clínicas variadas. Esta técnica não requer investimentos em uma nova geração de equipamentos. A maioria dos aparelhos de RM em uso pode ser modificada para possibilitar a realização da espectroscopia a um custo relativamente baixo (CENDES, 1998). Até o início da década de 1980, a utilização da espectroscopia de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) era impossibilitada devido à sobreposição da água presente nos tecidos. A partir de 1983, técnicas para a eliminação da ressonância da água foram aplicadas com sucesso em estudos de organismos vivos (GADIAN, 1982; BEHAR; ROTHMAN; SHULMAN et al., 1984; CERTAINES; BOVEE; PODO, 1992). Bottomley et al., em 1985, demonstraram que o espectro de  $^1\text{H}$  pode ser obtido do cérebro humano usando uma máquina de RM operando a 1,5 tesla, quando a ressonância da água era removida por meio de pré-saturação (BOTTOMLEY; HEFKENS; SMITH, 1985).

Esse espectro de hidrogênio do cérebro humano revela quatro ressonâncias principais: a) em 3,2 pontos por milhão (ppm), que se origina das tetrametil-aminas (sobretudo de colinas ricas em fosfolípides); b) em 3,0ppm, que se origina primariamente da creatina e fosfocreatina; c) em 2,0ppm, que se origina dos grupos N-acetil (sobretudo do N-acetilaspártato [NAA]); d) em 1,3ppm, que se origina da ressonância dos radicais metil do lactato, ou, em certas condições patológicas, dos radicais metil dos lípides.

O NAA é usado como marcador neuronal, sendo encontrado exclusivamente em neurônios e processos neuronais (BIRKEN; OLDENDORF, 1989; SIMMONS; FRONDOZA; COYLE, 1991). Está reduzido em situações associadas à perda neuronal, tais como: doenças neurodegenerativas (VAN DER KNAPP; VAN DER GROND; LUYTEN et al., 1992), acidentes vasculares (GRAHAM; BLAMIRE; HOWSEMAN, 1992; DUJIN; MATSON; MADSLEY et al., 1992) e tumores (ARNOLD; SHOUBRIDGE; VILLEMURE; FEINDEL, 1990; PREUL; CARAMANOS; COLLINS, 1996). A Cho é um fosfolípido de membrana liberado para o meio extracelular durante a destruição da mielina. Portanto, a intensidade de ressonância da Cho aumenta na presença de lesões desmielinizantes (ARNOLD; SHOUBRIDGE; VILLEMURE; FEINDEL, 1990). Alguns tumores, como meningiomas, por exemplo, podem estar associados com altos níveis de fosfolípides de membrana ricos em

colina (NEGENDANK; SAUTER; BROWN, 1996). A concentração total da Cr é relativamente constante no tecido cerebral e tende a ser resistente a alterações patológicas, sendo utilizada como padrão interno para normalizar a intensidade de ressonância do NAA e Cho.

Recentemente, KREIS e ROSS (1992) descreveram uma série de alterações metabólicas típicas da EH utilizando a espectroscopia de hidrogênio, sugerindo a possibilidade de diagnóstico precoce dessa síndrome. Tais alterações consistiam em: elevação dos níveis de Glx (observada principalmente em pacientes com EH clinicamente aparente), depleção do MI (um novo defeito metabólico identificado) e depleção dos níveis de Cho (menos acentuada que o MI) (KREIS; ROSS; FARROW; ACKERMAN, 1992).

Para o diagnóstico espectroscópico da EH, critérios quantitativos foram selecionados baseados em observações prévias que demonstraram valores normais de MI, Cho e Glx em voluntários sadios, bem como a magnitude de alterações observadas em pacientes com EH conhecida. Tais critérios foram chamados de *Crítérios de Ross* (KREIS; ROSS; FARROW; ACKERMAN, 1992) e envolvem: índices de MI/Cr e de Cho/Cr dois desvios-padrão ou mais abaixo dos controles com ou sem o índice de Glx/Cr um desvio-padrão ou mais acima dos controles. Estes critérios permitiram o diagnóstico precoce da EH, antes mesmo do aparecimento de sinais clínicos, com sensibilidade e especificidade comparáveis aos TNPS, além de uma melhor compreensão dos mecanismos neuro-químicos envolvidos na patogênese deste complexo síndrome.

#### 2.1.5 Tratamento

O tratamento da EH engloba medidas gerais para o combate dos fatores precipitantes, monitorização hidroeletrólítica e ácido-básica, correção dos distúrbios de coagulação e suporte nutricional. A lactulose, um dissacarídeo não absorvível, pode ser usado para diminuir a produção de amônia no intestino, além de apresentar um efeito catártico. A limpeza dos cólons com enteroclistmas ou manitol deve ser realizada na presença de hemorragia digestiva. Recomenda-se diminuir a ingestão de proteína de origem animal (RIORDAN; WILLIAMS,

1997). Medidas alternativas como o uso de antagonistas dos receptores BZDs foram usadas com melhora eletrofisiológica (BANSKY; MEIER; RIEDERER et al., 1989).

#### 2.1.5.1 Transplante Hepático

Na EH, a recuperação da consciência e a volta ao convívio familiar com as mediadas clínicas adotadas não se traduzem em uma recuperação da integridade funcional e metabólica do hepatócito e, portanto, os pacientes podem permanecer com déficits neurológicos não diagnosticados apesar da aparente melhora clínica. O transplante hepático é a única modalidade terapêutica definitiva para a EH com normalização completa das alterações bioquímicas cerebrais (DASARATHY; MULLEN, 1998; FITZ, 1998; BUSTAMANTE; RIMOLA; VENTURA et al., 1999). Este fato determina, no mínimo, uma reavaliação dos conceitos já estabelecidos, indicando-se o transplante cada vez mais precocemente no curso da EH (ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994). Quando se aborda a EH subclínica, o assunto é mais controverso. Existem divergências de opiniões quanto à instituição ou não de tratamento para a EH subclínica. Enquanto alguns defendem que não se deve tratar, pois são pacientes assintomáticos com anormalidades isoladas nos TNPS (RIORDAN; WILLIAMS, 1997), outros justificam a necessidade do tratamento precoce visando à restauração do desempenho dos indivíduos na realização de tarefas cotidianas como, por exemplo, guiar um automóvel. Estudos recentes envolvendo espectroscopia cerebral e transplante hepático (KREIS; ROSS; FARROW; ACKERMAN, 1992; ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994; THOMAS; HUDA; GUZE et al., 1998) têm sugerido uma tendência cada vez maior ao tratamento da variante subclínica da EH inserida no contexto da doença hepática e não como fator isolado na indicação do transplante. Isto significa dizer que a EH subclínica seria um fator a mais na decisão do momento ideal do transplante, além de ser um fator limitante na indicação da realização de derivações portossistêmicas antes do transplante, que poderiam agravar a EH.

A maior dificuldade na escolha do candidato ideal para o transplante hepático é a avaliação correta da doença hepática subjacente e, portanto, da escolha do momento ideal para o transplante. Um transplante hepático no momento ideal seria aquele realizado em um paciente com doença hepática em fase terminal, de tal forma que pudesse oferecer uma

oportunidade de estabilização ou recuperação espontânea, mas em fase precoce o suficiente para conferir ao procedimento uma boa chance de sucesso (COELHO; MATIAS; SCHULZ et al., 2001).

O primeiro transplante ortotópico de fígado em humanos foi realizado por STARZL et al. em Denver, Estados Unidos, em 1963. Na década de 1980, graças aos novos medicamentos para evitar rejeição e a melhoria das técnicas cirúrgicas e anestésicas e dos cuidados pós-operatórios, o número de transplantes cresceu em todo mundo, inclusive no Brasil (STARZL; VAN THIEL; TSAXIS et al., 1988; NEUBERGER; McMASTER, 1994). O Brasil é hoje o segundo país do mundo em número de transplantes, só perdendo para os Estados Unidos. Atualmente são realizados em média 34 transplantes por ano no Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), em Curitiba-PR, com uma sobrevida média de 70% no primeiro ano, num total de 281 transplantes já realizados. A cirrose por vírus da hepatite C constitui-se na indicação mais freqüente, correspondendo a 24,4% dos casos (COELHO; MATIAS; SCHULZ et al., 2001).

Desafios futuros, tanto para hepatologistas quanto para cirurgiões, se concentrarão na melhoria e na identificação precoce dos potenciais receptores que poderão sobreviver e na redução das complicações cirúrgicas. Com a utilização habilidosa das modernas drogas imunossupressoras, melhoria nas disponibilidades de doadores e técnicas cirúrgicas refinadas (transplante intervivos e “split liver”), os resultados do transplante hepático devem continuar a melhorar em um futuro próximo.



### 3 CASUÍSTICA E MÉTODO

#### 3.1 CASUÍSTICA

No período compreendido entre outubro de 2002 e novembro de 2003 realizou-se uma investigação prospectiva de pacientes com idade acima de 15 anos, portadores de doença hepática crônica, candidatos a transplante no Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Hospital Nossa Senhora das Graças (HNSG), em Curitiba-PR. Foram avaliados, por meio de testes neuropsicométricos e espectroscopia, 25 pacientes em lista de espera para transplante hepático junto à Central Estadual de Transplantes do Paraná (CET-PR) e 30 voluntários sadios, que serviram como grupo controle.

Dos 25 pacientes avaliados, 21 foram submetidos à TH; sendo 13 transplantes intervivos e 8 cadavéricos. Neste período foram realizados 42 TH em nosso serviço, sendo que 6 foram excluídos por terem menos de 15 anos de idade e em 15 não houve tempo hábil para realização da avaliação no período pré-transplante. Dos 21 pacientes transplantados neste estudo, 5 evoluíram com óbito no pós-transplante imediato ou recente, não chegando a receber alta hospitalar. Dezesesseis puderam ser reavaliados após 30 dias do procedimento cirúrgico e 14 em 90 dias. Dois pacientes evoluíram com óbito após o primeiro mês do TH.

O presente protocolo de estudo atende aos aspectos das resoluções do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96, 251/97 e 292/99, sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Todos os pacientes e voluntários sadios incluídos neste estudo aceitaram e preencheram o termo de consentimento informado (ANEXO 1 e 2) aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC da UFPR (ANEXO 3).

##### 3.1.1 Grupo de Estudo

O grupo de estudo foi formado por 25 pacientes, sendo 19 (76%) do sexo masculino e 6 (24%) do sexo feminino. A média de idade foi de  $51,1 \pm 10,27$  anos (variando de 31 a 70 anos) com mediana de 50 anos.



As causas da disfunção hepática nos 25 pacientes foram: hepatite C em 11 (44%), álcool em 6 (24%), hepatite B em 5 (20%), hepatite auto-imune em 1 (4%), colangite esclerosante primária em 1 (4%) e esteato-hepatite não alcoólica (NASH) em 1 (4%). Dois pacientes (8%) apresentavam diagnóstico de hepatocarcinoma associado, sendo um com cirrose pelo vírus da hepatite C e um com cirrose alcoólica. A história de EH estava presente em 7 pacientes (28%). Dois pacientes (8%) apresentavam-se com classificação de Child-Pugh A, 18 pacientes (72%) com B e 5 pacientes (20%) com C (Anexo 4). Os dois pacientes transplantados com classificação de Child-Pugh A eram aqueles com diagnóstico de hepatocarcinoma e ambos foram submetidos a transplante intervivos. Um paciente (4%) apresentava exame neurológico alterado na avaliação pré-TH, com quadro confusional importante e asterixis, determinando diagnóstico de EH grau II.

### 3.1.2 Grupo Controle

O grupo controle foi constituído por 30 voluntários sadios, com idade superior a quinze anos e sem história de doença hepática, neurológica ou consumo excessivo de álcool. Os voluntários foram selecionados junto ao Banco de Sangue do HC da UFPR, sendo doadores rotineiros de sangue e, portanto, com transaminase e sorologias repetidamente normais.

A média de idade do grupo controle foi de  $36,43 \pm 12,41$  anos (variando de 14 a 61 anos), com mediana de 33,50 anos. Os pacientes do grupo de estudo eram mais velhos ( $p < 0,0001$ ). Dezesesseis (53,33%) eram do sexo masculino e 14 (46,67%) do sexo feminino. Não houve diferença significativa na distribuição por sexo em relação ao grupo de estudo.

## 3.2 MÉTODO

### 3.2.1 Avaliação Clínica

A avaliação clínica para graduação da EH incluiu exame clínico e neurológico minucioso, tanto de pacientes como dos controles, e foi realizada próxima à avaliação espectroscópica (diferença não superior a 48 horas). A avaliação clínica foi conduzida pelo pesquisador e por uma neuropsicóloga, de forma que não houvesse conhecimento prévio

dessa avaliação pelo neurorradiologista que interpretou a espectroscopia. No caso dos transplantes intervivos, a avaliação foi realizada na semana que antecedeu o procedimento; e nos cadavéricos, no momento em que os pacientes assumiram o primeiro lugar na lista de espera. Nestes casos, o intervalo entre a avaliação (clínica e radiológica) e o transplante não ultrapassou uma semana.

A EH foi diagnosticada observando-se os dados do exame clínico, exame neurológico e dos testes neuropsicométricos (TNPS). Os pacientes foram classificados em dois grupos: com EH clínica ou subclínica e sem evidência de EH. Para graduação da EH clínica utilizaram-se os critérios de Parsons-Smith (NEUBERGER; McMASTER, 1994) (QUADRO 1) e para a disfunção hepática a classificação de Child e Pugh (PUGH; MURRAY-LYON; DAWSON et al., 1973). A avaliação das funções cognitivas foi realizada por meio de TNPS, que incluíram: mini-exame do estado mental (FOLSTEIN; FOLSTEIN; McHUGH, 1975; BERTOLUCCI; BRUCKI; CAMPACCI; JULIANO, 1994), teste de trilhas A e B (LEZAK, 1997), subteste de dígitos da bateria WAIS-R (WECHSLER, 1981), teste de fluência verbal (FAR) e categorias (LEZAK, 1997) e teste do desenho do relógio (LEZAK, 1997).

Evidências de EH clínica foram consideradas se sintomas clínicos como distúrbios de consciência, alterações de personalidade, deterioração intelectual, mudanças no ciclo do sono e humor, ou asterixis eram detectados. Já a variante subclínica era considerada quando, na ausência de critérios clínicos para EH, encontravam-se pelo menos dois testes neuropsicométricos alterados (QUERO; HARTMANN; MEULSTEE et al., 1996; DAS; DHIMAN; SARASWAT; VERMA; NAIK, 2001).

Todas as etapas da avaliação clínica foram realizadas no período pré-transplante conjuntamente com a avaliação espectroscópica (diferença de tempo entre ambas inferior a 48 horas) para minimizar eventuais variações bioquímicas que pudessem ocorrer no processo da doença em todos os pacientes do grupo de estudo, bem como em todos do grupo controle. Dezesseis pacientes do grupo de estudo foram submetidos a transplante hepático e as mesmas avaliações (clínicas e espectroscópicas) foram realizadas na quarta semana de pós-operatório. Destes, 14 pacientes puderam ser reavaliados na décima segunda semana de pós-operatório nas mesmas condições acima.

### 3.2.2 Avaliação Laboratorial

Todos os pacientes do grupo de estudo, bem como todos os controles, foram submetidos à dosagem sérica de:

a) aminotransferases – método cinético ultravioleta, reagentes Adria<sup>®</sup> e Merck SMT<sup>®</sup> - sendo considerados valores de referência da alanino-aminotransferase (ALT) entre 10 e 40 U/l e da aspartato-aminotransferase (AST) entre 10 e 35U/l no homem e entre 10 e 30U/l na mulher (HENRY, 1991);

b) tempo de ativação da protrombina (TAP) – método coagulométrico – valores de referência compreendidos entre dois segundos acima e abaixo do valor encontrado no controle (HENRY, 1991);

c) albumina – método verde de bromocresol, reagentes Adria<sup>®</sup> e Merck SMT<sup>®</sup> - os valores normais oscilam entre 3,5 a 4,5 g/dl (HENRY, 1991);

d) bilirrubina total (BT) e bilirrubina direta (BD) – BT - método DPD; BD – método Jendrassik-Grof, reagentes Adria<sup>®</sup> e Merck SMT<sup>®</sup> - os valores de referência da BT devem ficar menores que 1,1 mg/dl, e da BD menores que 0,25 mg/dl (HENRY, 1991);

e) sódio sérico (Na) e potássio sérico (K) – método fotometria de chama e eletrodo seletivo de íons - considerando-se como valores de referência 135 a 145 mEq/l para o Na e 3,5 a 5,5 mEq/l para o K.

### 3.2.3 Avaliação Espectroscópica

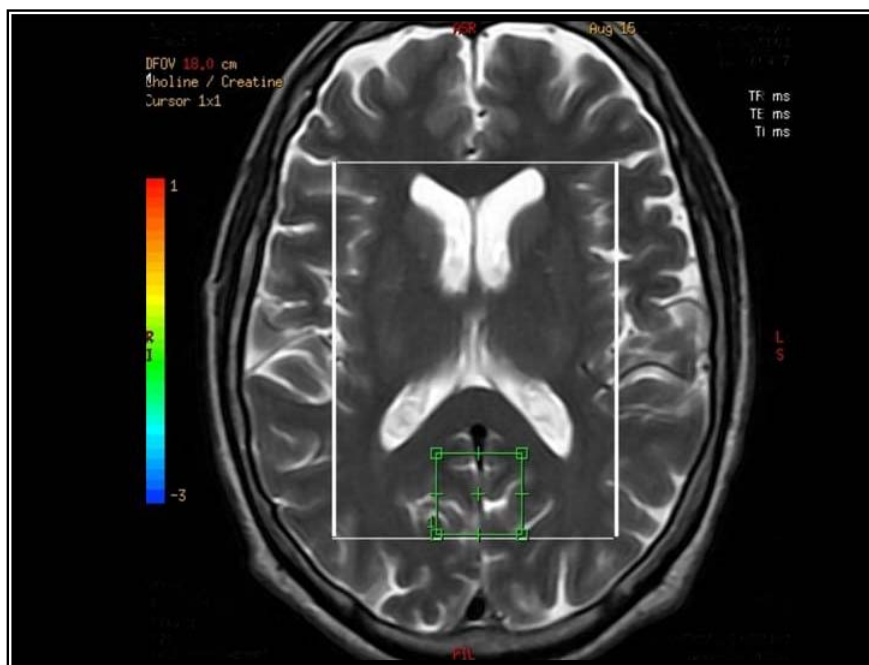
A espectroscopia de hidrogênio (1H) foi realizada com um aparelho de RM com 1,5 Tesla (Magnetom Vision; Siemens, Erlanger, Germany), utilizando-se uma bobina polarizada circular posicionada junto à cabeça dos examinados. Para os exames de controle pós-operatório, a exata reprodução da localização espectral foi conseguida mediante a aquisição prévia de três cortes (sagital, transverso e coronal) na RM em T2 (tempo de relaxamento

transversal dos núcleos) utilizando-se a técnica de “fast spin echo” (pulsos de 180 graus intercalados com os de 90 graus para acelerar o tempo de aquisição da imagem) para posicionamento tridimensional do volume de interesse (“voxel”) na região cerebral a ser examinada.

Optou-se no presente estudo por localizar o volume de interesse para análise espectral na parte medial do lobo occipital, como realizado por NÄEGELE et al. em 2000 (NÄEGELE; GRODD; VIEBAHN et al., 2000). Esta área contém substância branca e cinzenta e permitiu uma medida do volume de interesse de  $2 \times 3 \times 2 \text{ cm}^3$ , com boa homogeneidade do campo magnético (FIGURA 1).

Para detecção e quantificação do MI e Glx foram utilizadas seqüências espectroscópicas com tempo de eco (TE) curto, ou seja, 20mseg. O tempo de repetição (TR) escolhido foi de 1500mseg associado a uma supressão do sinal dominante da água (NAEGELE; GRODD; VIEBAHN et al., 2000). Para seqüência de pulso, optou-se pela técnica PRESS (“*point-resolved spectroscopy*”). A análise da curva espectral foi feita através de um *software* específico desenvolvido pela GE/Siemens, mediante o qual se consegue localizar os picos de cada metabólito conforme a frequência espectral correspondente (LUYTEN; DEN HOLLANDER, 1986; BÁRÁNY; LANGER; GLICK et al., 1988; KREIS; FARROW; ROSS, 1990; ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994; HÄUSSINGER; LAUBENBERGER; DHAL et al., 1994; KRIEGER; JAUSS; JANSEN et al., 1997; THOMAS; HUDA; GUZE et al., 1998; SPAHR; VINGERHOETS; LAZEYRAS et al., 2000): MI (3,56 ppm), Cr (3,03 ppm), Cho (3,22 ppm), a-Glx (3,65 – 3,75 ppm), b,y-Glx (2,05 – 2,45 ppm) e NAA (2,0 ppm). (FIGURA 2)

FIGURA 1 – LOCALIZAÇÃO DO VOLUME DE INTERESSE (“VOXEL”) NA PORÇÃO MEDIAL DO LOBO OCCIPITAL À RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (T2) AO NÍVEL DOS NÚCLEOS DA BASE

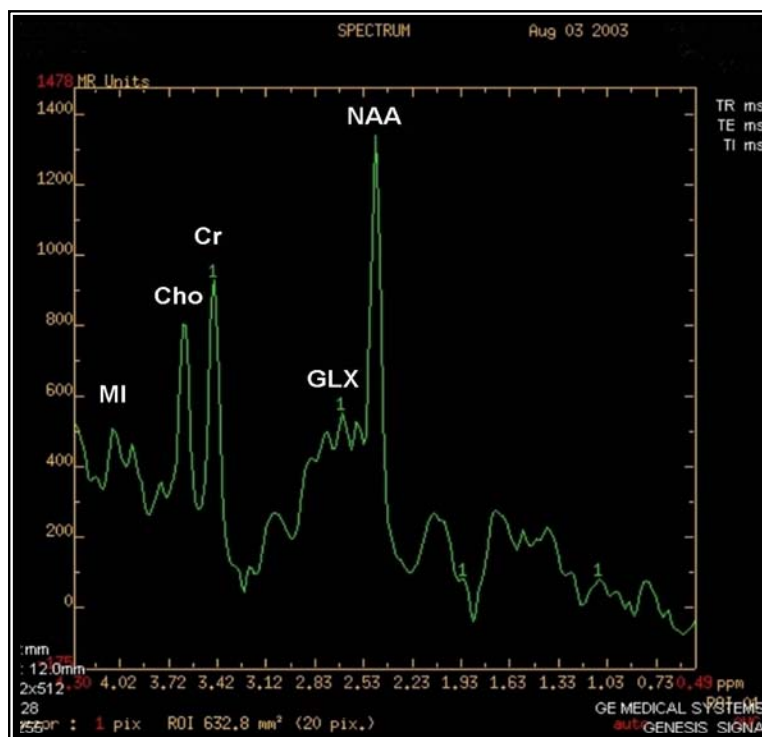


\* NOTA: volume de interesse =  $2 \times 3 \times 2 \text{ cm}^3$ .

Em virtude da intensa sobreposição de Glx com o pico dos radicais metileno (amino-butirato, NAA e aspartato), uma integração manual foi processada entre 2,15 e 2,45ppm para o pico de Glx, com o objetivo de representar fielmente o nível de glutamina (THOMAS; HUDA; GUZE et al., 1998). Este foi o único metabólito em que se avaliou a área envolvida abaixo da curva e não o pico, tendo em vista não formar um pico único como os outros metabólitos analisados.

Após a determinação de cada pico a ser estudado e seus respectivos valores em Unidades de Ressonância (UR) fornecidos pelo *software* da GE/Siemens, foram calculados os índices absolutos para MI, Cho e Glx em relação a Cr, usada como padrão de comparação, conforme proposto por KREIS em 1992 e ROSS em 1994. Foi procedida então a análise das frações obtidas para cada paciente do grupo de estudo, bem como para o grupo controle, permitindo-se assim comparações entre os indivíduos e entre os grupos. O grupo controle foi usado como referência da normalidade em função da técnica de RM utilizada neste estudo.

FIGURA 2 – CURVA ESPECTROSCÓPICA DE INDIVÍDUO DO GRUPO CONTROLE



\* Esta curva encontra-se 0,51ppm desviada para direita por efeito artefactual, de maneira que os picos dos metabólitos correspondem a: NAA = 2,51; Glx = 2,56 – 2,96; Cr = 3,54; Cho = 3,76; MI = 4,07.

\*\* Não preenche os critérios para diagnóstico espectroscópico de encefalopatia hepática.

\*\*\* NAA= N-acetilaspártato; Glx= glutamina; Cr= Creatina; Cho= colina e MI= mio-inositol.

O diagnóstico espectroscópico da EH clínica ou subclínica foi estabelecido quando os Critérios de Ross (ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994) eram preenchidos, ou seja, quando os pacientes apresentavam o MI/Cr e Cho/Cr dois desvios-padrão abaixo dos controles (MI/Cr e Cho/Cr < média – 2 desvios-padrão do grupo controle) com ou sem Glx/Cr um desvio-padrão acima dos controles (Glx/Cr > média + 1 desvio-padrão do grupo controle). Esses critérios foram comparados com o teste padrão (TNPS) para avaliação dos índices de qualidade da espectroscopia no diagnóstico da EH. Avaliou-se ainda cada fração isoladamente (MI/Cr, Cho/Cr e Glx/Cr), igualmente comparadas com o teste padrão, demonstrando se houve ou não mudanças nos índices de qualidade da RM no diagnóstico da EH. Portanto, considerou-se a presença de EH clínica ou subclínica inicialmente quando só o MI/Cr encontrava-se dois desvios-padrão abaixo dos controles (MI/Cr < média - 2 desvios-padrão do grupo controle), em seguida quando só a Cho/Cr encontrava-se nesta situação (Cho/Cr < média – 2 desvios-padrão do grupo controle) e por último, quando apenas o Glx/Cr encontrava-se um desvio-padrão acima dos controles (Glx/Cr > média + 1 desvio-padrão do

grupo controle); testando novamente os índices de qualidade do teste em cada situação apresentada. Aplicaram-se estes mesmos critérios em cada reavaliação dos pacientes que foram submetidos a transplante hepático com trinta e noventa dias da intervenção cirúrgica. Considerou-se como melhora clínica no pós-transplante a normalização de pelo menos um dos TNPS alterados no pré-transplante.

#### 3.2.4 Análise Estatística

Os índices absolutos dos metabólitos (NAA/Cr, MI/Cr, Cho/Cr e Glx/Cr) tanto no grupo controle como no grupo de estudo foram analisados conforme a distribuição dos valores na curva de Gauss e então foram testadas as diferenças significativas entre os grupos por meio do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. O nível máximo de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ) (SIEGEL, 1988; EPI-INFO, 1997). Quando houve significância estatística, os valores aparecem em negrito. Para comparação entre os dados clínicos e espectroscópicos utilizaram-se os critérios quantitativos estabelecidos por Ross (ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994) para prever a presença de EH clínica ou subclínica, determinando-se os índices de qualidade da espectroscopia quando comparadas ao teste padrão (TNPS). E, por fim, aplicaram-se os mesmos critérios em cada reavaliação, comparando-se os diferentes momentos (Pré, 30 e 90 dias) por meio do teste não-paramétrico de Wilcoxon com o objetivo de se determinar o tempo de pós-operatório em que as alterações espectroscópicas ocorrem após a interferência do transplante hepático. Os valores são expressos em média  $\pm$  1 desvio padrão.





## 4 RESULTADOS

### 4.1 ANTES DO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Dos 25 pacientes avaliados 13 apresentavam EH. A EH clinicamente aparente foi diagnosticada em apenas 1 paciente (4%) por apresentar confusão mental, bradipsiquismo, alterações do sono e asterixis (EH grau II). Este paciente apresentou todos os TNPS alterados, inclusive o mini-exame do estado mental. A encefalopatia subclínica foi diagnosticada em 12 pacientes (48%).

Os outros 12 pacientes (48%) avaliados neste estudo não apresentavam evidências de EH, bem como nenhum dos indivíduos do grupo controle, que foram submetidos à mesma bateria de exames.

Para fins de comparação os indivíduos avaliados foram divididos em três grupos distintos, de acordo com exame clínico e TNPS, conforme mostrado na tabela 1:

- Grupo 1 (GR1): pacientes com EH (n=13);
- Grupo 2 (GR2): pacientes sem EH (n=12);
- Grupo 3 (GRC): grupo controle – voluntários sadios (n=30)

TABELA 1 – IDADE E SEXO DOS GRUPOS ESTUDADOS

<b>Idade</b>				
Grupo	N	Min-máx	Mediana	Média±DP
GR1	13	31,00-70,00	50,00	51,15±10,27
GR2	12	17,00-60,00	48,00	46,17±11,03
GRC	30	14,00-61,00	33,50	36,43±12,41
<b>Sexo</b>				
Grupo	Masculino	Feminino		
GR1	10 (73,92%)	3 (23,08%)		
GR2	9 (75,00%)	3 (25,00%)		
GRC	16 (53,33%)	14 (46,67%)		

\* GR1 = pacientes com encefalopatia hepática; GR2 = pacientes sem encefalopatia hepática; GRC = grupo controle.

No GR1 a média de idade foi de  $51,15 \pm 10,27$  anos com uma mediana de 50 anos, sendo 10 homens (73,92%) e 3 mulheres (23,08%). No GR2 a média de idade foi de  $46,17 \pm 11,03$  anos com uma mediana de 48 anos, sendo 9 homens (75%) e 3 mulheres (25%). E no GRC a média de idade foi de  $36,43 \pm 12,41$  anos com uma mediana de 33,5 anos, sendo 16 homens (53,33%) e 14 mulheres (46,67%). Os indivíduos do GRC eram mais jovens ( $p < 0,0001$ ), não havendo diferença significativa na distribuição por sexo entre os grupos. Todos os indivíduos do GRC apresentaram TNPS normais. No GR1, 8 pacientes (61,53%) tinham 50% dos testes alterados; em 4, 75% dos testes estavam anormais e em 1 todos os TNPS estavam alterados. No GR2, 9 pacientes (75%) apresentavam 1 teste (25%) alterado e 3 pacientes apresentavam todos os TNPS normais, não se configurando o diagnóstico de EH.

TABELA 2 – DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA CLÍNICA E SUBCLÍNICA NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO

PACIENTES	EXAME CLÍNICO	MEEM	TNPS	CLASSIFICAÇÃO EH
1	Normal	Normal	75% alterados	Subclínica
2	Normal	Normal	75% alterados	Subclínica
3	Normal	Normal	25% alterados	Ausente
4	Normal	Normal	25% alterados	Ausente
5	Normal	Normal	0% alterado	Ausente
6	Normal	Normal	25% alterados	Ausente
7	Normal	Normal	50% alterados	Subclínica
8	Normal	Normal	0% alterado	Ausente
9	Normal	Normal	75% alterados	Subclínica
10	Normal	Normal	25% alterados	Ausente
11	Normal	Normal	50% alterados	Subclínica
12	Normal	Normal	50% alterados	Subclínica
13	Normal	Normal	75% alterados	Subclínica
14	Normal	Normal	50% alterados	Subclínica
15	Normal	Normal	50% alterados	Subclínica
16	Normal	Normal	50% alterados	Subclínica
17	Normal	Normal	50% alterados	Subclínica
18	Normal	Normal	25% alterados	Ausente
19	Normal	Normal	25% alterados	Ausente
20	Normal	Normal	50% alterados	Subclínica
21	Normal	Normal	25% alterados	Ausente
22	Normal	Normal	25% alterados	Ausente
23	Alterado	Alterado	100% alterados	Clínica
24	Normal	Normal	0% alterado	Ausente
25	Normal	Normal	25% alterados	Ausente

NOTA: O diagnóstico da encefalopatia hepática é considerado na presença de pelo menos 50% dos testes neuropsicométricos alterados.

**AVALIAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE PACIENTES COM ENCEFALOPATIA ANTES E APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO**

O MEEM foi realizado em todos os pacientes e encontrava-se alterado em 1 paciente do GR1. O teste de trilhas A e B estava alterado em 17 pacientes (68%), sendo 12 do GR1 e 5 do GR2. O subteste de dígitos do WAIS-R encontrava-se anormal em 4 pacientes (16%), sendo todos do GR1. O teste de fluência verbal (FAR) teve resultado anormal em 15 pacientes (60%), sendo 11 do GR1 e 4 do GR2. O teste do desenho do relógio estava anormal em 5 pacientes (20%), sendo todos do GR1. (TABELA 3)

TABELA 3 – RESULTADO DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM) E DOS TESTES NEUROPSICOMÉTRICOS (TNPS) NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO

Paciente	MEEM	FAR	DÍGITOS	TRILHAS	RELÓGIO
1	-	+	-	+	+
2	-	+	+	+	-
3	-	-	-	+	-
4	-	-	-	+	-
5	-	-	-	-	-
6	-	+	-	-	-
7	-	+	+	-	-
8	-	-	-	-	-
9	-	+	-	+	+
10	-	-	-	+	-
11	-	-	-	+	+
12	-	+	-	+	-
13	-	+	-	+	+
14	-	+	-	+	-
15	-	+	-	+	-
16	-	+	-	+	-
17	-	+	-	+	-
18	-	+	-	-	-
19	-	+	-	-	-
20	-	-	+	+	-
21	-	+	-	-	-
22	-	-	-	+	-
23	+	+	+	+	+
24	-	-	-	-	-
25	-	-	-	+	-
% alterados	4%	60%	16%	68%	20%

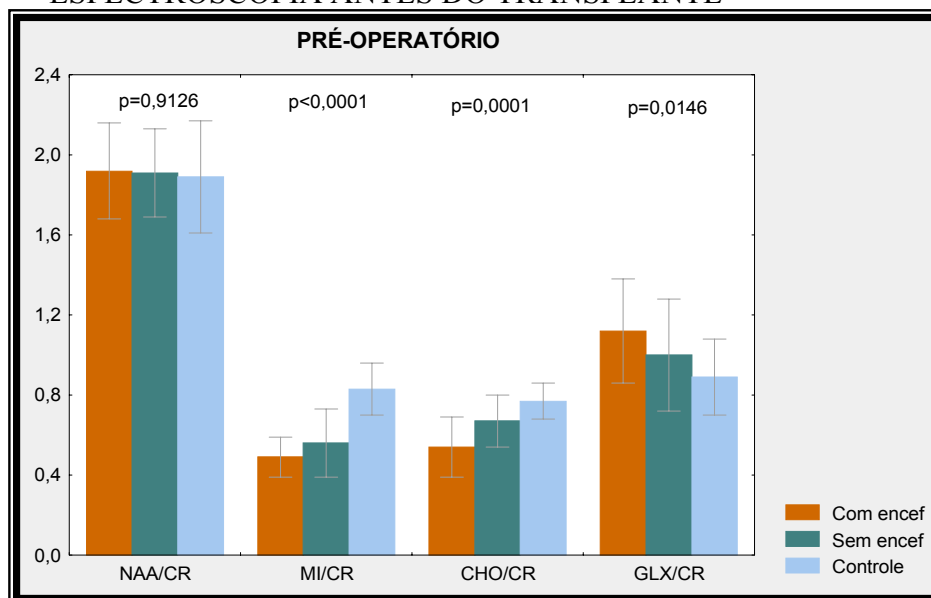
NOTA: (-) teste normal, (+) teste alterado

As dosagens de sódio e potássio plasmáticos, no pré-operatório, foram normais em todos os pacientes e controles.

A avaliação espectroscópica dos metabólitos cerebrais (NAA, MI, Cho e Glx) de pacientes e controles, no período pré-operatório, apresentou diferenças significativas. O índice médio de NAA/Cr nos pacientes do GR1 foi  $1,92\pm 0,24$ , não apresentando diferença estatística em relação aos pacientes do GR2 e GRC, cujos índices foram  $1,91\pm 0,22$  e  $1,89\pm 0,28$ , respectivamente (teste de Kruskal-Wallis,  $p=0,9126$ ). Em relação ao MI/Cr, o índice médio nos pacientes do GR1 foi  $0,49\pm 0,10$  e nos pacientes do GR2 foi  $0,56\pm 0,17$ , sendo em ambos os grupos inferior a 2 desvios-padrão do índice médio do GRC,  $0,83\pm 0,13$  (teste de Kruskal-Wallis,  $p<0,0001$ ). Resultados similares foram observados para o índice médio de Cho/Cr:  $0,54\pm 0,15$  nos pacientes do GR1;  $0,67\pm 0,13$  nos pacientes do GR2 e  $0,77\pm 0,09$  no GRC (teste de Kruskal-Wallis,  $p=0,0001$ ). A diferença no índice médio do Glx/Cr entre os grupos foi menor, porém igualmente significativa:  $1,12\pm 0,26$  no GR1;  $1,00\pm 0,28$  no GR2 e  $0,89\pm 0,19$  no GRC (teste de Kruskal-Wallis,  $p=0,0146$ ) (GRÁFICO 1).

Em uma análise geral, o índice MI/Cr encontrava-se depletado em 64% dos pacientes, o índice Cho/Cr em 48%, enquanto a Glx/Cr encontrava-se acima dos controles em 52% dos pacientes.

GRÁFICO 1 – MÉDIAS DOS METABÓLITOS CEREBRAIS AVALIADOS PELA ESPECTROSCOPIA ANTES DO TRANSPLANTE



\* Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Comparando-se os grupos dois a dois, pôde-se observar diferenças significativas, conforme apresentado na tabela 4.

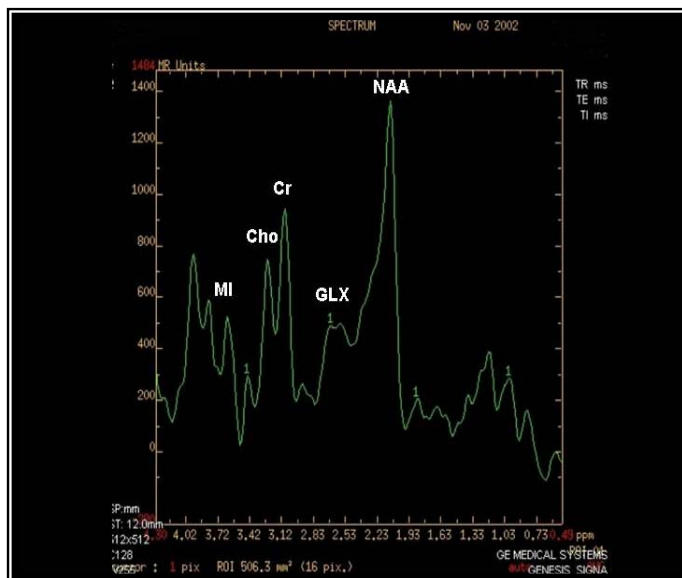
TABELA 4 – COMPARAÇÃO DOS GRUPOS 2 A 2 NO PRÉ-OPERATÓRIO

Variável	Comparações dos grupos 2 a 2 – Valor de p		
	GR1 x GR2	GR1 x GRC	GR2 x GRC
MI/CR	0,2310	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0001</b>
CHO/CR	<b>0,0315</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0258</b>
GLX/CR	0,2207	<b>0,0048</b>	0,1595

(\*) Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis

Os valores de p em negrito indicam a rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5%. Para estes casos, pode-se afirmar que existe diferença significativa entre os grupos comparados.

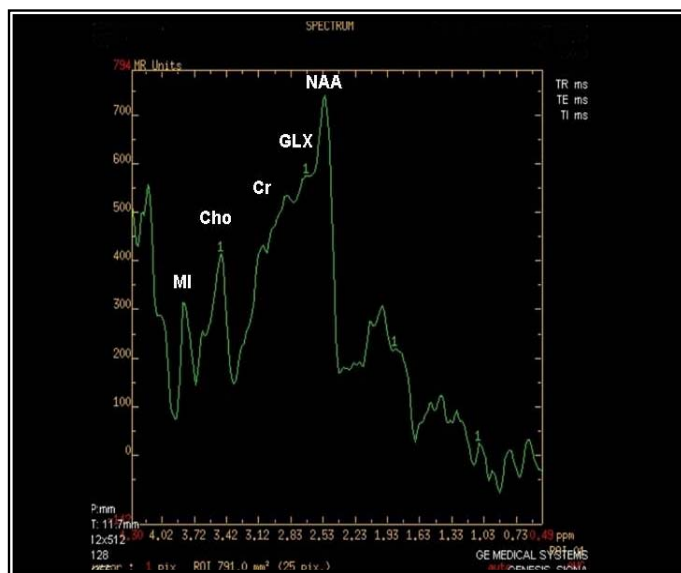
FIGURA 3 – CURVA ESPECTROSCÓPICA DE PACIENTE DO GRUPO SEM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE



\* Não preenche os critérios de Ross para diagnóstico espectroscópico de encefalopatia  
 \*\* Picos normais de glutamina, colina e mio-inositol – curva semelhante à do grupo controle.

Para validar os critérios quantitativos de Ross no diagnóstico espectroscópico da EH, foram calculados os índices de qualidade da espectroscopia, usando como “padrão-ouro” os TNPS. Dos 13 pacientes com EH pelos TNPS, a espectroscopia foi positiva em 8 (61,5%) e negativa em 11 dos 12 pacientes sem EH (91,6%). Um paciente apresentava critérios espectroscópicos para diagnóstico de EH, apesar de não apresentar alterações nos TNPS. Cinco pacientes apresentavam espectroscopia falso-negativa, ou seja, exame normal na presença de EH, acarretando um valor preditivo negativo (VPN) baixo. Quando se utilizaram os critérios de Ross para diagnóstico espectroscópico da EH, a sensibilidade (S) foi de 61,54%, a especificidade (E) de 91,67%, o valor preditivo positivo (VPP) de 88,89%, o valor preditivo negativo (VPN) de 68,75% e a precisão de 76% (TABELA 5).

FIGURA 4 – CURVA ESPECTROSCÓPICA DE PACIENTE DO GRUPO COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE



\* Percebe-se um aumento da área abaixo da glutamina deformando a curva e depleção de colina e mio-inositol.

\*\* Critérios de Ross positivos para as três variáveis → diagnóstico espectroscópico de encefalopatia.

Analisando-se isoladamente cada fração (MI/Cr, Cho/Cr e Glx/Cr) para diagnóstico da EH, pôde se perceber algumas mudanças em relação aos índices de qualidade da espectroscopia. No caso da espectroscopia positiva apenas para MI/Cr (< média – 2 desvios-padrão do grupo controle), verificou-se um aumento da sensibilidade (76,92%), com redução da especificidade (50%), do VPP (62,5%), do VPN (66,67%) e da precisão (64%) (TABELA 6). Quando se analisou apenas a Cho/Cr como critério diagnóstico da EH na espectroscopia, observaram-se resultados mais parecidos aos obtidos com a utilização dos critérios de Ross, porém com maior sensibilidade e menor especificidade. Nesse caso, a sensibilidade foi de 76,92%, especificidade de 83,33%, VPP de 83,33%, VPN de 76,92% e precisão de 80% (TABELA 7).

A avaliação isolada do Glx/Cr como critério diagnóstico da EH mostrou índices de qualidade inferiores às demais avaliações, com sensibilidade de 61,54%, especificidade de 58,33%, VPP de 61,54%, VPN de 58,33% e acurácia de 60% (TABELA 8).

TABELA 5 – ÍNDICES DE QUALIDADE DA ESPECTROSCOPIA CONFORME OS CRITÉRIOS DE ROSS

		TESTES NEUROPSICOMÉTRICOS		
		Com encefalopatia	Sem encefalopatia	Total
<b>ESPECTRO</b>	+	8	1	9
	-	5	11	16
	Total	13	12	25
		<b>Sensibilidade (S)</b>	0,6154	
		<b>Especificidade (E)</b>	0,9167	
		<b>Valor preditivo positivo (VPP)</b>	0,8889	
		<b>Valor preditivo negativo (VPN)</b>	0,6875	
		<b>Precisão</b>	0,7600	

\* Testes neuropsicométricos: FAR e categorias, teste de dígitos (WAIS-R), teste de trilhas A e B e teste do desenho do relógio → considerou-se encefalopatia na presença de pelo menos dois testes alterados.

TABELA 6 – ÍNDICES DE QUALIDADE DA ESPECTROSCOPIA UTILIZANDO-SE O MIO-INOSITOL COMO CRITÉRIO ÚNICO

		TESTES NEUROPSICOMÉTRICOS		
		Com encefalopatia	Sem encefalopatia	Total
<b>ESPECTRO</b>	+	10	6	16
	-	3	6	9
	Total	13	12	25
		<b>Sensibilidade (S)</b>	0,7692	
		<b>Especificidade (E)</b>	0,5000	
		<b>Valor preditivo positivo (VPP)</b>	0,6250	
		<b>Valor preditivo negativo (VPN)</b>	0,6667	
		<b>Precisão</b>	0,6400	

\* NOTA: espectroscopia + → MI/Cr < média - 2 desvios-padrão do grupo controle (MI/Cr < 0,563491).



TABELA 7 – ÍNDICES DE QUALIDADE DA ESPECTROSCOPIA UTILIZANDO-SE A COLINA COMO CRITÉRIO ÚNICO

		TESTES NEUROPSICOMÉTRICOS		
		Com encefalopatia	Sem encefalopatia	Total
ESPECTRO	+	10	2	12
	-	3	10	13
	Total	13	12	25
		<b>Sensibilidade (S)</b>	0,7692	
		<b>Especificidade (E)</b>	0,8333	
		<b>Valor preditivo positivo (VPP)</b>	0,8333	
		<b>Valor preditivo negativo (VPN)</b>	0,7692	
		<b>Precisão</b>	0,8000	

\* NOTA: espectroscopia + → Cho/Cr < média - 2 desvios-padrão do grupo controle (Cho/Cr < 0,583416).

TABELA 8 – ÍNDICES DE QUALIDADE DA ESPECTROSCOPIA UTILIZANDO-SE A GLUTAMINA COMO CRITÉRIO ÚNICO

		TESTES NEUROPSICOMÉTRICOS		
		Com encefalopatia	Sem encefalopatia	Total
ESPECTRO	+	8	5	13
	-	5	7	12
	Total	13	12	25
		<b>Sensibilidade (S)</b>	0,6154	
		<b>Especificidade (E)</b>	0,5833	
		<b>Valor preditivo positivo (VPP)</b>	0,6154	
		<b>Valor preditivo negativo (VPN)</b>	0,5833	
		<b>Precisão</b>	0,6000	

\* NOTA: espectroscopia + → Glx/Cr > média + 1 desvio-padrão do grupo controle (Glx/Cr > 1,083423).

Dos 16 pacientes transplantados com seguimento pós-operatório, os índices de MI/Cr, Cho/Cr e Glx/Cr encontravam-se em níveis patológicos em 6 pacientes. O exame clínico e os TNPS revelaram sinais de EH clínica ou subclínica em 5 dos 6 pacientes. Os

#### AVALIAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE PACIENTES COM ENCEFALOPATIA ANTES E APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

cinco pacientes preenchiam os critérios espectroscópicos para diagnóstico de EH definidos por Ross et al. (1994).

## 4.2 APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO

Dezesseis pacientes puderam ser avaliados no pós-operatório (30 e 90 dias). Destes, 9 apresentavam sinais de EH clínica ou subclínica e 7 não apresentavam evidências de EH antes do TH.

### 4.2.1 Avaliação em 30 dias de Pós-Operatório

Dentro de quatro semanas após a realização do TH, observou-se um decréscimo do índice de Glx/Cr ocorrido em 6 dos 9 pacientes com EH, mas valores patológicos ainda persistiam em 5 pacientes deste grupo. Entre os 7 pacientes que não apresentavam evidências de EH, o índice de Glx/Cr apresentou um decréscimo em 6, não chegando a atingir valores normais em 4.

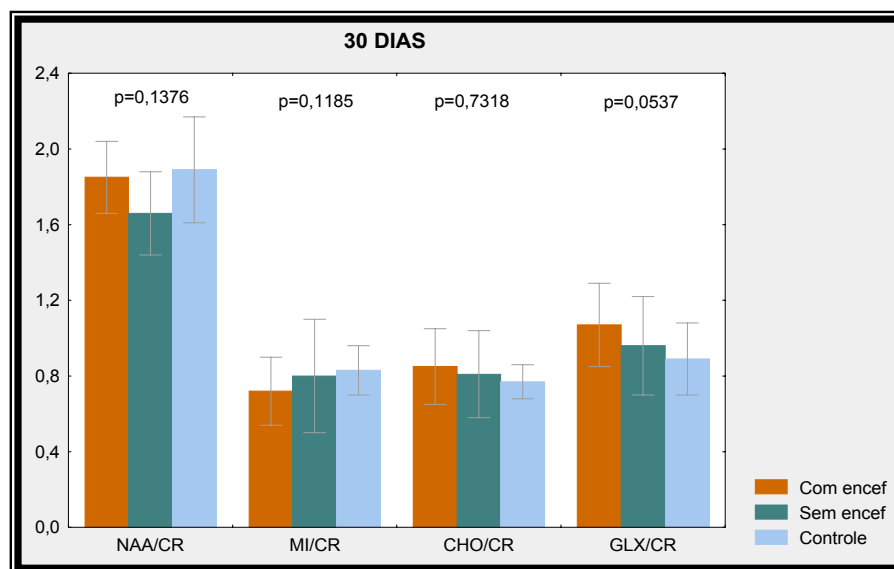
Na análise do índice de MI/Cr observou-se um acréscimo nos valores absolutos de todos os pacientes, com exceção de 1 paciente de cada grupo. No paciente do grupo sem EH inclusive, houve um decréscimo no índice de MI/Cr, atingindo valores patológicos, o que foi confirmado pelo exame clínico e TNPS.

Em relação ao índice de Cho/Cr, no mesmo período de avaliação, percebeu-se que em 6 pacientes do grupo com EH houve um acréscimo deste índice, atingindo valores normais; 1 paciente persistiu com valor patológico e outros 2 pacientes não demonstraram mudanças nos valores de Cho/Cr. No grupo sem EH, todos os pacientes, com exceção de 1, apresentavam valores normais do índice de Cho/Cr. Em 8 pacientes, sendo 4 de cada grupo, percebeu-se um acréscimo neste índice acima dos valores normais, que persistiu na reavaliação de 90 dias.

Portanto, com 1 mês de pós-operatório houve acréscimo dos valores de Mi/Cr e Cho/Cr e decréscimo dos valores de Glx/Cr, não existindo mais diferença estatística em relação ao grupo controle. Valores patológicos de Glx/Cr ainda persistiam em alguns

pacientes. Não houve diferença estatística em relação aos índices de NAA/Cr com 30 dias de pós-operatório (GRÁFICO 2).

GRÁFICO 2 – MÉDIAS DOS METABÓLITOS CEREBRAIS AVALIADOS PELA ESPECTROSCOPIA APÓS 30 DIAS DO TRANSPLANTE



\* Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis

\*\* Há um acréscimo de Cho/Cr acima dos controles para ambos os grupos.

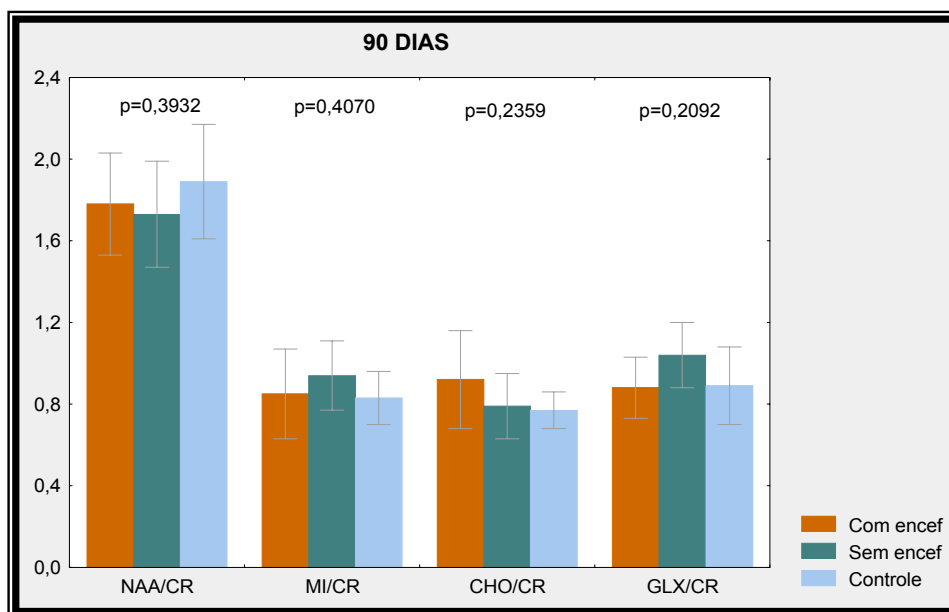
O exame clínico e os TNPS revelaram melhora da EH em 3 pacientes, sendo que nenhum deles preenchia os critérios de Ross para diagnóstico espectroscópico de EH. Dois pacientes que não apresentavam evidências de EH previamente ao TH evoluíram com fístula biliar associada a um quadro séptico importante e passaram a apresentar alterações nos TNPS que permitiram o diagnóstico clínico de EH. Este diagnóstico foi confirmado pela espectroscopia, que mostrou valores patológicos de MI/Cr e Cho/Cr de acordo com os critérios de Ross, em 1 paciente. Este paciente apresentou, no momento da avaliação, dosagem sérica de tacrolimus normal para o período de pós-transplante em questão. O mesmo não ocorreu com o outro paciente, que apresentou um nível sérico elevado do imunossupressor.

#### 4.2.2 Avaliação em 90 dias de Pós-Operatório

A avaliação na décima segunda semana de pós-operatório envolveu 9 pacientes do grupo com EH e 5 pacientes do grupo sem EH.

Houve melhora clínica (exame clínico e TNPS) em 7 dos 9 pacientes do grupo com EH; e nenhum deles, à avaliação espectroscópica cerebral, preenchia os critérios de Ross para diagnóstico de EH. Um paciente deste grupo, que obteve melhora clínica, permaneceu com valores patológicos de Glx/Cr. Dos dois pacientes que não obtiveram melhora clínica, o MI/Cr encontrava-se em níveis patológicos em 1 deles. Em relação ao grupo sem EH, todos os 5 pacientes permaneceram sem evidências clínicas de encefalopatia e com avaliação espectroscópica dentro dos limites da normalidade.

GRÁFICO 3 - MÉDIAS DOS METABÓLITOS CEREBRAIS AVALIADOS PELA ESPECTROSCOPIA APÓS 90 DIAS DO TRANSPLANTE

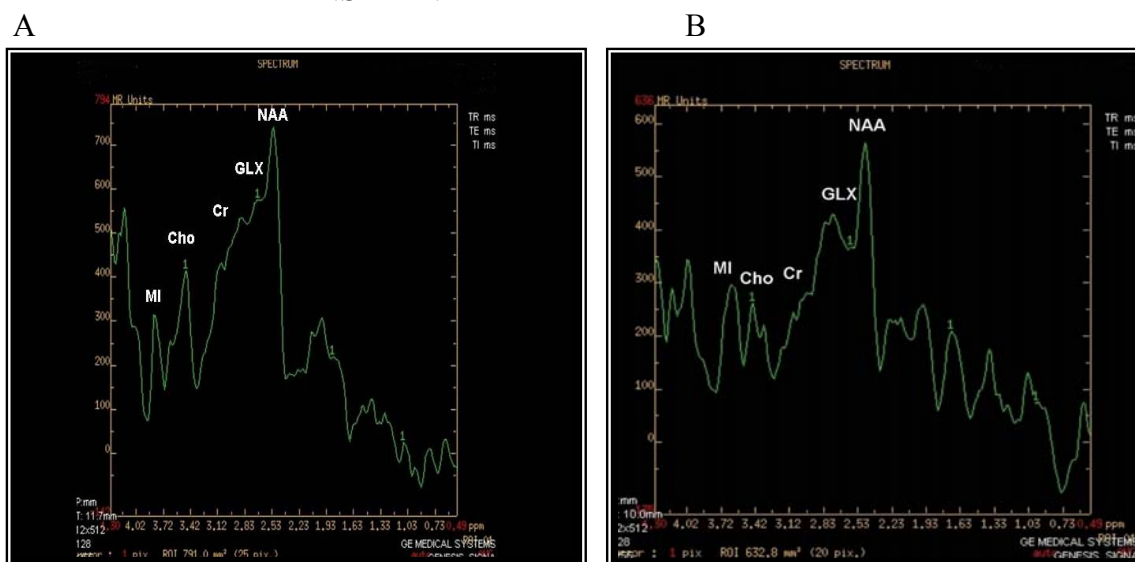


\* Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Ao analisar-se a espectroscopia isoladamente, notou-se um acréscimo de MI/Cr e Cho/Cr acima dos controles em ambos os grupos. O índice de Glx/Cr praticamente se equiparou aos controles (GRÁFICO 3). Não houve diferença estatística em relação ao índice de NAA/Cr.

Na comparação entre os grupos para as diferentes variáveis analisadas, não houve diferença estatística ( $p > 0,05$ ) para nenhuma das variáveis, similar ao que ocorreu na avaliação de 30 dias. Só houve diferença estatística entre os grupos no pré-transplante (GRÁFICOS 1 e 3).

FIGURA 5 A – CURVA ESPECTROSCÓPICA DE PACIENTE DO GRUPO COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA ANTES DO TRANSPLANTE; B – CURVA ESPECTROSCÓPICA DO MESMO PACIENTE APÓS O TRANSPLANTE



\* Nota-se uma redução da área de glutamina e elevação dos picos de colina e mio-inositol após a realização do transplante hepático em comparação ao exame pré-operatório (30 dias).

#### 4.2.3 Comparação dos Índices Espectroscópicos nos Diferentes Momentos da Avaliação

Para o MI/Cr percebeu-se uma melhora significativa ( $p < 0,05$ ) nos valores absolutos após 30 dias da realização do transplante hepático, chegando a suplantare os controles com 90 dias de pós-operatório, em ambos os grupos (TABELA 9).

### AVALIAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE PACIENTES COM ENCEFALOPATIA ANTES E APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Na avaliação do índice de Cho/Cr, verificou-se um acréscimo nos valores absolutos, suplantando os controles com 30 e 90 dias de pós-operatório. Para esta variável a diferença não foi significativa no grupo sem EH em nenhum momento (TABELA 10).

TABELA 9 – COMPARAÇÃO DOS ÍNDICES ESPECTROSCÓPICOS ENTRE OS DIFERENTES MOMENTOS PARA VARIÁVEL MIO-INOSITOL.

A - GRUPO: COM ENCEFALOPATIA

Variável	Momento	N	Mín-máx	Mediana	Média ±DP
MI/CR	Pré	9	0,30-0,60	0,51	0,48±0,10
	30 dias	9	0,51-1,14	0,71	0,72±0,18
	90 dias	9	0,55-1,17	0,80	0,85±0,22

Comparações entre os momentos	Valor de p*
Pré x 30 dias	<b>0,0152</b>
Pré x 90 dias	<b>0,0109</b>
30 dias x 90 dias	<b>0,0382</b>

B - GRUPO: SEM ENCEFALOPATIA

Variável	Momento	N	Mín-máx	Mediana	Média ±DP
MI/CR	Pré	5	0,38-0,65	0,45	0,50±0,12
	30 dias	5	0,63-1,25	0,74	0,84±0,25
	90 dias	5	0,69-1,14	0,94	0,94±0,17

Comparações entre os momentos	Valor de p*
Pré x 30 dias	<b>0,0431</b>
Pré x 90 dias	<b>0,0431</b>
30 dias x 90 dias	0,3452

(\*) Teste não-paramétrico de Wilcoxon

TABELA 10 – COMPARAÇÃO DOS ÍNDICES ESPECTROSCÓPICOS ENTRE OS DIFERENTES MOMENTOS PARA VARIÁVEL COLINA

A - GRUPO: COM ENCEFALOPATIA

Variável	Momento	N	Mín-máx	Mediana	Média ±DP
CHO/CR	Pré	9	0,31-0,83	0,48	0,54±0,16
	30 dias	9	0,58-1,11	0,75	0,85±0,20
	90 dias	9	0,63-1,35	0,94	0,92±0,24

Comparações entre os momentos	Valor de p*
Pré x 30 dias	<b>0,0109</b>
Pré x 90 dias	<b>0,0077</b>
30 dias x 90 dias	0,7671

B - GRUPO: SEM ENCEFALOPATIA

Variável	Momento	N	Mín-máx	Mediana	Média ±DP
CHO/CR	Pré	5	0,46-0,82	0,82	0,66±0,13
	30 dias	5	0,65-1,10	1,10	0,81±0,18
	90 dias	5	0,62-0,99	0,99	0,79±0,16

Comparações entre os momentos	Valor de p*
Pré x 30 dias	0,2249
Pré x 90 dias	0,1380
30 dias x 90 dias	0,8927

(\*) Teste não-paramétrico de Wilcoxon

Quanto ao índice de Glx/Cr houve um decréscimo mais tardio, ou seja, após 90 dias de pós-operatório, para os pacientes com EH. No grupo sem EH não houve alterações significativas (TABELA 11).

TABELA 11 – COMPARAÇÃO DOS ÍNDICES ESPECTROSCÓPICOS ENTRE OS DIFERENTES MOMENTOS PARA A VARIÁVEL GLUTAMINA

## A - GRUPO: COM ENCEFALOPATIA

Variável	Momento	N	Mín-máx	Mediana	Média ±DP
GLX/CR	Pré	9	0,78-1,65	1,23	1,16±0,26
	30 dias	9	0,70-1,35	1,19	1,07±0,22
	90 dias	9	0,65-1,12	0,90	0,88±0,15

Comparações entre os momentos	Valor de p*
Pré x 30 dias	0,1551
Pré x 90 dias	<b>0,0077</b>
30 dias x 90 dias	<b>0,0209</b>

## B - GRUPO: SEM ENCEFALOPATIA

Variável	Momento	N	Mín-máx	Mediana	Média ±DP
GLX/CR	Pré	5	0,75-1,45	1,45	1,19±0,26
	30 dias	5	0,78-1,20	1,20	1,09±0,18
	90 dias	5	0,77-1,15	1,15	1,04±0,16

Comparações entre os momentos	Valor de p*
Pré x 30 dias	0,0796
Pré x 90 dias	0,0796
30 dias x 90 dias	0,0679

(\*) Teste não-paramétrico de Wilcoxon

Ao analisarem-se os índices de qualidade da espectroscopia para diagnóstico da reversão da EH após 90 dias do transplante hepático, comparados ao padrão-ouro (TNPS), verificou-se que, com a utilização dos critérios de Ross ou dos índices MI/Cr e Cho/Cr isoladamente, atingiu-se 100% de especificidade. O Glx/Cr isolado teve uma especificidade de 85,71% no diagnóstico da reversão da EH.

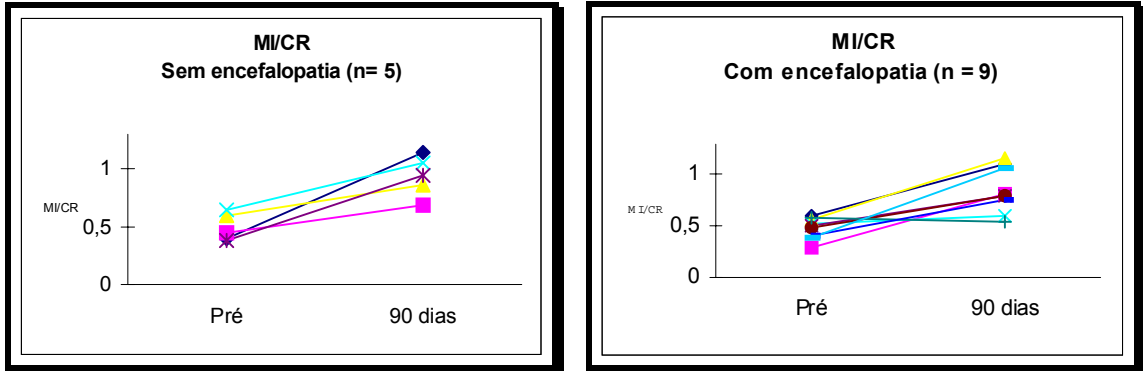
O índice que atingiu a maior sensibilidade para diagnóstico da reversão da EH foi o MI/Cr, com 50%, além de um VPP de 100%, VPN de 87,5% e precisão de 88,89% .

#### AVALIAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE PACIENTES COM ENCEFALOPATIA ANTES E APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO



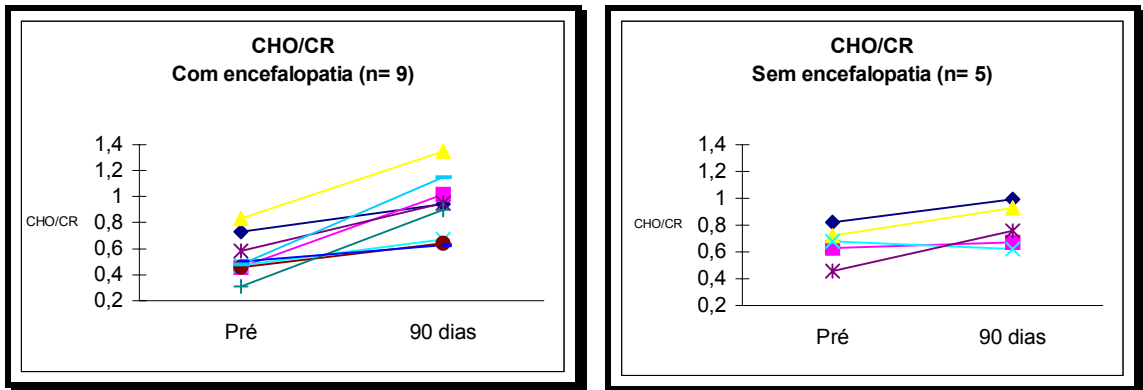
GRÁFICO 4 – ÍNDICES ESPECTROSCÓPICOS NOS GRUPOS COM E SEM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA ANTES E APÓS O TRANSPLANTE

A – Mio-inositol



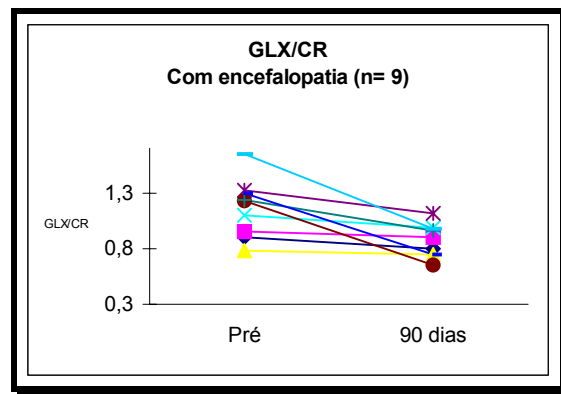
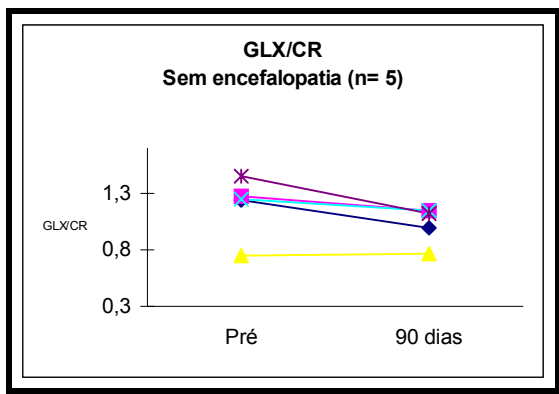
\* Índice de Mio-inositol / Creatina (MI/Cr) = acréscimo em todos os pacientes após o transplante, exceto em 1 do grupo com encefalopatia. Neste paciente houve redução do valor de mio-inositol de 0,58 para 0,55.

B – Colina



\* Índice de Colina / Creatina (Cho/Cr) = acréscimo em todos os pacientes após o transplante, exceto em 1 do grupo sem encefalopatia.

## C – Glutamina



\* Índice de Glutamina / Creatina (Glx/Cr) = decréscimo em todos os pacientes após o transplante, exceto em 1 do grupo sem encefalopatia.



## 5 DISCUSSÃO

A sobrevivência de um ser humano graças à reposição de um de seus órgãos, por um órgão proveniente de um outro indivíduo morto ou vivo, representa a mais exaltante epopéia da medicina nos últimos tempos. O primeiro transplante hepático no Brasil foi realizado em São Paulo, em 1968. Porém, seguiu-se com um pequeno número de transplantes até 1980. O número de centros transplantadores começou a aumentar com a utilização da ciclosporina, por Calne, na década de 1980.

No Brasil, o número de transplantes aumentou expressivamente a partir da década de 90 com a nova lei de transplante de órgãos e tecidos, quando o Sistema Único de Saúde (SUS) passou a pagar os hospitais credenciados. Até 1992 tinham sido realizados cerca de 86 transplantes hepáticos no Brasil, enquanto somente no ano de 2002 foram 658 (RBT, 2002). No serviço de TH do HC da UFPR e HNSG são realizados em média 35 transplantes hepáticos por ano, sendo que em 2003 foram realizados 31 transplantes.

Os objetivos do transplante hepático são prolongar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. As indicações são inúmeras e têm sido ampliadas nos últimos anos. Atualmente, a indicação mais comum de transplante hepático no adulto é a cirrose hepática devido à hepatite viral crônica, variando de 29% a 45% dos casos relatados na literatura (COELHO; MATIAS; SCHULZ et al., 2001). No presente estudo esta frequência foi mais elevada, pois somente os pacientes portadores de vírus C perfizeram 44% do total da amostra e portadores de vírus B, 20%. As cirroses alcoólicas, exclusivamente, representaram nesta amostra 24% dos casos; entretanto, em estudos prévios há variações de 6% a 8,5% (PUJOL; PUJOL; GRAUS et al., 1993). Estudos mais recentes demonstram que as indicações de transplante para cirrose alcoólica estão aumentando, variando de 36% (NAEGELE; GRODD; VIEBAHN et al., 2000) a 47% (THOMAS; HUDA; GUZE et al., 1998). No entanto, exige-se um tempo de sobriedade não inferior a seis meses (DIMARTINI; JAIN; IRISH et al., 1998). A associação do hepatocarcinoma à cirrose também se mostrou importante nesta amostra (8%). Nestes casos a indicação do transplante foi mais precoce (ambos os pacientes eram Child A) e deu-se

preferência a transplante intervivos. Atualmente aceitam-se como critérios tumores solitários menores que 5cm ou até 3 lesões sendo a maior inferior a 3cm e sem metástases à distância.

No período pós-transplante as alterações neurológicas são causas freqüentes de morbimortalidade, podendo afetar 13,2 a 90% dos pacientes, conforme diferentes séries (PUJOL; PUJOL; GRAUS et al., 1993). As intercorrências podem resultar de fatores prévios ao transplante, como os relacionados ao alcoolismo, à infecção pelo vírus da hepatite C e à desnutrição, ou de alterações trans-operatórias e de dificuldades com imunossuppressores, que vão desde efeitos colaterais extrapiramidais até as coagulopatias e infecções do período pós-operatório (HOCKERSTEDT; KAJASTE; ISONIEMI et al., 1992; ADAMS; VICTOR; ROPPER, 1997). Em um estudo com 463 pacientes, a EH foi a complicação neurológica mais comum e ocorreu por diferentes causas, como disfunção primária do enxerto, rejeição e sepsis (BRONSTER; EMRE; BOCCAGNI et al., 2000).

Estudos utilizando TNPS, EEG e espectroscopia têm demonstrado que disfunções cognitivas (EH leve ou subclínica) são comuns em pacientes portadores de hepatopatia crônica com função mental aparentemente normal ao exame clínico (GITLIN, 1988; KREIS; FARROW; ROSS et al., 1990; HOCKERSTEDT; KAJASTE; ISONIEMI et al., 1992; ROSS; KREIS; ERNST, 1993; QUERO; HARTMANN; MEULSTEE; et al, 1996; ROMERO-GÓMEZ; BOZA; GARCIA-VALDECASAS et al., 2001). A EH subclínica, comumente subestimada, é diagnosticada com o achado de pelo menos dois TNPS alterados ou alentecimento anormal no EEG (QUERO; HARTMANN; MEULSTEE et al., 1996; DAS; DHIMAN; SRASWAT et al., 2001). Apesar do termo subclínica, constitui-se em síndrome que interfere na atividade cotidiana do indivíduo, por exemplo, deixando-o inseguro para dirigir um automóvel. Além disso, por ser caracterizada por déficits objetivos e definíveis nos TNPS e responder ao tratamento empregado, alguns autores são contra a utilização do termo subclínica (LOCKWOOD; YAP; WONG, 1998).

Neste estudo a EH foi diagnosticada em 52% da amostra, sendo que em apenas um caso pôde ser detectada sem a utilização dos TNPS (EH grau II). A prevalência de EH subclínica nesta casuística foi de 48%. Este dado coincide com a literatura, que aponta uma prevalência de EH subclínica em portadores de cirrose hepática que varia de 44 a 70% dos

casos, dependendo dos testes utilizados e da população estudada (GITLIN, 1988; ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994; QUERO; HARTMANN; MEULSTEE et al., 1996; OPPONG; BARTLETT; RECORD, 1997). As funções sabidamente afetadas nos estadios precoces da EH são as psicomotoras e funções visuo-espaciais, ambas de difícil detecção no exame neurológico habitual e frequentemente negligenciadas sem a utilização de testes específicos (ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994). A importância da EH subclínica pode ser demonstrada por meio de três fatores principais. Primeiro esses déficits neuropsicométricos podem resultar em redução da habilidade dos indivíduos em executar tarefas simples do dia-a-dia, conferindo um risco aumentado de acidentes de trabalho. Segundo, podem se traduzir em deterioração da qualidade de vida destes pacientes. Terceiro, a EH subclínica poderia ser um marcador de futuros episódios de EH clinicamente aparente, sendo que muitos estudos demonstram disfunções cerebrais progressivas em pacientes que não apresentavam evidências clínicas de EH (ROMERO-GÓMEZ; BOZA; GARCIA-VALDECASAS et al., 2001). A relação entre EH subclínica e subseqüentes episódios clinicamente aparentes não está bem estudada. Os poucos estudos sobre este tópico são limitados a pacientes com disfunção hepática grave (ROMERO-GÓMEZ; BOZA; GARCIA-VALDECASAS et al., 2001), ou envolvem séries muito pequenas. Entretanto, em pacientes com cirrose hepática bem compensada, as repercussões clínicas da detecção da EH subclínica ainda são desconhecidas.

Apesar de os TNPS serem considerados como “padrão-ouro” no diagnóstico da EH subclínica, o grande problema na sua utilização isolada para tal finalidade é que os resultados não são específicos dessa desordem neurológica; podem ser confundidos com diversos outros fatores que interferem na função neurológica dos hepatopatas, como quadros demenciais; além de sofrerem interferências da idade e escolaridade dos pacientes. Além disso, esses testes revelam pouco sobre o processo neuro-químico envolvido na doença e são testes complexos que demandam tempo para sua realização, necessitando de uma pessoa especificamente treinada para executá-los (REHNSTRÖM; SIMERT; HANSSONS et al., 1977; BERTOLUCCI; BRUCKI; CAMPACCI; JULIANO, 1994; BRUCKI; MALHEIROS; OKAMOTO et al., 1997; HUDA; GUZE; THOMAS et al., 1998; MOLL; OLIVEIRA-SOUZA; MOLL et al., 2002). Anormalidades no teste de trilhas B ocorreu em 60% dos pacientes submetidos à derivação porto-cava cirúrgica (RIKKERS; JENKO; RUDMAN;

FREIDES, 1997). Nesta casuística 52% dos pacientes avaliados apresentaram pelo menos dois TNPS alterados.

Em 1977, CONN sugeriu o uso do teste de trilhas A e B como único teste para quantificar a EH. Os pacientes com EH mostraram um prejuízo significativo nas tarefas motoras e frontais contrastando com uma relativa preservação da memória (CONN; LEEVY; VLAHCEVIC et al., 1977). Mesmo os pacientes com EH precoce (grau I) apresentavam marcantes anormalidades nos TNPS, o que demonstra que uma avaliação clínica isolada não fornece uma adequada análise das funções mentais dos indivíduos portadores de EH.

Os TNPS utilizados no presente estudo foram selecionados principalmente pela facilidade de aplicação, não requerendo nenhum material especial para sua execução e por serem breves e sensíveis para detectar alterações de atenção, raciocínio, funções espaciais e memória, localizadas predominantemente nos lobos frontal e parietal, sabidamente os mais acometidos na EH. O teste de trilhas mostrou-se alterado em 68% dos casos tendo uma boa correlação com o teste de fluência verbal (FAR e categorias), que mostrou anormalidades em 60% dos casos. Os demais testes apresentaram menores índices de alteração.

A história natural da EH subclínica ainda não é bem conhecida. O tempo de progressão da EH com aparecimento de alterações clínicas identificáveis é muito discutido na literatura, bem como se há ou não impacto benéfico do tratamento clínico precoce no sentido de se evitar a deterioração das funções cerebrais ao longo do tempo. É sabido que a restrição protéica na dieta e a administração de lactulose podem provocar uma melhora nos resultados dos TNPS na EH subclínica, porém quando usados por um curto período de tempo (RIKKERS; JENKO; RUDMAN, 1997; GITLIN, 1988). Não existem estudos a longo prazo avaliando a eficácia da restrição protéica e/ou lactulose no manejo da EH subclínica. Em um artigo bastante provocativo, KRIEGER (1996) demonstrou a presença de déficits neurológicos persistentes a despeito do tratamento clínico da EH em cirróticos. Baseado nestes achados sugeriu que a EH poderia ser uma desordem neurodegenerativa lentamente progressiva (KRIEGER; JAUSS; JANSEN et al., 1996). Relatos subseqüentes confirmaram estes déficits neurológicos, relacionados à deposição de Mn nos núcleos da base em pacientes com derivações portossistêmicas (PUJOL; KULISEVSKY; MORENO et al., 1996). Além disso, existem evidências crescentes de que a atrofia fronto-parietal é extremamente

prevalente nos cirróticos, independente dos efeitos do álcool. Isto vai contra o fato de a EH ser encarada como uma simples encefalopatia metabólica reversível. Contudo, o transplante hepático parece reverter as anormalidades motoras e cognitivas dos cirróticos, como demonstrado no presente estudo, e danos estruturais maiores no cérebro são incomuns. Mais estudos são necessários para confirmar a aparente resolução das disfunções corticais e subcorticais nos pacientes com EH submetidos ao transplante. O TH parece realmente ser o único tratamento capaz de evitar a degeneração hepato-cerebral progressiva dos cirróticos, porém o exato momento em que deve ser indicado ainda é objeto de controvérsia na literatura.

Neste estudo encontrou-se uma melhora significativa nos TNPS após 90 dias da realização do TH, com resolução dos déficits cognitivos e motores na maioria dos pacientes portadores de EH que foram transplantados e sobreviveram. Os pacientes que não apresentavam EH prévia ao transplante e passaram a apresentar no primeiro mês de pós-operatório, o fizeram devido a um quadro séptico importante evoluindo com óbito. A sepsis é uma importante causa de EH no pós-operatório. No estudo de OPPONG (1997), em que realizou os TNPS em 8 pacientes antes do TH e cinco meses após, encontrou-se uma melhora significativa nos índices dos testes. Todos os pacientes apresentaram melhora no desempenho psicométrico, mesmo aqueles com escores dentro da normalidade, o que sugere que mesmo estes pacientes podem ter desempenho abaixo de sua real capacidade como resultado da disfunção hepática (OPPONG; AL-MARDINI; THICK; RECORD, 1997). Estes mesmos achados foram relatados por HOCKERSTEDT em 1992, sugerindo que se os TNPS não forem realizados no pré-transplante, todos os achados pós-operatórios serão facilmente rotulados como seqüelas do TH (HOCKERSTEDT; KAJASTE; ISONIEMI et al., 1992). Na presente casuística, a seleção dos intervalos de avaliação (30 e 90 dias) foi baseada em estudos preliminares com seis meses de acompanhamento (KREIS; ROSS; FARROW; ACKERMAN, 1992; ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994; NAEGELE; GRODD; VIEBAHN, 2000), segundo os quais 30 dias é o período mínimo tolerável para uma reavaliação segura após a cirurgia e 90 dias, o período em que as alterações espectroscópicas decisivas ocorrem. HUDA (1998), no entanto, avaliando 9 pacientes submetidos a TH e reavaliados em 30 e 60 dias de pós-operatório, não encontrou diferenças significativas entre os escores, especulando o curto período de tempo para que as atividades do sistema nervoso



central voltassem ao normal como causa para tal achado (HUDA; GUZE; THOMAS et al., 1998).

Recentemente, refinamentos técnicos e tecnológicos da espectroscopia tornaram possível o estudo bioquímico do cérebro humano *in vivo*, com identificação e quantificação precisas dos diversos metabólitos cerebrais em regiões bem localizadas (KREIS; ROSS; FARROW; ACKERMAN, 1992). Anormalidades metabólicas têm sido identificadas em diversas doenças neurológicas (ROSS; KREIS; ERNST, 1992). Poucos estudos na literatura descrevem os achados espectroscópicos em pacientes cirróticos submetidos a TH (KREIS; ROSS; FARROW; ACKERMAN, 1992; ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994, LAUBENBERGER; HÄUSSINGER; BAYER et al., 1997; THOMAS; HUDA; GUZE et al., 1998; NÄEGELE; GRODD; VIEBAHN et al., 2000; SPAHR; VINGERHOETS; LAZEYRAS et al., 2000). Em contraste com os achados de outras desordens neuropsiquiátricas, como a demência de Alzheimer (ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994), na qual o marcador neuronal N-acetilaspártato (NAA) está freqüentemente depletado, a EH é caracterizada por um decréscimo substancial no mio-inositol (MI) e colina (Cho), associado a um aumento tardio de glutamina (Glx). Nenhum efeito substancial no NAA é notado (KREIS, 1991; 1992). Em um estudo envolvendo 110 pacientes com doença hepática, 46 apresentaram depleção de mio-inositol (ROSS; KREIS; ERNST, 1992). Esta tríade característica de alterações não é detectada em nenhuma outra encefalopatia (ROSS; KREIS; ERNST, 1992; 1993; KREIS; ROSS; FARROW; ACKERMAN, 1992). Tais anormalidades podem ser revertidas com o TH no ser humano (KREIS; ROSS; FARROW; ACKERMAN, 1992; GEISSLER; ERNST; ROSS et al., 1993; NÄEGELE; GRODD; VIEBAHN et al., 2000), fornecendo importantes pistas sobre a fisiopatologia da EH.

As alterações metabólicas cerebrais encontradas nos cirróticos com EH clínica ou subclínica podem ser detectadas de maneira não invasiva com a utilização da espectroscopia com tempo de eco (TE) curto, visando minimizar eventuais sobreposições de metabólitos na curva espectral e redução da intensidade de sinal (ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994; NÄEGELE; SEEGER; SEITZ, 1996). Nos estudos envolvendo espectroscopia à base de hidrogênio, caso do presente protocolo, um TE de 20 a 30mseg é comumente utilizado (KREIS; FARROW; ROSS, 1991; ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994;

HÄUSSINGER; LAUBENBERGER; DAHL et al., 1994; ROSS; DANIELSEN; BLUML et al., 1996). Para seqüência de pulso a técnica PRESS (“point-resolved spectroscopy”) é preferida por se capaz de amplificar a intensidade de sinal em até duas vezes quando comparada à técnica STEAM (“stimulated echo acquisition mode”) (NÄEGELE; GRODD; VIEBAHN et al., 2000). Este exame apresenta especificidade próxima a 100%, uma vez que as alterações identificadas na EH (depleção do MI/Cr e Cho/Cr com ou sem alteração do Glx) não são encontradas em outras encefalopatias. Segundo NÄEGELE (2000), o valor clínico da espectroscopia não é restrito pelo fato de que, até o momento, não é possível a discriminação entre EH subclínica e EH de baixo grau clinicamente aparente com a utilização da espectroscopia isolada, porque a diferenciação entre o grau 0 e grau 1 de EH, em contraste com a detecção do paciente com EH grau 0, tem importância clínica irrelevante (NÄEGELE; GRODD; VIEBAHN et al., 2000). O que se defende é a utilização conjunta da espectroscopia e TNPS, o que determinaria uma alta sensibilidade (TNPS) associada a uma alta especificidade (espectroscopia) no diagnóstico da EH. Isto é particularmente importante no período pós-transplante, em que vários fatores podem ser causa de alterações neurológicas nos transplantados e de difícil discernimento clínico entre eles.

Se a doença hepática, condição subjacente a encefalopatia, é isoladamente responsável pelas alterações metabólicas cerebrais descritas, pode-se esperar uma reversão dos níveis desses metabólitos após o TH. Em concordância com os resultados do presente estudo, alguns autores demonstraram uma completa normalização das alterações metabólicas cerebrais identificáveis à espectroscopia. Existem relatos da normalização dos níveis de MI e Cho, associados à normalização dos níveis de Glx em um total de 6 pacientes submetidos à avaliação espectroscópica antes e após o TH, com seguimento pós-operatório curto (VILLAMIL; ERNST; ROSS et al., 1993; ROSS; DANIELSEN; BLUM, 1996). Na presente casuística, o retorno do nível dos metabólitos cerebrais a seus valores normais, assim como a recuperação clínica, ocorreu em três meses de pós-operatório. Pôde-se perceber uma normalização mais precoce das alterações espectroscópicas quando comparadas à recuperação clínica, principalmente do MI/Cr e da Cho/Cr. É possível especular que as alterações espectroscópicas (normalização do metabolismo cerebral) precedem a recuperação psicométrica dos cirróticos. Estes dados estão de acordo com o relato de NÄEGELE, em 2000 (NÄEGELE; GRODD; VIEBAHN et al., 2000).

No presente estudo, tanto os pacientes com EH quanto os que não apresentavam evidências de EH obtiveram níveis mais baixos de MI e Cho e níveis mais elevados de Glx quando comparados aos controles no período pré-operatório. Na maioria dos pacientes sem EH, no entanto, estas alterações não foram suficientes para preencher os critérios de Ross. É importante afastar a hipo ou hipernatremia e a hipo ou hiperpotassemia como causas de erro na interpretação da espectroscopia, pois alterações da osmolaridade plasmática podem alterar os resultados do exame (HÄUSSINGER; LAUBENBERGER; DHAL et al., 1994), como foi considerado no nosso estudo.

Os resultados deste estudo confirmam a validade dos critérios de Ross (ROSS; JACOBSON; VILLAMIL et al., 1994) em prever o diagnóstico da EH clínica ou subclínica com espectroscopia no pré-operatório, sendo importante a manutenção do ponto de corte em 2 desvios-padrão abaixo dos controles para o MI e Cho, uma vez que os cirróticos sem EH também apresentaram depleção dessas duas variáveis, só que em grau menos acentuado. Obtiveram-se uma alta especificidade e sensibilidade baixa, além de VPP elevado, o que se deve provavelmente ao pequeno tamanho da amostra, e uma precisão elevada. O MI/Cr não foi um bom parâmetro isolado na detecção da EH clínica ou subclínica no pré-operatório, pois a maioria dos pacientes estudados apresentava níveis patológicos desta variável, aumentando a sensibilidade do teste às custas da redução da especificidade. No pré-operatório, portanto, o melhor parâmetro foi a utilização do MI/Cr associado a Cho/Cr (Critérios de Ross).

No acompanhamento pós-transplante a variável mais fidedigna na determinação da presença de EH foi o MI/Cr, com alta especificidade e precisão, porém moderada sensibilidade. Esta foi menor que a relatada nos achados de ROSS (1994), que encontrou uma sensibilidade de 80-85% para detecção da EH no pós-operatório com a utilização do MI/Cr isolado. Isto provavelmente deve-se ao pequeno número de casos desta casuística. Em particular, não foram encontrados níveis patológicos de MI/Cr ou Cho/Cr em nenhum dos pacientes transplantados que melhoraram clinicamente da EH, bem como em nenhum daqueles que permaneceram sem EH após o transplante. O mesmo não ocorreu com o Glx/Cr, que foi a variável menos confiável no pós-operatório em prever a melhora da EH.

Alguns estudos indicam que a neurotoxicidade do tacrolimus e da ciclosporina está diretamente relacionada com a presença de níveis elevados de uréia e bilirrubinas. Como níveis elevados de bilirrubinas no período pós-transplante podem refletir pobre função do enxerto, com diminuição do metabolismo e resultante aumento dos metabólitos circulantes dos imunossupressores, fica extremamente difícil a diferenciação clínica entre EH por disfunção do enxerto e neurotoxicidade pelo imunossupressor em uso nestes pacientes (MUELLER; KLAUS-PETER; WOLF-OTTO, 1994). O espectro de sintomas neurológicos do tacrolimus é similar ao da ciclosporina (EIDELMAN; ABU-ELMAGD; WILSON et al., 1991; FUNG; ALESSIANI; ABU-ELMAGD et al., 1991).

A despeito dos achados espectroscópicos positivos, o papel do MI e da Cho no cérebro humano, e especialmente em EH, não está completamente esclarecido. Na disfunção hepática crônica, uma diminuição da atividade do ciclo da uréia parece ser a responsável pela elevação do nível cerebral da glutamina, cuja síntese é aumentada nos astrócitos (HÄUSSINGER; LAUBENBERGER; DHAL et al., 1994). Tem sido demonstrado que o MI, que está localizado quase que exclusivamente nos astrócitos, pode servir como um metabólito osmoticamente ativo e tem um importante papel na regulação do volume destas células (ROSS; KREIS; ERNST, 1992; HÄUSSINGER; LAUBENBERGER; DHAL et al., 1994). Isto tem sido confirmado por estudos *in vivo*, nos quais decréscimo ou aumento no MI cerebral são encontrados em pacientes com hiponatremia ou hipernatremia, respectivamente (HÄUSSINGER; LAUBENBERGER; DHAL et al., 1994; ZIYEH; ELVERFELDT; THIEL; PFARR; HENNIG, 1995; NORENBORG, 1996). É relatado que o MI é considerado um marcador astrocitário, tanto quanto seu mensageiro neuronal – polifosfato de inositol, admitindo-se um papel excitatório maior. Sendo assim, o edema das células da glia induzido pela amônia (não metabolizada pelo fígado cirrótico ou desviada por derivações portossistêmicas) induz uma alta concentração celular de glutamina e liberação compensatória de MI desencadeando a EH. Estes achados são baseados nos resultados de estudos *in vitro*, nos quais o edema astrocitário foi influenciado pela amônia e confirmados por estudos *in vivo* em pacientes com valproato ou deficiência de ornitina-transcarbamilase induzindo hiperamonemia, nos quais decréscimo dos níveis de MI e sintomas clínicos de EH foram encontrados (ROSS; DANIELSEN; BLUML, 1996). Neste mesmo raciocínio pode-se encaixar a Cho, que também é considerada um metabólito osmoticamente ativo presente na

mielina, membranas celulares e outros complexos cerebrais lipídicos. Em condições patológicas pode sofrer alterações como ocorrem com o MI. Para determinação do déficit de Cho que ocorre na EH deve-se estudar fundamentalmente a substância branca do cérebro, pois suas alterações não são identificadas na substância cinzenta do cérebro. Estes achados são, em princípio, confirmados pelos resultados deste estudo: decréscimo de MI/Cr e Cho/Cr combinados com uma elevação dos níveis de Glx/Cr nos pacientes cirróticos antes do transplante hepático e recuperação dos níveis normais após o procedimento cirúrgico. É provável que a depleção da Cho não tenha sido tão acentuada quanto à do MI em virtude de se ter utilizado para o estudo, uma área do cérebro que envolve substância branca e cinzenta.

Os achados do presente estudo demonstram que os parâmetros avaliados na espectroscopia têm valor tanto no diagnóstico da EH nos pacientes portadores de insuficiência hepática como no seguimento destes pacientes.



## **6 CONCLUSÕES**

1. A glutamina (Glx) apresenta-se elevada e a colina (Cho) e o mio-inositol (MI) reduzidos em um grande número de pacientes com doença hepática crônica. O achado espectroscópico mais freqüente nestes pacientes é a depleção do MI.
2. Para o diagnóstico espectroscópico da EH, os critérios de Ross são altamente específicos e com valor preditivo positivo alto; porém com sensibilidade e valor preditivo negativo baixos. A Cho isolada é o parâmetro espectroscópico que alcança os melhores índices de qualidade no diagnóstico da EH.
3. Após o TH ocorre melhora do MI e Cho nos primeiros 30 dias de pós-operatório para o grupo de pacientes com EH. A Glx apresenta melhora após 90 dias. No grupo de pacientes sem EH apenas o MI apresenta melhora significativa. No diagnóstico da reversão da EH no pós-transplante, o MI é o parâmetro que alcança a maior sensibilidade.

## **REFERÊNCIAS**

---



## REFERÊNCIAS

ADAMS, R.D.; VICTOR, M.; ROPPER, A.H. Special techniques for neurologic diagnosis. In: \_\_\_\_\_. **Principles of Neurology**, 6 ed. New York: McGraw-Hill, 1997. p.33-38.

ARNOLD, D.L.; SHOUBRIDGE, E.A.; VILLEMURE, J.G.; FEINDEL, W. Proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy of human astrocytomas in vivo. Preliminary observations on tumor grading. **NMR Biomed.**, v.3, p.184-189, 1990.

BANSKY, G.; MEIER, P.J.; RIEDERER, E.; WALSER, H.; ZIEGLER, W.H.; SCHMID, M. Effects of the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil in hepatic encephalopathy in humans. **Gastroenterology**, v.97, n.7, p.744-750, 1989.

BÁRÁNY, M.; LANGER, B.G.; GLICK, R.P.; VENKATASUBRAMANIAN, P.N.; WILBUR, A.C.; SPIGOS, D.G. In vivo H-1 spectroscopy in humans at 1,5T. **Radiology**, v.167, p.839-844, 1988.

BASILE, A.S.; JONES, E.A.; SKOLNICK, P. The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligands. **Pharmacol. Rev.**, v.43, n.1, p.27-71, 1991.

BEHAR, K.L.; ROTHMAN, D.L.; SHULMAN, R.G.; PETROFF, O.A.; PRICHARD, J.W. Detection of cerebral lactate in vivo during hypoxemia by <sup>1</sup>H NMR at relatively low field strengths (1.9T). **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.81, p.2517-2519, 1984.

BEHAR, K.L.; ROTHMAN, D.L.; PETERSEN, K.F.; HOOTEN, M.; DELANEY, R.; PETROFF, O.A.; SHULMAN, G.I.; NAVARRO, V.; PETRAKIS, I.L.; CHARNEY, D.S.; KRYSAL, J.H. Preliminary evidence of low cortical GABA levels in localized <sup>1</sup>H-MR spectra of alcohol-dependent and hepatic encephalopathy patients. **Am. J. Psychiatr.**, v.156, p.952-954, 1999.

BERNTHAL, P.; HAYS, A.; TARTER, R.E. Cerebral CT scan abnormalities in cholestatic and hepatocellular disease and their relationship to neuropsychologic test performance. **Hepatology**, v.7, p.107-114, 1987.

BERTOLUCCI, R.G.; BRUCKI, S.M.D.; CAMPACCI, S.R.; JULIANO, Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v.52, p.1-7, 1994.

BIRKEN, D.L.; OLDENDORF, W.H. N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in <sup>1</sup>H-NMR spectroscopic studies of brain [Review]. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v.13, p.23-31, 1989.

BLEI, A.T. Brain edema and portal-systemic encephalopathy. **Liver Transplant.**, v.6, p.S14-S20, 2000.

- BOTTOMLEY, P.A.; HERFKENS, R.J.; SMITH, L.S. Noninvasive detection and monitoring of regional myocardial ischemia in situ using depth-resolved  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.82, p.8747-8751, 1985.
- BOSSMAN, D.K.; DEUTZ, N.E.P.; DE GRAAF, A.A. Changes in brain metabolism during hyperammonemia and acute liver failure: result of a comparative H-NMR spectroscopy and biochemical investigation. **Hepatology**, v.12, p.281-290, 1990.
- BRONSTER, D.J.; EMRE, S.; BOCCAGNI, P.; SHEINER, P.A.; SCHWARTZ, M.E.; MILLER, C.M. Central Nervous System complications in liver transplant recipients – incidence, timing, and long-term follow-up. **Clin. Transplant.**, v.14, p.1-7, 2000.
- BRUCKI, S.M.D.; MALHEIROS, S.M.F.; OKAMOTO, I.H.; BERTOLUCCI, P.H.F. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v.55, n.1, p.56-61, 1997.
- BUSTAMANTE, J.; RIMOLA, A.; VENTURA, P.J.; NAVASA, M.; CIRERA, I.; REGGIARDO, V.; RODES, J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. **J. Hepatol.**, v.30, n.5, p.890-895, 1999.
- BUTTERWORTH, R.F.; GIGUÈRE, J.; MICHAUD, J.; LAVOIE, J.; POMIER-LAVRARGUES, G. Amonia: Key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. **Neurochem. Pathol.**, v.6, p.1-12, 1987.
- BUTTERWORTH, R.F.; POMIER-LAYRARGUES, G. Benzodiazepine receptors and hepatic encephalopathy. **Hepatology**, v.11, p.499-501, 1990.
- BUTTERWORTH, R.F. The neurobiology of hepatic encephalopathy. **Semin. Liv. Dis.**, v.6, p.235-244, 1996.
- BUTTERWORTH, R.F. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. **J. Hepatol.**, v.32, p.171-180, 2000a.
- BUTTERWORTH, R.F. Hepatic encephalopathy: a neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. **Curr. Opin. Neurol.**, v.13, n.6, p.721-727, 2000b.
- CARDOSO, E.S.; TEIXEIRA, A.C.S.; OLIVEIRA e SILVA, A. In: DANI, R (ed.). **Gastroenterologia essencial**, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998. p.420-423.
- CENDES, F. Espectroscopia por Ressonância Nuclear Magnética: papel na investigação pré-operatória. In: COSTA, J.C; PLAMINI, A; YACUBIAN, E.M.T; CAVALHEIRO, E.A. **Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias**, São Paulo: Lemos Editorial e Gráficos Ltda, 1998. p.645-658.
- CERTAINES, J.D.; BOVEE, W.M.M.J.; PODO, F. **Magnetic Resonance Spectroscopy in Biology and Medicine: functional and pathological tissue characterization**. New York: Pergamon Press, 1992.

COELHO, J.C.U.; MATIAS, J.E.F.; FREITAS, A.C.T.; PAROLIN, M.B.; SCHULZ, G.J. Transplante Hepático no Hospital de Clínicas do Paraná – descrição de 201 casos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v.28, p.164, 2001.

CONN, H.O.; LEEVY, C.M.; VLAHCEVIC, Z.R.; RODGERS, J.B.; MADDREY, W.C.; SEEFF, L.; LEVY, L.L. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double-blind controlled trial. **Gastroenterology**, v.107, p.1475-1480, 1977.

CONN, H.O.; ATTERBURY, C.E. Cirrhosis. In: SCHIFF, L.; SCHIFF, E.R. **Diseases of the liver**. 6 ed., Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1987. p.725-864.

DAS, A.; DHIMAN, R.K.; SARASWAT, V.A.; VERMA, M.; NAIK, S.R. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.16, n.5, p.531-535, 2001.

DASARATHY, S.; MULLEN, K.D. Benzodiazepines in hepatic encephalopathy: sleeping with the enemy. **Gut**, v.42, n.6, p.764-766, 1998.

DIMARTINI, A.; JAIN, A.; IRISH, W.; FITZGERALD, M.G.; FUNG, J.J. Outcome of liver transplantation in critically ill patients with alcoholic cirrhosis: survival according to medical variables and sobriety. **Transplantation**, v.66, n.3, p.298-302, 1998.

DUJIN, J.H.; MATSON, G.B.; MAUDSLEY, A.A.; HUGH, J.W.; WEINER, M.W. Human brain infarction: Proton MR spectroscopy. **Radiology**, v.183, p.711-718, 1992.

EIDELMAN, B.H.; ABU-ELMAGD, K.; WILSON, J.; FUNG, J.J.; ALESSIANI, M.; JAIN, A.; TAKAYA, S.; TODO, S.N.; TZAKIS, A.; VAN THIEL, D.; SHANNON, W.; STARZL, T.E. Neurologic complications of FK 506. **Transplant. Proc.**, v.23, n.6, p.3175-3178, 1991.

EPI-INFO – **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**, USA. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Version 6.04 b – January 1997 – A World Processing, Database and Statistics Program for Public Health.

FERENCI, P.; LOCKWOOD, A.; MULLEN, K.; TARTER, R.; WEISSENBORN, K.; BLEI, A.T. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the Working Party at the 11<sup>th</sup> World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. **Hepatology**, v.35, p.716-721, 2002.

FITZ, G. Systemic complications of liver disease. In: FELDMAN, M.; SCHARSCHMIDT, B.; SLEINSENGER, M.H. **Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/ Diagnosis/ Management**. 6 ed. WB Saunders Company, 1998. p.1334-1340.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R. Mini-mental state - a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J. Psychiat. Res.**, Oxford, v.12, n.3, p.189-198, 1975.

- FRASER, C.L.; ARIEFF, A.L. Hepatic encephalopathy. **New Engl. J. Med.**, v.313, p.865-873, 1985.
- FUNG, J.J.; ALESSIANI, M.; ABU-ELMAGD, K.; TODO, S.; SHAPIRO, R.; TZAKIS, A.; VAN THIEL, D.; ARMITAGE, J.; JAIN, A.; MCCAULEY, J.; SELBY, R.; STARLZ, T.E. Adverse effects associated with the use of FK 506. **Transplant. Proc.**, v.23, n.6, p.3105-3108, 1991.
- GADIAN, D.G. **Nuclear Magnetic Resonance and its applications to living systems.** Oxford, Clarendon Press, 1982.
- GEISSLER, A.; ERNST, T.; ROSS, B.D.; KREIS, R.; MOATS, R.; SHONK, T.; VILLAMIL, F. Reversal of hepatic encephalopathy after liver transplantation: a proton MRS study. **Hepatogastroenterology**, v.40, p.37, 1993.
- GEISSLER, A.; LOCK, G.; FRUND, R.; HELD, P.; HOLLERBACH, S.; ANDUS, T.; SCHÖLMERICH, J.; FEUERBACH, S.; HOLSTEGE, A. Cerebral abnormalities in patients with cirrhosis detected by proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging. **Hepatology**, v.25, p. 48-54, 1997.
- GITLIN, N. Subclinical portal-systemic encephalopathy. **Am. J. Gastroenterol.**, v.83, p.8-11, 1988.
- GRAHAM, G.D.; BLAMIRE, A.M.; HOWSEMAN, A.M. Proton magnetic resonance spectroscopy of cerebral lactate and other metabolites in stroke patients. **Stroke**, v.23, p.333-340, 1992.
- GROENEWEG, M.; MOERLAND, W.; QUERO, J.C.; HOP, W.C.; KRABBE, P.F.; SCHALM, S.W. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. **J. Hepatol.**, v.32, n.5, p.748-753, 2000.
- HARTMANN, I.J.; GROENEWEG, M.; QUERO, J.C.; BEIJEMAN, S.J.; DE MAN, R.A.; HOP, W.C.; SCHALM, S.W. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. **Am. J. Gastroenterol.**, v.95, p.2029-2034, 2000.
- HAUSER, R.A.; ZESIEWICZ, T.A.; TOSEMURGY, A.S.; MARTIZEZ, C.; OLANOW, C.W. Manganese intoxication and chronic liver failure. **Ann. Neurol.**, v.36, n.6, p.871-875, 1994.
- HÄUSSINGER, D.; LAUBENBERGER, J.; DAHL, S.; ERNST, T.; BAYER, S.; LANGER, M.; GEROK, W.; HENNIG, J. Proton Magnetic Resonance spectroscopy on human brain myo-inositol in hypo-osmolality and hepatic encephalopathy. **Gastroenterology**, v.107, p.1475-1480, 1994.
- HAZELL, A.S.; BUTTERWORTH, R.F. Hepatic Encephalopathy: an update of pathophysiologic mechanisms. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v.222, n.2, p.99-112, 1999.

HENRY, J.B. **Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods**. 18 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991.

HOCKERSTEDT, K.; KAJASTE, S.; ISONIEMI, H.; MUURONEN, A.; RAININKO, R.; SEPPALAINEN, A.M.; HILLBOM, M. Tests of encephalopathy before and after liver transplantation. **Transplant. Proc.**, v.22, p.1576-1578, 1990.

HUDA, A.; GUZE, B.H.; THOMAS, A.; BUGBEE, M.; FAIRBANKS, L.; STROUSE, T.; FAWZY, F.I. Clinical correlation of neuropsychological tests with 1H magnetic resonance spectroscopy in hepatic encephalopathy. **Psychosom. Med.**, v.60, p.550-556, 1998.

INOUE, E.; HORI, S.; NARUMI, Y.; FUJITA, M.; KURIYAMA, K.; KADOTA, T.; KURODA, C. Portal-systemic encephalopathy: presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images. **Radiology**, v.179, p.551-555, 1991.

KARNAZE, D.S.; BICKFORD, R.G. Triphasic waves: a reassessment of their significance. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, v.57, n.1, p.193-198, 1984.

KREIS, R.; FARROW, N.; ROSS, B.D. Diagnosis of hepatic encephalopathy by proton magnetic resonance spectroscopy. **Lancet**, v.336, p.635-636, 1990.

KREIS, R.; FARROW, N.; ROSS, B.D. Localized 1H NMR spectroscopy in patients with chronic hepatic encephalopathy: analysis of changes in cerebral glutamine, choline and inositols. **NMR Biomed.**, v.4, p.109-116, 1991.

KREIS, R.; ROSS, B.D.; FARROW, N.A.; ACKERMAN, Z. Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with H-1 MR spectroscopy. **Radiology**, v.182, p.19-27, 1992.

KRIEGER, D.; KRIEGER, S.; JANSEN, O.; GASS, P.; THEILMANN, L.; LICHTNECKER, H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. **Lancet**, v.346, p.2707-2740, 1995.

KRIEGER, S.; JAUSS, M.; JANSEN, O.; THEILMANN, L.; GEISSLER, M.; KRIEGER, D. Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. **Gastroenterology**, v.111, p.147-155, 1996.

KRIEGER, S.; JAUSS, M.; JANSEN, O.; THEILMANN, L.; GEISSLER, M.; KRIEGER, D. MRI findings in chronic hepatic encephalopathy depend on portosystemic shunt: results of a controlled prospective clinical investigation. **J. Hepatol.**, v.27, p.121-126, 1997.

KRIEGER, D.; KRIEGER, S. Markers of reversible hepatic encephalopathy. **Neurology**, v.49, p.1187-1188, 1997.

KÜGLER, C.F.A.; LOTTERER, E.; PETER, J. Visual event-related P300 potentials in early portosystemic encephalopathy. **Gastroenterology**, v.103, p.302, 1992.

KULISEVSKY, J.; PUJOL, J.; BALANZÓ, J. P.; AVILA, A.; CAPDEVILA, A.; DEUS, J.; JUNQUÉ, C. Pallidal hyperintensity on magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: clinical correlations. **Hepatology**, v.16, p.1382-1388, 1992.

KULISEVSKY, J.; PUJOL, J.; DEUS, J.; JUNQUÉ, C.; BALANZÓ, J.; AVILA, A.; CAPDEVILA, A. Persistence of MRI hyperintensity of the globus pallidus in cirrhotic patients: a 2-year follow-up study. **Neurology**, v.45, p.995-997, 1995.

KULLMANN, F.; HOLLERBACH, S.; HOLSTEGE, A.; SCHOLMERICH, J. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. **J. Hepatol.**, v.22, p.101-110, 1995.

LAUBENBERGER, J.; HÄUSSINGER, D.; BAYER, S.; GUFLER, H.; HENNIG, J.; LANGER, M. Proton Magnetic Resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis. **Gastroenterology**, v.112, p.1610-1616, 1997.

LEZAK, M.D. **Neuropsychological Assessment**. 3 ed. New York: Oxford, 1997.

LOCKWOOD, A.H.; YAP, E.W.; WONG, W.H. Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy. **Hepatology**, v.18, p.1061-1068, 1993.

LOCKWOOD, A.H. Neurologic Manifestations of Systemic Disease. Hepatic Encephalopathy. **Neurol. Clin.**, v.20, p.1-7, 2002.

LOGUERCIO, C.; DEL VECCHIO-BLANCO, C.; COLTORLI, M. Psychometric test and latent portal systemic encephalopathy. **Br. J. Clin. Pract.**, v.38, p.407-411, 1984.

LOOMBA, V.; PAWAR, G.; DHAR, K.L.; SETIA, M.S. Serum zinc levels in hepatic encephalopathy. **Indian J. Gastroenterol.**, v.14, p.51-53, 1995.

LUYTEN, P.R.; DEN HOLLANDER, J.A. Observation of metabolites in the human brain by MR spectroscopy. **Radiology**, v.161, p.795-798, 1986.

MAEDA, H.; SATO, M.; YOSHIKAWA, A.; KIMURA, M.; SONOMURA, T.; TERADA, M.; KISHI, K. Brain MR imaging in patients with hepatic cirrhosis: relationship between high intensity signal in basal ganglia on T1-weighted images and elemental concentrations in brain. **Neuroradiology**, v.39, p.546-550, 1997.

MARCHETTI, P.; AMODIO, P.; CAREGARO, L.; GATTA, A. Zinc deficiency in liver cirrhosis: a curiosity or a problem? **Ann. Ital. Med. Int.**, v.13, p.157-162, 1998.

MARTINEZ-HERNANDEZ, A.; BELL, K.P.; NORENBURG, M.D. Glutamine synthetase: glial localization in brain. **Science**, v.195, p.1356-1358, 1977.

MARTINS, S.J.; TAVARES, G.C.; OLIVEIRA, M.E. Ruptura de Varizes de Esôfago. In: KALIL, A.N.; COELHO, J.; STRAUSS, E. **Fígado e vias biliares: Clínica e Cirurgia**. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, 2001. p.123-132.

- MIES, S.; ALFIERI JÚNIOR, F. Anatomia e fisiologia do fígado. In: COELHO, J.C.U. (Ed.). **Aparelho Digestivo: clínica e cirurgia**. 2 ed., Rio de Janeiro: MEDSI, 1996. p.915-924.
- MIROWITZ, S.A.; WESTRICH, T.J. Basal ganglial signal intensity alterations: reversal after discontinuation of parenteral manganese administration. **Radiology**, v.185, p.535-536, 1992.
- MOLL, J.; OLIVEIRA-SOUZA, R.; MOLL, F.T.; BRAMATI, I.E.; ANDREIUOLO, P.A. The cerebral correlates of set-shifting. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v.60, p.900-905, 2002.
- MORGAN, M.Y.; ALONSO, M.; STRANGER, L.C. Lactitol and lactulose for the treatment of the subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a randomized, crossover study. **J. Hepatol.**, v.8, p.208, 1989.
- MOUSSEAU, D.D.; BUTTERWORTH, R.F. Trace amines in hepatic encephalopathy. **Prog. Brain Res.**, v.106, p.277-284, 1995.
- MUELLER, A.R.; KLAUS-PETER, P.; WOLF-OTTO, B. Neurotoxicity after liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK 506. **Transplantation**, v.58, p.155-169, 1994.
- MUTCHNICK, M.G.; LERNER, E.; CONN, H.O. Portal-systemic encephalopathy and portocaval anastomosis: a prospective, controlled investigation. **Gastroenterology**, v.66, p.1005-1019, 1974.
- NÄEGELE, T.; SEEGER, U.; SEITZ, D. Short echo time 1H spectroscopy of the brain in hepatic encephalopathy: follow-up after liver transplantation and portosystemic shunting. **MAG\*MA**, v.4, p.138, 1996.
- NÄEGELE, T.; GRODD, W.; VIEBAHN, R.; SEEGER, U.; KLOSE, U.; SEITZ, D.; KAISER, S.; MADER, I.; MAYER, J.; LAUCHART, W.; GREGOR, M.; VOIGT, K. MR imaging and <sup>1</sup>H spectroscopy of brain metabolics in hepatic encephalopathy: Time-course of renormalization after liver transplantation. **Radiology**, v.216, n.3, p.683-691, 2000.
- NAGENDANK, W.G.; SAUTER, T.R.; BROWN, T.R. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. **J. Neurosurg.**, v.84, p.449-458, 1996.
- NEUBERGER, J.; McMASTER, P. Liver transplantation – Indications. In: BLUNGART, L.H. **Surgery of the Liver and Biliary Tract (ed.)**, 1994. v.2, p.1801-1810.
- NEUBERGER, J. Imunosuppressive drugs. In: MADDREY, W.C.; SCHIFF, E.R.; SOBREL, M.E. (Ed.). **Transplantation of the Liver**, 3 ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1999. p.416-431.

NORA, D.B.; AMARAL, O.B.; BUSNELLO, J.V.; QUEVEDO, J.; VIEIRA, S.; SILVEIRA, T.; KAPCZINSKI, F. Evoked Potentials for the evaluation of latent hepatic encephalopathy in pediatric liver transplant candidates. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.31, n.4, p.371-376, 2000.

NORENBERG, M.D. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. **Semin. Liver Dis.**, v.16, n.3, p.245-253, 1996.

NORENBERG, M.D. Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy. **Metab. Brain Dis.**, v.13, n.4, p.319-335, 1998.

OATES, J.A.; WOOD, A.J.J.; KAHAN, B.D. Drug therapy – cyclosporine. **New Engl. J. Med.**, v.321, p.1725-1738, 1989.

OPPONG, K.N.W.; BARTLETT, R.; RECORD, C.O. Synaptosomal glutamate transport in thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in rat. **Hepatology**, v.22, p.553, 1995.

OPPONG, K.N.W.; AL-MARDINI, H.; THICK, M.; RECORD, C.O. Oral glutamine challenge in cirrhotic patients pre e post-liver transplantation: a psychometric and analyzed EEG study. **Hepatology**, v.26, n.4, p.870-876, 1997.

POMIER-LAYRARGUES, G.; SPAHR, L.; BUTTERWORTH, R.F. Increased Manganese concentrations in pallidum of cirrhotic patients (letter). **Lancet**, v.345, p.735, 1995.

POWELL, E.E.; PENDER, M.P.; CHLAK, J.B.; PARKIN, P.J.; STRONG, R.; LYNCH, S.; KERLIN, P.; COOKSLEY, W.G.; CHENG, W.; POWELL, L.W. Improvement in chronic hepatocerebral degeneration following liver transplantation. **Gastroenterology**, v.98, p.1079-1082, 1990.

PREUL, M.C.; CARAMANOS, Z.; COLLINS, D.L. Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using próton magnetic resonance spectroscopy. **Nat. Med.**, v.2, p.323-325, 1996.

PUJOL, A.; GRAUS, F.; PERI, J.; MERCADER, J.M.; RIMOLA, A. Hyperintensity in the globus pallidus on T1-weighted and inversion-recovery MRI: a possible marker of advanced liver disease. **Neurology**, v.41, p.1526-1527, 1991.

PUJOL, A.; PUJOL, J.; GRAUS, F.; RIMOLA, A.; PERI, J.; MERCADER, J.M.; GARCÍA-PAGAN, J.C.; BOSCH, J.; RODÉS, J.; TOLOSA, E. Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. **Neurology**, v.43, p.65-69, 1993.

PUJOL, J.; KULISEVSKY, J.; MORENO, A.; DEUS, J.; ALONSO, J.; BALANZÓ, J.; MARTÍ-VILALTA, J.L.; CAPDEVILA, A. Neurospectroscopy alterations and globus pallidus hyperintensity as related magnetic resonance markers of reversible hepatic encephalopathy. **Neurology**, v.47, p.1526-1530, 1996.



QUERO, J.C.; HARTMANN, I.J.C.; MEULSTEE, J.; HOP, W.C.J.; SCHALM, S.W. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. **Hepatology**, v.24, n.3, p. 556-560, 1996.

RAABE, W. Synaptic transmission in ammonia intoxication. **Neurochem. Pathol.**, v.6, p.145-166, 1987.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES (RBT) – Ano VIII, n. 3, jan./dez. 2002.

REHNSTRÖM, S.; SIMERT, G.; HANSSONS, J.A.; JOHSON, G.; VANG, J. Chronic hepatic encephalopathy. A psychometrical study. **Scand. J. Gastroenterol.**, v.12, p.305-311, 1977.

RIKKERS, L.; JENKO, P.; RUDMAN, D.; FREIDES, D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. **Gastroenterology**, v.75, n.3, p.462-469, 1978.

RIKKERS, L.; JENKO, P.; RUDMAN, D.; FREIDES, D. Subclinical hepatic encephalopathy. **New Engl. J. Med.**, v.337, p.473-479, 1997.

RIORDAN, S.M.; WILLIAMS, R. Treatment of hepatic encephalopathy. **New Engl. J. Med.**, v.337, n.7, p.473-479, 1997.

ROMERO-GÓMEZ, M.; BOZA, F.; GARCIA-VALDECASAS, M.S.; GARCIA, E.; AGUILAR-REINA, J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. **Am. J. Gastroenterol.**, v.96, p.2718-2723, 2001.

ROSA, H. Encefalopatia Hepática. In: KALIL, A.N.; COELHO, J.; STRAUSS, E. **Fígado e vias biliares: Clínica e Cirurgia**. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, 2001. p.102-109.

ROSS, B.D.; KREIS, R.; ERNST, T. Clinical tools for the 90s: magnetic resonance spectroscopy and metabolite imaging. **Eur. J. Radiol.**, v.14, p.128-140, 1992.

ROSS, B.D.; JACOBSON, S.; VILLAMIL, F.; KORULA, J.; KREIS, R.; ERNST, T.; SHONK, T.; MOATS, R.A. Subclinical Hepatic Encephalopathy: proton MR spectroscopic abnormalities. **Radiology**, v.193, p.457-463, 1994.

ROSS, B.D.; DANIELSEN, E.R.; BLUML, S. Proton Magnetic Resonance spectroscopy: the new gold standard for diagnosis of clinical and subclinical hepatic encephalopathy? **Dig. Dis.**, v.14, p.30-39, 1996.

ROSS, B.D.; DANIELSEN, E.R. MRS patterns and referral guidelines. In: \_\_\_\_\_. **Magnetic Resonance Spectroscopy diagnosis of neurological diseases** New York: Marcel Dekker, Inc, 1998. p.303-319.

ROVIRA, A.; CORDOBA, J.; RAGUER, N.; ALONSO, J. Magnetic resonance imaging measurement of brain edema in patients with liver disease: resolution after transplantation. **Curr. Opin. Neurol.**, v.15, p.731-737, 2002.

SANYAL, A.J.; FREEDAMN, A.M.; SCHIFMANN, M.L.; PURDUM III, P.P.; LUKETIC, V.A.; CHEATHAM, A.K. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. **Hepatology**, v.20, p.46-55, 1994.

SEERY, J.P.; TAYLOR-ROBINSON, S.D. The application of magnetic resonance spectroscopy to the study of hepatic encephalopathy. **J. Hepatol.**, v.25, p.988-998, 1996.

SHERLOCK, S. Hepatic encephalopathy: historical review up to 1975. In: Record, C.; Hanan, A. eds. **Advances in hepatic encephalopathy and metabolism in liver disease**. Newcastle, England: Ipswich Book Company, 1997. p.159-163.

SIEGEL, S. **Nonparametric statistics**. New York: McGraw-Hill Book Company, Inc., 1988.

SIMMONS, M.L.; FRONDOZA, C.G.; COYLE, J.T. Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. **Neuroscience**, v.45, p.37-45, 1991.

SKEHAN, S.; NORRIS, S.; HEGARTY, J.; OWENS, A.; MACERLAINE, D. Brain MRI changes in chronic liver disease. **Eur. Radiol.**, v.7, p.905-909, 1997.

SLEISENGER, M.; FRIEDMAN, L.; FELDMAN, M. Gastrointestinal bleeding. In: \_\_\_\_\_. **Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. p.162-184.

SPAHR, L.; BUTTERWORTH, R.F.; FONTAINE, S.; BUI, L.; THERRIEN, G.; MILETTE, P.C.; LEBRUN, L.H.; ZAYED, J.; LEBLANC, A.; POMIER-LAYRARGUES, G. Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hiperintensity and neurological symptoms. **Hepatology**, v.24, n.5, p.1116-1120, 1996.

SPAHR, L.; VINGERHOETS, F.; LAZEYRAS, F.; DELAVELLE, J.; DUPASQUIER, R.; GIOSTRA, E.; MENTHA, G.; TERRIER, F.; HADENGUE, A. Magnetic Resonance Imaging and proton spectroscopic alterations correlate with parkinsonian signs in patients with cirrhosis. **Gastroenterology**, v.119, p.774-781, 2000.

SPAHR, L.; BURKHARD, P.R.; GROTZSCH, H.; HADENGUE, A. Clinical significance of basal ganglia alterations at brain MRI and 1H MRS in cirrhosis and role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. **Metab. Brain Dis.**, v.17, p.399-413, 2002.

SPREEN, O.; STRAUSS, E. In: \_\_\_\_\_. **A compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary**. 2 ed. New York: Oxford, 1998.

STARLZ, T.E.; VAN THIEL, D.; TSAXIS, A.; IWATSUKIS, S.; TOSO, S.; MARSH, J.W.; KONERU, B.; STASCHAK, S.; STIEBER, A.; GORDON, R.D. Orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. **J. Am. Med. Associat.**, v.260, n.17, p.2542-2544, 1988.

SUNDARAM, M.B.; BLUME, W.T. Triphasic waves revisited. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, v.58, p.51, 1984.

TAYLOR-ROBINSON, S.D.; SARGENTONI, J.; MALLALIEU, R.J.; BELL, J.D.; BRYANT, J.D.; COUTTS, G.A.; MORGAN, M.Y. Cerebral phosphorus<sup>31</sup> magnetic resonance spectroscopy in patients with chronic hepatic encephalopathy. **Hepatology**, v.20, p.1173-1178, 1994.

TAYLOR-ROBINSON, S.D. Applications of magnetic resonance spectroscopy to chronic liver disease. **Clin. Med.**, v.1, p.54-60, 2001.

TARTER, R.E.; HEGEDUS, A.M.; VAN THIEL, D.H.; SCHADE, R.R.; GAVALAER, J.S.; STARLZ, T.E. Non-alcoholic cirrhosis associated with neuropsychiatric dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy. **Gastroenterology**, v.84, p.1421-1427, 1984.

TARTER, R.E.; HAYS, A.L.; SANDFORD, S.S. Cerebral morphological abnormalities associated with non-alcoholic cirrhosis. **Lancet**, v.2, p.893-895, 1986.

TARTER, R.E.; SWITALA, J.; ARRIA, A.; PLAIL, J.; VAN THIEL, D.H. Subclinical hepatic encephalopathy: comparison before and after orthotopic liver transplantation. **Transplantation**, v.50, n.4, p.632-637, 1990.

THOMAS, M.A.; HUDA, A.; GUZE, B.; CURRAN, J.; BUGBEE, M.; FAIRBANKS, L.; KE, Y.; OSHIRO, T.; MARTIN, P.; FAWZY, F. Cerebral 1H MR spectroscopy and neuropsychologic status of patients with hepatic encephalopathy. **Am. J. Roentgenol.**, v.171, p.1123-1130, 1998.

THULUVATH, P.J.; EDWIN, D.; YUE, N.C.; DEVILLIERS, C.; HOCHMAN, S.; KLEIN, A. Increased signals seen in globus pallidus in T1-weighted magnetic resonance imaging in cirrhotics are not suggestive of chronic hepatic encephalopathy. **Hepatology**, v.21, p.440-442, 1995.

VAN DER KNAPP, M.S.; VAN DER GROND, J.; LUYTEN, P.R.; DEN HOLLANDER, J.A.; NAUTA, J.J.; VALK, J. 1H and 31P magnetic resonance spectroscopy of the brain in degenerative cerebral disorders. **Ann. Neurol.**, v.31, p.202-211, 1992.

VIANNA, R.M.M.; NERY, J.R. Transplante Hepático. In: KALIL, A.N.; COELHO, J.; STRAUSS, E. **Fígado e vias biliares: clínica e cirurgia**. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, 2001. p.479-506.

VILLAMIL, F.; ERNST, T.; ROSS, B.D.; KREIS, R.; GEISLER, A.; MOATS, R.; SHONK, T. Reversal of hepatic encephalopathy after liver transplantation – a proton MRS study. **Gastroenterology**, v.104, p.1015A, 1993.

VYMAZAL, J.; BABIS, M.; BROOKS, R.A.; FILIP, K.; DEZORTOVA, M.; HRNCARKOVA, H.; HAJEK, M. T1 and T2 alterations in the brains of patients with hepatic cirrhosis. **AJNR Am. J. Neuroradiol.**, v.17, p.333-336, 1996.

WATANABE, A.; MURAKAMI, J.; ANDO, T.; HIOKI, O.; WAKABAYASHI, H.; HIGUCHI, K. Reduction of increased signal intensity in the basal ganglia on T1-weighted MR images during treatment of hepatic encephalopathy. **Intern. Med.**, v.32, p.10-14, 1993.

WATANABE, A. Cerebral changes in hepatic encephalopathy. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.13, n.7, p.752-760, 1998.

WECHSLER, D. **WAIS-R: Manual. The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich, Inc.**, 1981.

WEISSENBORN, K.; KOLBE, H. The basal ganglia and portal-systemic encephalopathy. **Metab. Brain Dis.**, v.13, p.262-272, 1998.

WEISSENBORN, K.; RUCKERT, N.; HECKER, H.; MANNS, M.P. The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. **J. Hepatol.**, v.28, p.646-653, 1998.

WIEDERMANN, D.; SCHUFF, N.; MATSON, G.B.; SOHER, B.J.; DU, A.T.; MAUDSLEY, A.A.; WEINER, M.W. Short echo time multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in human brain: metabolite distributions and reliability. **Magn. Reson. Imaging**, v.19, p.1073-1080, 2001.

ZANATTA, A. **Avaliação eletroencefalográfica em pacientes com doença hepática crônica submetidos a transplante hepático.** Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, 2002.

ZAVAGLI, G.; RICCI, G.; BADER, G.; MAPELLI, G.; TOMASI, F.; MARASCHIN, B. Effects of high-normal and low-normal serum potassium levels on hepatic encephalopathy: facts, half-facts or artifacts? **Hepatology**, v.20, p.1637-1639, 1994.

ZIEMOND, M.J. Brain energy metabolism. In: \_\_\_\_\_. **Fundamental Neuroscience**. 2ª ed. New York: Lippincott, 1999. p. 406-409.

ZIEYH, S.; ELVERFELFDT, D.; THIEL, T.; PFARR, S.; HENNIG, J. Proton MRS in valproate-induced hyperammonemia with encephalopathy (abstr) **Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine**. Berkeley, Calif.: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 1995. p.1836.



## ANEXOS

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO GRUPO DE ESTUDO

- a) Você está sendo convidado a participar de um estudo, que servirá como base para dissertação de mestrado em clínica cirúrgica, intitulado: “Avaliação espectroscópica de encefalopatia em candidatos a transplante hepático”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é estudar a encefalopatia hepática e seu diagnóstico, bem como demonstrar a sua reversibilidade com o transplante hepático.
- c) Caso você participe da pesquisa será necessário fazer consultas médicas regulares no ambulatório de transplante hepático do HC/UFPR antes e após o transplante, além de exames de Ressonância Magnética.
- d) Estes exames não apresentam nenhum risco, pois não envolvem radiação ionizante como a tomografia, por exemplo, e não é necessária utilização de contraste endovenoso.
- e) Não existe nenhum desconforto associado ao exame, a não ser o fato de que o mesmo demora em média 20 a 30 minutos; e a possível sensação de claustrofobia ao entrar na máquina para fazer a ressonância.
- f) Para participar desta pesquisa você deverá comparecer no HC para consultas médicas de acompanhamento e eventuais exames laboratoriais e na clínica DAPI (Diagnóstico Avançado por Imagem) para realização das ressonâncias de crânio, uma vez antes do transplante e duas vezes após o transplante (1 e 3 meses).
- g) Os benefícios esperados são: diagnóstico precoce da encefalopatia hepática e demonstração de que o transplante é capaz de reverter esta síndrome com sucesso pleno.
- h) O médico (Dr Gustavo J Schulz — 360 1892) poderá ser contactado (HC/UFPR serviço de transplante hepático — todos os dias no período da tarde), e é o responsável pelo seu tratamento.
- i) Estão garantidas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo.
- j) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar-se a participar do estudo, ou caso aceite, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que estará assegurado.
- k) A confidencialidade dos dados obtidos será mantida, de forma que as informações só poderão ser divulgadas em relatórios ou publicações de maneira codificada.
- l) Todas as despesas necessárias para realização da pesquisa não são da responsabilidade do paciente.
- m) Pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Eu, \_\_\_\_\_, li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper a minha participação no estudo a qualquer momento, sem justificar a minha decisão e sem que esta decisão afete o tratamento com meu médico. Eu concordo, voluntariamente a participar deste estudo.

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - VOLUNTÁRIO SADIO:

- a) Você está sendo convidado a participar de um estudo, que servirá como base para dissertação de mestrado em Clínica Cirúrgica, intitulado “Avaliação espectroscópica de encefalopatia em candidatos a transplante hepático”. É através de pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é estudar a encefalopatia hepática e seu diagnóstico, bem como demonstrar a sua reversibilidade com o transplante hepático.
- c) A sua participação, caso ela ocorra, será de fundamental importância para se demonstrar os valores normais do exame em questão e então, comparar com os pacientes cirróticos.
- d) Caso você participe será necessária à realização de apenas uma Ressonância Magnética do Crânio na clínica DAPI (Diagnóstico Avançado por Imagem), sem custo.
- algum.
- e) Este exame não apresenta nenhum risco, pois não envolve radiação ionizante como a tomografia, por exemplo, e não é necessária a utilização de contraste endovenoso.
- f) Não existe nenhum desconforto associado ao exame a não ser o fato de que o mesmo demora em média de 20 a 30 minutos; e a possível sensação de claustrofobia ao entrar na máquina para fazer a ressonância.
- g) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar a participar do estudo.
- h) A confidencialidade dos dados obtidos será mantida, de forma que as informações só poderão ser divulgadas em relatórios ou publicações de maneira codificada.
- i) Todas as despesas necessárias para realização do exame serão de responsabilidade do pesquisador.
- j) Pela sua participação neste estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Eu, \_\_\_\_\_, li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para recusar a participar do estudo, sem justificar minha decisão. Eu concordo, voluntariamente, em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HC/UFPR



Curitiba, 09 de janeiro de 2003.

Ilmo (a) Sr. (a)  
Dr. Gustavo Justo Schulz  
Nesta

Prezado(a) Senhor(a):

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "REVERSIBILIDADE DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA APÓS TRANSPLANTE DE FÍGADO: UM ESTUDO COM ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 26 de novembro de 2002, o referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.  
**Protocolo CEP-HC Nº 574.155/2002-11.**

Atenciosamente,



**Prof. Dr. Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em  
Seres Humanos do Hospital de Clínicas – UFPR



## CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE ESTUDO

PACIENTE	IDADE	SEXO	ETIOLOGIA	CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH
1	70	M	Vírus B	C
2	43	M	Álcool	B
3	48	M	Álcool	B
4	51	F	Vírus C	B
5	17	F	CEP	B
6	38	M	Vírus C	B
7	60	M	Vírus C	B
8	46	M	Álcool	B
9	50	M	Álcool	B
10	45	M	Vírus C	B
11	62	M	Álcool	B
12	46	F	Vírus C	B
13	55	M	Álcool + Ca	A
14	48	M	Vírus C	B
15	58	M	Vírus B	B
16	48	F	Vírus B	B
17	40	M	Vírus B	C
18	43	M	Vírus C	C
19	60	M	Vírus C	A
20	31	F	HAI	C
21	49	M	Vírus C	B
22	50	F	Vírus C	B
23	54	M	Vírus B	C
24	48	M	Vírus C	B
25	59	M	Esteato-hepatite	B

\* NOTA: CEP = colangite esclerosante primária; HAI = hepatite auto-imune; Ca = hepatocarcinoma.