

# Avaliação Cognitiva Breve para Detecção de Encefalopatia em Pacientes com Doença Hepática Crônica

*Brief Cognitive Avaliation for Detection of Encephalopathy in Patients with Chronic Liver Disease*

Fernando Roberto Gondim Cabral de Vasconcelos, Rilva Lopes de Sousa-Muñoz<sup>2</sup>

## Correspondência:

Rilva Lopes de Sousa-Muñoz-Departamento de Medicina Interna, Centro de Ciências Médicas, *Campus I*, João Pessoa, PB, Brasil - CEP: 58050-000. E-mail: rilva@ccm.ufpb

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Pacientes com insuficiência hepática crônica evoluem frequentemente com encefalopatia hepática (EH), mas aspectos cognitivos específicos desta tem sido pouco estudados. **OBJETIVOS:** Avaliar capacidade cognitiva e prevalência de EH em pacientes internados com hepatopatia crônica no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), e correlacionar a avaliação cognitiva com sinais clínicos de insuficiência hepática e a reserva funcional. **MÉTODOS:** Aplicaram-se o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e a avaliação clínica para EH, correlacionando-os com a Classificação de Child-Turcotte-Pugh (CCTP) e sinais clínicos de insuficiência hepática. **RESULTADOS:** A idade variou de 21 a 85 anos, com média de 52,9 ( $\pm 15$ ), 57,6% Child C. Verificou-se que 43,1% apresentavam EH clinicamente evidente e 53,3%, *déficit* cognitivo. Não se verificou associação destes índices com icterícia, ascite, eritema palmar e *asterixis* ( $p=NS$ ), mas houve associação entre as pontuações do MEEM ( $p=0,017$ ) e EH e a classificação de Child-Turcotte-Pugh ( $p=0,046$ ). **CONCLUSÕES:** A prevalência de EH clinicamente evidente foi de 43,1%, enquanto 53,3% apresentaram *déficit* cognitivo, atribuindo-se uma prevalência de "EH mínima" a 10,2%. As duas avaliações (EH e avaliação cognitiva) associaram-se com a CCTP. É importante a realização de estudos posteriores sobre testes neuropsicológicos adequados para detectar sutis alterações cognitivas em hepatopatas.

**Palavras-Chave:** Insuficiência hepática. Encefalopatia hepática. Cognição. Hospitalização. Exame Neurológico. Mini-Exame do Estado Mental.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Patients with chronic liver failure often occur with hepatic encephalopathy (HE), but specific cognitive aspects of this has been little studied. **OBJECTIVES:** To assess cognitive ability and prevalence of EH in hospitalized patients with chronic liver disease at the University Hospital Lauro Wanderley (HULW), and correlate with cognitive assessment clinical signs of liver failure and functional reserve. **METHODS:** The instruments used were the Mini-Mental State Examination (MMSE) and clinical evaluation for EH, correlating them with rated Child-Turcotte-Pugh (CCTP) and clinical signs of liver failure. **RESULTS:** Patient age ranged from 21 to 85 years, with a mean of 52,9 ( $\pm 15$ ), 57,6% Child C. It was found that 43,1% had clinically evident EH and 53.3%, cognitive deficit. There was no association of these indices with jaundice, ascites, palmar erythema and asterixis ( $p=NS$ ), but there was an association between MMSE scores ( $p=0,017$ ) and EH and Child-Turcotte-Pugh ( $p=0,046$ ). **CONCLUSIONS:** The prevalence of clinically evident EH was 43,1%, while 53,3% had cognitive, giving a prevalence of "minimum EH" to 10,2%. The two evaluations (EH and cognitive assessment) associated with the CCTP. It is important to conduct further studies on neuropsychological tests suitable for detecting subtle cognitive changes in liver disease.

**Keywords:** Liver failure. Hepatic encephalopathy. Cognition. Hospitalization. Neurologic Examination. Mini-Mental State Examination.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de insuficiência hepática apresenta alta prevalência em enfermarias de hospitais universitários, para onde é conduzido o maior contingente de pacientes portadores de hepatopatias crônicas clinicamente descompensadas. Este tema mantém sua atualidade e interesse, não apenas devido à sua alta incidência no Brasil, mas também pelo fato de esta síndrome ser pouco estudada sob o ângulo do estado cognitivo dos pacientes<sup>1</sup>.

A encefalopatia hepática (EH) é uma disfunção neuropsiquiátrica reversível que ocorre frequentemente em pacientes com doença hepática grave, cujo diagnóstico precoce é essencial para preservação das funções cerebrais e melhora do prognóstico<sup>2</sup>. O diagnóstico de EH é eminentemente clínico e tem graus variáveis de gravidade, desde manifestações subclínicas até coma profundo<sup>3</sup>.

A prevalência da EH em pacientes cirróticos é habitualmente subestimada em virtude da preservação das habilidades verbais dos pacientes em estádios iniciais desta complicação neurológica<sup>2</sup>. As funções psicomotoras e viso-espaciais, que são afetadas precocemente na EH, requerem testes neuropsicométricos para sua avaliação.

A encefalopatia subclínica é definida pela presença de anormalidades nos testes neuropsicométricos na presença de exame clínico normal<sup>4</sup>. Sua prevalência ainda não está bem estabelecida, mas parece variar de 30 a 84% em pacientes com cirrose hepática<sup>5</sup>. Não tem havido investigações mais consistentes sobre a cognição em hepatopatas e, como consequência, a compreensão da história natural da disfunção cognitiva neste grupo de doentes ainda é escassa.

O objetivo deste trabalho é avaliar a capacidade cognitiva e a prevalência de EH em pacientes internados com diagnóstico de hepatopatia crônica nas enfermarias de Clínica Médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), e correlacionar os resultados de avaliação cognitiva breve com sinais clínicos de insuficiência hepática.

## MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa seguiu um modelo observacional e transversal, tendo como população-alvo pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de doença hepática crônica, independente do estabelecimento de etiologia, internados nas enfermarias de clínica médica do HULW/UFPB. A amostra foi selecionada a partir de técnica não-probabilística por conveniência, no período de janeiro de 2010 a abril de 2012, recrutando-se pacientes de ambos os sexos internados no referido serviço. O tamanho da amostra foi estimado em 60 pacientes com base em estudo anterior<sup>4</sup>.

O critério de inclusão do estudo foi a presença de diagnóstico de hepatopatia crônica baseado em critérios clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos, os quais foram analisados por especialistas em gastroenterologia responsáveis pelas enfermarias clínicas do HULW/UFPB. Foram excluídos do estudo os pacientes que não conseguiram responder ao Mini-Exame de Estado Mental, por deficiência sensorial (auditiva ou visual) ou por outra doença de base que impossibilitasse a fala.

Foram utilizados os seguintes parâmetros laboratoriais de função hepática: hiperbilirrubinemia (determinada pelo valor de bilirrubina direta e total no sangue), alterações de enzimas (fosfatase alcalina, transaminases, gamaglutamiltranspeptidase), de proteínas séricas (albumina) e o tempo e atividade de protrombina, segundo valores de referência do Laboratório de Bioquímica do Hospital Universitário Lauro Wanderley<sup>6</sup>. Todos os pacientes foram submetidos a ultrassonografia hepática.

O Mini-Exame de Estado Mental (MEEM) foi aplicado para avaliação cognitiva breve. O MEEM, elaborado por Folstein et al.<sup>7</sup>, é um dos testes mais empregados isoladamente, ou incorporado a instrumentos mais amplos, para estudo clínico da função cognitiva e rastreamento de quadros demenciais<sup>8, 9, 10</sup>. O exame aplicado seguiu os critérios de pontuação de corte estabelecidos por Bertolucci et al.<sup>11</sup>, conforme a escolaridade do paciente.

A diferença de tempo entre a aplicação do MEEM e a coleta dos exames laboratoriais foi de até dois dias, no máximo. Este instrumento foi aplicado em cerca de 20 a 25 minutos, esperando-se o paciente pensar sobre cada questão do teste.

O MEEM é composto por diversas questões agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar "funções" cognitivas específicas: orientação para tempo (5 pontos), orientação para local (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore global do MEEM pode variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos. A escala tem boa consistência interna e confiabilidade teste-reteste (0,80 a 0,95)<sup>12</sup>.

Para graduação clínica da encefalopatia hepática clínica utilizaram-se os critérios de Parsons-Smith (graus I, II, III e IV)<sup>13</sup> e para a disfunção hepática, a Classificação de Child-Turcotte-Pugh<sup>14</sup>. Nesta classificação são considerados cinco parâmetros – ascite, bilirrubinemia total, albuminemia, prolongamento do tempo de protrombina e encefalopatia – pontuados de 1 a 3. De acordo com o total de pontos obtidos, divide-se em: Child A, de 5 a 6 pontos (melhor reserva funcional hepática), de 7 a 9, Child B, e de 10 a 15, Child C (pior reserva funcional hepática).

Realizou-se a correlação entre a avaliação cognitiva breve através dos escores de MEEM com a pontuação da Classificação de Child-Turcotte-Pugh, a classificação clínica da encefalopatia hepática<sup>13</sup> e com valores de exames laboratoriais isoladamente, como os níveis de aspartato transaminase (AST) e alanina transaminase (ALT), gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, bilirrubina direta, indireta e total, tempo de atividade de protrombina. Avaliou-se também a relação entre os escores do MEEM com sinais clínicos de insuficiência hepática, como icterícia, ascite, eritema palmar, teleangiectasias aracneiformes, hálito hepático, ginecomastia e sufusões hemorrágicas.

Estes dados foram registrados em um formulário elaborado pelos autores, juntamente com as características demográficas do paciente.

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

O projeto desta pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley, com número de protocolo CEP/HULW 073/10.

## RESULTADOS

A idade variou entre 21 e 85 anos, com média de 52,9 ( $\pm 15$ ) anos, 60% do sexo masculino (36/60), 5,6 ( $\pm 4,5$ ) anos de escolaridade, 30% (18/60) analfabetos, renda familiar de 1,4 ( $\pm 0,57$ ) salários-mínimos, 56,7% casados, 54,2% pardos e 25% aposentados. A profissão de agricultor foi a mais frequente na amostra (16,5%), seguida pela de comerciante (5%) e de auxiliar de serviços gerais (5%).

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

A pontuação global no MEEM variou de zero a trinta pontos, com média de 21 ( $\pm 5,9$ ). Observou-se que 53,3% (32/60) dos pacientes obtiveram escore abaixo do ponto de corte esperado para sua escolaridade. Através da correlação de Spearman, verificou-se presença de correlação negativa estatisticamente significativa entre os valores medianos do escore global do MEEM e a escolaridade ( $p=0,009$ ) e com a idade ( $p=0,0001$ ).

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

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

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

\* Estatisticamente significativo a 5%. MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; *p*: nível de significância estatística de 5%.

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

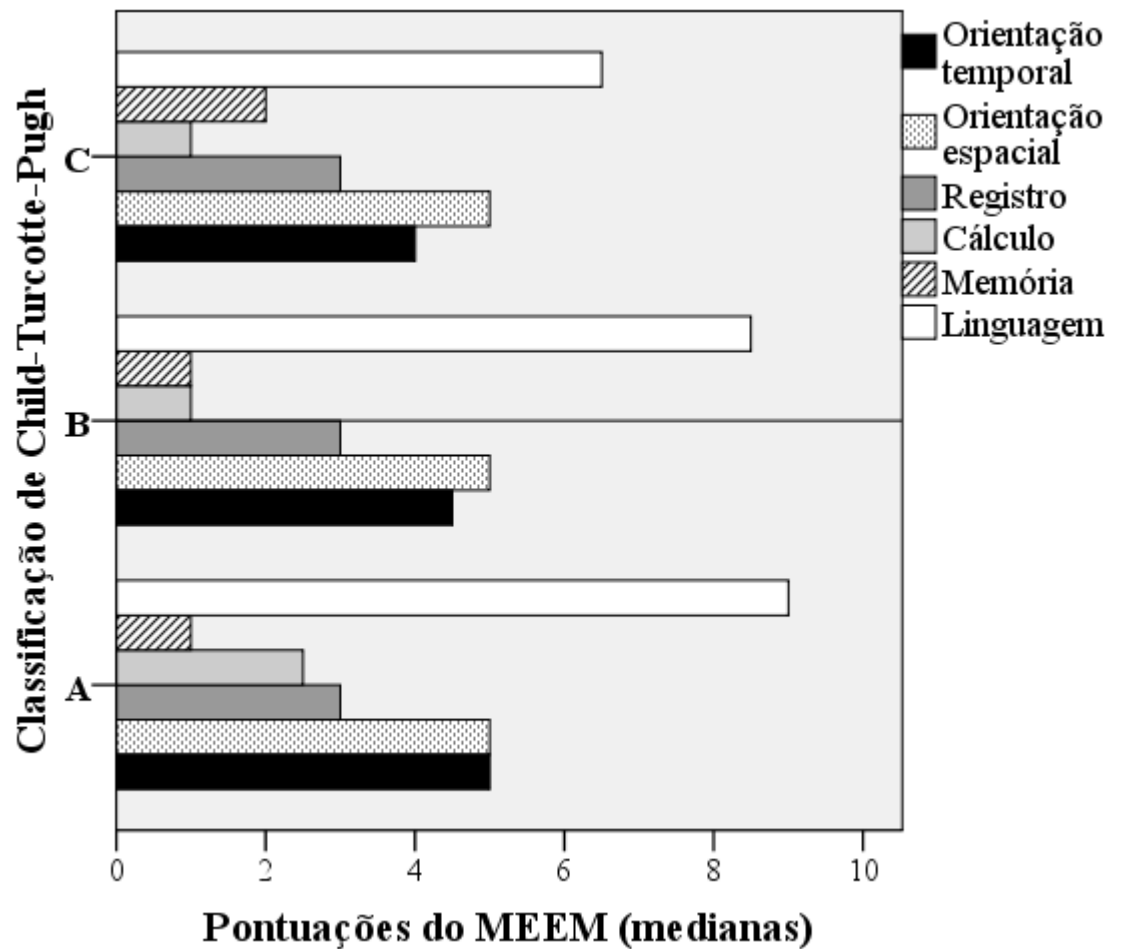
**Tabela 2** – Relação entre a detecção de encefalopatia (ausência/presença) e a classificação do MEEM em pacientes com doença hepática crônica internados nas enfermarias de clínica médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley entre janeiro de 2010 e abril de 2012 (n=60)

	MEEM		<i>p</i>
	Abaixo	Normal	
Presença de encefalopatia	17	5	0,046
Ausência de encefalopatia	15	23	

MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; *p*: nível de significância estatística de 5%.

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

classificados nas categorias A e B. As demais (orientação espacial, registro, cálculo, memória de evocação) não se relacionaram com a classificação de reserva funcional (**Figura 1**).



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



## DISCUSSÃO

A prevalência de encefalopatia em pacientes com doença hepática crônica, estimada na literatura no intervalo de variação amplo de 30% a 84%<sup>5</sup>, foi corroborada pelos resultados da presente pesquisa (43,1%). Enquanto este foi o índice encontrado como encefalopatia plenamente manifesta, a aplicação do MEEM revelou que 53,3% dos pacientes da amostra apresentavam *déficit* cognitivo, havendo concordância significativa (66,6%) entre as duas avaliações. Houve um excedente de casos detectados através da avaliação cognitiva pelo MEEM (10,2%), que pode ser atribuído, teoricamente, à presença de quadro de “encefalopatia hepática mínima”, em que há sintomas e sinais cognitivos que passam frequentemente despercebidos ao clínico.

Encefalopatia hepática mínima é a expressão utilizada para descrever essas alterações neuropsiquiátricas, em sua forma mais leve, ou mesmo subclínica. Esta é caracterizada por estado mental normal acompanhado de alterações cognitivas sutis, evidentes após aplicação de testes neuropsicológicos<sup>15</sup>. Esta avaliação é principalmente importante para descrever ligeiras alterações cognitivas que ocorrem em pacientes com doenças crônicas do fígado.

Em muitos casos, uma disfunção cognitiva leve evolui para encefalopatia hepática manifesta, precedendo a morte em vários pacientes<sup>16</sup>. Por isso, a identificação precoce do *déficit* cognitivo é importante tanto para a monitorização do paciente, quanto para a instituição precoce do tratamento. Atualmente se reconhece, após resultados de estudos clínicos, que a avaliação cognitiva pode fornecer medidas úteis nestes pacientes<sup>15</sup>. Existe, entretanto, a necessidade clínica de identificar os aspectos cognitivos que são afetados em hepatopatas, independentemente da etiologia.

Esta avaliação cognitiva tem importância prognóstica. Tanto a disfunção cognitiva leve detectada na encefalopatia hepática mínima, como um precursor para encefalopatia plenamente manifesta (evidente ao exame clínico habitual), quanto a encefalopatia hepática

mínima, implicam em mau prognóstico, com sobrevida estimada de um ano após o diagnóstico em aproximadamente 40% dos casos<sup>17</sup>.

As anormalidades na função cognitiva são uma complicação comum nas doenças hepáticas<sup>18,19</sup>. Indivíduos com hepatopatia crônica demonstram deficiências cognitivas quando comparados com indivíduos saudáveis, incluindo prejuízos na memória, atenção e função psicomotora<sup>20</sup>, frequentemente, negligenciadas sem a utilização de testes específicos.

O espectro de anormalidades neurológicas que ocorrem na doença hepática pode variar desde sutis alterações na concentração e atenção até deficiências graves que conduzem à morte<sup>15</sup>. Inconsistências nos critérios diagnósticos e de métodos entre estudos têm contribuído para as grandes variações referidas na prevalência de disfunção cognitiva em pacientes com doença hepática. Estas inconsistências dificultam a realização de estimativas precisas da prevalência e incidência também da encefalopatia mínima<sup>21, 22</sup>. No maior estudo realizado até esta data, esta disfunção foi observada em 62,4% dos pacientes<sup>21</sup>. Mas no estudo mais recente sobre este problema de pesquisa, encontrou-se uma prevalência de encefalopatia hepática mínima de 48%, usando-se como critério a pontuação para encefalopatia hepática menor ou igual a cinco pontos<sup>17</sup>. Os dois valores não foram compatíveis com o valor estimado no presente estudo, utilizando-se o MEEM, porém os critérios de avaliação foram diferentes.

Os pacientes com doença mais grave (Child C) apresentam maiores *déficits* cognitivos, como se observou no presente estudo, mas diferentemente deste, supõe-se na literatura que os pacientes com doença menos grave apresentam maior comprometimento em testes de memória<sup>19</sup>.

O uso de testes cognitivos também permitem a identificação de padrões específicos de comprometimento cognitivo em pacientes com doença hepática<sup>23</sup>. McCrea et al. observaram uma disfunção relativamente seletiva da atenção e habilidades motoras em um grupo de cirróticos, na ausência de qualquer anormalidade da memória, linguagem ou habilidades visuais-espaciais<sup>23</sup>.

É preciso destacar que o maior declínio no desempenho do teste com o aumento da idade provavelmente relaciona-se também ao *déficit* cognitivo associado ao envelhecimento. Além do fator idade, há também uma relação bem estabelecida na literatura da associação entre alcoolismo crônico, por si só, e disfunção cognitiva<sup>24, 25</sup>. O comprometimento cognitivo observado em pacientes com alcoolismo sem doença hepática demonstrável cursa frequentemente com *déficit* de funções executivas, de planejamento, resolução de problemas e memória<sup>24</sup>, enquanto os pacientes com a doença neurodegenerativa de Wernicke-Korsakoff geralmente exibem principalmente prejuízos na memória<sup>26</sup>. Apesar do grande número de estudos em pacientes com alcoolismo, tem sido relativamente poucos os trabalhos que averiguaram especificamente a contribuição da doença hepática no espectro de alterações cognitivas observadas nos alcoolistas<sup>15</sup>.

Supõe-se que em casos de encefalopatia hepática ostensiva, as alterações cognitivas e comportamentais intensas resultam de alterações na neurotransmissão causadas pela entrada de substâncias azotadas na circulação cerebral<sup>15</sup>. Porém, em pacientes com disfunção cognitiva leve, a gênese das alterações na cognição ainda não está bem estabelecida. Muitos testes neuropsicológicos tem sido projetados para a detecção de alterações na cognição<sup>27</sup>, mas podem não ser aplicáveis a estes pacientes. É importante a realização de estudos sobre testes neuropsicológicos adequados para detectar sutis alterações cognitivas em hepatopatas e isto pode impulsionar o desenvolvimento de mais estudos sobre este problema.

## CONCLUSÕES

A prevalência de encefalopatia clinicamente evidente foi 43,1%, enquanto 53,3% dos pacientes apresentaram *déficit* cognitivo, atribuindo-se uma prevalência estimada de “encefalopatia hepática mínima” a 10,2% da amostra. As duas avaliações (encefalopatia clínica e avaliação pelo MEEM) não se correlacionaram com sinais clínicos de insuficiência hepática, porém associaram-se com a Classificação de Child-Turcotte-Pugh. É importante a

realização de estudos posteriores sobre testes neuropsicológicos adequados para detectar sutis alterações cognitivas em hepatopatas.

## **REFERÊNCIAS**

- 1 - Passos, A D. Aspectos Epidemiológicos das Hepatites Virais. Medicina, Ribeirão Preto, 2003 36(1), 30-36.
- 2 - Dávalos, M M.; Bustios, S C. The burden of hepatic encephalopathy in Latin America. Ann Hepatol, Suppl 2:S31-5, 2011.
- 3 - Ferraz, L R.; Figueiredo, L F P. Diagnóstico de encefalopatia hepática. Rev. Assoc. Med. 2004;50(2):116.
- 4 - Schulz, G J, Coelho, J C U, Matias, J E F, Campos, A C L, Schulz, D D, Bertoldi, G A. Espectroscopia cerebral em candidatos a transplante hepático. Rev. Assoc. Med. Bras, 2009; 55(1), 35-39.
- 5- Zamora, N L E.; Torre, D A. Minimal hepatic encephalopathy. Ann Hepatol, Suppl 2: S50-4, 2011.
- 6 - Carvalho, D L M.; Leme, P L S. Reserva funcional hepática: como acompanhar?. Rev. Assoc. Med. Bras, 2003, 49(1), 7-7.
- 7 - 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 Psychiatr Res 1975, 12:189-98.
- 8 – Brito-Marques, P R.; Cabral-Filho, J E. O papel da educação no mini exame do estado mental: um estudo no Nordeste do Brasil. Arq Neuropsiquiatr. 2004; 62:206-11.
- 9 - Caramelli, P.; Nitrini, R. Como avaliar de forma breve e objetiva o estado mental do paciente? Rev Assoc Med Bras 2000;46(4):301.
- 10 - Gallucci, J N.; Tamelini, M G.; Forlenza, O V. Diagnóstico Diferencial das Demências. Rev. Psiqu. Clín. 2005, 32 (3); 119-130.

- 11 - Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1994, 52:1-7.
- 12 - Almeida, O P. Instrumentos para avaliação de pacientes com demência. *Rev. psiquiatr. clín.*, 1999, 26(2):25-33.
- 13 - Gitlin N. Subclinical portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 1988;83:8-11.
- 14 - Lourenço, R. A.; Veras, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais, *Rev Saúde Pública* 2006; 40(4):712-9. 26.
- 15 - Collie A. Cognition in liver disease. *Liver International* 2005; 25: 1–8
- 16 - Bustamante J, Rimola A, Ventura P J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 890–5.
- 17 - [Dhiman RK](#), [Kurmi R](#), [Thumburu KK](#), [Venkataramarao SH](#), [Agarwal R](#), [Duseja A](#). et al  
Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. [Dig Dis Sci](#). 2010;55(8):2381-90.
- 18 - Lewis M, Howdle P D. The neurology of liver failure. *Q J Med* 2003; 96: 623–33.
- 19 - Pantiga C, Rodrigo L R, Cuesta M. Cognitive deficits in patients with hepatic cirrhosis and in liver transplant recipients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 84–9.
- 20 - Weissenborn K, Heidenreich S, Ennen J. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 13–9
- 21 - Das A, Dhiman R K, Saraswat VA, et al. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 531–5.
- 22 - Quero J C, Schalm S W. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 321–8.
- 23- McCrea M, Cordoba J, Vessey G, et al. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996; 53: 758–63
- 24 - Ratti M T, Bo P, Giardini A, et al. Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are impaired? *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 276–81.

25 - Desmond J E, Chen S H, DeRosa E, et al. Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage* 2003; 19: 1510–20.

26 - Sullivan E V, Fama R, Rosenbloom M J, et al. A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology* 2002; 16: 74–83.

27 - Collie A, Darby D G, Falleti M G, et al. Determining the extent of cognitive change after coronary surgery: a review of statistical procedures. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 2005–11.