



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

IRIS CAMPOS LUCAS

**ENCEFALOPATIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE  
MANSONI**

Recife

2025

IRIS CAMPOS LUCAS

**ENCEFALOPATIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE  
MANSONI**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutora em medicina tropical, Área de concentração: Helmintíase.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Coorientadora: Profa. Dra. Norma Arteiro Filgueira

Recife

2025

Catálogo de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Lucas, Iris Campos.

Encefalopatia hepática em pacientes com Esquistossomose  
Mansoni / Iris Campos Lucas. - Recife, 2025.  
171f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro  
de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Medicina  
Tropical, 2025.

Orientação: Ana Lúcia Coutinho Domingues.

Coorientação: Norma Arteiro Filgueira.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Encefalopatia hepática; 2. Esquistossomose  
hepatoesplênica; 3. Hipertensão portal não cirrótica; 4. Testes  
psicométricos; 5. Cognição; 6. Saúde pública. I. Domingues, Ana  
Lúcia Coutinho. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS (CCM)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

---

**ÍRIS CAMPOS LUCAS**

**ENCEFALOPATIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE  
MANSONI**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Aprovado em: 14/03/2025

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues (Examinadora Interna)

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

---

Prof. Dr. **Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto** (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

---

Prof. Dra. **Heloísa Ramos Lacerda de Melo** (Examinadora Interna)

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

---

Prof. Dr. **Breno José Alencar Pires Barbosa** (Examinador Externo)

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

---

Prof. Dra. **Lydia Teófilo de Moraes Falcão** (Examinadora Externa)

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Aos que convivem com a esquistossomose, resistência silenciosa à dor e ao descaso, e aos que sucumbiram à luta contra uma doença que carrega o peso da desigualdade.

Aos invisíveis das estatísticas, cujas histórias revelam que, na geografia da pobreza, a saúde é um luxo e a negligência, uma regra.

E aos sonhos interrompidos, que evocam as palavras de Galeano e García Márquez: que os mundos quebrados pela injustiça um dia sejam reconstituídos com a força da memória e da poesia.

## AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues, minha orientadora e mestra, cuja trajetória honra a ciência e dá voz a uma enfermidade tão negligenciada. Suas mãos moldaram não apenas a ciência, mas a alma de tantos que passaram por seus ensinamentos. Suas orientações não apenas guiaram este trabalho, mas também inspiraram uma nova forma de enxergar a pesquisa como um ato de resistência e transformação. Sua presença neste trabalho é como um fio condutor que entrelaça rigor acadêmico e compromisso humano, e minha gratidão não cabe em palavras.

À Profa. Dra. Norma Arteiro Filgueira, coorientadora que personifica o equilíbrio entre o conhecimento e a prática, entre a medicina e a vida. Sua entrega ao magistério e ao SUS transcende os muros da universidade e os corredores dos hospitais, lembrando-nos que a medicina é, antes de tudo, um ato de cuidado. Sua inteligência, sensibilidade e ética foram bússolas em momentos de incerteza e sua confiança me ajudou a atravessar as águas turbulentas deste percurso.

À equipe de Hepatologia do Hospital das Clínicas da UFPE, chefiada pelo Prof. Dr. Edmundo Lopes cuja generosidade em indicar pacientes e acolher meu processo foi essencial para que este trabalho ganhasse vida. Cada gesto de paciência e cada palavra de incentivo refletiram o que há de mais humano na prática da medicina. As dessa equipe lembram o que Carolina Maria de Jesus escreveu: *"Quando o homem decidir reformar a sua consciência, o mundo tomará outro roteiro."* Que suas práticas continuem a reformar consciências e transformar realidades.

Às colegas lanca Karine Prudencio de Albuquerque e Caroline Louise Diniz Pereira, companheiras de doutorado e coautoras de tantas histórias, dentro e fora da academia. Vocês estiveram ao meu lado, somando esforços e partilhando desafios, em um processo que só se tornou possível porque foi compartilhado.

À minha irmã, Thais Campos Lucas, com quem compartilho a vida e uma relação tão profunda quanto maternal. Sua presença foi essencial em todas as fases deste doutorado, seja na ajuda nas estatísticas, no cuidado cotidiano ou nas palavras silenciosas de encorajamento. Estendo este agradecimento a toda a minha família, que é alicerce, refúgio e força para que eu possa sonhar e realizar.

Este trabalho é muito mais do que meu. Ele é a soma de afetos, parcerias e aprendizagens, e cada um de vocês habita suas páginas de forma única. Obrigada por serem parte dessa construção.

## RESUMO

A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação neuropsiquiátrica associada à insuficiência hepática e/ou hipertensão portal, mas sua prevalência em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica (EHE) e hipertensão portal não cirrótica (HPNC) permanece pouco estudada. Este trabalho incluiu uma metanálise e dois estudos originais para avaliar a prevalência de EH mínima (EHM) e clínica (EHC) nessa população. A metanálise, que analisou 12 estudos com 575 pacientes, revelou uma prevalência global de EH em HPNC de 12% (IC 95%: 13-18), sendo a EHM mais comum (23%; IC 95%: 13-31) que a EHC (4%; IC 95%: 1-15). A prevalência variou conforme a etiologia da HPNC, sendo maior na trombose venosa portal extra-hepática (25%; IC 95%: 11-45) e menor na doença veno-oclusiva (2%; IC 95%: 0-15). No primeiro estudo original, realizado com 200 pacientes com EHE, a prevalência de EHC foi de 0,5%, enquanto a EHM foi identificada em 24% dos casos utilizando o Teste de Nomeação de Animais (TNA). O TNA mostrou-se fortemente associado à presença de circulação colateral portossistêmica (CCP) (35,1% vs. 15,1%,  $p = 0,0018$ ) e a um maior Índice Coutinho ( $1,79 \pm 0,26$  vs.  $1,30 \pm 0,84$ ,  $p = 0,045$ ). Além disso, pacientes com EHM apresentaram escores significativamente mais baixos no Miniexame do Estado Mental (MEEM) ( $24,06 \pm 1,17$  vs.  $26,04 \pm 0,63$ ,  $p = 0,0003$ ), demonstrando a sensibilidade do TNA para detectar déficits cognitivos mesmo em pacientes com baixa escolaridade. No segundo estudo original, que avaliou o desempenho cognitivo em pacientes com EHE, foram aplicados testes psicométricos como o MEEM, o TNA, o Teste de Desenho do Relógio (TDR), o Teste de Dígitos em Ordem Direta e Inversa (TDI) e o Teste Go/No-Go. Os resultados mostraram que 36,5% dos pacientes apresentaram escores abaixo de 25 no MEEM, indicando comprometimento cognitivo global. O TDR revelou déficits visuoespaciais e de planejamento em 33% dos participantes, enquanto o TDI identificou prejuízos na memória de trabalho em 19%. O Teste Go/No-Go detectou impulsividade motora e déficits de atenção seletiva em pacientes com EHM. Esses achados destacam a natureza multifacetada dos déficits cognitivos em pacientes com EHE, com prejuízos significativos em funções executivas, memória de trabalho e atenção. Conclui-se que a EHM é prevalente em pacientes com EHE (24%) e HPNC (23%), enquanto a EHC é menos comum (0,5% em EHE e 4% em HPNC). A forte associação entre o desempenho no TNA e a presença de CCP reforça a utilidade desse teste como uma ferramenta prática e culturalmente relevante para a detecção de EHM em cenários de

recursos limitados. A triagem cognitiva rotineira, utilizando testes psicométricos como o TNA, o MEEM e o TDR, é essencial para identificar precocemente déficits cognitivos e melhorar o manejo clínico nessa população.

**Palavras-chave:** Encefalopatia hepática; esquistossomose hepatoesplênica; hipertensão portal não cirrótica; testes psicométricos; cognição; saúde pública.

## ABSTRACT

Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric complication associated with liver failure and/or portal hypertension, but its prevalence in patients with hepatosplenic schistosomiasis (HSS) and non-cirrhotic portal hypertension (NCPH) remains understudied. This work included a meta-analysis and two original studies to assess the prevalence of minimal (MHE) and overt HE (OHE) in this population. The meta-analysis, which analyzed 12 studies with 575 patients, revealed an overall HE prevalence in NCPH of 12% (95% CI: 13-18), with MHE being more common (23%; 95% CI: 13-31) than OHE (4%; 95% CI: 1-15). Prevalence varied according to the etiology of NCPH, being higher in extrahepatic portal vein thrombosis (25%; 95% CI: 11-45) and lower in veno-occlusive disease (2%; 95% CI: 0-15).

In the first original study, conducted with 200 HSS patients, the prevalence of OHE was 0.5%, while MHE was identified in 24% of cases using the Animal Naming Test (ANT). The ANT was strongly associated with the presence of portosystemic shunt (PSS) (35.1% vs. 15.1%,  $p = 0.0018$ ) and a higher Coutinho Index ( $1.79 \pm 0.26$  vs.  $1.30 \pm 0.84$ ,  $p = 0.045$ ). Additionally, patients with MHE had significantly lower scores on the Mini-Mental State Examination (MMSE) ( $24.06 \pm 1.17$  vs.  $26.04 \pm 0.63$ ,  $p = 0.0003$ ), demonstrating the sensitivity of the ANT in detecting cognitive deficits even in patients with low educational levels.

In the second original study, which evaluated cognitive performance in HSS patients, psychometric tests such as the MMSE, ANT, Clock Drawing Test (CDT), Digit Span Test (DST), and Go/No-Go Test were applied. The results showed that 36.5% of patients scored below 25 on the MMSE, indicating global cognitive impairment. CDT revealed visuospatial and planning deficits in 33% of participants, while the DST identified working memory impairments in 19%. The Go/No-Go Test detected motor impulsivity and selective attention deficits in patients with MHE. These findings highlight the multifaceted nature of cognitive deficits in HSS patients, with significant impairments in executive functions, working memory, and attention.

In conclusion, MHE is prevalent in HSS (24%) and NCPH (23%) patients, while OHE is less common (0.5% in HSS and 4% in NCPH). The strong association between ANT performance and PSS underscores the utility of this test as a practical and culturally relevant tool for detecting MHE in resource-limited settings. Routine cognitive screening using psychometric tests such as the ANT, MMSE, and CDT is essential for

early identification of cognitive deficits and improving clinical outcomes in this population.

**Keywords:** Hepatic encephalopathy; hepatosplenic schistosomiasis; non-cirrhotic portal hypertension; psychometric tests; cognition; public health.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanina Aminotransferase
ANT	Animal Naming Test
APRI	AST to Platelet Ratio Index
AST	Aspartato Aminotransferase
CAC	Córtex Cingulado Anterior Dorsal
CCP	Circulação Colateral Portossistêmica
CDT	Clock Drawing Test
CFF	Critical Flicker Frequency
CIA	Córtex Insular Anterior
CPF	Córtex Pré-Frontal
CPFDL	Córtex Pré-Frontal Dorso-Lateral
CPFR	Córtex Pré-Frontal Rostral
CPFVL	Córtex Pré-Frontal Ventro-Lateral
CWH	Critério de West Haven
DST	Digit Span Test
DTNs	Doenças Tropicais Negligenciadas
DVPS	Doença Vasculiar Porto-sinusoidal
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EHC	Encefalopatia Hepática Clínica
EHE	Esquistossomose Hepatoesplênica
EHM	Encefalopatia Hepática Mínima
EH	Encefalopatia Hepática
EHPVO	Extrahepatic Portal Vein Obstruction
EGDS	Esplenectomia com Desvascularização Gástrica e Esofágica
EEG	Eletroencefalograma
EM	Esquistossomose mansoni
ERM	Espectroscopia por Ressonância Magnética
FAL	Fosfatase Alcalina

FCT-A/B	Figure Connection Test A/B
FIB-4	Fibrosis-4 Score
FPP	Fibrose Periportal
GGT	Gama Glutamil Transpeptidase
HAD	Hospital Anxiety and Depression Scale
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
HDA	Hemorragia Digestiva Alta
HP	Hipertensão Portal
HPNC	Hipertensão Portal Não Cirrótica
HSS	Hepatosplenic Schistosomiasis
HVPG	Hepatic Venous Pressure Gradient
IC	Índice de Coutinho
IIQ	Intervalo Interquartil
IL-6	Interleucina-6
INR	International Normalized Ratio
ISHEN	International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MMSE	Mini-Mental State Examination
NCT-A/B	Number Connection Test A/B
OEHVP	Obstrução Extra-Hepática da Veia Porta
OHE	Overt Hepatic Encephalopathy
PHES	Psychometric Hepatic Encephalopathy Score
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
PPEH	Pontuação Psicométrica de Encefalopatia Hepática
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QI	Quociente de Inteligência
REC	Rede Executiva Central
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância Magnética Funcional
RMP	Rede de Modo Padrão

RS	Rede de Saliência
S-ANT1	Simplified Animal Naming Test 1
SCAN	Scanning Test
SCN	Sistema Nervoso Central
SONIC	Spectrum of Neurocognitive Impairment in Cirrhosis
SRS	Splenorenal Shunt
TAD	Teste de Amplitude de Dígitos
TDI	Teste de Dígitos em Ordem Direta e Inversa
TDR	Teste do Desenho do Relógio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFVA	Teste de Fluência Verbal Animal
TIPS	Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
TNA	Teste de Nomeação de Animais
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$
TSH	Hormônio Tireoestimulante
TVP	Trombose Venosa Portal
USG	Ultrassonografia
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WHO	World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
1.1	DELIMITAÇÃO DO TEMA	15
1.2	JUSTIFICATIVA	16
1.3	REVISÃO DE LITERATURA	17
1.3.1	<i>Esquistossomose: epidemiologia e prevalência no Brasil</i>	17
1.3.2	<i>A forma hepatoesplênica da esquistossomose</i>	21
1.3.3	<i>Encefalopatia hepática (EH): definição, classificação e graduação</i>	23
1.3.4	<i>Encefalopatia hepática mínima (EHM): definição e impacto</i>	25
1.3.5	<i>Funções executivas e sua relevância na avaliação da EHM</i>	27
1.3.6	<i>Métodos de avaliação da EHM: sensibilidade, especificidade e padrão-ouro</i>	29
1.3.7	<i>Encefalopatia hepática na hipertensão portal não cirrótica (HPNC) e na esquistossomose mansoni</i>	33
1.4	PERGUNTA CONDUTORA	35
1.5	OBJETIVOS	35
1.5.1	<i>Objetivo geral</i>	35
1.5.2	<i>Objetivos específicos</i>	35
<b>2</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>36</b>
2.1	DESENHO DO ESTUDO, LOCAL E PERÍODO	36
2.2	POPULAÇÃO ESTUDADA	36
2.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
2.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
2.5	PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	37

2.6	MÉTODOS E PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS	38
2.7	DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	39
2.8	AMOSTRAGEM E TAMANHO DA AMOSTRA	42
2.9	RECURSOS HUMANOS	43
2.10	PLANOS DE TABULAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS	43
2.11	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	43
2.12	QUESTÕES ÉTICAS	44
<b>3</b>	<b>ARTIGO 1 – PREVALÊNCIA DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NA HIPERTENSÃO PORTAL NÃO CIRRÓTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE</b>	<b>45</b>
<b>4</b>	<b>ARTIGO 2 – PREVALÊNCIA DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA NO BRASIL</b>	<b>64</b>
<b>5</b>	<b>ARTIGO 3 - AVALIAÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA</b>	<b>82</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>97</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>99</b>
	<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)</b>	<b>103</b>
	<b>APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL – ESQUISTOSSOMOSE</b>	<b>105</b>
	<b>APÊNDICE C – VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 1</b>	<b>107</b>
	<b>APÊNDICE D – VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 2</b>	<b>133</b>
	<b>APÊNDICE E – VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 3</b>	<b>151</b>
	<b>ANEXO A – QUESTIONÁRIO HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO (HAD)</b>	<b>165</b>

<b>ANEXO B – TESTE DE MINI-MENTAL SEGUNDO A TÉCNICA DE BERTOLUCCI</b>	<b>166</b>
<b>ANEXO C – INSTRUÇÕES DE TESTE DE NOMEAÇÃO DE ANIMAIS</b>	<b>167</b>
<b>ANEXO D – INSTRUÇÕES DE TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO</b>	<b>168</b>
<b>ANEXO E – INSTRUÇÕES DO TESTE DOS DÍGITOS DE ORDEM DIRETA E INVERSA</b>	<b>169</b>
<b>ANEXO F – INSTRUÇÕES DO TESTE GO-NO GO</b>	<b>170</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 DELIMITAÇÃO DO TEMA

A frequência de encefalopatia hepática (EH), incluindo encefalopatia hepática mínima (EHM) e EH clínica (EHC), nos pacientes que apresentam a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni (EM) não está estabelecida. Essa lacuna persiste porque os estudos sobre EH frequentemente apresentam dados qualitativos e não quantitativos ou incluem outras causas de hipertensão portal não cirrótica (HPNC). Além disso, poucos estudos exploraram a correlação entre EH e a gravidade da hipertensão portal (HP) na EM, diagnosticada por parâmetros clínico-laboratoriais ou pela presença de circulação colateral portossistêmica (CCP), situação observada em outras doenças associadas à HP.

A frequência de EH em pacientes com HPNC varia amplamente entre os estudos devido às diferentes metodologias e às diversas etiologias investigadas. Khanna e Sarin (2019) relataram que a EH é rara (cerca de 2%) em pacientes com HPNC; entretanto, essa frequência abrange todas as causas de HPNC, sem especificação por doença. Nicoletti et al. (2016), ao estudar 51 pacientes com HPNC de diferentes etiologias, sem incluir casos de EM, não encontraram casos de EH clínica, mas identificaram EHM em 31,3% dos casos, com variações significativas entre as etiologias. Esse estudo também demonstrou uma correlação significativa entre EHM e a presença de CCP, sem associação com parâmetros laboratoriais. Em contrapartida, Mohan e Venkataraman (2011) relataram prevalência menor de EHM (4,3%) em HPNC, sendo que 17% desses pacientes apresentavam CCP espontâneas. Webb e Sherlock (1979), ao estudar pacientes com obstrução venosa portal extra-hepática, descreveram encefalopatia portossistêmica em 45% dos casos. No entanto, a ausência de dados sobre EM deve-se a não inclusão de pacientes provenientes de áreas endêmicas nesses estudos.

Em pacientes esquistossomóticos, há relatos de casos de EH desencadeados após episódios de sangramento digestivo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014), pela presença de CCP espontânea (UFLACKER, 1987) e após a implantação de TIPS (RICHTER et al., 2015). Contudo, tais estudos não foram desenhados para estimar a frequência de EH. Cai et al. (2012) ao analisarem mortalidade de pacientes com esquistossomose japônica avançada, relataram que mais de 22% das mortes foram

atribuídas à EH clínica, embora outras causas hepáticas não tenham sido excluídas, tampouco houve intenção de estimar a frequência do evento.

Além disso, a gravidade da HP foi identificada como fator relacionado com EH em estudos de outras doenças hepáticas. Sharma e Kumar (2012) destacaram que o gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) pode ser um preditor de EH em pacientes cirróticos, reforçando a necessidade de investigar essa relação em pacientes com EM. Por outro lado, estudos recentes sugerem que marcadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), também desempenham papel na fisiopatologia da EH, indicando a importância da inflamação sistêmica como fator contribuinte (ROY, 2022). Esses achados ampliam a relevância de estudos que avaliem biomarcadores adicionais em populações com esquistossomose.

Por outro lado, estudos sobre outras etiologias de HP, como o de Li et al. (2016), demonstraram correlações entre parâmetros laboratoriais, como o *International Normalized Ratio* (INR) e aspartato aminotransferase (AST) e a presença de EH em cirróticos por hepatite B. Chon (2012) identificou que a elastografia hepática e índices como Índice da Razão AST por Plaquetas (APRI), índice de relação idade-baço-plaquetas e o *fibrosis-4 score* (FIB-4) também se correlacionam com a gravidade clínica, incluindo EH. Além disso, níveis séricos de amônia foram associados à gravidade da EH em cirróticos (ONG et al., 2003).

Diante dessas evidências e da confirmação de que a EH, tanto clínica quanto mínima, ocorre em pacientes esquistossomóticos, mas sua frequência e relação com dados clínico-laboratoriais e ultrassonográficos ainda são desconhecidas, este estudo visa determinar a frequência de EH clínica e mínima e sua correlação com parâmetros clínico-laboratoriais e ultrassonográficos em pacientes com esquistossomose mansoni na forma hepatoesplênica acompanhados nos ambulatórios de hepatologia de um hospital de referência.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

A EHC e a EHM impactam significativamente a qualidade de vida e a função cognitiva de pacientes cirróticos ou com CCP, uma condição frequente na forma hepatoesplênica da esquistossomose. Contudo, a literatura carece de estudos robustos sobre a ocorrência e as características da EH em pacientes esquistossomóticos, bem como sobre os fatores associados a essa condição.

Estudos indicam que as complicações de EH não se restringem aos impactos clínicos diretos, mas também incluem prejuízos socioeconômicos significativos, como aumento de internações hospitalares (BAJAJ et al., 2023) e perda de produtividade (AGRAWAL, 2015), especialmente em populações negligenciadas. Essa lacuna motivou a realização de um estudo prospectivo para abordar essas variáveis, buscando avançar o conhecimento sobre a EH em populações negligenciadas.

### 1.3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 1.3.1 Esquistossomose: epidemiologia e prevalência no Brasil

A esquistossomose, uma das infecções parasitárias mais antigas da humanidade, coevoluiu com o homem ao longo dos séculos. Reconhecida como uma das Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), a esquistossomose é provocada por vermes sanguíneos, como *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium* e *S. japonicum* (WHO, 2016). A doença acomete principalmente regiões e indivíduos em situação de pobreza, permanecendo endêmica em 78 países (MENEZES et al., 2023). A infecção ocorre por meio do contato da pele e mucosas com água contendo as formas infectantes do parasita, sendo mais prevalente em áreas com falta de saneamento básico e água tratada (MENEZES et al., 2023).

Estima-se que 779 milhões de pessoas estejam em risco de infecção, com 252 milhões atualmente infectadas (WHO, 2016). No Brasil, aproximadamente 30 milhões de pessoas estão em risco de infecção, sendo Pernambuco o estado com maior morbidade, apresentando o maior número de casos da forma hepatoesplênica e maior mortalidade secundária à esquistossomose. A doença é endêmica em áreas rurais e periurbanas, onde as condições sanitárias precárias favorecem a transmissão do *Schistosoma mansoni* (BARBOSA et al, 2016).

Em Pernambuco, que ocupa o 3º lugar em prevalência na Região Nordeste, a endemia está presente basicamente em áreas que circundam a faixa litorânea, correspondendo à chamada Zona da Mata Sul e Norte. Dos 185 municípios do Estado, 93 são endêmicos para esquistossomose (SILVA e DOMINGUES, 2011). Entre 2009 e 2019, a porcentagem de resultados positivos para o parasita *S. mansoni* em áreas de ocorrência da esquistossomose variou, de acordo com dados do sistema de informação do programa de controle da esquistossomose. Recentes notificações de episódios de esquistossomose aguda e de focos de vetores no litoral apontam

para uma expansão da endemia no estado para focos urbanos, com mudanças no seu perfil clínico-epidemiológico.

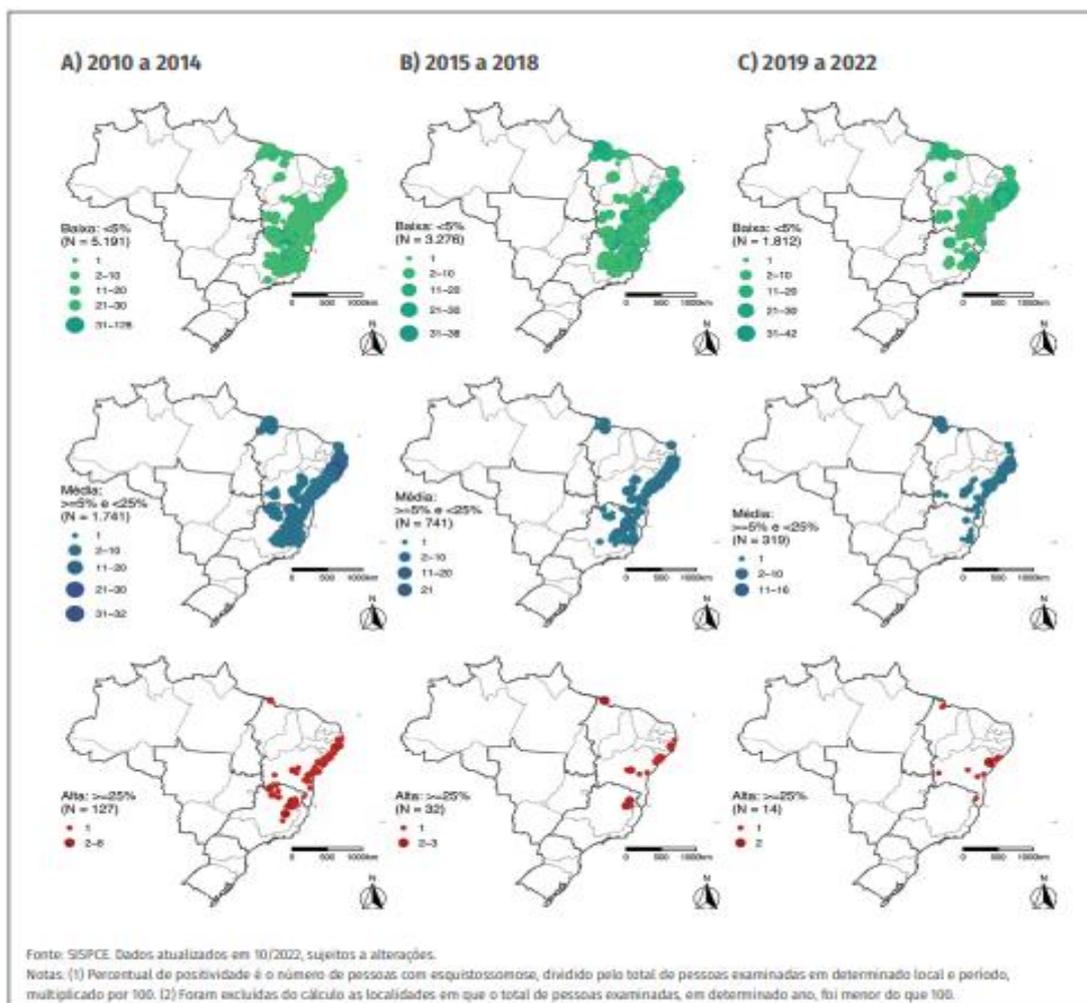
A esquistossomose mansoni não pode ser entendida apenas como um fenômeno biológico individual, mas também como um evento que ocorre dentro de contextos sociais específicos. Nessa lógica, deve-se considerar a endemia em um contexto ampliado, observando as diferentes dimensões (política, econômica e social) envolvidas nesse processo, e não simplesmente como uma doença tropical (SILVA e DOMINGUES, 2011). Constituindo um grande problema de saúde pública, essa endemia está associada à pobreza e ao baixo desenvolvimento econômico, que geram a necessidade de utilização de águas naturais contaminadas para o exercício da agricultura, trabalho doméstico e lazer. As precárias condições socioeconômicas, as dificuldades de acesso aos serviços de saúde, os movimentos migratórios e as más condições de tratamento de água e esgoto constituem os principais fatores para a transmissão da esquistossomose em áreas endêmicas (SILVA e DOMINGUES, 2011).

A transmissão da esquistossomose depende de indivíduos infectados que eliminam ovos do parasita nas fezes e na urina, bem como de caramujos aquáticos que atuam como hospedeiros intermediários, liberando cercárias infectantes em fontes de água utilizadas por humanos em suas atividades diárias. A transmissão da esquistossomose é um processo complexo influenciado por múltiplos fatores, exigindo a implementação de diversas medidas preventivas para seu controle. Essas medidas incluem diagnóstico precoce e tratamento oportuno, monitoramento e controle dos hospedeiros intermediários, iniciativas de educação em saúde e esforços de saneamento para modificar as condições ambientais que facilitam a transmissão do *Schistosoma* spp. Essas ações devem ser implementadas de forma coordenada e integrada como parte de um programa abrangente de controle da doença (MENEZES et al., 2023).

Embora tenha sido observada uma redução na prevalência da esquistossomose mansoni no Brasil entre 2010 e 2021 – com queda de 4,7% (75.080 casos em 1.600.809 exames realizados) para 3,3% (10.798 em 327.708 exames) –, as políticas públicas de saúde não foram suficientes para interromper a transmissão da doença, mantendo-se uma prevalência ainda superior a 3% no período. Paralelamente, registrou-se um declínio na proporção de casos graves, que passou de 0,3% para 0,2% (BRASIL, 2022). A região Nordeste destaca-se como a área com as maiores prevalências (Figura 1), cenário influenciado por uma conjunção de fatores

biológicos, sociais, políticos e culturais que perpetuam ciclos endêmicos específicos (SILVA e DOMINGUES, 2011).

Figura 1 - Prevalência da esquistossomose mansoni no Brasil no período 2010-2022



Fonte: BRASIL, 2022

Alinhada à agenda 2030 das Nações Unidas, estabelecida em 2015, a OMS definiu como meta a eliminação da esquistossomose como um problema de saúde pública global. O objetivo é reduzir a prevalência de infecções graves ( $\geq 400$  ovos por grama de fezes) para menos de 1% até 2030 e interromper a transmissão em pelo menos 25 dos 78 países endêmicos no mesmo período. Para alcançar essas metas, a OMS publicou, em 2022, diretrizes para o controle e eliminação da esquistossomose humana. Essas diretrizes fornecem um conjunto de recomendações para orientar os programas nacionais de esquistossomose em países endêmicos a alcançar o controle da morbidade, a eliminação da doença como problema de saúde pública e o progresso em direção à interrupção da transmissão. As diretrizes da OMS priorizam

a administração em massa de medicamentos, ao mesmo tempo em que defendem medidas preventivas sustentáveis, como abastecimento de água e saneamento (MENEZES et al., 2023).

As situações de transmissão da esquistossomose em Pernambuco são tão variadas quanto a ecologia e os grupos sociais nos quais ela ocorre. A prevalência e a intensidade da infecção nas comunidades acometidas estão sujeitas a variações relacionadas a práticas culturalmente moldadas pelas atividades econômicas, de lazer ou domésticas, peculiares em cada localidade (SILVA e DOMINGUES, 2011). Assim, as prevalências e o estabelecimento de novos focos de transmissão ativa de esquistossomose para áreas periurbanas e para o litoral mostram que a doença continua em expansão no Estado.

No Brasil, nos últimos 20 anos, tem sido demonstrada, em números globais, a diminuição da forma hepatoesplênica grave e da mortalidade por hemorragia digestiva alta (HDA) graças aos programas de educação em saúde e tratamento específico com drogas menos tóxicas, implementados nas áreas endêmicas. Mesmo assim, Pernambuco continua sendo o estado com a maior carga da doença no país. Dados recentes mostram que, entre 2010 e 2020, Pernambuco concentrou aproximadamente 40% dos óbitos atribuídos à esquistossomose no Brasil, destacando-se como a região com maior morbimortalidade relacionada à doença. Esse cenário reflete a persistência de desafios no controle da esquistossomose, como a dificuldade de acesso a serviços de saúde, a falta de saneamento básico e a migração de populações de áreas endêmicas para centros urbanos (SILVA et al., 2022).

Estudos realizados na Região Nordeste evidenciaram um deslocamento da forma hepatoesplênica para o grupo populacional mais idoso. Recentemente, em Pernambuco, observou-se que 29,9% dos pacientes atendidos no Ambulatório de Esquistossomose do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), tinham mais de 60 anos de idade e eram portadores da forma hepatoesplênica (NASCIMENTO et al., 2018). A maioria dos pacientes (63,0%) tinha 50 anos ou mais, com uma média de idade de 55 anos, pois o manejo da doença de aprimorou e a população brasileira tem expectativa de vida cada vez maior. Além disso, 61,9% dos pacientes apresentavam a forma hepatoesplênica da doença, enquanto 38,1% tinham a forma hepatointestinal. Deve-se considerar o contexto de se tratar de hospital terciários, referência para casos graves de esquistossomose, em que há melhor manejo e os pacientes com diagnóstico em idades precoces

sobrevivem até a velhice. Quanto às características sociodemográficas, 62,6% dos participantes eram do sexo feminino, 53,8% eram analfabetos ou possuíam ensino fundamental incompleto, e 78,9% se autodeclararam pretos ou pardos. A renda familiar média mensal foi de US\$ 367,75 (intervalo interquartil [IIQ] 239,65–643,57), e a maioria dos pacientes (82,3%) pertencia às classes socioeconômicas C ou D, refletindo o perfil de vulnerabilidade social dessa população (NASCIMENTO et al., 2018). O conhecimento do atual comportamento sociodemográfico da esquistossomose no estado de Pernambuco, destacado por alta endemicidade, é fundamental para se programar estratégias de em saúde pública direcionadas para a doença.

### 1.3.2 A forma hepatoesplênica da esquistossomose

A forma hepatoesplênica da EM é uma manifestação tardia da doença, que se desenvolve em indivíduos com predisposição genética e expostos a altas cargas parasitárias em áreas endêmicas. A infecção ocorre por meio do contato da pele com água contaminada por cercárias do *Schistosoma mansoni*, que penetram no organismo e migram para o sistema venoso portal, onde se desenvolvem em vermes adultos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). A deposição de ovos do parasita nos tecidos hepáticos desencadeia uma resposta inflamatória crônica, levando à formação de granulomas e, posteriormente, à fibrose periportal avançada, conhecida como fibrose de Symmers (HUGIINS et al. 1998).

Essa manifestação da esquistossomose inicia-se na adolescência e na fase adulta jovem, com predomínio de HP e esplenomegalia. Em crianças e adolescentes, a esplenomegalia pode resultar de hiperplasia linforreticular, enquanto, em adultos, a hipertensão portal é a manifestação fisiopatológica dominante. Cerca de 30% a 40% dos adultos com forma hepatoesplênica apresentam hemorragia digestiva devido à ruptura de varizes esofagogástricas ou gastropatia da hipertensão portal (ROCHA et al., 2022).

O quadro clínico da forma hepatoesplênica varia de acordo com o estágio da doença. Na forma compensada, os pacientes geralmente apresentam hepatoesplenomegalia, com fígado aumentado e endurecido, e baço palpável e indolor. A hipertensão portal é a característica central, levando ao desenvolvimento de varizes esofágicas e CCP. O primeiro sinal de descompensação pode ser a HDA, manifestada por hematêmese ou melena. Apesar da hipertensão portal, a função

hepática geralmente é preservada, sem sinais de insuficiência hepática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Na forma descompensada, os pacientes podem apresentar ascite, icterícia, EH e outras complicações graves. A ascite, em particular, é uma manifestação comum de descompensação, frequentemente iniciada após episódios de HDA. A icterícia e a EH são sinais de pior prognóstico e costumam estar associadas a fatores como hepatite viral, alcoolismo ou doença hepática gordurosa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Os achados de exames de imagem e laboratoriais são essenciais para o diagnóstico e acompanhamento da forma hepatoesplênica. A ultrassonografia abdominal é o método de imagem mais utilizado, permitindo identificar características como fibrose periportal (FPP), aumento do lobo esquerdo do fígado, esplenomegalia e presença de colaterais no sistema porta. A classificação de Niamey é amplamente empregada para avaliar a extensão e a gravidade da FPP, como apresentada no quadro 1 e figura 2 (THOMAS et al., 1997). No entanto, em casos selecionados, a ressonância magnética (RM) pode ser empregada para uma avaliação mais detalhada. Segundo o Ministério da Saúde (2024), a RM apresenta alta sensibilidade para identificar alterações características da FPP na forma hepatoesplênica, como o aumento da intensidade do sinal nas áreas de fibrose, o retardo da excreção do contraste nessas regiões e o espessamento nítido da parede da vesícula biliar. Além disso, a RM permite a identificação precisa dos vasos do sistema porta e das colaterais, excluindo outras doenças hepáticas. Apesar de sua eficácia, a RM é uma técnica de custo elevado e de complexa operacionalização, o que limita seu uso em regiões endêmicas, onde a ultrassonografia continua sendo o método preferencial para o diagnóstico e acompanhamento da doença (SILVA et al., 2012).

Os exames laboratoriais podem revelar anemia, leucopenia e trombocitopenia, frequentemente atribuídas ao hiperesplenismo, embora os testes de função hepática geralmente se mantenham dentro dos valores normais (MANZELLA et al, 2008). A biópsia hepática, por sua vez, raramente fornece informações adicionais relevantes. O exame retossigmoidoscópico, por outro lado, pode revelar uma mucosa congesta e granulosa, com pequenas ulcerações. A biópsia de fragmentos de tecido retirados durante este exame frequentemente revela a presença de ovos viáveis de *S. mansoni*, auxiliando no diagnóstico da esquistossomose. Adicionalmente, a endoscopia digestiva alta desempenha um papel crucial na identificação de varizes esofágicas, uma complicação comum da hipertensão portal, e na avaliação do risco de

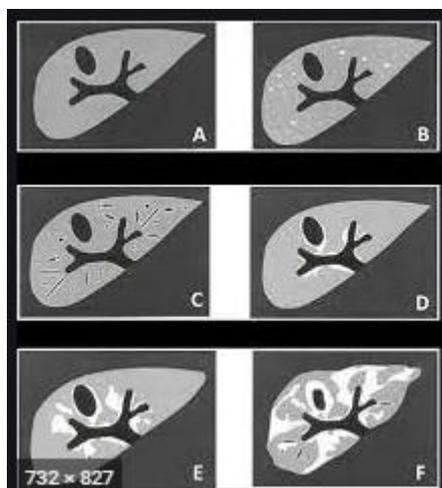
sangramento associado, bem como de gastropatia hipertensiva portal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Quadro 1 – Padrões do parênquima hepático, segundo a classificação de Niamey

Padrão	Imagem ultrassonográfica
A	Normal
B	Céu estrelado (pequenos focos ecogênicos difusos)
C	Ecos anelares e em haste de cachimbo, na periferia do fígado
D	Hiperecogenicidade junto à bifurcação portal da veia porta e da vesícula biliar
E	Focos altamente ecogênicos se estendendo dos vasos portais, ao nível da bifurcação, para o parênquima.
F	Bandas altamente ecogênicas se estendendo da bifurcação da veia porta até a periferia do fígado e retraindo a capsula

Fonte: Richter, 1996

Figura 2- Padrões de imagem ultrassonográfica



Fonte: Richter, 1996

### 1.3.3 Encefalopatia hepática (EH): definição, classificação e graduação

A EH é uma complicação neuropsiquiátrica significativa da insuficiência hepática aguda grave ou crônica e/ou da hipertensão portal, caracterizada predominantemente por alterações de personalidade, consciência, cognição e função motora. Tradicionalmente, a EH é classificada em três tipos de acordo com a causa subjacente: Tipo A, associado à insuficiência hepática aguda; Tipo B, decorrente de circulação colateral portossistêmica na ausência de disfunção hepática; e Tipo C, que ocorre em pacientes com cirrose hepática e circulação colateral portossistêmica (WEISSENBORN, 2019). Recentemente, tem sido discutida a inclusão de um Tipo D, referente à EH em pacientes com insuficiência hepática aguda sobre crônica, devido às suas distinções clínicas, fisiopatológicas e prognósticas em relação aos demais tipos (WEISSENBORN, 2019).

A EH do Tipo C ocorre predominantemente de forma episódica, desencadeada por fatores precipitantes bem reconhecidos, como infecções, hemorragia digestiva, distúrbios eletrolíticos ou uso de medicamentos depressores do sistema nervoso central. No entanto, alguns pacientes podem apresentar um curso crônico progressivo ou persistente da doença, especialmente na presença de circulação colateral portossistêmica extensa associada a disfunção hepática. Esses pacientes podem permanecer em graus leves de EH (Graus I ou II) intercalados com episódios de EH grave (Graus III ou IV), apesar do tratamento (WEISSENBORN, 2019). Além disso, formas crônicas de EH, como parkinsonismo relacionado à cirrose e mielopatia hepática, têm sido descritas, embora sejam menos comuns e não respondam à terapia clássica de redução da amônia, sugerindo uma fisiopatologia distinta (WEISSENBORN, 1998).

A graduação da EH é realizada com base no Critério de West Haven (Quadro 2), que classifica a EH em quatro graus de gravidade. No Grau I, os pacientes apresentam falta de atenção e alterações sutis de personalidade, perceptíveis principalmente por familiares. No Grau II, observa-se desorientação temporal, comportamento inadequado e letargia. No Grau III, os pacientes estão estuporosos, mas respondem a estímulos, podendo apresentar desorientação espacial e comportamento bizarro. No Grau IV, os pacientes estão em coma. Cada episódio de EH clínica está associado a um aumento do risco de novos episódios e a uma maior mortalidade em um ano, especialmente em casos de EH de alto grau (WEISSENBORN, 1998).

**Quadro 2 - Critério de West Haven (CWH) e descrição clínica da encefalopatia hepática**

	Descrição	Critério operacional sugerido	Comentário
Sem encefalopatia	Sem EH atual ou prévia	testado e provado como normal	
Mínima	Subclínica	Alterações neuropsicológicas ou psicométricas de testes explorando psicomotores	Resultados anormais de psicometria estabelecida ou testes neuropsicológicos sem critérios universais para diagnóstico. Padrões locais e expertise requeridos

		velocidade / funções executivas ou alterações neurofisiológicas sem evidência clínica de mudança mental.	necessidade de manifestações clínicas	
Grau I	Subclínica	Trivial falta de consciência Euforia ou ansiedade Tempo de atenção reduzido Prejuízo da adição ou subtração Ritmo do sono alterado	de Apesar de orientado no tempo e no espaço (veja abaixo), o paciente parece ter alguma deterioração cognitiva / comportamental em relação ao seu padrão no exame clínico ou aos cuidadores	Achados clínicos geralmente não reprodutíveis
Grau II	Aberta	Letargia ou apatia Desorientação no tempo Mudança óbvia de personalidade Comportamento inapropriado Dispraxia Asterix	Desorientado por tempo (pelo menos três dos seguintes itens estão errados: dia do mês, dia da semana, estação ou ano) ± o outro sintoma mencionado	Achados clínicos variáveis mas reprodutíveis em alguma extensão
Grau III		Sonolência a semi estupor Responsivo a estímulos Confusão Desorientação grosseira Comportamento bizarro	Desorientado também por espaço (pelo menos três relatado incorretamente: país, estado [ou região], cidade ou local) ± outros sintomas mencionados	Achados clínicos reprodutíveis em alguma extensão
Grau IV		Coma	Não responde a estímulo doloroso	Status comatoso reprodutível

ISHEN: International Society for Hepatic Encephalopathies and Nitrogen Metabolism (BAJAJ, 2009)

#### 1.3.4 Encefalopatia hepática mínima (EHM): definição e impacto

A EHM, anteriormente denominada encefalopatia hepática subclínica ou latente, é a forma mais precoce da EH (DHAREL e BAJAJ, 2015). Trata-se de uma disfunção neurocognitiva leve que afeta até 80% dos pacientes com cirrose (DHIMAN e CHAWLA, 2009) e pode acometer pacientes com doença hepática não cirrótica, como trombose de veia porta, especialmente quando complicada por CCP (MINGUEZ et al., 2006). A EHM é caracterizada por alterações sutis na função cognitiva, parâmetros eletrofisiológicos e neuroquímicos cerebrais, homeostase de neurotransmissores, fluxo sanguíneo cerebral e equilíbrio metabólico.

A EHM tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, levando a dificuldades na realização de atividades cotidianas, como dirigir, trabalhar e gerenciar tarefas complexas. Estudos demonstram que pacientes com EHM tiveram um risco 2,5 vezes maior de acidentes de trânsito (BAJAJ, 2008) e apresentaram redução na produtividade no trabalho, aumento no número de hospitalizações e prejuízos nas interações sociais (AGRAWAL et al., 2015). Além disso, a EHM está associada a um maior risco de quedas, dificuldades emocionais, piora da qualidade do sono e diminuição das habilidades de gestão doméstica (AGRAWAL; LATT; MUNOZ, 2024). Esses impactos não são triviais, apesar do termo "mínima" sugerir o contrário, e podem levar a consequências socioeconômicas significativas para os pacientes e suas famílias.

A identificação precoce da EHM é crucial, pois o tratamento adequado pode melhorar a função cognitiva e a qualidade de vida. Recomenda-se a avaliação rotineira da EHM não apenas em pacientes com cirrose hepática, mas também naqueles com outras formas de HP, mesmo na ausência de insuficiência hepática (DHIMAN et al., 2010). Pacientes com EHM apresentam maior propensão a acidentes de trânsito devido à fadiga ao volante e redução dos reflexos motores, além de apresentarem comprometimento na capacidade de trabalho e na qualidade de vida (ZHAN; STREMMUEL, 2012). A detecção e intervenção precoces podem reduzir o risco de acidentes, melhorar a capacidade funcional e diminuir os custos associados ao manejo das complicações da doença hepática (ORTIZ et al., 2005). Apesar dessas alterações, os testes psicométricos demonstram que o quociente de inteligência (QI) global desses pacientes permanece preservado (WEISSENBORN, 2005).

A prevalência de EHM em pacientes cirróticos varia entre 10% e 80%, dependendo do teste diagnóstico utilizado (RIKKERS et al., 1978; BAJAJ, 2009). A EHM é atualmente considerada a forma mais precoce da EH "subclínica", que

também inclui a EH Grau I, caracterizada por déficits cognitivos sutis, mas clinicamente detectáveis, sem a presença de asterixis (REDFIELD; LATT; MUNOZ, 2024). Fatores de risco para a progressão da EHM para EH clínica incluem sexo masculino, histórico prévio de EHC, etiologia alcoólica da cirrose e presença de varizes esofagogástricas. Outros fatores prováveis, mas ainda não comprovados, incluem o aumento do escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), a piora da doença hepática subjacente e o início de descompensações (REDFIELD; LATT; MUNOZ, 2024).

O diagnóstico da EHM é desafiador devido à ausência de sinais ou sintomas específicos. Atualmente, o diagnóstico só é possível por meio de testes psicométricos e neurofisiológicos especializados, que ainda não são amplamente aplicáveis na prática clínica rotineira. No entanto, recomenda-se a triagem para EHM em pacientes com cirrose que relatam dificuldades no emprego, sintomas neurológicos inespecíficos, violações de trânsito ou acidentes automobilísticos (REDFIELD; LATT; MUNOZ, 2024). A frequência ideal de triagem ainda não está bem estabelecida, mas sugere-se que pacientes com cirrose sejam avaliados a cada 6 a 12 meses para detecção precoce da EHM e discussão sobre a necessidade de intervenção terapêutica (REDFIELD; LATT; MUNOZ, 2024).

### *1.3.5 Funções executivas e sua relevância na avaliação da EHM*

As funções executivas são processos cognitivos de alto nível que permitem o planejamento, a organização, o controle inibitório, a flexibilidade mental, a memória de trabalho, a tomada de decisões e a resolução de problemas (JURADO, 2007). Essas funções são essenciais para o desempenho de atividades cotidianas, como dirigir, trabalhar e gerenciar tarefas complexas. Na EHM, essas habilidades são frequentemente comprometidas, mesmo na ausência de sinais clínicos evidentes, o que justifica a necessidade de avaliação neuropsicológica detalhada (AMODIO et al., 2004).

As principais funções executivas incluem (Figura 3):

1. Planejamento: Capacidade de, a partir de um objetivo definido, estabelecer a melhor maneira de alcançá-lo, levando em consideração a hierarquização dos passos e a utilização de instrumentos necessários para a conquista da meta.
2. Controle inibitório: Capacidade de impedir respostas para as quais o indivíduo apresenta uma forte tendência, de inibir estímulos distratores que interrompam

o curso eficaz de uma ação ou, ainda, de interromper respostas que já estejam em curso.

3. Flexibilidade cognitiva: Capacidade de alternar o curso das ações ou dos pensamentos de acordo com as exigências do ambiente.
4. Fluência: Capacidade de emitir comportamentos verbais e não-verbais em sequência, obedecendo a regras pré-estabelecidas.
5. Memória de trabalho: Sistema de arquivamento temporário de informações que permite a sua monitorização e manejo.
6. Categorização: Processo de agrupamento de elementos que compartilham determinadas propriedades comuns.
7. Tomada de decisões: Processo de escolha de uma entre várias alternativas em situações que incluam algum grau de incerteza ou risco.

Figura 3

### Funções executivas



Fonte: Própria autora

Essas funções são mediadas principalmente pelo córtex pré-frontal (CPF), uma região do cérebro que desempenha um papel central na modulação de processos cognitivos de nível inferior, como a percepção e a resposta motora. O CPF é dividido em sub-regiões, incluindo o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL),

envolvido na manipulação de informações e no planejamento, e o córtex cingulado anterior (CCA), que detecta conflitos e sinaliza a necessidade de controle cognitivo (GILBERT e BURGESS, 2008). Além disso, o córtex pré-frontal ventrolateral (CPFVL) está associado à manutenção de informações na memória de trabalho, enquanto o córtex pré-frontal rostral (CPFR) está envolvido em tarefas de alto nível, como multitarefa e mentalização (GILBERT e BURGESS, 2008).

Estudos demonstram que pacientes com EHM apresentam déficits específicos em funções executivas, como redução da velocidade psicomotora, dificuldade em manter a atenção sustentada, prejuízos na memória de trabalho e na capacidade de inibir respostas inadequadas (WEISSENBORN, 2005; BAJAJ, 2009). Essas alterações estão diretamente relacionadas ao impacto da EHM na qualidade de vida, aumentando o risco de acidentes de trânsito, redução da produtividade no trabalho e prejuízos nas interações sociais (REDFIELD; LATT; MUNOZ, 2024).

A ciência das redes cerebrais em larga escala tem oferecido novas perspectivas para entender os mecanismos subjacentes aos déficits neurocognitivos na EHM. Um modelo proposto recentemente, conhecido como "tripla rede", inclui a rede de saliência (RS), a rede de modo padrão (RMP) e a rede executiva central (REC). A RS, composta pelo córtex insular anterior (CIA) e pelo córtex cingulado anterior dorsal (CAC), detecta estímulos salientes e inicia a transição entre a RMP (associada ao repouso e à introspecção) e a REC (envolvida no controle cognitivo ativo). Estudos recentes demonstram que a disfunção na interação entre essas redes está associada a déficits de atenção, memória de trabalho e controle executivo, todos comumente observados na EHM (CHEN et al., 2016; YANG et al., 2018).

Alterações na conectividade funcional dessas redes têm sido observadas em pacientes com cirrose, mesmo na ausência de EHC. Por exemplo, estudos de ressonância magnética funcional (RMf) em repouso revelaram redução na conectividade funcional dentro da RMP e da REC, bem como alterações na atividade da RS, particularmente no córtex insular anterior (CHEN et al., 2016; YANG et al., 2018). Essas descobertas sugerem que a disfunção executiva na EHM pode estar relacionada a uma desorganização nas interações entre as redes cerebrais que suportam o controle cognitivo.

### *1.3.6 Métodos de avaliação da EHM: sensibilidade, especificidade e padrão-ouro*

A avaliação da EHM é essencial para prever o desenvolvimento da EHC e identificar piores níveis de qualidade de vida (WANG et al., 2013), riscos de acidentes de trânsito (BAJAJ, 2009) e comprometimento do potencial socioeconômico. Além disso, pacientes com EHM têm maior risco de transição para a EHC, que é um dos eventos que definem a descompensação na cirrose. Estudos recentes apontam que, embora a EH tenha sido tradicionalmente considerada reversível, há evidências emergentes de que déficits cognitivos persistem mesmo após o transplante hepático (REDFIELD; LATT; MUNOZ, 2024).

A triagem universal para EHM ainda enfrenta limitações devido ao custo e à falta de consenso sobre os melhores métodos diagnósticos. A estratégia recomendada é a triagem de pacientes com queixas relacionadas à qualidade de vida ou cujos familiares percebem alterações cognitivas (PRAKASH; BROWN; MULLEN, 2011). Além disso, as diretrizes da AASLD de 2014 recomendam que todos os pacientes com doença hepática crônica sejam testados para EHM (REDFIELD; LATT; MUNOZ, 2024).

O espectro de déficits neurocognitivos encontrados na EHM, conhecido como SONIC, inclui alterações na atenção, memória de trabalho, inibição de resposta e funções executivas (REDFIELD; LATT; MUNOZ, 2024). Como essas alterações não são identificadas no exame clínico convencional, testes psicométricos e neuropsicológicos específicos são utilizados para avaliá-las. Além das funções executivas, esses testes exploram velocidade psicomotora, percepção visuoespacial, atraso no processamento de informações e outras anormalidades (AMODIO et al., 2004). No entanto, ainda não há consenso sobre estratégias diagnósticas e opções terapêuticas, apesar dos avanços recentes.

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos neurais da EHM, o diagnóstico ainda depende de testes neuropsicológicos especializados, como o teste de Stroop, o teste de trilhas e o teste de Wisconsin. Esses testes avaliam habilidades como inibição de respostas, flexibilidade cognitiva e memória de trabalho, mas são demorados e de difícil aplicação na prática clínica rotineira (REDFIELD; LATT; MUNOZ, 2024). Portanto, embora sejam considerados o padrão-ouro para pesquisa, há uma necessidade crescente de desenvolver ferramentas de triagem mais acessíveis e práticas para a detecção precoce da EHM.

Devido ao comprometimento multidimensional da cognição na EHM não ser necessariamente de forma uniforme, o diagnóstico é desafiador e a prevalência varia de acordo com o método utilizado (DHIMAN; CHAWLA, 2009). Ferenci et al. (2002)

recomendam a aplicação de pelo menos dois testes neuropsicológicos adaptados às características da população, incluindo um teste amplamente aceito como padrão-ouro, combinado, quando possível, a testes neurofisiológicos, como eletroencefalograma (EEG) ou potencial evocado (P300). Estudos indicam que o diagnóstico da EHM deve considerar o uso de estratégias combinadas, incluindo testes psicométricos e neurofisiológicos, especialmente em populações de baixa escolaridade (BAJAJ, 2009).

A avaliação da EHM é desafiadora devido à natureza sutil das alterações cognitivas e à falta de um consenso universal sobre o melhor método diagnóstico. No entanto, a Pontuação Psicométrica de Encefalopatia Hepática (PPEH) é amplamente reconhecida como o padrão-ouro para o diagnóstico de EHM, especialmente em populações de baixa escolaridade (PINHO; CERQUEIRA; PEIXOTO, 2011). A PPEH combina testes de papel-lápis que avaliam a velocidade psicomotora, a atenção e a memória de trabalho, sendo validada e adaptada para diferentes contextos culturais e linguísticos.

Abaixo, descrevemos os principais métodos de avaliação da EHM, suas características, sensibilidade e especificidade:

#### 1. Pontuação Psicométrica de Encefalopatia Hepática (PPEH)

- Descrição: A PPEH é composta por testes como o Teste de Trilhas (*Trail Making Test - TMT*), que avalia a velocidade psicomotora e a flexibilidade cognitiva, e o Teste de Símbolos e Números (*Digit Symbol Test - DST*), que mede a velocidade de processamento e a memória de trabalho.
- Sensibilidade e especificidade: Estudos relatam sensibilidade de 80-90% e especificidade de 85-95% para o diagnóstico de EHM (BAJAJ, 2009; PINHO; CERQUEIRA; PEIXOTO, 2011).
- Vantagens: Baixo custo, fácil aplicação e validação em diferentes populações.
- Limitações: Pode ser influenciado por fatores como escolaridade e idade.

#### 2. Critical Flicker Frequency (CFF)

- Descrição: O CFF mede a frequência mínima na qual uma luz intermitente é percebida como contínua. Alterações na CFF estão correlacionadas com a gravidade da EHM.

- Sensibilidade e especificidade: Sensibilidade de 70-85% e especificidade de 75-90% (ROMERO-GÓMEZ et al., 2007).
- Vantagens: Método objetivo e rápido.
- Limitações: Requer equipamento específico e pode ser influenciado por fatores como fadiga visual.

### 3. Teste Stroop

- Descrição: Avalia a capacidade de inibição de respostas automáticas e a flexibilidade cognitiva. Versões digitais têm sido desenvolvidas para aumentar a precisão.
- Sensibilidade e especificidade: Sensibilidade de 75-85% e especificidade de 80-90% (BAJAJ, 2009).
- Vantagens: Fácil aplicação e adaptação para diferentes contextos.
- Limitações: Pode ser influenciado por escolaridade e familiaridade com o teste.

### 4. Eletroencefalograma (EEG)

- Descrição: Detecta alterações na atividade elétrica cerebral, como redução da frequência dominante média.
- Sensibilidade e especificidade: Sensibilidade de 60-75% e especificidade de 70-85% (RUDLER et al., 2021).
- Vantagens: Método objetivo e útil para monitorar a progressão da EHM.
- Limitações: Baixa especificidade devido à influência de fatores como hiponatremia e medicamentos.

### 5. Espectroscopia por Ressonância Magnética (ERM)

- Descrição: Identifica alterações neuroquímicas, como aumento de glutamato e redução de mio-inositol, associadas à EHM.
- Sensibilidade e especificidade: Sensibilidade de 80-90% e especificidade de 85-95% (ZENG et al., 2020).
- Vantagens: Alta precisão e capacidade de detectar alterações precoces.
- Limitações: Custo elevado e disponibilidade limitada.

### 6. Teste de controle inibitório (TCI)

- Descrição: Teste computadorizado que avalia atenção e inibição de resposta.
- Sensibilidade e especificidade: Sensibilidade de 88% e especificidade de 77% (BAJAJ, 2010).

- Vantagens: Não requer psicólogo treinado e pode ser administrado em consultórios.
  - Limitações: Exige familiaridade com computadores e disponibilidade de software.
7. Teste de Nomeação de Animais (TNA) e sua Versão Simplificada (S-ANT1)
- Descrição: O TNA avalia a fluência verbal, solicitando que o paciente liste o maior número possível de animais em 1 minuto. A versão simplificada (S-ANT1) ajusta os resultados para idade e escolaridade, considerando anormal um escore <10 animais.
  - Sensibilidade e Especificidade: O S-ANT1 apresenta sensibilidade de 78% e especificidade de 63% para detectar EHM/HE Grau 1 (S-ANT1 <15), com valor preditivo positivo de 61% e valor preditivo negativo de 79%. Para escores <10, a especificidade aumenta para 92%, mas a sensibilidade cai para 26%.
  - Vantagens: Fácil aplicação, baixo custo e independência de equipamentos complexos. O TNA é particularmente útil em populações com baixa escolaridade.
  - Limitações: Pode ser influenciado por idade avançada (>80 anos) e escolaridade muito baixa (<8 anos) (CAMPAGNA, 2017).

A avaliação das funções executivas é fundamental para o diagnóstico precoce da EHM, permitindo intervenções que podem melhorar a qualidade de vida e reduzir complicações.

### *1.3.7 Encefalopatia hepática na hipertensão portal não cirrótica (HPNC) e na esquistossomose mansoni*

A EH na HPNC é menos estudada, mas evidências sugerem que a frequência da EHC é baixa (cerca de 2%), enquanto a EHM pode acometer até 31,3% dos pacientes (NICOLETTI et al., 2016). Estudos recentes indicam que, na HPNC, a EH decorre predominantemente da presença de CCP espontâneas (EH tipo B), sendo menos associada à falência hepática intrínseca, ao contrário do que ocorre na cirrose (GIRI, 2023). Além disso, a hiperamonemia e as alterações nos níveis cerebrais de amônia e glutamina observadas na EH cirrótica também estão presentes na EH tipo B, reforçando a influência da CCP na fisiopatologia da doença (GIRI, 2023).

A gravidade da HP e a presença de CCP são fatores determinantes na fisiopatologia da EH nesses pacientes. A presença de CCP espontâneos, especialmente em pacientes com obstrução da veia porta extra-hepática (EHPVO), tem sido associada a maior incidência de EHM (GIRI, 2023). Além disso, embora a EHM não esteja diretamente associada à mortalidade na HPNC, seu impacto na qualidade de vida é significativo, podendo ser confundida com distúrbios psiquiátricos ou neurológicos (GIRI, 2023).

Na EM, a EH é frequentemente desencadeada por episódios de HDA ou pela presença de CCP espontânea (UFLACKER, 1987). Estudos mais antigos já apontavam que os pacientes com esquistossomose hepatoesplênica tendem a apresentar menor incidência de EH em comparação aos cirróticos, devido à preservação relativa da função hepatocelular e à menor idade média desses pacientes (PITTELLA, 1981). No entanto, a ocorrência recorrente de HDA contribui para o aumento da absorção de amônia e redução do fluxo sanguíneo hepático, podendo levar a lesões isquêmicas no parênquima hepático e precipitação da EH (PITTELLA, 1981). Além disso, alterações estruturais no tecido nervoso semelhantes às observadas na cirrose já foram descritas em pacientes com esquistossomose mansoni, sugerindo que as anastomoses portossistêmicas, independentemente da insuficiência hepatocelular, podem desempenhar um papel na patogênese da EH nessa população (PITTELLA, 1981).

No contexto da esquistossomose hepatoesplênica, o tratamento cirúrgico da HP é um fator de risco adicional para o desenvolvimento de EH. Três principais técnicas cirúrgicas foram historicamente utilizadas no Brasil para o manejo da hipertensão portal nesses pacientes: (i) desvascularização esôfago-gástrica com esplenectomia (EGDS); (ii) esplenectomia com anastomose esplenorrenal proximal (SRS); e (iii) derivação esplenorrenal distal (DSS) (DA SILVA; CHIEFFI; CARRILHO, 2005). A comparação entre essas abordagens demonstrou que a EH portossistêmica era significativamente mais frequente após a SRS (39,3%) do que após a DSS (14,8%) ou a EGDS (0%) (DA SILVA; CHIEFFI; CARRILHO, 2005). Além disso, a SRS esteve associada a maior taxa de mortalidade (42,9%), enquanto a EGDS apresentou os menores índices de complicações e ausência de EH, sendo considerada a melhor opção cirúrgica na população estudada (DA SILVA; CHIEFFI; CARRILHO, 2005).

Embora existam estudos isolados sobre a relação entre esquistossomose e EH, a real prevalência da EH nessa população permanece pouco explorada. A

maioria dos dados disponíveis provém de relatos clínicos ou estudos retrospectivos focados em complicações da hipertensão portal, sendo que abordagens sistemáticas que quantifiquem a incidência e os fatores de risco da EH na esquistossomose ainda são escassas. Essa lacuna no conhecimento não apenas dificulta a compreensão do impacto da doença sobre o sistema nervoso central, mas também limita a formulação de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes para esses pacientes.

#### 1.4 PERGUNTA CONDUTORA

Qual é a frequência de EHC, diagnosticada clinicamente, e de EHM, diagnosticada por testes psicométricos e avaliação clínica, em pacientes com esquistossomose mansoni na forma hepatoesplênica (EHE), acompanhados nos ambulatórios de Hepatologia de um hospital de referência? Existe uma associação entre a presença de encefalopatia hepática (EHC e/ou EHM) com fatores como idade, contagem de plaquetas, índices de fibrose e alterações ultrassonográficas que avaliam intensidade da fibrose periportal e sinais de hipertensão portal, como a CCP?

#### 1.5 OBJETIVOS

##### 1.5.1 Objetivo geral

Determinar a frequência de encefalopatia hepática clínica (EHC) e mínima (EHM), diagnosticada por avaliação clínica e testes neuropsicológicos, em pacientes com esquistossomose mansoni na forma hepatoesplênica (EHE) e analisar sua associação com características clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas, incluindo idade, contagem de plaquetas, índices APRI, FIB-4 e Coutinho, intensidade da fibrose periportal, tamanho do baço, calibres das veias porta e esplênica, e presença de circulação colateral portossistêmica.

##### 1.5.2 Objetivos específicos

1. Determinar a frequência de EHC e EHM em pacientes com EHE, utilizando avaliação clínica e testes neuropsicológicos;
2. Comparar os dados sociodemográficos entre os grupos de pacientes com EH e sem EH;

3. Avaliar a associação entre a presença de EHC e EHM e marcadores indiretos de fibrose hepática, como contagem de plaquetas e índices APRI, FIB-4 e índice Coutinho, além de testes de função hepática (bilirrubina direta, INR e albumina);
4. Examinar a relação entre EHC e EHM e parâmetros ultrassonográficos, como intensidade da fibrose periportal (classificação de Niamey), diâmetro longitudinal do baço e calibres das veias porta e esplênica;
5. Comparar a frequência de EHC e EHM (identificada pelo teste de fluência verbal na categoria “animais”) entre pacientes com e sem circulação colateral portossistêmica (esplenorrenal, gástrica curta, gástrica esquerda, veia umbilical e varizes esofagogástricas).
6. Analisar a associação entre os resultados de testes psicométricos (Teste de desenho do relógio, Teste de Dígitos de Ordem Direta e Inversa, Teste Go/No-go) e a presença de circulação colateral portossistêmica.

## **2 MÉTODOS**

### **2.1 DESENHO DO ESTUDO, LOCAL E PERÍODO**

Este é um estudo transversal e analítico, projetado para estimar a prevalência de EHC e EHM em pacientes com EM na forma hepatoesplênica e avaliar a associação dessas condições com a presença de CCP–e marcadores de fibrose hepática. O estudo foi conduzido no ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE, um centro de referência para esquistossomose, entre 2021 e 2023.

A coleta de dados teve início após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFPE/Ebserh. Os pacientes com diagnóstico de esquistossomose hepatoesplênica (EHE) foram incluídos após assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

### **2.2 POPULAÇÃO ESTUDADA**

Pacientes com diagnóstico de EHE atendidos no ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE, Recife, Pernambuco, entre 2021 e 2023.

### **2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Idade entre 18 e 75 anos.
- Diagnóstico epidemiológico de esquistossomose mansoni com confirmação por exame parasitológico de fezes positivo ou histórico de tratamento prévio para *S. mansoni*.
- Evidência ultrassonográfica de fibrose periportal (segundo a classificação de Niamey, padrões D, E ou F).
- Presença de esplenomegalia ou sinais de hipertensão portal (presença de circulação colateral, aumento de veia porta e/ou esplênica), com ou sem episódios prévios de hemorragia digestiva alta.

## 2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Diagnóstico de outras doenças hepáticas relatadas em prontuário, como cirrose, doença hepática gordurosa, hepatites B e C, doenças hepáticas metabólicas ou autoimunes.
- Histórico de sangramento gastrointestinal nas últimas oito semanas.
- Uso de álcool: definido como consumo superior a duas doses padrão (10g álcool) diariamente nos seis meses anteriores.
- Uso atual de benzodiazepínicos, antiepilépticos, depressores do SNC ou agentes anticolinérgicos.
- Diagnóstico de doenças neurológicas que afetam a cognição: depressão detectada pelo instrumento de triagem HAD (ponto de corte de 8) e quadro demencial pela triagem realizada com MEEM (ponto de corte de 17), dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH) acima de 5 mU/L, *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) positivo, AntiHIV positivo e Vitamina B12 abaixo de 300ng/dL.

## 2.5 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

### 1. Entrevista Clínica e Avaliação Física:

- Coleta de dados sociodemográficos e inventário de medicações, com atenção especial ao uso de medicamentos psicotrópicos (benzodiazepínicos, drogas Z e anticolinérgicos), devido ao potencial

impacto na atividade gabaérgica e na cognição, constituindo possíveis fatores de confundimento.

- Exame físico para detecção de sinais de EHC. Em casos sem EHC aparente, serão realizados testes neuropsicométricos para diagnóstico de EHM.

## 2. Testes Psicométricos e Questionários:

- Aplicação do questionário hospitalar de ansiedade de (HAD) validado para a população brasileira, com ponto de corte de 8 (BOTEGA, 1995).
- Realização do minixame do estado mental (MEEM) conforme Bertolucci et al. (1994), com análise separada das seis categorias (orientação temporal e espacial, memória imediata, atenção e cálculo, memória de evocação e linguagem) e cálculo do escore total, com ponto de corte de 17 (ANEXO 2).
- Uso do teste de nomeação de animais para diagnóstico de EHM e triagem inicial.

## 3. Exames Laboratoriais e Ultrassonografia:

- Coleta de amostras laboratoriais para análise de marcadores de função hepática e fibrose na mesma semana da coleta de dados.
- Ultrassonografia abdominal com avaliação de fibrose periportal pela classificação de Niamey, além de mensuração do diâmetro do baço e das veias porta e esplênica e observação de CCP no mesmo dia da coleta de dados.

## 2.6 MÉTODOS E PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

Os pacientes foram submetidos à anamnese detalhada, exame físico e aplicação de testes psicométricos. O diagnóstico de EHC será baseado na classificação de West Haven, com exames neuropsicométricos realizados em pacientes sem sinais clínicos evidentes de EHC (Figura 3).

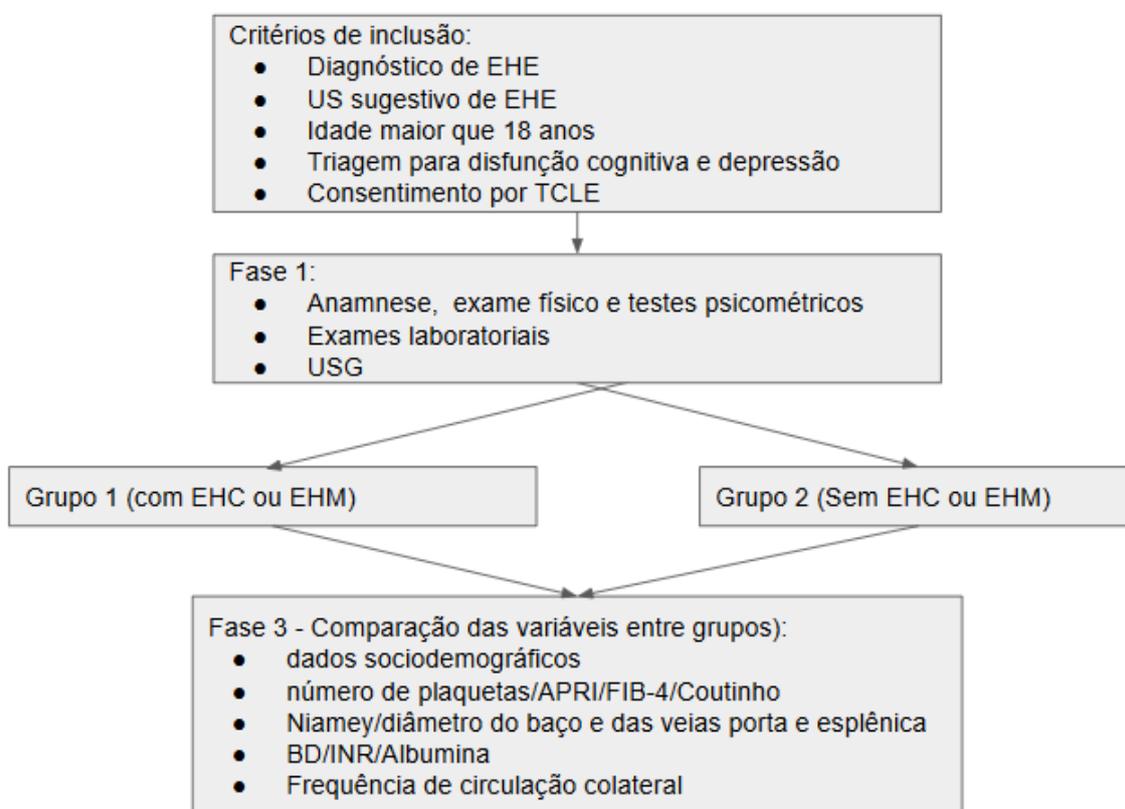
### Investigação Laboratorial e Ultrassonográfica

- **Exames laboratoriais:** Incluem hemograma, com contagem de plaquetas, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubinas, *international normalized ratio* (INR), fosfatase alcalina (FAL), gama

glutamil transpeptidase (GGT), ureia e creatinina, além de marcadores específicos para calcular índices APRI, FIB-4 e Coutinho.

- **Ultrassonografia do abdome com Doppler:** Avaliação de padrões de fibrose hepática (classificação de Niamey), esplenomegalia, diâmetro de veias porta e esplênica e presença de CCP.
- **Endoscopia Digestiva Alta:** avaliará presença/ausência de varizes de esôfago, interpretada como CCP.

Figura 3: Fluxograma



Fonte: A autora

## 2.7 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

### Variáveis Dependentes (Desfechos)

- **Presença de encefalopatia hepática clínica (EHC):** Diagnosticada clinicamente pela presença de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: diminuição da atenção, redução na velocidade de raciocínio, dificuldade na execução de tarefas, dificuldade em recordar informações, comprometimento cognitivo global ou outras queixas neurológicas espontâneas ou presença de asterixis ou hálito hepático ou sonolência/coma.

- **Presença de disfunção executiva: Diagnóstico EHM**

- i) **Teste de nomeação de animais**

Pacientes serão classificados como positivos para EHM com base no desempenho no teste de Nomeação de Animais (ANEXO C), definido por:

- Menos de 15 animais nomeados para pacientes com 8 anos ou mais de escolaridade em 1 minutos, prolongáveis por mais 15 segundos caso o paciente não atingisse 15 animais.
- Menos de 10 animais nomeados para pacientes com menos de 8 anos de escolaridade (CAMPAGNA, 2017) em 1 minutos, prolongáveis por mais 15 segundos caso o paciente não atingisse 10 animais.

Esse foi o critério que utilizamos para avaliar a presença de EHM no estudo.

- ii) **Teste do Desenho do Relógio (Método de Shulman)**

Este teste avalia funções como planejamento executivo, habilidade visuoespacial, compreensão auditiva e concentração. A pontuação varia de 0 (incapacidade de representar um relógio) a 5 (desenho perfeito). Um escore maior ou igual a 4 foi considerado normal, conforme validado por FUZIKAWA (2003) (ANEXO D).

- iii) **Teste de Dígitos de Ordem Direta e Inversa (WAIS-III ou WAIS-IV)**

Validado no Brasil (NASCIMENTO, 2004), esta avaliação mede memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e estratégias de resolução de problemas (ANEXO E). Foram considerados positivos os escores inferiores a 1,5 vezes o desvio-padrão ajustado por idade, conforme De Figueredo e Nascimento (2007).

- iv) **Teste Go/No-Go**

Este teste avalia o controle inibitório e impulsividade. O escore é baseado no número de erros (ANEXO F):

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Imitação contínua do examinador ( $\geq 4$  vezes): 0 (BARI; ROBBINS, 2013).

## **Variáveis independentes**

A tabela 1 mostra a definição e categorização das variáveis independentes.

---

**Tabela 1 Caracterização das variáveis independentes**

Variável	Definição	Categorização
Sexo	Refere-se ao sexo do paciente.	Variável categórica dicotômica: Masculino / Feminino.
Idade	Intervalo de tempo entre a data de nascimento e a data de coleta (em anos).	Variável numérica discreta.
Escolaridade	Nível de escolaridade do paciente.	Variável categórica ordinal: Analfabeto ( $\leq 1$ ano); Analfabeto funcional ( $\leq 4$ anos); Alfabetizado ( $> 8$ anos)
AST (U/L)	Nível sérico de aspartato aminotransferase.	Variável numérica contínua: Valor expresso em U/L.
ALT (U/L)	Nível sérico de alanina aminotransferase.	Variável numérica contínua: Valor expresso em U/L.
FAL (U/L)	Nível sérico de fosfatase alcalina.	Variável numérica contínua: Valor expresso em U/L.
Bilirrubina total (mg/dL)	Nível sérico de bilirrubina total.	Variável numérica contínua: Valor expresso em mg/dL.
INR	Razão normalizada internacional (coagulação).	Variável numérica contínua.
Albumina (g/dL)	Nível sérico de albumina.	Variável numérica contínua: Valor expresso em g/dL.
Contagem de plaquetas ( $10^9/L$ )	Número de plaquetas por microlitro de sangue.	Variável numérica contínua: Valor expresso em $10^9/mm^3$ .
Índice APRI	Índice de relação AST/Plaquetas.	Variável numérica contínua: Fórmula $[(AST/ASTLSN)/plaquetas(109/L)] \times 100$ .
Índice FIB-4	Índice de fibrose hepática baseado em idade, AST, ALT e plaquetas.	Variável numérica contínua: Fórmula: $[Idade (anos) \times AST (U/L)] / [plaquetas (10^9/L) \times \sqrt{ALT (U/L)}]$ .
Índice Coutinho	Índice de fibrose hepática baseado em FAL e plaquetas.	Variável numérica contínua: Fórmula $[(FAL/FALLSN)/plaquetas(109/L)] \times 100$ .
Classificação de Niamey por ultrassonografia.	Estratificação da fibrose periportal	Variável categórica ordinal: C: Fibrose periférica; D: Fibrose central E: Fibrose avançada; F: muito avançada

**Tabela 1 Caracterização das variáveis independentes**

Variável	Definição	Categorização
Diâmetro do baço (cm)	Medida do baço nas posições longitudinal e transversal.	Variável numérica contínua: Medida expressa em cm.
Diâmetro da veia porta	Medida do diâmetro da veia porta.	Variável numérica contínua: Medida expressa em mm.
Diâmetro da veia esplênica	Medida do diâmetro da veia esplênica.	Variável numérica contínua: Medida expressa em mm.
Circulação colateral portossistêmica (CCP)	Conexões anormais entre a circulação sistêmica e o sistema portal	Variável categórica dicotômica: Sim / Não Definida por ultrassonografia ou endoscopia digestiva alta
Varizes esofágicas	Presença de varizes esofágicas detectadas por endoscopia digestiva alta.	Variável categórica dicotômica: Sim / Não.

## 2.8 AMOSTRAGEM E TAMANHO DA AMOSTRA

A amostragem foi não probabilística, por conveniência, incluindo pacientes regularmente atendidos no ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão. Para determinar o tamanho da amostra, foi realizado um estudo piloto, utilizando o teste de nomeação de animais, com amostra de 40 indivíduos para um nível de confiança de 95% (AGRANONIK; HIRAKATA, 2011).

Utilizamos o cálculo de tamanho da amostra para estudos de prevalência, em que se estima a proporção de casos na população, com a seguinte fórmula:

$$N = p (1-p) Z^2/E^2$$

Onde:

n: tamanho da amostra estimada;

p: proporção esperada;

Z: Valor da distribuição normal para determinado nível de confiança;

E: tamanho do intervalo de confiança (margem de erro).

Após o estudo piloto, o tamanho da amostra calculada para encefalopatia hepática em pacientes com EHE foi de 195.92, para EHC foi de 37.45 e para EHM foi de 168,07.

## 2.9 RECURSOS HUMANOS

A pesquisadora foi responsável pela anamnese, exame físico e aplicação dos testes psicométricos.

- Um estudante de medicina bolsista do PIBIC auxiliou na coleta de dados, sob supervisão direta da pesquisadora.
- Uma ultrassonografista com vasta experiência em USG para EM realizou todos os exames ultrassonográficos.
- Varizes esofágicas foram diagnosticadas através de endoscopia digestiva alta, procedimento realizado no setor de endoscopia digestiva do HC-UFPE, durante o acompanhamento normal de todo paciente com EHE.

## 2.10 PLANOS DE TABULAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram organizados no Microsoft Excel® e analisados no programa R (v. 3.3.1). Variáveis quantitativas foram descritas como média  $\pm$  desvio padrão; variáveis qualitativas serão apresentadas em frequências absolutas e percentuais.

## 2.11 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R versão 4.3.3, meta-pacote versão 7.0-0, com um nível de significância de  $p < 0,05$  para todos os testes. Os dados foram analisados em duas etapas: análises descritivas e análises inferenciais.

### 1. Análises Descritivas

- Para variáveis quantitativas, foram calculadas médias e desvios padrão (DP) como medidas de tendência central e dispersão, respectivamente.
- Para variáveis qualitativas ou categóricas, foram utilizadas frequências absolutas (n) e percentuais (%) para descrever a distribuição dos dados.
- A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk.

## 2. Testes de Homogeneidade

- A homogeneidade das variâncias entre os grupos foi verificada utilizando o teste de Levene para variáveis quantitativas.
- Para variáveis qualitativas, a homogeneidade foi avaliada por meio do teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando apropriado.

## 3. Análises Comparativas

- Para comparar variáveis quantitativas entre dois grupos independentes, foram utilizados:
  - O teste t de Student para dados com distribuição normal e variâncias homogêneas.
  - O teste U de Mann-Whitney para dados não paramétricos ou com variâncias heterogêneas.
- Para comparar variáveis qualitativas entre grupos, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, conforme a adequação.

### 2.12 QUESTÕES ÉTICAS

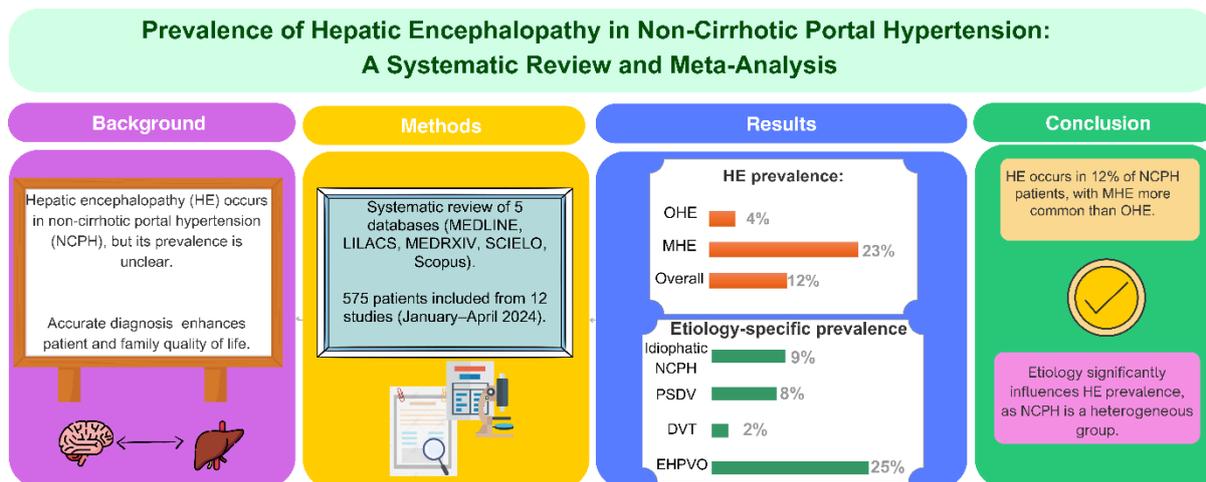
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFPE/Ebserh em 8 de setembro de 2021 (CAAE 49847321.1.0000.8807; parecer n.º 4.958.385), em conformidade com a resolução n.º 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes da inclusão. Todos os dados foram anonimizados, e a confidencialidade foi mantida durante todo o estudo de acordo com os padrões éticos definidos pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

### **3 ARTIGO 1 – PREVALÊNCIA DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA NA HIPERTENSÃO PORTAL NÃO CIRRÓTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

#### **RESUMO**

Contexto: A prevalência de encefalopatia hepática (EH) na hipertensão portal não cirrótica (HPNC) não está bem estabelecida, apesar de evidências de sua ocorrência tanto nas formas mínimas (EHM) quanto nas formas clínicas (EHC). O diagnóstico e manejo precisos da EH podem reduzir a morbidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. Este estudo teve como objetivo revisar sistematicamente a prevalência de EH na HPNC. Métodos: Foi realizada uma pesquisa sistemática em cinco bases de dados (MEDLINE, LILACS, MEDRXIV, SCIELO e Scopus) de janeiro a abril de 2024 para identificar estudos que abordassem a prevalência de EHM e EHC em pacientes com HPNC, utilizando os termos: "Encefalopatia Hepática" ou "Psicometria" ou "Transtornos Cognitivos" ou "Cognição" e "Hipertensão Portal Não Cirrótica". Resultados: Doze estudos foram incluídos, totalizando 575 pacientes. A prevalência de EH em pacientes com HPNC foi de 12% (IC 95%: 13-18,  $p < 0,01$ ), com alta heterogeneidade ( $I^2$  83%). A prevalência agrupada nos estudos que avaliaram EHM foi de 23% (IC 95%: 13-31;  $I^2$  73%;  $p < 0,01$ ), e a prevalência de EHC foi de 4% (IC 95%: 1-15;  $I^2$  83%;  $p < 0,01$ ). A prevalência de EH por etiologia da HPNC foi a seguinte: OVPEH (Obstrução da veia porta extra-hepática) 25% (IC 95%: 11-45;  $I^2$  0%;  $p=1$ ), TVP (Trombose Venosa Portal) 2% (IC 95%: 0-15;  $I^2$  0%;  $p=1$ ), DVPS (Doença Vascular Porto-sinusoidal) 8% (IC 95%: -14;  $I^2$  87%;  $p < 0,01$ ) e HPNC idiopática 9% (IC 95%: 5-14;  $I^2$  68%;  $p < 0,01$ ), com as duas últimas análises apresentando alta heterogeneidade. Conclusão: A EH ocorre em aproximadamente 12% dos pacientes com HPNC, sendo a EHM mais comum que a EHC. A etiologia desempenha um papel significativo na prevalência de EH.

#### **Resumo gráfico:**



## 1.Introdução

A encefalopatia hepática (EH) é um espectro de anormalidades neuropsiquiátricas causadas por disfunção cerebral relacionada à insuficiência hepática e/ou à derivação portossistêmica<sup>1</sup>, variando desde disfunção executiva até o coma. A prevalência de EH em pacientes cirróticos varia entre 20% e 80%<sup>2</sup>, dependendo se são consideradas as formas mínimas (EHM) ou clínicas (EHC). Enquanto a EHM é caracterizada por alterações neurocognitivas sutis detectáveis apenas por meio de testes psicométricos, a EHC se manifesta com comprometimentos neurológicos clinicamente evidentes,<sup>3,4</sup> impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes<sup>5</sup>.

A hipertensão portal não cirrótica (HPNC) é definida pela presença de hipertensão portal sem alterações histológicas de cirrose<sup>6</sup>. A HPNC é um termo amplo que abrange diversas etiologias, como obstrução extra-hepática da veia porta (OEHPV), trombose da veia porta (TVP) e doença vascular porto-sinusoidal (DVPS). Além disso, diversas causas de HPNC podem levar os pacientes a apresentarem EH<sup>7</sup>.

Apesar de sua relevância, a prevalência e as características da EH na HPNC permanecem pouco compreendidas<sup>1, 8</sup>. As taxas relatadas variam amplamente devido a diferenças nos critérios diagnósticos, como variações no uso do escore psicométrico para encefalopatia hepática (PHES), frequência crítica de fusão de flicker (CFF) e eletroencefalogramas (EEG)<sup>9,10,11,12</sup>. Vários desafios foram identificados na utilização dessas ferramentas diagnósticas, incluindo variabilidade na sensibilidade e especificidade entre populações, a influência do nível educacional no desempenho

em testes psicométricos e a disponibilidade limitada de avaliações neurofisiológicas, como CFF e EEG, em locais com recursos limitados<sup>13</sup>. Como resultado, a caracterização da EH na HPNC é dificultada, o que pode levar a subdiagnósticos ou estimativas inconsistentes de prevalência<sup>14</sup>.

Uma meta-análise recente relatou heterogeneidade significativa na prevalência de EH entre os estudos<sup>15</sup>. Inconsistências nas metodologias dos estudos, incluindo estratégias de amostragem populacional e a inclusão de diversas etiologias de HPNC, podem contribuir para essa variabilidade, destacando a necessidade de abordagens diagnósticas padronizadas e percepções específicas para cada população. Este estudo busca avaliar sistematicamente a prevalência de EH (tanto EHM quanto EHC) em pacientes com HPNC e explorar possíveis associações com parâmetros clínicos-chave, com o objetivo de preencher lacunas críticas de conhecimento nesse campo.

## **2. Materiais e Métodos**

### **2.1. Desenho do Estudo e Estratégia de Busca**

Uma busca avançada, sistematizada e duplamente cega foi realizada nas bases de dados MEDLINE, LILACS, MEDRXIV, SCIELO e Scopus. A estratégia de busca considerou estudos publicados de janeiro de 1975 a fevereiro de 2024, em inglês, português e espanhol. O estudo de Webb (1979), embora abrangesse um período de pesquisa de 1960 a 1976, foi incluído devido à sua relevância para o tema. Os seguintes descritores de saúde DECS e operadores booleanos foram utilizados: "*Hepatic Encephalopathy*" ou "*Psychometrics*" ou "*Cognition Disorders*" ou "*Cognition*" e "*Noncirrhotic Portal Hypertension*". Toda a metodologia do estudo foi projetada e executada para aderir às diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>16</sup>.

### **2.2. Seleção dos Estudos**

#### **Critérios de Inclusão**

Os estudos elegíveis atenderam aos seguintes critérios:

1. Estudos clínicos originais, incluindo coortes prospectivas ou retrospectivas e estudos transversais, com um tamanho mínimo de amostra de 10 pacientes.
2. Testes Diagnósticos — Diagnóstico de EHM baseado em testes neuropsicométricos (score psicométrico para encefalopatia hepática, testes de conexão de números [NCT-A, NCT-B] ou testes de conexão de figuras

[FCT-A, FCT-B]), testes computadorizados (teste de controle inibitório, teste SCAN ou teste Stroop) ou testes neurofisiológicos (frequência crítica de fusão de flicker, eletroencefalograma, potenciais evocados ou espectroscopia por ressonância magnética).

3. Participantes diagnosticados com HPNC confirmada por achados clínicos, de imagem ou histológicos<sup>10</sup>.
4. Prevalência relatada de encefalopatia hepática clínica (EHC) e/ou encefalopatia hepática mínima (EHM) como desfechos primários ou secundários.

### **Crítérios de Exclusão**

1. Estudos que incluíram pacientes com cirrose ou insuficiência hepática aguda.
2. Relatos de caso, cartas ao editor, revisões, resumos de conferências e estudos com dados insuficientes sobre prevalência.
3. Dados duplicados ou estudos que reutilizaram coortes previamente publicadas.
4. Estudos que relataram o desenvolvimento de EH em HPNC após cirurgia de derivação ou procedimentos endovasculares.

De acordo com os critérios de seleção acima, os títulos e resumos de todos os estudos foram revisados independentemente por dois autores. Um terceiro revisor resolveu quaisquer discrepâncias.

### **2.3. Extração de Dados e Avaliação da Qualidade dos Estudos**

Os dados deste estudo foram extraídos independentemente por dois revisores utilizando um formulário padronizado no Excel. As variáveis extraídas incluíram primeiro autor, ano de publicação, local do estudo, tamanho da amostra, etiologia da HPNC, prevalência de EH (EHC e/ou EHM) e métodos diagnósticos (por exemplo, testes psicométricos, avaliação clínica). Posteriormente, as referências dos artigos selecionados foram revisadas para cobrir um maior número de artigos. Divergências foram resolvidas por consenso.

### **2.4. Análises Adicionais**

Caso fosse observada alta heterogeneidade entre os estudos incluídos, análises de subgrupos eram conduzidas para explorar possíveis fontes de heterogeneidade. Essas análises visaram avaliar o impacto de variáveis como a etiologia da HPNC ou o tipo de encefalopatia hepática diagnosticada, seja clínica ou mínima, nas estimativas de prevalência agrupada.

## 2.5. Análise Estatística

Os dados foram combinados utilizando modelos de meta-análise de efeitos aleatórios e apresentados como proporções agrupadas com intervalos de confiança de 95% (ICs). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R versão 4.3.3, pacote *meta* versão 7.0-0<sup>17</sup>. O teste Q de Cochran e o estatístico  $I^2$  foram utilizados para determinar a heterogeneidade entre os estudos: valores de  $I^2$  próximos a 0% indicam ausência de heterogeneidade; valores em torno de 25% indicam heterogeneidade baixa; valores em torno de 50% indicam heterogeneidade moderada ou substancial; e valores próximos ou acima de 75% indicam alta heterogeneidade<sup>18</sup>.

## 2.6. Declarações Éticas

Este estudo é uma revisão sistemática e meta-análise de dados publicamente disponíveis de estudos previamente publicados. Como tal, não houve coleta de dados primários envolvendo participantes humanos ou animais, e, portanto, nenhuma aprovação ética ou consentimento informado foi necessário. No entanto, todos os estudos incluídos declararam explicitamente que obtiveram aprovações éticas e consentimentos de seus respectivos participantes, em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque de 1975.

## Resultados

### Características dos Estudos

A busca identificou 128 artigos, dos quais 12 estudos atenderam aos critérios de seleção, abrangendo 575 pacientes<sup>11, 12, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26,27,28</sup>. A seleção dos estudos e sua inclusão ou exclusão seguiram as diretrizes PRISMA, conforme ilustrado na Figura 1. A Tabela 1 resume as características dos estudos, incluindo distribuição geográfica, etiologia da HPNC e ferramentas diagnósticas aplicadas. Os desenhos de coorte e transversais predominaram, com tamanhos de amostra variando de 13 a 85 participantes. A maioria dos estudos focou em OEHVP e HPNC idiopática, com menos estudos abordando TVP ou DVPS.

## Prevalência de EH na HPNC

A prevalência agrupada de EH na HPNC foi de 12% (IC 95%: 6-24;  $I^2 = 83\%$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 2). A análise de subgrupos indicou uma prevalência de EHM de 21% (IC 95%: 1-38;  $I^2 = 75\%$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 3) e uma prevalência de EHC de 4% (IC 95%: 1-15;  $I^2 = 83\%$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 4). Os amplos intervalos de confiança para EHM (IC 95%: 1–38) e EHC (IC 95%: 1–15) refletem a alta heterogeneidade entre os estudos incluídos.

## Prevalência de EH de Acordo com a Etiologia da HPNC

A OEHPV apresentou a maior prevalência de EH (25%; IC 95%: 11-45,  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 1$ ) (Figura 5), enquanto a TVP teve a menor (2%; IC 95%: 0-15;  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 1$ ) (Figura 6). A homogeneidade inesperada ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 1$ ) em subgrupos específicos merece consideração das características particulares desses subconjuntos, que podem ter minimizado fontes de variação ou também refletir um baixo poder estatístico devido ao pequeno número de estudos dentro desses subgrupos. Para DVPS, a prevalência de EH foi de 8% (IC 95%: 5-14;  $I^2 = 87\%$ ;  $p < 0,01$ ) (Figura 7). Por fim, nos estudos que examinaram HPNC idiopática, a prevalência de EH foi de 9% (IC 95%: 5-14;  $I^2 = 68\%$ ;  $p < 0,01$ ) (Figura 8). Heterogeneidade significativa foi observada entre os subgrupos.

## Discussão

Esta revisão sistemática e meta-análise identificou encefalopatia hepática (EH) em 12% dos pacientes com HPNC, com uma prevalência de 21% para encefalopatia hepática mínima (EHM) e 4% para encefalopatia hepática clínica (EHC). Essa taxa de prevalência destaca a relevância clínica da EH mesmo em contextos não cirróticos, sugerindo que a identificação e o tratamento precoces poderiam mitigar comprometimentos cognitivos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

Os achados deste estudo estão alinhados com observações anteriores que indicam que a EH na HPNC difere significativamente da EH em pacientes cirróticos. Na cirrose, a prevalência de EHC varia de 11% a 30%,<sup>30, 31,32</sup> enquanto a EHM é relatada em 24,6% a 80% dos casos<sup>33,34,35,36</sup>. Diferentemente dos pacientes cirróticos, aqueles com HPNC têm sua função hepática preservada, com o desenvolvimento de EH principalmente associado a derivações portossistêmicas. De acordo com as

Diretrizes de Prática Clínica da AASLD/EASL, essa forma de EH é classificada como tipo B<sup>1</sup>. Embora sua prevalência e gravidade sejam geralmente menores na HPNC, o diagnóstico e o tratamento da EH são críticos devido ao seu impacto na qualidade de vida, produtividade socioeconômica e segurança do paciente.<sup>5,37,38</sup>

A heterogeneidade observada resultou da variabilidade nos métodos diagnósticos e nas características populacionais. Estudos que utilizaram testes psicométricos demonstraram maior sensibilidade para detectar EHM<sup>11,12,22,23,26,27</sup>, enquanto a dependência exclusiva de critérios clínicos<sup>19,20,21,24,25</sup> provavelmente subestimou as taxas de prevalência. A heterogeneidade substancial entre os estudos reflete as diversas condições englobadas pela HPNC, que afetam principalmente o sistema vascular hepático<sup>29</sup>. No entanto, quando estratificada por etiologia, as taxas de prevalência de EH mostraram menor heterogeneidade, variando de 2% a 25%.

Os resultados também destacam uma variabilidade significativa na prevalência de EH entre as etiologias de HPNC. Por exemplo, estudos sobre obstrução extra-hepática da veia porta (OEHVP) relataram a maior prevalência de EH (25%), consistente com achados em pacientes com ou sem cirurgia de derivação prévia<sup>39</sup>. Em contraste, a prevalência de EH na trombose da veia porta (TVP) sem cirrose foi de apenas 2%. Curiosamente, anormalidades neuropsicológicas e de imagem encefálica em pacientes com TVP mostraram semelhanças com a EH em cirróticos, sugerindo vias patogênicas compartilhadas<sup>7</sup>.

Estudos que utilizaram a nova nomenclatura "doença vascular porto-sinusoidal" (DVPS) relataram uma prevalência de EH de 8%<sup>19,20,21</sup>, muito próxima aos estudos que se referem ao termo "hipertensão portal não cirrótica idiopática" (HPNC idiopática), que mostraram uma prevalência de 9%. Essa consistência apoia a adoção da terminologia DVPS para unificar a classificação dessas condições heterogêneas<sup>40</sup>. A alta heterogeneidade observada nos estudos sob o rótulo de HPNC idiopática pode refletir as diversas causas subjacentes e achados histológicos.

Em relação à esquistossomose mansoni, uma causa comum de hipertensão portal não cirrótica (HPNC) em regiões endêmicas da América do Sul e África<sup>41</sup>, nenhum estudo relatando a prevalência de encefalopatia hepática (EH) foi identificado em nossa revisão sistemática. No entanto, relatos clínicos documentaram episódios de EH após procedimentos como derivação portossistêmica intra-hepática

transjugular (TIPS)<sup>42</sup> e sangramento gastrointestinal<sup>43</sup>. Além disso, um estudo experimental envolvendo animais infectados alimentados com uma dieta rica em proteínas demonstrou o potencial para EH grave<sup>44</sup>. Embora esses estudos não tenham sido incluídos em nossa meta-análise, eles destacam a importância de pesquisas adicionais para melhor compreender o impacto da EH em pacientes com HPNC associada à esquistossomose, especialmente considerando seu status como uma doença tropical negligenciada.

Os resultados do nosso estudo diferem daqueles relatados em uma meta-análise recente, que incluiu 25 estudos com 1.487 pacientes e encontrou uma prevalência agrupada de EHM em pacientes com HPNC de 32,9% e uma taxa de EHC de 1,2%<sup>15</sup>. Variações metodológicas e critérios de inclusão menos rigorosos podem contribuir para a inclusão mais ampla de estudos sobre OEHVP, levando a uma maior prevalência de EH. Apesar dessas distinções, ambas as análises destacam o impacto significativo da EH em diversas populações com HPNC e enfatizam a necessidade de critérios diagnósticos padronizados e relatórios consistentes.

## **Conclusão**

Esta meta-análise demonstra que, embora menos frequente na HPNC do que na cirrose, a EH permanece uma complicação recorrente que pode levar a impacto significativo na qualidade de vida e segurança dos pacientes. Os desafios diagnósticos e a variabilidade na prevalência relatada enfatizam a necessidade de pesquisas futuras para refinar os critérios diagnósticos e elucidar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à EH em diferentes etiologias de HPNC. Essas estratégias devem incluir a triagem rotineira para EHM usando testes psicométricos validados em pacientes com HPNC.

## **Declaração de Financiamento**

Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências de fomento públicas, comerciais ou sem fins lucrativos. Os pesquisadores financiaram integralmente o estudo.

## **Declaração de Conflitos de Interesse**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Nenhum relacionamento financeiro ou pessoal com organizações ou empresas farmacêuticas influenciou o conteúdo ou a condução deste estudo.

## Referências

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61(3):642–59. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>.
2. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020;24(1):157-74. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.01.001>.
3. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology.* 2004;39(3):739-45. <https://doi.org/10.1002/hep.20095>.
4. Vidal-Cevallos P, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Current approaches to hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol.* 2022; 27(6):100757. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100757>.
5. Mina A, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res.* 2014; 44(10). <https://doi.org/10.1111/hepr.12227>.
6. Fiordaliso M, Marincola G, Pala B, Muraro R, Mazzone M, et al. A Narrative Review on Non-Cirrhotic Portal Hypertension: Not All Portal Hypertensions Mean Cirrhosis. *Diagnostics (Basel).* 2023 Oct 20;13(20):3263. doi: 10.3390/diagnostics13203263. PMID: 37892084; PMCID: PMC10606323.
7. Mínguez B, García-Pagán JC, Bosch J, Turnes J, Alonso J, Rovira A, et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2006;43(4):707-14. <https://doi.org/10.1002/hep.21126>.
8. Nicoletti V, Gioia S, Lucatelli P, Nardelli S, Pasquale C, Nogas Sobrinho S, et al. Hepatic Encephalopathy in Patients With Non-Cirrhotic Portal Hypertension: Description, Prevalence and Risk Factors. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7(Suppl 1). <https://doi.org/10.1016/j.jld.2016.06.014>.
9. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(1):6-16. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02596.x>.
10. Khanna R, Sarin SK. Noncirrhotic Portal Hypertension: Current and Emerging Perspectives. *Clin Liver Dis.* 2019;23(4):781-807. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.07.006>.
11. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1406-12. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01830.x>.
12. Yadav SK, Srivastava A, Srivastava A, Thomas MA, Agarwal J, Pandey CM, et al. Encephalopathy assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction with MR, psychometry, and critical flicker frequency. *J Hepatol.* 2010;52(3):348-54. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.12.012>.

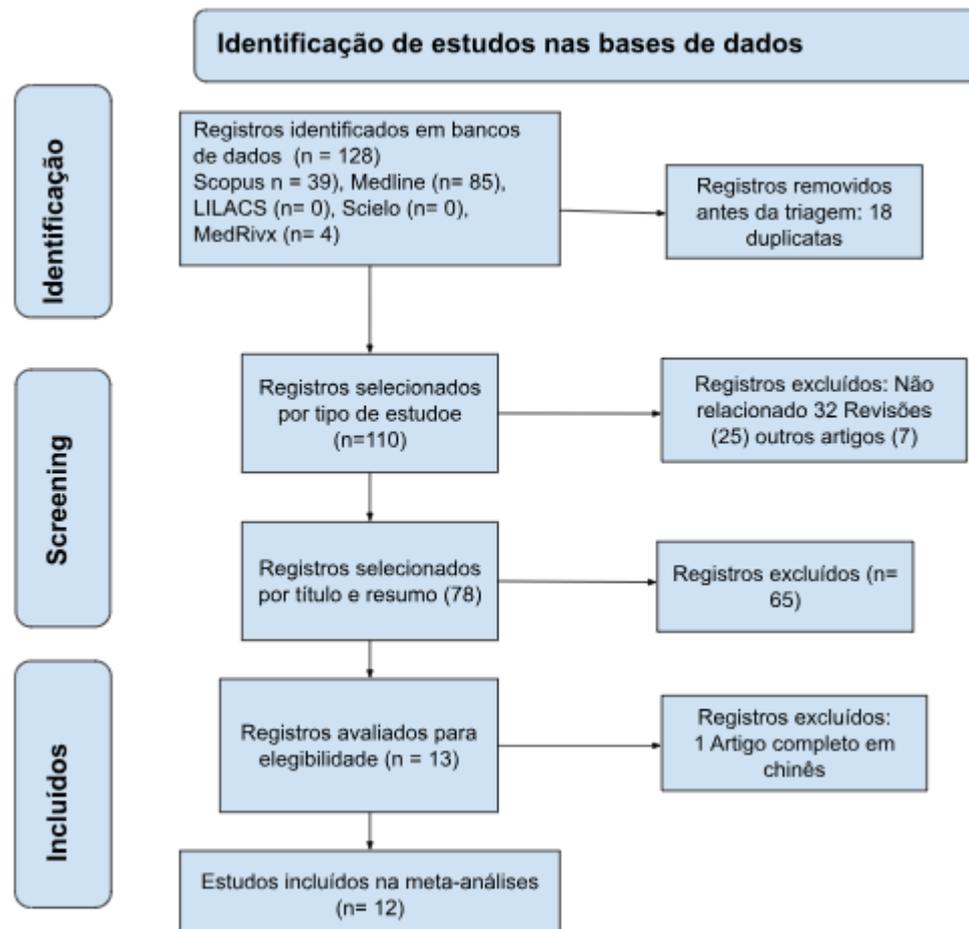
13. Montagnese S, Rautou P, Romero-Gómez M, Larsen FS, Shawcross DL, Thabut D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2022;77(3):807-24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.001>.
14. Zhan T, Stremmel W. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(10):180-7. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0180>.
15. Giri S, Singh A, Angadi S, Kolhe K, Roy A. Prevalence of hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol.* 2023 Oct;42(5):642-650. <https://doi.org/10.1007/s12664-023-01412-1>.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
17. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker, G. Heterogeneity and meta-regression. *Meta-analysis with R.* 2015;85-104. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-21416-0>.
18. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5 (updated August 2024).* Cochrane, 2024. Available at: <https://www.training.cochrane.org/handbook>.
19. Lampichler K, Semmler G, Wöran K, Simbrunner B, Jachs M, Hartl L, et al. Imaging features facilitate diagnosis of porto-sinusoidal vascular disorder. *Eur Radiol.* 2023;33(2):1422-32. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09132-4>.
20. Gioia S, Baiocchini A, d'Amati G, Tavano D, Ridola L, Nardelli S, et al. Porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD): Application of new diagnostic criteria in a multicenter cohort of patients. *Dig Liver Dis.* 2024;56(2):291-6. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.07.023>.
21. Zhang X, Durham KM, Garza AA, Murali AR. Portal vein thrombosis, hepatic decompensation, and survival in patients with porto-sinusoidal vascular disease and portal hypertension. *J Gastroenterol.* 2023;58(3):268-76. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-01957-0>.
22. Nicoletti V, Gioia S, Lucatelli P, Nardelli S, Pasquale C, Nogas Sobrinho S, et al. Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: Description, prevalence and risk factors. *Dig Liver Dis.* 2016 Sep;48(9):1072-7. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.06.014>.
23. D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C, Poledri S, Schiff S, Zancan L, et al. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with non-cirrhotic portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(6):689-94. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000537>.
24. Lattanzi B, Gioia S, Di Cola S, D'Ambrosio D, Nardelli S, Tavano D, et al. Prevalence and impact of sarcopenia in non-cirrhotic portal hypertension. *Liver Int.* 2019;39(10):1937-42. <https://doi.org/10.1111/liv.14160>.
25. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. *Hepatology.* 2014;59(6):2276-85. <https://doi.org/10.1002/hep.26904>.
26. Mohan P, Venkataraman J. Minimal hepatic encephalopathy in noncirrhotic portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(2):194-5. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283427e19>.
27. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Natural history of minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(4):885-90. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.84>.

28. Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation, and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *QJM*. 1979;48(4):627-39. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067598>.
29. Philips CA, Sarin SK. Noncirrhotic portal hypertension-Historical perspectives bring clarity to the entity and its management. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2024 Jun 14;23(1):e0232. <https://doi.org/10.1097/CLD.000000000000232>.
30. Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ*. 1981;282:263-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6260.263>.
31. Romero-Gómez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2718-23. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)02692-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)02692-2).
32. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010 May;51(5):1675-82. <https://doi.org/10.1002/hep.23500>.
33. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2000 May;32(5):748-53. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(00\)80243-3](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)80243-3).
34. Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Mar;16(3):322-7. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02388.x>.
35. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2007 Jul;47(1):67-73. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.022>.
36. Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;2(6):785-90. <https://doi.org/10.1586/17474124.2.6.785>.
37. Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu YD, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *Hepatol Int*. 2013;7(2):498-<http://doi.org/10.3748/wjg.v19.i30.4984>.
38. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2009;50(6):2014-21. <https://doi.org/10.1002/hep.23216>.
39. Khanna R, Sarin SK. Idiopathic portal hypertension and extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatol Int*. 2018 Feb;12(Suppl 1):148-167. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9844-3>.
40. De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, et al. VALDIG group. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;4(5):399-411. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30047-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30047-0).
41. Da Silva LC. Portal hypertension in schistosomiasis: pathophysiology and treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1992;87 Suppl 4:183-16. <https://doi.org/10.1590/s0074-02761992000800028>.
42. Nordmann T, Schlabe S, Feldt T, Gobbi F, Krieg A, Bode JG, Fuchs A, Kraef C, Praktiknjo M, Trebicka J, Ramharther M, Addo MM, Strassburg C, Lohse AW, Luedde T, Schmiedel S, Orth HM. TIPS and splenorenal shunt for complications of portal hypertension in chronic hepatosplenic

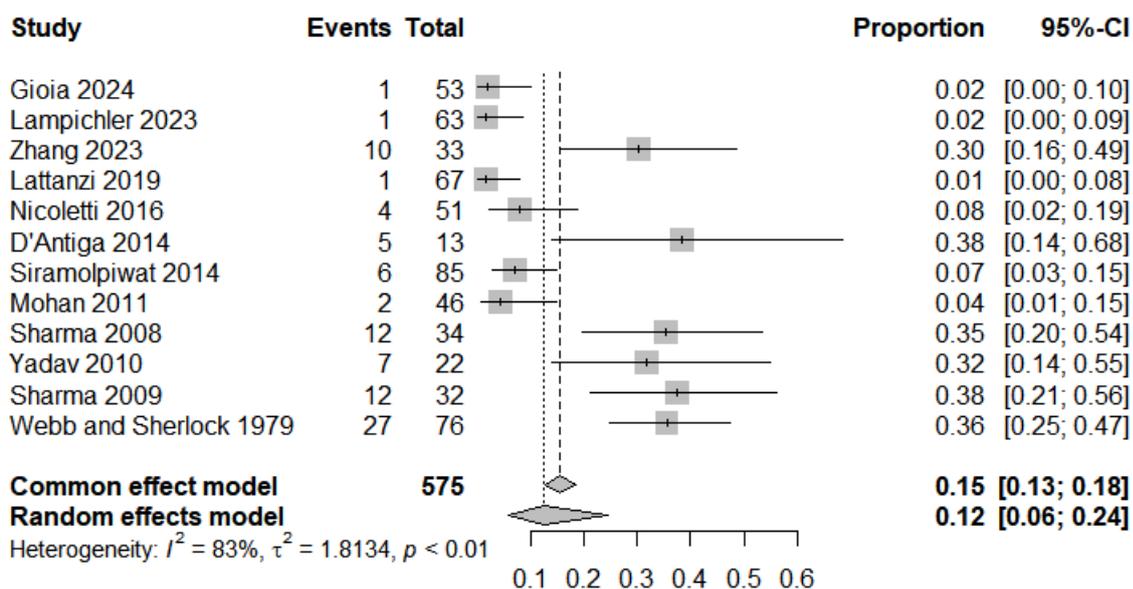
- schistosomiasis-A case series and review of the literature. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Dec 21;15(12):e0010065. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010065>.
43. Machado Júnior MA, Gaspar Sobrinho FP, Barbosa VA, Bina JC, Matos Hde S. Hiperintensidade de sinal em T1 dos núcleos da base. Relato de caso na encefalopatia portal sistêmica esquistossomótica [High intensity signal in basal ganglia on T1 weighted images: case report in Manson's Schistosomiasis with portal systemic encephalopathy]. Arq Neuropsiquiatr. 1999 Jun;57(2A):306-10. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1999000200024>
44. Ferreira HS, Coutinho EM, Nascimento GR, Carvalho MC. A long-term intake of a protein hydrolysate seems to increase the risk of encephalopathy in mice infected with *Schistosoma mansoni*. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1998;93 Suppl 1:199-203. <https://doi.org/10.1590/s0074-02761998000700034>.

## Figuras e tabelas

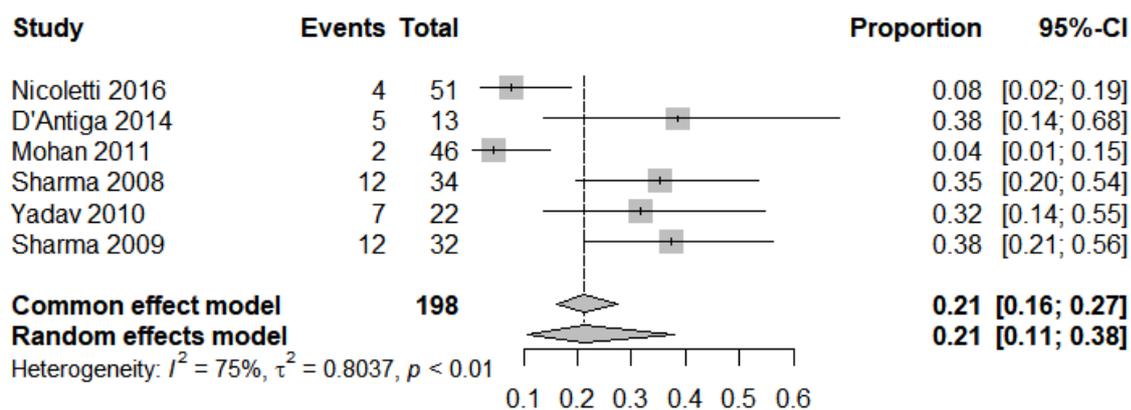
**Figura 1.** Fluxograma de 12 estudos incluídos em meta-análises sobre encefalopatia hepática em hipertensão portal não cirrótica.



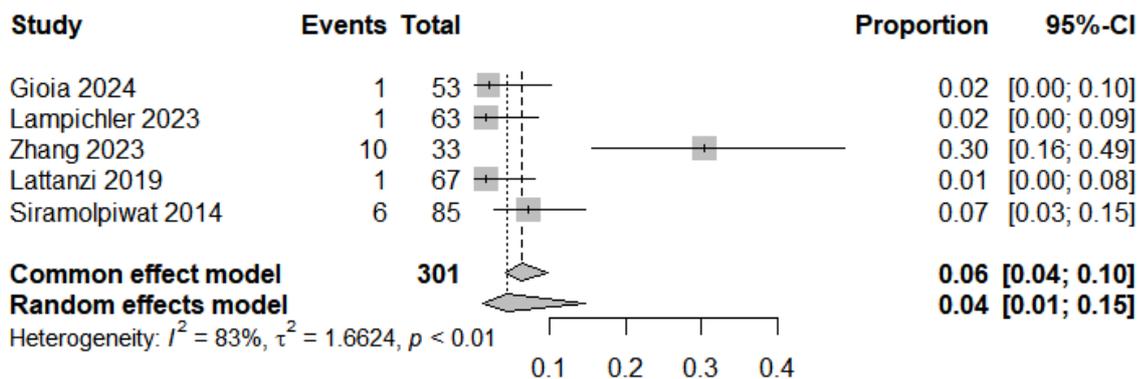
**Figura 2** Meta-análise da prevalência de encefalopatia hepática em pacientes com hipertensão portal não cirrótica incluindo todos os estudos



**Figura 3** Meta-análise da prevalência de encefalopatia hepática mínima em seis estudos que analisaram pacientes com hipertensão portal não cirrótica

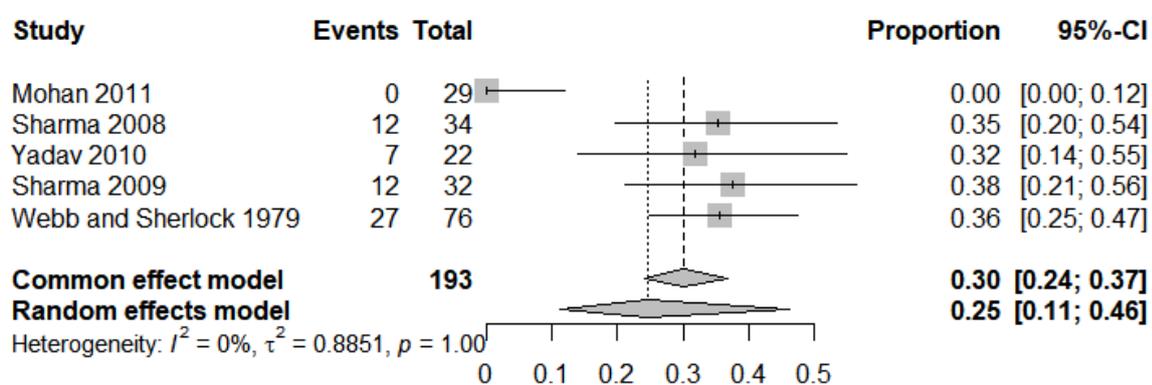


**Figura 4** Meta-análise da prevalência de encefalopatia hepática evidente em cinco estudos que analisaram pacientes com hipertensão portal não cirrótica

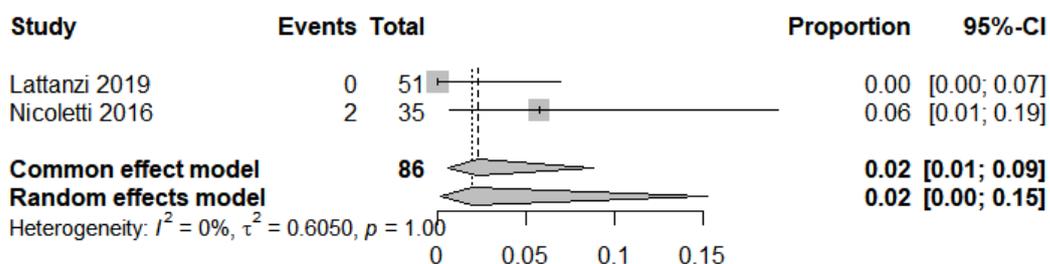


os que

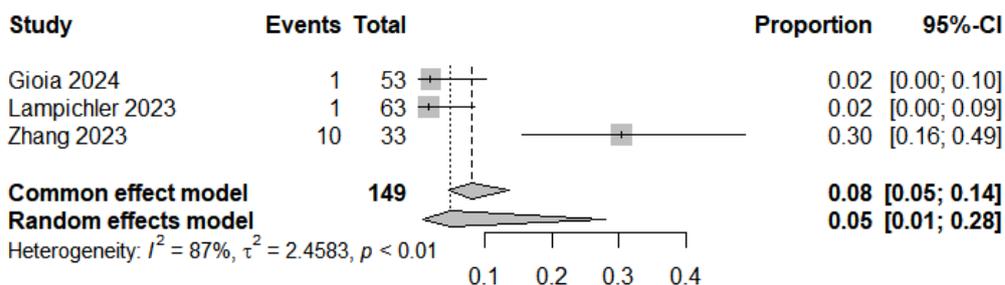
**Figure 5** Meta-análise da prevalência de encefalopatia hepática em cinco estudos que analisaram pacientes com Obstrução da Veia Porta Extra-hepática



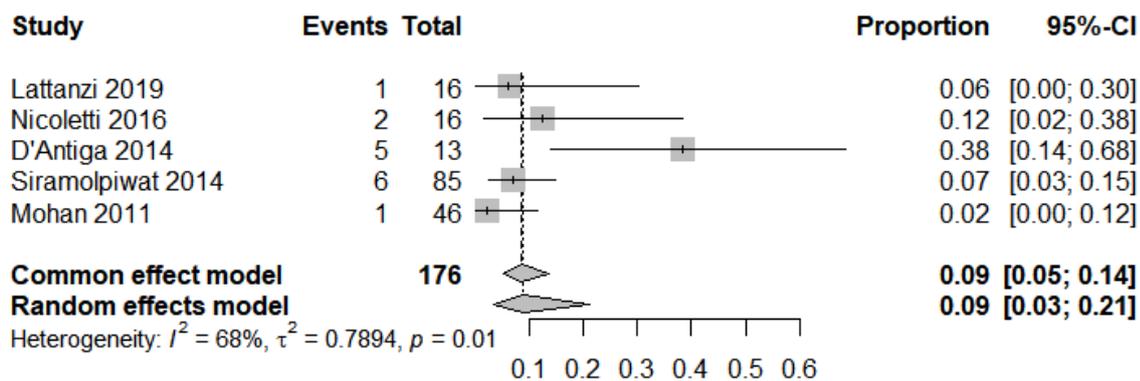
**Figura 6** Meta-análise da prevalência de encefalopatia hepática em dois estudos que analisaram pacientes com Trombose da Veia Porta.



**Figura 7** Meta-análise da prevalência de encefalopatia hepática mínima em três estudos que analisaram pacientes com Desordem Vascular Porto-Sinusoidal



**Figure 8** Meta-análise da prevalência de encefalopatia hepática mínima em cinco estudos que analisaram pacientes com Hipertensão Portal Não Cirrótica Idiopática.



1 Tabela 1 - Características dos 12 estudos incluídos em meta-análises sobre encefalopatia hepática na hipertensão portal não cirrótica.

Autor	Ano	Título do artigo	Desenho	Local	Períodos	Doenças avaliadas	Testes usados	Frequência	Frequência	N
								de EH aberta	de EH mínima	
Lampichler	2023	Imaging features facilitate diagnosis of porto-sinusoidal vascular disorder	coorte	Austria	01/2000 to 12/2020	Desordem Vascular Porto-Sinusoidal	Exame físico	2%	Not specified	63
Gioia	2024	Porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD): Application of new diagnostic criteria in a multicenter cohort of patients	cross-sectional	Itália	1984 to 2021	Desordem Vascular Porto-Sinusoidal	Exame físico	2%	Not specified	53
Zhang	2023	Portal vein thrombosis, hepatic decompensation, and survival in patients with porto-sinusoidal vascular disease and portal hypertension	coorte	EUA	2005 to 2021	Hipertensão portal não cirrótica idiopática	Exame físico	30%	Not specified	33
Nicoletti	2016	Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: Description, prevalence, and risk factors.	cross-sectional	Itália	October 2014 to June 2015	Trombose de veia porta e Hipertensão portal não cirrótica idiopática	Critério de West Haven Criteria, PHES e Scan battery		PVT: 37,1%; INPCH: 31,3%	51

Autor	Ano	Título do artigo	Desenho	Local	Períodos	Doenças avaliadas	Testes usados	Frequência de EH aberta	Frequência de EH mínima	N
D'Antiga	2014	Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension	transversal	Itália	Not applicable	Obstrução de veia porta extra-hepática	Amônia sérica, EEG, e testes psicométricos	0%	50%	13
Lattanzi	2019	Prevalence and impact of sarcopenia in non-cirrhotic portal hypertension	coorte	Itália	2009 to 2013	Trombose de veia porta (TVP) e Hipertensão portal não cirrótica idiopática (HPNCI)	Exame físico	TVP: 0% and IHPNCI: 6%	Not specified	51 (PVT) e 16 (INCH) = 67
Siramolpiwat	2014	Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome	coorte	Espanha	December 1995 and December 2012	Hipertensão portal não cirrótica idiopática	Exame físico	7%	Not specified	85
Mohan	2011	Minimal hepatic encephalopathy in noncirrhotic portal hypertension	transversal	India	2010	Obstrução de veia porta extra-hepática e Hipertensão portal não cirrótica idiopática	Trilhas A e B e CFF		4.3%	46

Autor	Ano	Título do artigo	Desenho	Local	Períodos	Doenças avaliadas	Testes usados	Frequência de EH aberta	Frequência de EH mínima	N
Sharma	2008	Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction	transversal	India	2008	Obstrução de veia porta extra-hepática	Testes de conexão numérica (NCT-A, NCT-B) testes de conexão de figuras (FCT-A, FCT-B)), auditory event-related potential (P300ERP), CFF		35,3%	34
Yadav	2010	Encephalopathy assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction with MR, psychometry, and critical flicker frequency	transversal	India	2008	Obstrução de veia porta extra-hepática	testes psicométricos CFF, Amônia sérica, RM		31,82%	22

Autor	Ano	Título do artigo	Desenho	Local	Períodos	Doenças avaliadas	Testes usados	Frequência de EH aberta	Frequência de EH mínima	N
Sharma	2009	Natural History of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Extrahepatic Portal Vein Obstruction	coorte	India	2006-7	Obstrução de veia porta extra-hepática	testes psicométricos, P300 e critério de West Heaven	0	37,5%	32
Webb	1979	The aetiology, presentation, and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction	transversal	Inglaterra	1960-1976	Obstrução de veia porta extra-hepática	Exame físico e EEG		35,5%	76

## 4 ARTIGO 2 – PREVALÊNCIA DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA NO BRASIL

### Resumo:

Contexto: A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação neuropsiquiátrica raramente relatada em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica (EHE), apesar da alta prevalência de circulação colateral portossistêmica (CCP). Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de encefalopatia hepática clínica (EHC) e mínima (EHM) em pacientes com EHE e comparar o desempenho cognitivo entre aqueles com e sem CWH.

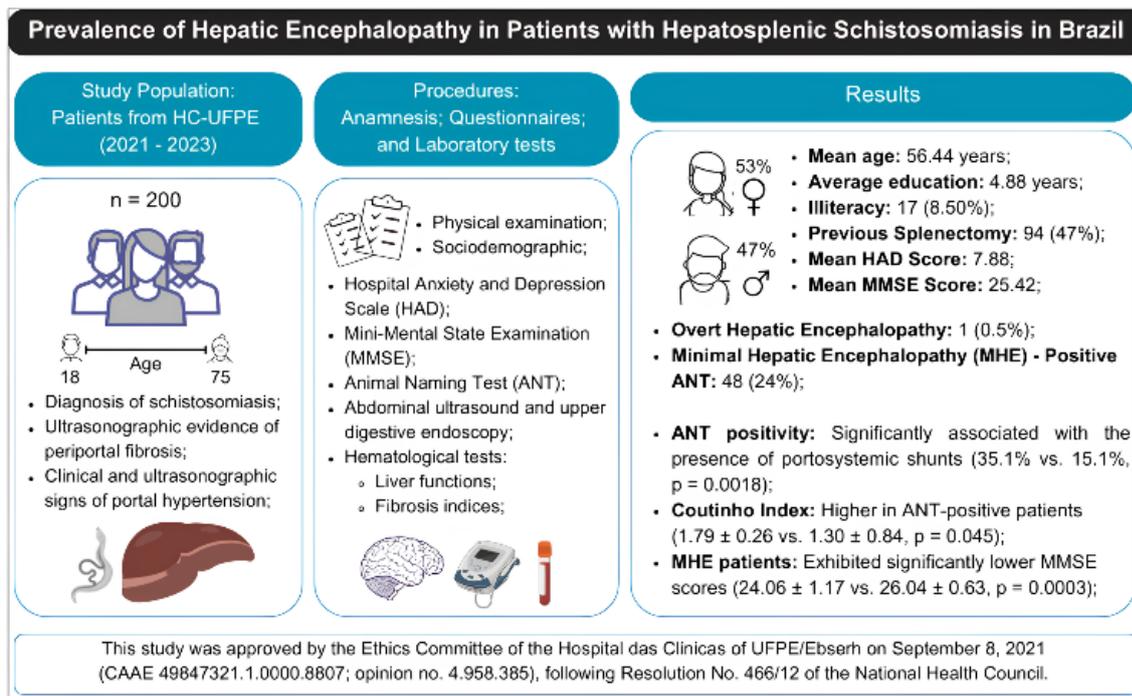
Métodos: Um estudo transversal foi conduzido com 200 pacientes com EHE. A função cognitiva foi avaliada utilizando o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e o Teste de Nomeação de Animais (TNA), enquanto o estado psicológico foi avaliado com a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD). Dados clínicos, laboratoriais e de imagem foram analisados. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R.

Resultados: A prevalência de EHC foi de 0,5%, enquanto a EHM foi identificada em 24% dos pacientes utilizando o TNA. A positividade no TNA foi significativamente associada à presença de CCP (35,1% vs. 15,1%,  $p = 0,0018$ ) e a um Índice de Coutinho mais elevado ( $1,79 \pm 0,26$  vs.  $1,30 \pm 0,84$ ,  $p = 0,045$ ). Pacientes com EHM apresentaram pontuações significativamente menores no MEEM ( $24,06 \pm 1,17$  vs.  $26,04 \pm 0,63$ ,  $p = 0,0003$ ). O TNA demonstrou resiliência ao baixo nível educacional, tornando-o uma ferramenta eficaz para a detecção de EHM nessa população.

Conclusões: A prevalência de EH em pacientes esquistossomóticos foi de 24,5%. O TNA é uma ferramenta prática e culturalmente relevante para a detecção de EHM em pacientes com EHE, especialmente em ambientes com recursos limitados. A forte correlação entre o desempenho no TNA e o Índice de Coutinho destaca seu valor na identificação de comprometimento cognitivo relacionado à gravidade da hipertensão portal. A triagem rotineira para EHM em pacientes com EHE, especialmente aqueles com CCP, é essencial para melhorar o manejo dos pacientes.

**Palavras-chave:** Disfunção cognitiva; derivações portossistêmicas; hipertensão portal não cirrótica; *Schistosoma mansoni*; Brasil; testes neuropsicológicos; qualidade de vida; doenças negligenciadas; saúde rural; saúde pública.

### Resumo gráfico:



## Introdução

A esquistossomose permanece uma das doenças tropicais negligenciadas mais prevalentes, afetando desproporcionalmente populações em regiões de baixa renda com acesso inadequado a saneamento básico. Aproximadamente 779 milhões de indivíduos estão em risco de infecção por espécies de *Schistosoma*, com cerca de 207 milhões atualmente infectados em todo o mundo [1]. No Brasil—o principal país endêmico nas Américas—estima-se que 30 milhões de pessoas estejam em risco de contrair infecção por *Schistosoma mansoni* [2].

A forma hepatoesplênica da esquistossomose (EHE), manifestação clínica mais grave, desenvolve-se em aproximadamente 5% a 10% dos indivíduos infectados. A EHE é caracterizada por fibrose periportal e hipertensão portal não cirrótica (HPNC), levando a complicações clínicas significativas [3]. Seu marco, a hepatoesplenomegalia, pode progredir para episódios de sangramento gastrointestinal superior [4]. No entanto, sinais de insuficiência hepática—como icterícia, coagulopatia ou ascite—geralmente estão ausentes, pois o *S. mansoni* não lesa diretamente os hepatócitos [5]. A hipertensão portal persistente frequentemente resulta na formação de CCP, semelhantes às observadas na cirrose. Essas derivações, envolvendo as veias gástrica esquerda, gástricas curtas, varizes esofagogástricas e veia umbilical, estão presentes em até 78% dos casos [6]. Essa

extensa circulação colateral predispõe os pacientes a complicações graves, incluindo sangramento gastrointestinal e encefalopatia hepática (EH).

A encefalopatia hepática é um distúrbio neuropsiquiátrico complexo decorrente de disfunção hepática e da hipertensão portal [7]. Embora esteja predominantemente associada à cirrose hepática, a EH também foi relatada em indivíduos com HPNC e CCP [8]. A EH apresenta um amplo espectro clínico, variando de comprometimentos cognitivos sutis—classificados como encefalopatia hepática mínima (EHM)—a déficits neurológicos graves, como confusão e coma, característicos da encefalopatia hepática clínica (EHC) [7]. Mesmo em sua forma mais branda, a EH impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, prejudicando atividades diárias, capacidade funcional e a habilidade de dirigir [9].

O Teste de Nomeação de Animais (TNA) e sua forma simplificada são amplamente reconhecidos como uma ferramenta prática e eficaz para a detecção de EHM, especialmente em populações cirróticas, devido à sua simplicidade e adaptabilidade [10,11]. Validado em diversas populações [10,12,13], incluindo amostras brasileiras [14], o TNA simplificado é particularmente adequado para uso em ambientes com baixas taxas de alfabetização.

Estudos anteriores relataram taxas variáveis de prevalência de EH na HPNC, atribuídas a diferenças nos métodos diagnósticos e nas etiologias subjacentes [15]. Em pacientes com EHE, a EH tem sido associada a complicações como sangramento gastrointestinal [5], CCP espontâneas e colocação de derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS) [16]. Além disso, pesquisas sobre *Schistosoma japonicum* mostraram que até 22% das mortes em pacientes comprometidos foram atribuíveis à EH clínica [17].

Apesar da alta prevalência de CCP na EHE, dados sobre a ocorrência e o impacto da EH—particularmente a EHM—são escassos. A EHM é uma condição subclínica que apresenta desafios diagnósticos, mas tem efeitos profundos na qualidade de vida e na independência funcional dos pacientes. Diagnosticar a EHM em populações com baixa escolaridade é particularmente difícil, exigindo avaliações cognitivas culturalmente sensíveis e apropriadas ao nível educacional. Embora testes psicométricos como o Escore Psicométrico para Encefalopatia Hepática (PHES) e o teste Stroop sejam comumente usados para diagnosticar EHM, eles podem ser

menos adequados em populações com baixos níveis de alfabetização devido à sua dependência de habilidades cognitivas avançadas [18]. Embora testes eletrofisiológicos (por exemplo, potenciais evocados e EEG) sejam sugeridos para a detecção de EHM em pacientes cirróticos, os testes psicométricos permanecem mais acessíveis e viáveis para uso em populações com EHE, especialmente em ambientes com recursos limitados. Dada sua praticidade e uso eficaz anterior em populações socioeconomicamente desfavorecidas em regiões endêmicas para esquistossomose, o TNA foi escolhido para este estudo.

### **Objetivo do Estudo**

Considerando a ocorrência potencial de EH portossistêmica clínica e mínima em pacientes com EHE, este estudo visa avaliar a prevalência de EH e explorar suas associações com achados clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.

### **Métodos**

#### **Critérios de Inclusão**

Foram incluídos pacientes em acompanhamento no ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE referência para esquistossomose, entre os anos de 2021 e 2023, que preenchiam os seguintes critérios:

1. Faixa etária: Idade entre 18 e 75 anos.
2. Diagnóstico de EHE: Pacientes devem ter diagnóstico epidemiológico de EM, confirmado por exame parasitológico de fezes positivo para *S. mansoni* e/ou histórico de tratamento prévio para esquistossomose.
3. Evidência ultrassonográfica de fibrose periportal: Fibrose periportal graduada de acordo com o protocolo de Niamey (padrões D, E ou F).
4. Sinais clínicos e ultrassonográficos de hipertensão portal: Incluem a presença de esplenomegalia ou outros sinais indicativos de hipertensão portal, com ou sem histórico de hemorragia digestiva alta.

#### **Critérios de Exclusão**

Os critérios de exclusão foram rigorosamente aplicados para eliminar fatores de confusão, como histórico recente de sangramento, doenças hepáticas concomitantes

e uso de medicamentos que interferem na cognição. Pacientes foram excluídos do estudo se apresentarem qualquer um dos seguintes fatores:

1. Outras Doenças Hepáticas: Cirrose hepática (avaliação clínica e laboratorial com indícios de insuficiência hepática e ultrassonografia do fígado com tamanho reduzido, irregularidade de bordas e fibrose fina difusa); doença hepática gordurosa (excluída com base em sinais de infiltração de gordura moderada a avançada no parênquima hepático, identificados por ultrassonografia); hepatites virais B e C: excluídas com base em sorologias negativas para Antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), anticorpo do núcleo da hepatite B (anti-HBc), Anticorpo para o vírus da hepatite C (anti-HCV) ou doenças hepáticas metabólicas e autoimunes (excluídas através de relato do paciente ou pesquisa em prontuário).
2. Histórico recente de sangramento gastrointestinal: Pacientes que apresentaram sangramento gastrointestinal nas últimas 8 semanas.
3. Abuso de álcool: Histórico de consumo acima de 2 doses por semana de álcool nos últimos seis meses.
4. Doenças neurológicas que impactem a cognição: Excluem-se pacientes com doenças neurológicas que possam interferir na avaliação cognitiva, como pontuação do Miniexame do Estado Mental (MEEM) menor que 17, questionário HAD maior que 10, uso de benzodiazepínicos, drogas antiepilépticas ou outras substâncias depressoras do SNC, diagnóstico de hipo ou hipertireoidismo, presença de anti-HIV ou VDRL positivo ou deficiência de vitamina B12 (dosagem menor que 300mg/dL).

## **Procedimentos**

### **Anamnese**

Os pacientes foram avaliados por meio de entrevista clínica para coleta de dados sociodemográficos e inventário de medicações, com especial atenção ao uso de drogas psicotrópicas (como benzodiazepínicos e antiepilépticos) e medicamentos anticolinérgicos, devido ao potencial de interferência na atividade gabaérgica.

Dados sociodemográficos, como idade, sexo, etnia e escolaridade, foram registrados em instrumento específico. A etnia foi autodefinida como negra (pardos e pretos) ou branca, e o analfabetismo funcional foi definido como até 4 anos de

escolaridade (Lodoño, 1991). Exame físico foi realizado para detecção de encefalopatia hepática clínica e aplicação de testes neuropsicométricos para diagnóstico de MHE.

### **Questionários**

O questionário hospitalar de ansiedade e depressão (HAD), validado para o português (Botega, 1995), foi aplicado, com ponto de corte em 8. O Miniexame do Estado Mental (MEEM) foi aplicado conforme Bertolucci et al. (1994), avaliando orientação temporal e espacial, memória imediata, atenção e cálculo, memória de evocação e linguagem.

O Teste de Nomeação de Animais foi usado para avaliar funções executivas, memória semântica e linguagem (Nitrini, 2015). Pacientes que nomearam menos de 15 animais (escolaridade  $\geq 8$  anos) ou menos de 10 (escolaridade  $< 8$  anos) foram considerados com EHM (Campagna, 2017).

### **Ultrassonografia abdominal e endoscopia digestiva alta**

Foram realizados ultrassonografia, sempre pelo mesmo operador, com Doppler colorido (US) (Siemens Acuson S2000) para avaliação de fibrose periportal (classificação de Niamey) e parâmetros vasculares. Para avaliar presença circulação colateral, utilizamos tanto a US (colaterais esplenorrenais, veia paraumbilical, varizes pericolecísticas, retroperitoneais, colateral gástrica esquerda, perihepáticas) como a endoscopia digestiva alta para avaliar varizes gástricas e esofágicas (Philips, 2016).

### **Exames Laboratoriais**

Amostras de sangue foram analisadas para avaliar os seguintes parâmetros:

Exames Hematológicos: Contagem de plaquetas.

Função Hepática: Bilirrubina total, razão normalizada internacional (RNI), albumina, fosfatase alcalina (FAL), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT).

Índices de Fibrose:

- $APRI = [(AST / \text{imite superior normal de AST}) / \text{contagem de plaquetas (10}^9\text{/L)}] \times 100.$

- $FIB-4 = [Idade \text{ (anos)} \times AST \text{ (U/L)}] / [contagem \text{ de plaquetas } (10^9/L) \times \sqrt{ALT \text{ (U/L)}}]$ .
- Índice Coutinho =  $[(FAL/limite \text{ superior normal de FAL}) / contagem \text{ de plaquetas } (10^9/L)] \times 100$  [20].

### **Análise Estatística**

As estatísticas descritivas foram apresentadas como médias, desvios padrão e distribuições percentuais. A normalidade e homogeneidade da variância foram avaliadas usando os testes de Kolmogorov-Smirnov e Levene, respectivamente. As comparações de grupos foram realizadas usando o teste t de Student, o teste U de Mann-Whitney e o teste qui-quadrado. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas usando o software R (versão 3.3.1).

### **Considerações Éticas**

Este estudo foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE/Ebserh) em 8 de setembro de 2021 (CAAE 49847321.1.0000.8807; número de aprovação 4.958.385). Antes da inclusão no estudo, o consentimento informado por escrito foi obtido de cada participante.

### **Resultados**

#### **Caracterização da Amostra**

A amostra final consistiu em 200 pacientes, após a exclusão de 78 indivíduos com cirrose associada, 62 com doença hepática gordurosa, 15 com uso recente de álcool, três com pontuação MMSE abaixo de 17, quatro com pontuação HAD abaixo de 10, três usuários crônicos de benzodiazepínicos e cinco com sífilis indeterminada.

A população do estudo, com idade média de 56,44 anos ( $\pm 13,31$  anos), consistia predominantemente de adultos de meia-idade e idosos. As mulheres representaram pouco mais da metade dos participantes (53%), e a maioria se autoidentificou como negra (74%), destacando o perfil sociodemográfico dos pacientes comprometidos por essa condição no Brasil. A escolaridade foi notavelmente baixa, com uma média de 4,88 anos de estudo ( $\pm 3,47$  anos), e proporções significativas de participantes: 8,5% eram analfabetos e 58,5%

analfabetos funcionais (até 5 anos de escolaridade). Quase metade dos participantes (47%) havia sido submetida à esplenectomia, consistente com o manejo da hipertensão portal na esquistossomose hepatoesplênica avançada. Em termos de avaliações psicológicas e cognitivas, a pontuação média do HAD foi de 7,88 ( $\pm 2,16$ ). Além disso, a pontuação média do MMSE foi de 25,42 ( $\pm 0,81$ ), com 36,5% dos participantes pontuando abaixo de 25 (Tabela 1).

**Tabela 1 - Características demográficas e clínicas de 200 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, Recife, Brasil, 2025.**

Variáveis	
Média de idade (anos)	56.44 ( $\pm 13.31$ )
Sexo feminino	106 (53.00%)
Etnia autorreferida	
Negra (pardos e pretos)	148 (74.00%)
Branca	52 (26.00%)
Média de escolaridade (anos)	4.88 ( $\pm 3.47$ )
Analfabetismo	17 (8.50%)
Analfabetismo funcional	117 (58.50%)
Esplenectomia prévia	94 (47%)
Média de pontuação no questionário HAD	7.88 ( $\pm 2.16$ )
Média do MEEM	25.42 ( $\pm 0.81$ )

HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; MEEM: Miniexame do estado mental;

### Prevalência de Encefalopatia Hepática

A Tabela 2 apresenta a prevalência de EH. A encefalopatia hepática clínica (EHM) foi observada em apenas um caso (0,5%), indicando uma baixa ocorrência. No entanto, a encefalopatia hepática mínima (EHM) foi mais prevalente, com 24% dos pacientes demonstrando desempenho prejudicado no teste ANT.

**Tabela 2 - Prevalência de Encefalopatia hepática em 200 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, Recife, Brasil, 2025.**

Variáveis	
Encefalopatia hepática clínica	1 (0.5%)
Encefalopatia hepática mínima (Teste de nomeação de animais positivo)	48 (24.00%)

### Associação entre Avaliação Cognitiva e Presença de CCP

A circulação colateral foi significativamente mais frequente entre os 49 pacientes diagnosticados com encefalopatia hepática ( $p = 0,0018$ ), conforme avaliado usando o Teste de Nomeação de Animais. A distribuição detalhada dos pacientes, categorizados pela presença ou ausência de encefalopatia e circulação colateral, é fornecida na Tabela 3.

**Tabela 3 – Distribuição de 200 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica com e sem encefalopatia hepática, diagnosticada pelo teste de nomeação de animais, de acordo com a presença ou ausência de circulação colateral, Recife, Brasil, 2025.**

Encefalopatia	SIM	NÃO	Total
<b>Circulação colateral</b>			
<b>SIM</b>	33 (67,3%)	78 (51,6%)	111 (55,5%)
<b>NÃO</b>	16 (32,6%)	73 (48,3%)	89 (44,5%)
<b>Total</b>	49 (24,5%)	151 (75,5%)	200 (100%)

### Comparação da Encefalopatia Hepática (EH) e Características Clínicas

Uma análise da Tabela 4 destaca as associações entre a presença de EH (determinada pelo ANT) e várias características clínicas. Entre os pacientes com EH, 67,35% eram do sexo feminino, em comparação com 48,34% naqueles sem EH ( $p=0,03$ ). No entanto, não houve diferenças significativas em relação à etnia ( $p=0,68$ )

e histórico de HDA (hemorragia digestiva alta) ( $p=0,41$ ). Pacientes com EH apresentaram uma pontuação média do MMSE significativamente menor ( $24,06 \pm 1,17$ ) em comparação com aqueles sem EH ( $26,04 \pm 0,63$ ;  $p=0,0003$ ). Além disso, uma proporção maior de pacientes com EH teve pontuações MMSE abaixo de 25 ( $57,14\%$  versus  $29,8\%$ ;  $p=0,001$ ).

Tabela 4 - Características clínicas de 200 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, de acordo com a presença ou ausência de Encefalopatia hepática diagnosticada **pelo teste de nomeação de animais** Recife, Brasil, 2025.

Variáveis	Total N = 200	Com EH N = 49	Sem EH N = 151	p-valor
Média de idade (anos)	56.44 ( $\pm 13.31$ )	57.55 ( $\pm 13.96$ )	56.08 ( $\pm 13.08$ )	0.52
Sexo feminino	106 (53.00%)	33 (67.35%)	73 (48.34%)	0.03
Etnia autorreferida				
Negros	148 (74.00%)	38 (77.55%)	110 (72.84%)	0.68
Branco	52 (26.00%)	11 (22.45%)	41 (27.15%)	
Escolaridade (anos)	4.8 ( $\pm 3.47$ )	4.5 ( $\pm 4.35$ )	5.21 ( $\pm 3.06$ )	0.14
Passado de HDA	127 (63.50%)	34 (69.38%)	93 (61.58%)	0.41
Esplenectomia prévia	94 (47.00%)	21 (42.86%)	73 (48.34%)	0.61
Pontuação no questionário HAD	7.88 ( $\pm 7.16$ )	7.69 ( $\pm 5.79$ )	7.94 ( $\pm 7.50$ )	0.83
Média do MEEM	25.42 ( $\pm 0.81$ )	24.06 ( $\pm 1.17$ )	26.04 ( $\pm 0.63$ )	0.0003
Percentual de MEEM abaixo de 25	73 (36.5%)	28 (57.14%)	45 (29.8%)	0.001

HDA: hemorragia digestiva alta; HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; MEEM: Miniexame do estado mental.

### Comparação entre EH e Parâmetros Ultrassonográficos

A Tabela 5 compara a presença de EH com os parâmetros ultrassonográficos. Outras variáveis, como diâmetro da veia porta e esplênica, não apresentaram associação significativa com a presença de EH.

**Tabela 5** – Parâmetros ultrassonográficos de 200 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, de acordo com a presença ou ausência de Encefalopatia hepática diagnosticada pelo **teste de nomeação de animais** Recife, Brasil, 2025

Variáveis		Total N = 200	Com EH N = 49	Sem EH N = 151	p-valor
Classificação de Niamey	D	22 (11.00%)	9 (18.37%)	13 (8.61%)	0.057
	E	128 (64.00%)	25 (51.02%)	103 (68.21%)	
	F	50 (25.00%)	15 (30.61%)	35 (23.18%)	
Esplenectomia prévia		94 (47.00%)	21 (42.86%)	73 (48.34%)	0.61
Veia porta não visualizada*		45 (22.50%)	6 (12.24%)	39 (25.83%)	0.074
Diâmetro longitudinal do baço (n = 106)		16.15 (±8.44)	16.07 (±8.5)	16,17 (±8,41)	0.89
Diâmetro da veia porta (n = 155)		1.022(±0.49)	1.0383 (±0.49)	1,0164 (±0.49)	0.68
Diâmetro da veia esplênica (n = 106)		0.97 (±0.52)	0.91 (±0.53)	0,96 (±0.53)	0.57

\* TVP ou cavernoma

### Comparação entre EH e Parâmetros Laboratoriais

Na Tabela 6, parâmetros laboratoriais são comparados entre pacientes com e sem EH. Não houve diferenças significativas em relação a bilirrubina total, INR, albumina e plaquetas entre os grupos. Contudo, o índice Coutinho foi significativamente maior em pacientes com EH ( $1,79 \pm 0,26$ ) em comparação aos sem EH ( $1,30 \pm 0,84$ ), com  $p=0,045$ , indicando uma possível associação entre esse índice e a presença de EH em pacientes com EHE.

**Tabela 6** – Parâmetros laboratoriais de 200 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, de acordo com a presença ou ausência de Encefalopatia hepática diagnosticada pelo teste de nomeação de animais, Recife, Brasil, 2025

Variáveis	Total	Com EH N = 49	Sem EH N = 151	p-valor
Bilirrubina total	1.20 (±0.76)	1.19 (±0.77)	1.19 (±0.76)	0.98
INR	1.20 (0.05)	1.22 (±0.23)	1,20 (±0.21)	0.46
Albumina	4.02 (±0.48)	3.97 (±0.57)	4,04 (±0.44)	0.40
Fosfatase alcalina	128.83 (±74.50)	150.75 (±63.00)	120,96 (±77.00)	0.06
Plaquetas (em 10 <sup>9</sup> )*	75846 (±48000)	75000 (±48000)	77000 (±45000)	0.87
APRI*	2.00 (±2.17)	2.21 (±0.50)	1,93 (±1.40)	0.64
FIB-4*	6.24 (±4.06)	7.08 (±0.30)	5,93 (±3.40)	0.27
Índice Coutinho*	1.43 (±0.78)	1.79 (±0.26)	1,30 (±0.84)	0.04

INR: International normalized ratio; APRI: índice da relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas; FIB-4: Fibrosis-4 score; \*Excluídos os esplenectomizados

## Discussão

Este estudo é o primeiro a estimar a prevalência de encefalopatia hepática (EH) em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica (EHE). Observamos uma prevalência de 24% de encefalopatia hepática mínima (EHM) e 0,5% de encefalopatia hepática clínica (EHC). A associação significativa entre EH e a presença de CCP destaca a importância do rastreamento da EHM nesta população, dado o seu impacto prejudicial na qualidade de vida e no funcionamento diário.

Nossos achados são consistentes com a ampla gama de prevalência de EH relatada em pacientes com hipertensão portal não cirrótica (HPNC). Estudos clássicos, como o de Webb e Sherlock, identificaram uma prevalência clínica de EH de até 36% em 76 pacientes com obstrução da veia porta extra-hepática (OVPEH) [21]. Estudos mais recentes relatam taxas de prevalência mais baixas, observando taxas entre 4,3% e 35% em coortes de 46 e 34 pacientes com OVPEH [22, 23] e fibrose portal não cirrótica, respectivamente [15]. Na hipertensão portal idiopática (HPI) e OVPEH, a EH clínica é considerada rara (~2%) [8], manifestando-se

tipicamente após sangramento gastrointestinal significativo ou procedimentos cirúrgicos de shunt portossistêmico [24]. Outro estudo relatou uma prevalência de 7,8% de EH em 51 pacientes com HPNC idiopática, sugerindo que as variadas etiologias da HPNC influenciam os mecanismos de circulação colateral portossistêmica e as alterações hemodinâmicas, contribuindo para o desenvolvimento da EH [15]. No entanto, alguns desses estudos não avaliaram a relação entre EH e a presença de CCP, tornando as comparações diretas desafiadoras.

O Teste de Nomeação de Animais (TNA) provou ser uma ferramenta de rastreamento eficaz para EHM nesta população, devido à sua simplicidade e adaptabilidade cultural. Ortiz-Treviño et al. validaram o TNA em 121 pacientes cirróticos, demonstrando 58% de sensibilidade e 79% de especificidade para detectar EHM, usando um ponto de corte de menos de 16 animais, em comparação com o Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) como padrão ouro [25]. Em nosso estudo, a praticidade do TNA foi particularmente relevante, visto que 58,5% dos participantes eram analfabetos funcionais. A escolaridade é um fator bem conhecido que influencia o desempenho em testes cognitivos, particularmente em tarefas que exigem função executiva e abstração [26]. O PHES é o teste mais indicado e validado para detectar EHM [27, 28]. O TNA avalia a memória semântica cotidiana em vez do raciocínio abstrato, foi mais apropriado para a população deste estudo. Isso reforça o TNA como uma alternativa confiável a testes cognitivos mais complexos, como o PHES, que podem ser inadequados para indivíduos com baixa escolaridade. Além disso, a predominância de participantes do sexo feminino em nossa amostra também pode ter influenciado os resultados dos testes. É plausível que as mulheres, devido a uma maior carga de responsabilidades domésticas e menor contato com animais, bem como maiores taxas de analfabetismo [26], possam ter um desempenho diferente no TNA. Esta observação justifica uma investigação mais aprofundada em estudos futuros.

Outro achado importante foi a associação entre valores mais altos do Índice de Coutinho (IC) e resultados positivos no TNA. Isso sugere que o IC pode servir como um marcador indireto de comprometimento cognitivo em pacientes com EHE. Estudos anteriores de Barreto identificaram o IC como um indicador prognóstico da gravidade da hipertensão portal na esquistossomose [20]. Nossos achados sugerem que

combinar a avaliação do IC com o rastreamento do TNA pode melhorar a identificação de pacientes com maior risco de desenvolver EHM.

Em relação a comparação do MEEM, exclusão de casos com MEEM < 17 visou evitar a inclusão de pacientes com comprometimento cognitivo grave não relacionado à EH. O ponto de corte do MEEM foi definido como < 25 com base em evidências de que escores mais baixos são adequados para populações com baixa escolaridade [29]. Embora estudos em populações altamente escolarizadas [30] sugiram cortes mais elevados ( $\leq 27$ ) para detectar comprometimento cognitivo, sua aplicação em nossa amostra resultaria em superdiagnóstico, dado o impacto conhecido da escolaridade no MEEM. Adicionalmente, o corte < 25 discriminou significativamente pacientes com EH de baixo grau, corroborando sua validade para hepatopatas com características sociodemográficas similares às do presente estudo [31,32].

Além disso, nossos resultados corroboram a associação entre EHM e CCP, conforme relatado anteriormente, enfatizando a necessidade de rastreamento de rotina de EHM em pacientes com CCP [15]. Em nosso estudo, mais de dois terços dos pacientes com EH apresentavam CCP, alinhando-se com a Classe B da classificação da Organização Mundial de Gastroenterologia para EH [27]. A fisiopatologia da EH na EHE está primariamente relacionada à circulação colateral portossistêmica, permitindo o acúmulo de neurotoxinas como a amônia, levando à hiperamonemia e à ativação de vias inflamatórias sistêmicas [33]. Esses mecanismos são semelhantes aos observados na EH cirrótica [7] e em outras formas de hipertensão portal. Outra hipótese é que a EH resulte da hipoperfusão hepática crônica, que pode causar extinção parenquimatosa. Este mecanismo tem sido apoiado por achados de níveis elevados de amônia, citocinas pró-inflamatórias e espectroscopia de ressonância magnética de prótons anormal em pacientes com HPI e OVPEH [8]. No entanto, em nosso estudo, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros de função hepática entre pacientes com e sem EH.

### **Limitações do Estudo**

Algumas limitações deste estudo devem ser reconhecidas. Primeiro, a ausência de métodos de imagem seccional, como TC e RM, restringiu a avaliação detalhada da CCP, potencialmente subestimando anormalidades vasculares [33]. Notavelmente, um terço dos pacientes com EHM não apresentava CCP, enfatizando

a necessidade de avaliações vasculares mais precisas. Além disso, o descarte de outros distúrbios neurológicos foi realizado por pesquisadores treinados para avaliação psicológica e neurológica, porém não foi utilizada neuroimagem para excluir outras condições que poderiam contribuir para o comprometimento cognitivo.

Outra limitação foi a dependência exclusiva do TNA para avaliação cognitiva. O ISHEN recomenda pelo menos dois testes complementares para melhorar a detecção da EHM [28]. A incorporação de ferramentas adicionais, como o EncephalApp Stroop Test ou EEG, poderia aumentar a precisão diagnóstica, particularmente em ambientes com recursos limitados.

### **Implicações Clínicas**

Nossos achados sublinham a importância do rastreamento de rotina da EHM em pacientes com EHE, particularmente aqueles com CCP. O uso de ferramentas acessíveis e culturalmente adaptáveis, como o TNA, combinado com marcadores laboratoriais como o IC, pode facilitar a detecção precoce da EHM e intervenções imediatas destinadas a melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Essas estratégias estão alinhadas com as diretrizes internacionais que defendem abordagens específicas do contexto para diagnosticar e gerenciar a EH [11].

### **Conclusão**

Este estudo revelou a prevalência de um quarto de EH entre pacientes com EHE e revelou uma associação significativa entre EH e circulação colateral. O TNA, devido à sua simplicidade e adaptabilidade, mostrou-se uma ferramenta valiosa de rastreamento cognitivo para esta população. A correlação entre o Índice de Coutinho e a EHM sugere que a combinação de avaliações clínicas, laboratoriais e cognitivas pode melhorar a identificação precoce de pacientes em risco. Pesquisas futuras devem incorporar técnicas de imagem avançadas e testes cognitivos adicionais para melhorar a precisão diagnóstica e refinar as estratégias de manejo para EH na EHE.

### **Declarações:**

**Financiamento:** Nenhum recurso financeiro foi alocado para este estudo.

**Contribuições:** Norma Filgueira, Iris Lucas e Edmundo Lopes conceberam e refinaram o desenho do estudo. Iris Lucas coletou os dados clínicos e realizou os

testes psicométricos, enquanto Ana Domingues realizou os exames de ultrassom. Iris Lucas e Ianca Albuquerque analisaram os dados e realizaram as análises estatísticas. Iris Lucas redigiu o manuscrito, e Edmundo Lopes, Norma Filgueira, Ana Domingues e Ianca Albuquerque revisaram criticamente e revisaram o manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão definitiva do manuscrito.

### **Declarações de ética**

**Conflito de Interesses:** Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse.

**Aprovação Ética:** Este estudo foi conduzido de acordo com os padrões éticos do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e da Declaração de Helsinki. A aprovação ética foi obtida do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (número de aprovação: CAAE 49847321.1.0000.8807).

**Consentimento Informado:** O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes antes de sua inclusão no estudo.

**Declaração de Direitos Humanos e Animais:** Todos os procedimentos seguidos estavam de acordo com os padrões éticos do comitê responsável pela experimentação humana (institucional).

### **Referências**

1. Steinmann P, Keiser J, Bos R, Tanner M, Utzinger J. Schistosomiasis, and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis* 2006 Jul;6(7):411-25. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70521-7.
2. Silva-Moraes V, Shollenberger LM, Siqueira LMV, Castro-Borges W, Harn DA Grenfell RFQE, Rabello ALT, Coelho PMZ. Diagnosis of *Schistosoma mansoni* infections: what are the choices in Brazilian low-endemic areas? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2019 Mar 28;114:e180478. doi: 10.1590/0074-02760180478.
3. Strauss E. Hepatosplenic schistosomiasis: a model for the study of portal hypertension. *Ann Hepatol*. 2002 Jan-Mar;1(1):6-11.
4. Domingues ALC, Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL. Diagnóstico por imagem. *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar, Rio de Janeiro, Editora Fiocruz, 2008; 929-6.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância da esquistossomose mansoni: diretrizes técnicas. Brasília, 2014. Disponível: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia\\_esquistossome\\_mansoni\\_diretrizes\\_tecnicas.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf)
6. Philips CA, Arora A, Shetty R, Kasana V. A Comprehensive Review of Portosystemic Collaterals in Cirrhosis: Historical Aspects, Anatomy, and Classifications. *Int J Hepatol*. 2016;2016:6170243. doi: 10.1155/2016/6170243.
7. Vidal-Cevallos P, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Current approaches to hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol*. 2022 Nov-Dec;27(6):100757. doi: 10.1016/j.aohep.2022.100757.

8. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *J Hepatol*. 2014 Feb;60(2):421-41. doi: 10.1016/j.jhep.2013.08.013.
9. Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O, Ridola L. Minimal Hepatic Encephalopathy Affects Daily Life of Cirrhotic Patients: A Viewpoint on Clinical Consequences and Therapeutic Opportunities. *J Clin Med*. 2022 Dec 6;11(23):7246. doi: 10.3390/jcm11237246.
10. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Merkel C, Angeli P, Riggio O, Amodio P. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2017 Jul;66(1):198-208. doi: 10.1002/hep.29146.
11. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715-35. doi: 10.1002/hep.27210.
12. Qu Y, Li T, Lin C, Liu F, Wu S, Wang L, Ye Q. Animal naming test for the assessment of minimal hepatic encephalopathy in Asian cirrhotic populations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Sep;45(5):101729. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101729.
13. Labenz C, Beul L, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Sprinzl MF, Nguyen-Tat M, Zimmermann T, Huber Y, Marquardt JU, Galle PR, Wörns MA. Validation of the simplified Animal Naming Test as primary screening tool for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Eur J Intern Med*. 2019 Feb;60:96-100. doi: 10.1016/j.ejim.2018.08.008.
14. Martins NIM, Caldas PR, Cabral ED, Lins CCDSA, Coriolano MDGWS. Cognitive assessment instruments used in elderly Brazilians in the last five years. *Cien Saúde Colet*. 2019 Jul 22;24(7):2513-2530. doi: 10.1590/1413-81232018247.20862017.
15. Giri S, Singh A, Angadi S, Kolhe K, Roy A. Prevalence of hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol*. 2023 Oct;42(5):642-650. doi: 10.1007/s12664-023-01412-1.
16. Richter J, Bode JG, Blondin D, Kircheis G, Kubitz R, Holtfreter MC, Müller-Stöver I, Breuer M, Hüttig F, Antoch G, Häussinger D. Severe liver fibrosis caused by *Schistosoma mansoni*: management and treatment with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jun;15(6):731-7. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70009-5.
17. Cai CX, Xu XF, Chen XQ. [Causes of death of advanced schistosomiasis patients in Jiaying City from 1998 to 2008]. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi*. 2012 Feb;24(1):88-90.
18. Allampati S, Duarte-Rojo A, Thacker LR, Patidar KR, White MB, Klair JS, John B, Heuman DM, Wade JB, Flud C, O'Shea R, Gavis EA, Unser AB, Bajaj JS. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy Using Stroop EncephalApp: A Multicenter US-Based, Norm-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2016 Jan;111(1):78-86. doi: 10.1038/ajg.2015.377.
19. Richter, J., Hatz, C., Campagne, G., Bergquist, N. R., & Jenkins, J. M. (2000). Ultrasound in schistosomiasis: a practical guide to the standard use of ultrasonography for assessment of schistosomiasis-related morbidity: Second international workshop, October 22-26, 1996, Niamey, Niger (No. TDR/STR/SCH/00.1). World Health Organization.
20. Barreto AV, Alecrim VM, Medeiros TB, Domingues AL, Lopes EP, Martins JR, Nader HB, Diniz GT, Montenegro SM, Morais CN. New index for the diagnosis of liver fibrosis in *Schistosomiasis mansoni*. *Arq Gastroenterol*. 2017 Jan-Mar;54(1):51-56. doi: 10.1590/S0004-2803.2017v54n1-10. Erratum in: *Arq Gastroenterol*. 2019 May 20;56(1):108-109. doi: 10.1590/S0004-2803.201900000-09.
21. Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation, and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *QJM*. 1979;48(4):627-39.
22. Mohan P, Venkataraman J. Minimal hepatic encephalopathy in noncirrhotic portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;23(2):194-5. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283427e19.
23. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun;103(6):1406-12. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01830.x.
24. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS, Puri P, Mitra SK, Suri S. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Jan;17(1):6-16. doi: 10.1046/j.1440-1746.2002.02596.x.
25. Ortiz-Treviño JF, Kuljacha-Gastélum AL, Tovar-Durán A, Wade-Isidro ME. Stroop test, Quickstrop, and the 1-min animal naming test for minimal hepatic encephalopathy diagnosis: A multicenter study in Mexico. *Ann Hepatol*. 2024 Nov-Dec;29(6):101531. doi: 10.1016/j.aohep.2024.101531.

26. Johnson AS, Flicker LJ, Lichtenberg PA. Reading ability mediates the relationship between education and executive function tasks. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12(1):64–71. doi: 10.1017/S1355617706060073.
27. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002 Mar;35(3):716-21. doi: 10.1053/jhep.2002.31250.
28. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, Uribe M, Vilstrup H, Morgan MY. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology.* 2013 Jul;58(1):325-36. doi: 10.1002/hep.26370.
29. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do minixame do estado mental no Brasil [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003 Sep;61(3B):777-81. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2003000500014. G
30. O'Bryant, S. E., Humphreys, J. D., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Graff-Radford, N. R., Petersen, R. C., & Lucas, J. A. (2008). Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Archives of neurology, 65(7)*, 963-967. Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2021 May;25(2):393-417. doi: 10.1016/j.cld.2021.01.008.
31. Kappus, M. R., Bajaj, J. S. (2012). Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think. *Clinical gastroenterology and hepatology, 10(11)*, 1208-1219.
32. Corrias, M., Turco, M., De Rui, M., Gatta, A., Angeli, P., Merkel, C., Amodio, P., Schiff, S., Montagnese, S. (2013). Low-grade hepatic encephalopathy: does the Mini Mental State Examination help?: 1398. *Hepatology, 58*, 887A-888A. Juncu S, Minea H, Girleanu I, Huiban L, Muzica C, Chiriac S, Timofeiov S, Mihai F, Cojocariu C, Stanciu C, Trifan A, Singeap AM. Clinical Implications and Management of Spontaneous Portosystemic Shunts in Liver Cirrhosis. *Diagnostics (Basel).* 2024 Jun 28;14(13):1372. doi: 10.3390/diagnostics14131372.

## 5 ARTIGO 3 - AVALIAÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA

### Resumo

**Introdução:** O comprometimento cognitivo, particularmente a disfunção executiva, está entre as primeiras manifestações da encefalopatia hepática (EH). No entanto, esses déficits permanecem mal caracterizados em pacientes com hipertensão portal não cirrótica (HPNC) causada pela esquistossomose hepatoesplênica (EHE). **Objetivos:** Este estudo teve como objetivo avaliar o desempenho cognitivo em pacientes com EHE usando testes psicométricos e determinar a prevalência de comprometimento cognitivo nesta população. **Métodos:** Neste estudo transversal, 200 pacientes com EHE foram recrutados de um ambulatório de hepatologia de referência. Os participantes foram rastreados para condições clínicas e neuropsiquiátricas que poderiam confundir a avaliação cognitiva. O desempenho cognitivo foi avaliado usando o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), o Teste de Fluência Verbal Animal (TFVA), o Teste do Desenho do Relógio (TDR), o Teste de Amplitude de Dígitos (TAD) e o Teste Go/No-Go. O comprometimento cognitivo foi definido com base em pontos de corte estabelecidos para cada teste. Variáveis sociodemográficas e clínicas também foram coletadas. **Resultados:** Entre os 200 pacientes avaliados, 36,5% pontuaram abaixo do ponto de corte do MEEM de 25 pontos, indicando comprometimento cognitivo. O TFVA identificou encefalopatia hepática mínima (EHM) em 24,5% dos participantes, com pontuações mais baixas significativamente associadas a níveis de escolaridade mais baixos ( $\leq 8$  anos;  $p < 0,01$ ). O TDR revelou déficits visuoespaciais e de planejamento em 67% dos participantes, enquanto o TAD identificou comprometimentos da memória de trabalho em 53,5-83%. O Teste Go/No-Go destacou impulsividade motora e déficits de atenção seletiva em 66,5% dos pacientes com resultados anormais. **Conclusões:** O comprometimento cognitivo, incluindo EHM, é altamente prevalente entre pacientes com EHE. Os testes psicométricos usados neste estudo demonstram a natureza multifacetada dos déficits cognitivos nesta população, enfatizando a importância do rastreamento cognitivo de rotina em pacientes com EHE. Ferramentas culturalmente adaptadas como o TFVA e o TDR são particularmente valiosas para a detecção precoce e manejo do comprometimento cognitivo em ambientes com poucos recursos.

**Palavras-chave:** esquistossomose mansoni, hipertensão portal não cirrótica, comprometimento cognitivo, encefalopatia hepática, testes neuropsicológicos.

## Introdução

A esquistossomose hepatoesplênica (EHE) é uma das principais causas de hipertensão portal não cirrótica (HPNC) em regiões endêmicas.[1,2,3] Ao contrário da hipertensão portal cirrótica, a HPNC causada pela EHE tipicamente preserva a função hepática,[2,4,5] mas está associada a complicações significativas, incluindo sangramento varicoso.[6] A encefalopatia hepática (EH), tanto em suas formas clínica quanto mínima, tem sido descrita em pacientes com HPNC [7,8,9,10] devido a circulação colateral portossistêmica (CCP) no território portossistêmico, um fenômeno frequentemente observado na EHE [11,12]. No entanto, a disfunção cognitiva na EHE pode não se limitar à EH, podendo envolver mecanismos distintos, como questões educacionais e sociais [13].

No contexto brasileiro, a disfunção cognitiva em pacientes com EHE foi pouco estudada, mas evidências sugerem que a disfunção cognitiva nessa população pode ser multifatorial. Um estudo conduzido no Brasil [14] demonstrou que o ambiente socioeconômico está relacionado ao declínio cognitivo. Portanto, déficits executivos podem existir nesses pacientes por questões socioeconômicas e educacionais, relacionadas ou não à presença de potencial EH.

O comprometimento cognitivo na esquistossomose tem sido associado à inflamação sistêmica e processos neuroinflamatórios. Gasparotto et al. (2020) demonstraram que a infecção sistêmica por *Schistosoma mansoni* em um modelo murino levou à neurodegeneração caracterizada por estresse oxidativo, ativação de astrócitos e comprometimento cognitivo, mesmo na ausência de invasão direta de parasitas no sistema nervoso central.[15] Da mesma forma, Ezeamama et al. (2018), em uma revisão sistemática, descobriram que a infecção por esquistossomo estava associada a déficits de aprendizado e memória em crianças em idade escolar, destacando o impacto cognitivo mais amplo dessa doença tropical negligenciada.[16] Notavelmente, a maior parte da literatura existente se concentra nos efeitos cognitivos em crianças ou modelos animais, deixando uma lacuna crítica na compreensão do comprometimento cognitivo em populações adultas com esquistossomose. Essa lacuna é preocupante, dado o impacto potencial do comprometimento cognitivo no

funcionamento diário, na produtividade do trabalho e na qualidade de vida em adultos, que frequentemente suportam o fardo socioeconômico da doença crônica em regiões endêmicas.

A disfunção executiva, caracterizada por comprometimentos na atenção seletiva, controle inibitório, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva[17,18], está entre as primeiras alterações cognitivas observadas na EH.[19,20,21] Os testes cognitivos são essenciais para detectar esses déficits, particularmente na encefalopatia hepática mínima (EHM),[22,23,24] uma condição subclínica que impacta a qualidade de vida [25] e o funcionamento diário.[26] Em ambientes com poucos recursos, ferramentas psicométricas culturalmente adaptadas, como o Teste de Fluência Verbal Animal (TFVA) e o Teste do Desenho do Relógio (TDR), oferecem meios acessíveis de avaliação cognitiva. Essas ferramentas são particularmente valiosas para detectar déficits sutis na função executiva e na memória, que são frequentemente as primeiras manifestações de comprometimento cognitivo na encefalopatia hepática.

Este estudo visa preencher a escassez de dados clínicos sobre desempenho cognitivo em pacientes adultos com EHE, com foco na disfunção executiva, e identificar fatores associados ao comprometimento cognitivo nesta população. Ao empregar ferramentas psicométricas culturalmente adaptadas, esta pesquisa fornece uma contribuição inovadora para a compreensão do comprometimento cognitivo na esquistossomose.

## **Métodos**

### **Desenho do Estudo e População**

Este estudo transversal recrutou pacientes tratados em um ambulatório de referência para esquistossomose de 2021 a 2023. Os participantes foram selecionados com base em critérios de inclusão e exclusão predefinidos para garantir uma amostra homogênea e minimizar variáveis de confusão.

### **Critérios de Inclusão**

Os pacientes foram incluídos se atendessem às seguintes condições:

- Diagnóstico de Esquistossomose Hepatoesplênica (EHE): Confirmado por avaliação epidemiológica, parasitologia de fezes positiva para *Schistosoma mansoni* ou evidência documentada de tratamento prévio para esquistossomose.
- Faixa Etária: Entre 18 e 75 anos.
- Acompanhamento Consistente: Presença regular no ambulatório de hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife, Brasil.
- Fibrose Periportal: Detectada por ultrassom e classificada usando o protocolo de Niamey (graus D, E ou F).
- Hipertensão Portal (HP): Evidenciada clinicamente e por ultrassom, incluindo esplenomegalia ou outros marcadores de HP, independentemente de histórico de sangramento gastrointestinal alto.

### **CrITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Para reduzir a influência de variáveis de confusão, os seguintes critérios de exclusão foram aplicados após a triagem de 200 pacientes com EHE:

- Condições hepáticas associada:
  - Cirrose: Identificada por bordas hepáticas irregulares e ecotextura alterada no ultrassom.
  - Doença Hepática Gordurosa: Diagnosticada com base em esteatose hepática moderada a grave observada em estudos de imagem.
  - Hepatite Viral B ou C: Excluída por marcadores sorológicos negativos (HBsAg, anti-HBc e anti-HCV).
  - Doenças Hepáticas Metabólicas ou Autoimunes: Excluídas com base no histórico médico e registros disponíveis.
- Sangramento gastrointestinal recente: Episódios ocorridos nas oito semanas anteriores.
- Abuso de álcool: Definido como consumo superior a duas doses padrão diárias nos seis meses anteriores.
- Comprometimentos neurológicos ou cognitivos não relacionados à EHE:
  - Pontuações do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) abaixo de 17.
  - Ansiedade ou Depressão Significativa: Definida por uma pontuação > 10 na Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HAD).

- Uso atual de benzodiazepínicos, antiepilépticos, depressores do SNC ou agentes anticolinérgicos.
- Condições como hipo ou hipertireoidismo, sorologia positiva para HIV, reatividade VDRL ou deficiência de vitamina B12.

## **Procedimentos do Estudo**

### **Avaliação Clínica**

Os participantes foram submetidos a uma entrevista clínica estruturada para coletar dados demográficos e revisar medicamentos atuais, com foco em drogas psicotrópicas. Um exame físico abrangente foi realizado para avaliar a encefalopatia hepática (EH) usando os critérios de West Haven.

### **Avaliação Cognitiva**

As seguintes avaliações foram empregadas para identificar a encefalopatia hepática mínima (EHM) e avaliar a função cognitiva:

- Mini-Exame do Estado Mental (MEEM): Avaliou orientação temporal e espacial, memória (imediate e de evocação), atenção e habilidades linguísticas.[27,28]
- Teste de Fluência Verbal Animal (TFVA): Avaliou função executiva, memória semântica e linguagem. EHM foi definida por nomear menos de 15 animais para indivíduos com  $\geq 8$  anos de educação ou menos de 10 para aqueles com  $< 8$  anos.[29]
- Teste do Desenho do Relógio (TDR): Mediu habilidades visuoespaciais e executivas, pontuado de acordo com Atalaia-Silva e Lourenço (2008).[30]
- Teste de Amplitude de Dígitos (WAIS-III): Avaliou memória de trabalho e flexibilidade cognitiva usando repetição direta e inversa de sequências numéricas.[31] Foram realizados os testes dos dígitos na forma direita e inversa da bateria.
- Teste Go/No-Go: Examinou impulsividade motora e controle inibitório usando estímulos auditivos simples ou duplos.[32]

Dada a alta prevalência de analfabetismo funcional em nossa população (aproximadamente 60%),[33] testes como o TFVA e o TDR foram selecionados por sua adaptabilidade a diversos níveis de escolaridade.

### **Questionários**

- Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HAD): Aplicada conforme validado em português,[34] com um ponto de corte de 10 pontos.
- Questionário Sociodemográfico: Coletou dados sobre idade, sexo e nível de escolaridade.

### **Análise Estatística**

A análise de dados foi realizada usando o software R (v3.3.1). Estatísticas descritivas (média, desvio padrão, proporções) foram calculadas. A normalidade e a variância foram avaliadas usando os testes de Kolmogorov-Smirnov e Levene, respectivamente. As comparações entre grupos foram realizadas usando o teste t de Student, o teste U de Mann-Whitney e o teste qui-quadrado, com significância estatística definida em  $p < 0,05$ .

### **Considerações Éticas**

O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas/UFPE/Ebserh (CAAE: 49847321.1.0000.8807; número de aprovação 4.958.385) de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes, garantindo a confidencialidade e a adesão aos princípios da Declaração de Helsinki.

### **Resultados**

#### **Características da Amostra**

Um total de 200 pacientes foram incluídos no estudo, com idade média de 56,44 anos ( $\pm 13,31$ ). A maioria dos participantes era do sexo feminino ( $n = 106$ , 53,0%), e a etnia autorrelatada era predominantemente negra ( $n = 148$ , 74,0%), com os restantes se identificando como brancos ( $n = 52$ , 26,0%). A média de anos de escolaridade foi de 4,88 ( $\pm 3,47$ ), e metade dos participantes ( $n = 100$ , 50,0%) tinha

1–4 anos de escolaridade, enquanto 24,0% (n = 48) tinham 5–8 anos, e 17,5% (n = 35) relataram 9–12 anos de escolaridade (Tabela 1).

127 participantes (63,5%) relataram hemorragia digestiva alta (HDA), e 94 pacientes (47,0%) haviam sido submetidos a esplenectomia prévia. A pontuação média no questionário HAD foi de 7,88 ( $\pm 2,16$ ). Em relação às avaliações cognitivas, a pontuação média do MEEM foi de 25,42 ( $\pm 0,81$ ), com 36,5% (n = 73) pontuando abaixo do ponto de corte de 25 pontos (Tabela 1).

**Tabela 1. Caracterização da amostra (n = 200)**

<b>Variáveis</b>	
Média de idade (anos)	56,44 ( $\pm 13,31$ )
Sexo	
Feminino	106 (53,00%)
Masculino	94 (47,00%)
Etnia autorreferida	
Negros	148 (74,00%)
Branco	52 (26,00%)
Anos de estudo (média)	4,88 ( $\pm 3,47$ )
Nível educacional	
1-4 anos	100 (50%)
5-8 anos	48 (24%)
9-12 anos	35 (17,5%)
História de HDA	127 (63,5%)
Esplenectomia prévia	94 (47%)
Média do questionário HAD	7,88 ( $\pm 2,16$ )
Média do MEEM	25,42 ( $\pm 0,81$ )
Frequência de MEEM abaixo de 25	73 (36,5%)

HDA: hemorragia digestiva alta; HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; MEEM: Miniexame do estado mental.

### **Associação entre Desempenho Cognitivo e Circulação Colateral**

A relação entre os resultados da avaliação cognitiva e a presença de circulação colateral (CCP) em pacientes com encefalopatia hepática foi avaliada (Tabela 2). Entre os 94 pacientes com CCP, 36,17% (n = 34) tiveram pontuações do MEEM abaixo de 25, o que foi semelhante à proporção observada em pacientes sem CCP

(36,79%, n = 39), sem diferença significativa ( $p = 1,00$ ). Para o TDR, 65,95% (n = 62) dos pacientes com CCP pontuaram abaixo do ponto de corte, em comparação com 67,92% (n = 72) daqueles sem CCP, sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,88$ ).

O desempenho no Teste Go/No-Go foi avaliado com base nas categorias de pontuação (0–3), com uma pontuação média de 1,97 ( $\pm 1,27$ ) em pacientes com CCP em comparação com 1,80 ( $\pm 1,22$ ) naqueles sem CCP ( $p = 0,317$ ). Notavelmente, uma proporção considerável de pacientes com CCP alcançou pontuações de 3 (18,08%, n = 17) em comparação com aqueles sem CCP (40,56%, n = 43;  $p = 0,16$ ).

**Tabela 2. Associação entre dados de avaliação cognitiva e presença de circulação colateral portossistêmica (CCP) em pacientes com EHE**

Variáveis	com CCP N = 94	sem CCP N = 106	Total N = 200	p-valor
MEEM*	34 (36,17%)	39 (36,79%)	73 (36,5%)	1,00
Teste do desenho do relógio anormal **	62 (65,95%)	72 (67,92%)	134 (67%)	0,88
Teste Go-No Go				
0	23 (24,46%)	27 (25,47%)	50 (25%)	
1	7 (7,44%)	10 (9,43%)	17 (8,5%)	0,16
2	9 (9,57%)	26 (24,52%)	39 (19,5%)	
3	17 (18,08%)	43 (40,56%)	94 (47%)	
Teste Go-No Go	1,97 ( $\pm 1,2698$ )	1,80 ( $\pm 1,2222$ )	1,88 ( $\pm 1,244$ )	0,317
Teste dígitos ordem direta anormal***	54 (57,44%)	63 (59,43%)	107 (53,5%)	0,8879
Teste dígitos ordem inversa anormal ****	78 (82,97%)	88 (83,01)	166 (83%)	1
Teste Fluência verbal animal anormal	33 (35,1%)	16 (15,1%)	49(24,5%)	0,0018

MEEM: Mini-exame do estado mental; \* Ponto de corte 24 pontos; \*\* Ponto de corte 3 pontos ; \*\*\* Ponto de corte 6 pontos ; \*\*\*\* Ponto de corte acima de 3 pontos.

No Teste de Amplitude de Dígitos Direto, 57,44% (n = 54) dos pacientes com CCP pontuaram abaixo do ponto de corte de 6, em comparação com 59,43% (n = 63) daqueles sem CCP ( $p = 0,8879$ ). O Teste de Amplitude de Dígitos Inverso mostrou

resultados comparáveis, com 82,97% (n = 78) dos pacientes com CCP pontuando abaixo do ponto de corte de 3, em comparação com 83,01% (n = 88) no grupo sem CCP (p = 1,00). Uma diferença significativa foi observada no TFVA, onde 35,1% (n = 33) dos pacientes com CCP tiveram resultados positivos, em comparação com 15,1% (n = 16) daqueles sem CCP (p = 0,0018).

## **Discussão**

Este estudo destaca a prevalência significativa de comprometimento cognitivo entre pacientes com esquistossomose hepatoesplênica (EHE), afetando particularmente a fluência verbal, a memória de trabalho e o planejamento visuoespacial. O uso do TFVA, TDR e TAD provou ser eficaz na detecção desses comprometimentos cognitivos sutis. Esses achados estão alinhados com a literatura existente que enfatiza o impacto da HPNC nas funções executivas.[35,36,37]

## **Comprometimento Cognitivo e Escolaridade**

A correlação observada entre baixa escolaridade e desempenho cognitivo diminuído[38] enfatiza a necessidade de ferramentas de avaliação culturalmente sensíveis e acessíveis, particularmente em ambientes com poucos recursos e pacientes com baixa escolaridade.[39,40,41] O TFVA, em particular, demonstrou eficácia na identificação de EHM, consistente com sua aplicação em populações cirróticas.[29,42] Isso é crucial, pois a EHM pode prejudicar a atenção, a memória de trabalho, a velocidade psicomotora e as habilidades visuoespaciais, afetando adversamente a qualidade de vida e o status socioeconômico dos pacientes.[43,44,45].

Na análise do MEEM, optou-se por excluir pacientes com pontuação inferior a 17, a fim de restringir a avaliação a casos de comprometimento cognitivo leve a moderado potencialmente associado à EH, evitando assim a confusão diagnóstica com quadros demenciais avançados de outras etiologias. Adotou-se o ponto de corte de <25 considerando sua melhor acurácia em populações de baixa escolaridade [46], como a do presente estudo. Enquanto coortes com maior nível educacional requerem cortes mais elevados ( $\leq 27$ ) para identificação de déficits cognitivos [47], essa abordagem se mostraria inadequada em nossa amostra, levando a falsos positivos devido à conhecida influência da escolaridade no desempenho no MEEM. Ressalta-se que o limiar escolhido demonstrou adequada capacidade discriminatória para EH

subclínica nesta população, conforme observado em estudos prévios com perfis sociodemográficos comparáveis [48,49,50].

### **Fluência Verbal como um Indicador-chave**

Um achado chave do nosso estudo é que pacientes que apresentam CCP tiveram um desempenho significativamente pior no TFVA em comparação com aqueles sem CCP. O TFVA é uma ferramenta amplamente reconhecida para avaliar funções cognitivas, com foco em funções executivas como memória semântica, flexibilidade cognitiva e recuperação lexical. Sua base neural envolve principalmente o córtex pré-frontal, responsável pelo controle executivo, e o lobo temporal, crucial para o processamento semântico.[51,52]

O TFVA oferece várias vantagens: é simples de administrar, eficiente em termos de tempo e sensível a condições neurológicas como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a demência frontotemporal. Em ambientes clínicos, é usado em avaliações neuropsicológicas para identificar declínio cognitivo precoce, monitorar a progressão da doença e avaliar o impacto de intervenções. Além disso, serve como uma ferramenta de pesquisa valiosa para estudar a função cerebral e o processamento da linguagem em diversas populações.[53]

Nossos resultados são consistentes com a literatura, que sugere que a nomeação de animais é uma ferramenta de triagem potencial para pacientes com hipertensão, pois apresentou correlação com a CCP, potencial etiologia da EH nesses pacientes.[29,53,54] Apesar da ausência de sintomas manifestos, a detecção precoce de EHM é vital para prevenir a progressão para encefalopatia hepática clínica (EHC)[55,56] e para melhorar a qualidade de vida do paciente. O rastreamento cognitivo de rotina usando ferramentas como TFVA e TDR deve ser considerado para pacientes com EHE, particularmente em populações de baixo nível socioeconômico, onde a EHM demonstrou impactar severamente a qualidade de vida e o status socioeconômico de pacientes e cuidadores.[57,58]

### **Limitações e Forças**

O presente estudo tem limitações que devem ser reconhecidas. A ausência de triagem por neuroimagem, como tomografia computadorizada ou ressonância magnética cerebral, em todos os participantes pode ter contribuído para a inclusão de indivíduos com lesões intracranianas subclínicas ou doença cerebrovascular que

poderiam confundir nossos achados. Além disso, os testes cognitivos usados neste estudo carecem da precisão e profundidade de uma avaliação neuropsicológica formal, que poderia fornecer uma avaliação mais abrangente do desempenho cognitivo dos pacientes.

No entanto, entre as forças do estudo, destacamos o tamanho da amostra proeminente e a inclusão de pacientes de diversas origens étnicas e culturais que sofrem de EHE, uma condição negligenciada. Os testes cognitivos empregados foram diversificados, validados e apoiados por diretrizes para comprometimento cognitivo no Brasil.[59] O acesso universal à neuroimagem e à avaliação neuropsicológica tem sido um desafio em países de baixa e média renda,[60] tornando o uso de ferramentas acessíveis e culturalmente adaptadas como o TFVA e o TDR particularmente valioso.

### **Direções Futuras**

Pesquisas futuras devem se concentrar no desenvolvimento e avaliação de intervenções para mitigar o declínio cognitivo nesta população vulnerável. Além disso, estudos devem explorar a eficácia de testes psicométricos adaptados para populações com baixa escolaridade para garantir a detecção e o manejo precisos da EHM. Estudos longitudinais também são necessários para entender melhor a progressão do comprometimento cognitivo na EHE e seu impacto a longo prazo na vida dos pacientes.

### **Conclusões**

O comprometimento cognitivo é prevalente entre pacientes com EHE, com EHM identificada em quase um quarto dos participantes. As avaliações psicométricas, como o TFVA, fornecem meios práticos para detectar comprometimento cognitivo, mesmo em ambientes com recursos limitados. A identificação de déficits cognitivos potencialmente associados a EHM são cruciais e podem levar a melhorias significativas no manejo dos pacientes, particularmente em populações com baixo nível socioeconômico. A implementação de rastreamento cognitivo de rotina e métodos de teste culturalmente adaptados pode facilitar intervenções oportunas, melhorando, em última análise, a qualidade de vida desses pacientes.

### **Referências**

1. Veiga ZST, Fernandes FF, Guimarães L, Piedade J, Pereira GHS. Natural History of Hepatosplenic Schistosomiasis (HSS) Non-Cirrhotic Portal Hypertension (NCPH): Influence of Gastrointestinal

- Bleeding and Decompensation in Prognosis. *Trop Med Infect Dis.* 2023 Feb 27;8(3):145. doi: 10.3390/tropicalmed8030145.
2. Hudson D, Cançado GGL, Afzaal T, Malhi G, Theiventhiran S, Arab JP. Schistosomiasis: Hepatosplenic Disease and Portal Hypertensive Complications. *Current Hepatology Reports.* 2023 22(3):170-181. doi.org/10.1007/s11901-023-00612-9
  3. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet.* 2014 Jun 28;383(9936):2253-64. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61949-2.
  4. Okuda K. Non-cirrhotic portal hypertension versus idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Dec;17 Suppl 3:S204-13. doi: 10.1046/j.1440-1746.17.s3.2.x.
  5. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *J Hepatol.* 2014 Feb;60(2):421-41. doi: 10.1016/j.jhep.2013.08.013.
  6. Ross AG, Bartley PB, Sleight AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, McManus DP. Schistosomiasis. *N Engl J Med.* 2002 Apr 18;346(16):1212-20. doi: 10.1056/NEJMra012396.
  7. Nicoletti V, Gioia S, Lucatelli P, Nardelli S, Pasquale C, Nogas Sobrinho S, Pentassuglio I, Greco F, De Santis A, Merli M, Riggio O. Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: Description, prevalence, and risk factors. *Dig Liver Dis.* 2016 Sep;48(9):1072-7. doi: 10.1016/j.dld.2016.06.014.
  8. Watanabe A. Portal-systemic encephalopathy in non-cirrhotic patients: classification of clinical types, diagnosis, and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Sep;15(9):969-79. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02283.x.
  9. Giri S, Singh A, Angadi S, Kolhe K, Roy A. Prevalence of hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol.* 2023 Oct;42(5):642-650. doi: 10.1007/s12664-023-01412-1.
  10. Gioia S, Nardelli S, Ridola L, Riggio O. Causes and Management of Non-cirrhotic Portal Hypertension. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020 Sep 17;22(12):56. doi: 10.1007/s11894-020-00792-0.
  11. Azeredo LM, Queiroz LCD, Marinho CC, Espírito Santo M CCD, Chammas MC, Ruiz-Guevara R, Prata A, Antunes CMF, Cerri, GG. Aspectos ultrassonográficos e hemodinâmicos da esquistossomose mansônica: avaliação pela ultrassonografia Doppler em áreas endêmicas. *Radiologia Brasileira.* 2010 43, 69-76. doi.org/10.1590/S0100-39842010000200004
  12. Bezerra AS, D'Ippolito G, Caldana RP, Cecin AO, Ahmed M, Szejnfeld J. Chronic hepatosplenic schistosomiasis mansoni: magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography findings. *Acta Radiol.* 2007 Mar;48(2):125-34. doi: 10.1080/02841850601105833
  13. Lee, S., Kawachi, I., Berkman, L. F., & Grodstein, F. (2003). Education, other socioeconomic indicators, and cognitive function. *American journal of epidemiology*, 157(8), 712-720.
  14. Danielewicz, A. L., Wagner, K. J. P., d'Orsi, E., & Boing, A. F. (2016). Is cognitive decline in the elderly associated with contextual income? Results of a population-based study in southern Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 32(5), e00112715.
  15. Gasparotto J, Senger MR, Telles de Sá Moreira E, Brum PO, Carazza Kessler FG, Peixoto DO, Panzenhagen AC, Ong LK, Campos Soares M, Reis PA, Schirato GV, Góes Valente WC, Araújo Montoya BO, Silva FP, Fonseca Moreira JC, Dal-Pizzol F, Castro-Faria-Neto HC, Gelain DP. Neurological impairment caused by *Schistosoma mansoni* systemic infection exhibits early features of idiopathic neurodegenerative disease. *J Biol Chem.* 2021 Aug;297(2):100979. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100979. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303703; PMCID: PMC8361297.
  16. Ezeamama AE, Bustinduy AL, Nkwata AK, Martinez L, Pabalan N, Boivin MJ, King CH. Cognitive deficits and educational loss in children with schistosome infection-A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 Jan 12;12(1):e0005524. doi: 10.1371/journal.pntd.0005524.
  17. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol.* 1993 Aug;50(8):873-80. doi: 10.1001/archneur.1993.00540080076020.
  18. Welsh MC, Pennington BF, Groisser DB. A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental neuropsychology.* 1991 7.2:131-149.

19. Tsai CF, Tu PC, Wang YP, Chu CJ, Huang YH, Lin HC, Hou MC, Lee FY, Liu PY, Lu CL. Altered cognitive control network is related to psychometric and biochemical profiles in covert hepatic encephalopathy. *Sci Rep*. 2019 Apr 29;9(1):6580. doi: 10.1038/s41598-019-42957-6. PMID: 31036843; PMCID: PMC6488566.
20. Amodio P, Schiff S, Del Piccolo F, Mapelli D, Gatta A, Umiltà C. Attention dysfunction in cirrhotic patients: an inquiry on the role of executive control, attention orienting and focusing. *Metab Brain Dis*. 2005 Jun;20(2):115-27. doi: 10.1007/s11011-005-4149-3.
21. Yang ZT, Chen HJ, Chen QF, Lin H. Disrupted Brain Intrinsic Networks and Executive Dysfunction in Cirrhotic Patients without Overt Hepatic Encephalopathy. *Front Neurol*. 2018 Jan 25;9:14. doi: 10.3389/fneur.2018.00014.
22. Morgan MY, Amodio P, Cook NA, Jackson CD, Kircheis G, Lauridsen MM, Montagnese S, Schiff S, Weissenborn K. Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2016 Dec;31(6):1217-1229. doi: 10.1007/s11011-015-9726-5.
23. Hansen MKG, Kjærgaard K, Eriksen LL, Grønkjær LL, Mikkelsen ACD, Sandahl TD, Vilstrup H, Thomsen KL, Lauridsen MME. Psychometric methods for diagnosing and monitoring minimal hepatic encephalopathy -current validation level and practical use. *Metab Brain Dis*. 2022 Mar;37(3):589-605. doi: 10.1007/s11011-022-00913-w.
24. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance, and recommendations. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S45-53. doi: 10.1016/j.jhep.2004.11.028.
25. Mina A, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res*. 2013. doi:10.1111/hepr.12227.
26. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*. 2004;39:739-45.
27. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. O miniexame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr* 1994, 52:1-7.
28. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do miniexame do estado mental no Brasil [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61(3B):777-81. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2003000500014.
29. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Merkel C, Angeli P, Riggio O, Amodio P. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2017 Jul;66(1):198-208. doi: 10.1002/hep.29146.
30. Atalaia-Silva KC, Lourenço RA. Translation, adaptation, and construct validation of the Clock Test among elderly in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2008 Oct;42(5):930-7. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0034-89102008000500020.
31. de Figueiredo VLM, Nascimento. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicologia: teoria e pesquisa*. 2007; 313-318.
32. Bari A, Robbins TW. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol*. 2013 Sep;108:44-79. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.06.005.
33. Silva PCV, Domingues ALC. Aspectos epidemiológicos da esquistossomose hepatoesplênica no Estado de Pernambuco, Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2011; 20(3), 327-336.
34. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WA. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão [Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD]. *Rev Saude Publica*. 1995 Oct;29(5):355-63. Portuguese. doi: 10.1590/s0034-89101995000500004.
35. Nicoletti V, Gioia S, Lucatelli P, Nardelli S, Pasquale C, Nogas Sobrinho S, Pentassuglio I, Greco F, De Santis A, Merli M, Riggio O. Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: Description, prevalence, and risk factors. *Dig Liver Dis*. 2016 Sep;48(9):1072-7. doi: 10.1016/j.dld.2016.06.014.

36. Mohan PL, Venkataraman J. Minimal hepatic encephalopathy in noncirrhotic portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(2):194-5.
37. D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C, et al. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Dec; 59(6):689-94. doi:10.1097/MPG.0000000000000537.
38. Lövdén M, Fratiglioni L, Glymour MM, Lindenberger U, Tucker-Drob EM. Education and Cognitive Functioning Across the Life Span. *Psychol Sci Public Interest*. 2020 Aug;21(1):6-41. doi: 10.1177/1529100620920576.
39. Aneja P, Kinna T, Newman J, Sami S, Cassidy J, McCarthy J, Tiwari M, Kumar A, Spencer JP. Leveraging technological advances to assess dyadic visual cognition during infancy in high- and low-resource settings. *Front Psychol*. 2024 May 30;15:1376552. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1376552.
40. Paddick SM, Yoseph M, Gray WK, Andrea D, Barber R, Colgan A, Dotchin C, Urasa S, Kissima J, Haule I, Kisoli A, Rogathi J, Safic S, Mushi D, Robinson L, Walker RW. Effectiveness of App-Based Cognitive Screening for Dementia by Lay Health Workers in Low Resource Settings. A Validation and Feasibility Study in Rural Tanzania. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2021 Nov;34(6):613-621. doi: 10.1177/0891988720957105.
41. Williams ME, Corn EA, Martinez Ransanz S, Berl MM, Andringa-Seed R, Mulkey SB. Neurodevelopmental assessments used to measure preschoolers' cognitive development in Latin America: a systematic review. *J Pediatr Psychol*. 2024 May 16;49(5):321-339. doi: 10.1093/jpepsy/jsad089.
42. European Association for the Study of the Liver EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77:807–824. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.001
43. Zhan T, Stremmel W. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Mar;109(10):180-7. doi: 10.3238/arztebl.2012.0180.
44. Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu YD, Wang JB, Jiang HX, Yang JH, Xu Y, Li X, Xu JM, Zhang G, Zhou XM, Zhuge YZ, Tian DA, Ye J, Liu YL. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 14;19(30):4984-91. doi: 10.3748/wjg.v19.i30.4984.
45. Ridola L, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol*. 2018 Dec 28;24(48):5446-5453. doi: 10.3748/wjg.v24.i48.5446.
46. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do minixame do estado mental no Brasil [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61(3B):777-81. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2003000500014.
47. O'Bryant, S. E., Humphreys, J. D., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Graff-Radford, N. R., Petersen, R. C., & Lucas, J. A. (2008). Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Archives of neurology*, 65(7), 963-967. Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2021 May;25(2):393-417. doi: 10.1016/j.cld.2021.01.008.
48. Kappus, M. R., Bajaj, J. S. (2012). Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 10(11), 1208-1219.
49. Corrias, M., Turco, M., De Rui, M., Gatta, A., Angeli, P., Merkel, C., Amodio, P., Schiff, S., Montagnese, S. (2013). Low-grade hepatic encephalopathy: does the Mini Mental State Examination help?: 1398. *Hepatology*, 58, 887A-888A.
50. Juncu S, Minea H, Girleanu I, Huiban L, Muzica C, Chiriac S, Timofeiov S, Mihai F, Cojocariu C, Stanciu C, Trifan A, Singeap AM. Clinical Implications and Management of Spontaneous Portosystemic Shunts in Liver Cirrhosis. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Jun 28;14(13):1372. doi: 10.3390/diagnostics14131372.
51. Ardila A. A cross-linguistic comparison of category verbal fluency test (ANIMALS): a systematic review. *Arch Clin Neuropsychol*. 2020 Feb 20;35(2):213-225. doi: 10.1093/arclin/acz060.

52. Olazarán J, Hoyos-Alonso MC, del Ser T, Garrido Barral A, Conde-Sala JL, Bermejo-Pareja F, López-Pousa S, Pérez-Martínez D, Villarejo-Galende A, Cacho J, Navarro E, Oliveros-Cid A, Peña-Casanova J, Carnero-Pardo C. Practical application of brief cognitive tests. *Neurologia*. 2016 Apr;31(3):183-94. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2015.07.009.
53. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715-35. doi: 10.1002/hep.27210.
54. Qu Y, Li T, Lin C, Liu F, Wu S, Wang L, Ye Q. Animal naming test for the assessment of minimal hepatic encephalopathy in Asian cirrhotic populations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Sep;45(5):101729. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101729.
55. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Mar;31(5):537-47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04211.x.
56. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance, and recommendations. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S45-53. doi: 10.1016/j.jhep.2004.11.028.
57. Ridola L, Cardinale V, Riggio O. The burden of minimal hepatic encephalopathy: from diagnosis to therapeutic strategies. *Ann Gastroenterol*. 2018 Mar-Apr;31(2):151-164. doi: 10.20524/aog.2018.0232.
58. Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O, Ridola L. Minimal Hepatic Encephalopathy Affects Daily Life of Cirrhotic Patients: A Viewpoint on Clinical Consequences and Therapeutic Opportunities. *J Clin Med*. 2022 Dec 6;11(23):7246. doi: 10.3390/jcm11237246.
59. Smid J, Studart-Neto A, César-Freitas KG, Dourado MCN, Kochhann R, Barbosa BJAP, Schilling LP, Balthazar MLF, Frota NAF, de Souza LC, Caramelli P, Bertolucci PHF, Chaves MLF, Brucki SMD, Nitrini R, Resende EPF, Vale FAC. Subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia - syndromic approach: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2022 Nov 28;16(3 Suppl 1):1-24. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2022-S101PT.
60. Calil V, Elliott E, Borelli WV, Barbosa BJAP, Bram J, Silva FO, Cardoso LGM, Mariano LI, Dias N, Hornberger M, Caramelli P. Challenges in the diagnosis of dementia: insights from the United Kingdom-Brazil Dementia Workshop. *Dement Neuropsychol*. 2020 Jul-Sep;14(3):201-208. doi: 10.1590/1980-57642020dn14-030001.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que a encefalopatia hepática mínima (EHM) é uma complicação cognitiva relevante em pacientes com esquistossomose mansoni na forma hepatoesplênica (EHE), mesmo na ausência de falência hepática clássica. A prevalência de EHM, avaliada em 24%, destaca a carga subestimada dessa condição nesses pacientes. Adicionalmente, a associação significativa entre EHM e a presença de circulação colateral portossistêmica (CCP) reforça o papel da hipertensão portal como principal mecanismo fisiopatológico na EHE. Por outro lado, a encefalopatia hepática clínica (EHC) foi detectada em apenas 0,5% dos casos, sugerindo características distintas entre as formas clínicas de encefalopatia hepática em doenças hepáticas cirróticas e não cirróticas.

A utilização do teste de Nomeação de Animais (TNA) demonstrou potencial como principal ferramenta de triagem para encefalopatia hepática mínima, sobretudo em uma população com baixos níveis educacionais, onde outros testes psicométricos podem ser influenciados por fatores socioculturais. A correlação entre resultados positivos no teste AN e índices como o Índice Coutinho enfatiza sua utilidade como marcador clínico tanto para EHM quanto para a gravidade da hipertensão portal. Essas descobertas sugerem que o teste AN, aliado a parâmetros laboratoriais e ultrassonográficos, pode servir como uma estratégia diagnóstica acessível para populações negligenciadas.

Os demais achados ultrassonográficos não mostraram associação significativa com a EHM, exceto uma tendência para padrões mais avançados de fibrose periportal (classificação de Niamey D-F). Esses dados sugerem que o impacto da hipertensão portal na cognição pode ocorrer em formas mais moderadas, independente de alterações anatômicas mais severas, reafirmando a complexidade da patogênese da EHM.

Por fim, os resultados reforçam a necessidade de incluir a avaliação da EHM em protocolos de cuidado para pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, dado seu impacto na qualidade de vida e nas atividades cotidianas. Estratégias de triagem direcionadas, como o uso combinado de testes cognitivos e avaliação clínica, são fundamentais para identificar precocemente essa complicação. Além disso, as descobertas apontam para a importância de intervenções que abordem não apenas a hipertensão portal, mas também os fatores cognitivos e sociais que influenciam a evolução da doença. Pacientes com EHE que apresentem circulação colateral e

alteração do índice Coutinho podem ser triados para EHM com o emprego de testes psicométricos.

Esses dados contribuem significativamente para preencher a lacuna no conhecimento sobre a EHM em pacientes com esquistossomose mansoni, ressaltando a relevância de estudos adicionais que explorem intervenções terapêuticas e ferramentas diagnósticas mais abrangentes, adaptadas a contextos socioeconômicos desafiadores.

## REFERÊNCIAS

1. AGRANONIK, Marilyn; HIRAKATA, Vânia Naomi. Cálculo de tamanho de amostra: proporções. **Clinical & Biomedical Research**, v. 31, n. 3, 2011.
2. AGRAWAL, Swastik; UMAPATHY, Sridharan; DHIMAN, Radha K. Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life. *Journal of clinical and experimental hepatology*, v. 5, p. S42-S48, 2015.
3. AMODIO, P. et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. **Journal of hepatology**, v. 35, n. 1, p. 37-45, 2001.
4. AMODIO, P. et al. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. **Metabolic brain disease**, v. 19, n. 3-4, p. 253-267, 2004.
5. ATALAIA-SILVA, Kelly Cristina; LOURENÇO, Roberto Alves. Tradução, adaptação e validação de construto do Teste do Relógio aplicado entre idosos no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, p. 930-937, 2008.
6. BAJAJ, J. S. Management options for minimal hepatic encephalopathy. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, v. 2, n. 6, p. 785-790, 2008.
7. BAJAJ, J. S. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. **World J Gastroenterol** v. 14, n. 23, p. 3609-3615, 2008.
8. BAJAJ, J. S.; WADE, J. B.; SANYAL, A. J. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. **Hepatology**, v. 50, n. 6, p. 2014-2021, 2009.
9. BAJAJ, Jasmohan S. et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology*, v. 50, n. 4, p. 1175-1183, 2009.
10. BAJAJ, Jasmohan S. The modern management of hepatic encephalopathy. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 31, n. 5, p. 537-547, 2010.
11. BAJAJ, J. S. et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. **Metabolic brain disease**, v. 27, n. 2, p. 205-215, 2012.
12. BAJAJ, J. S. et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. **Hepatology**, v. 58, n. 3, p. 1122-1132, 2013.
13. BAJAJ, J. S. et al. Validation of EncephalApp, smartphone-based Stroop test, for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 10, p. 1828-1835. e1, 2015.
14. BAJAJ, Jasmohan S. et al. Role of oral health, frailty, and minimal hepatic encephalopathy in the risk of hospitalization: a prospective multi-center cohort of outpatients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 21, n. 7, p. 1864-1872. e2, 2023.
15. BARBOSA, C. S. et al. Morbidity of mansoni schistosomiasis in Pernambuco Brazil: Analysis on the temporal evolution of deaths, hospital admissions and severe clinical forms (1999–2014). **Acta tropica**, v. 164, p. 10-16, 2016.
16. BARI, A.; ROBBINS, T. W. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. **Progress in neurobiology**, v. 108, p. 44-79, 2013.
17. BARRETO, Ana Virgínia Matos Sá et al. New index for the diagnosis of liver fibrosis in Schistosomiasis mansoni. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 54, p. 51-56, 2017.
18. BERTOLUCCI P. H.; Brucki, S. M.; Campacci, S. R.; Juliano, Y. O miniexame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52:1-7
19. BITTENCOURT, P. L.; ZOLLINGER, C. C.; COELHO, H. S. M. Manual de cuidados intensivos em hepatologia. 2014.
20. BOTEGA, N. J. et al. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Revista de saúde pública**, v. 29, p. 359-363, 1995.
21. BOYER, T. D.; HASKAL, Z. J. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009. **Hepatology**, v. 51, n. 1, p. 306-306, 2010.
22. BRAGANLO Jr, M. A.; TEODORO, V.; LUCCHESI L. M.; RIBEIRO T. C.R.; TUFIK, S.; KONDO, M. Detecção de encefalopatia hepática mínima através de testes neuropsicológicos e neurofisiológicos e o papel da amônia no seu diagnóstico. **Arq Gastroenterol** v. 46, n.1, 2009.
23. BRASIL, Semanas Epidemiológicas. Situação epidemiológica da esquistossomose mansoni no Brasil, 2010 a 2022. **Boletim Epidemiológico| Secretaria de Vigilância em Saúde| Ministério da Saúde**, v. 53, n. 43, 2022.
24. CAI, C. X.; XU, X. F.; CHEN, X. Q. Causes of death of advanced schistosomiasis patients in Jiaying City from 1998 to 2008. **Zhongguo xue xi chong bing fang zhi za zhi Chinese journal of schistosomiasis control**, v. 24, n. 1, p. 88-90, 2012.
25. CAMPAGNA, Francesca et al. The animal naming test: an easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. **Hepatology**, v. 66, n. 1, p. 198-208, 2017.

26. CERRI, G. G.; ALVES, V. A.; MAGALHÃES, A. Hepatosplenic schistosomiasis mansoni: ultrasound manifestations. **Radiology**, v. 153, n. 3, p. 777-780, 1984.
27. CHEN, Hua-Jun et al. Aberrant salience network and its functional coupling with default and executive networks in minimal hepatic encephalopathy: a resting-state fMRI study. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 27092, 2016.
28. CHON, Young Eun et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. **PLoS one**, v. 7, n. 9, p. e44930, 2012.
29. CICONELLI, R. M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev bras reumatol**, v. 39, n. 3, p. 143-50, 1999.
30. DA SILVA, L. C.; CHIEFFI, Pedro Paulo; CARRILHO, Flair José. Schistosomiasis mansoni—clinical features. **Gastroenterología y hepatología**, v. 28, n. 1, p. 30-39, 2005.
31. DE FIGUEIREDO, Vera LM; NASCIMENTO, Elizabeth do. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. **Psicologia: teoria e pesquisa**, v. 23, n. 3, p. 313-318, 2007.
32. DHAREL, N.; BAJAJ, J. S. Definition, and nomenclature of hepatic encephalopathy. **Journal of clinical and experimental hepatology**, v. 5, p. S37-S41, 2015.
33. DHIMAN, R. K. CHAWLA, Y. K. Minimal hepatic encephalopathy. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 28, n. 1, p. 5-16, 2009.
34. DHIMAN, R. K. et al. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. **Digestive diseases and sciences**, v. 55, n. 8, p. 2381-2390, 2010.
35. DOMINGUES, A. L. C.; DOMINGUES, L. A. W. Forma intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica. **Esquistossomose mansônica**. Editora Universitária da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 1994.
36. FERRAZ, L. R.; FIGUEIREDO, L. F. P. Diagnóstico de encefalopatia hepática. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 2, p. 116-116, 2004.
37. 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 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. **Hepatology**, 2002; 35:716-21.
38. FUZIKAWA, C. S. et al. Teste do relógio: uma revisão da literatura sobre este teste para rastreamento de déficit cognitivo. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 52, n. 3, p. 223-235, 2003.
39. GALLEGO, Juan-José et al. Psychometric Methods for Diagnosing and Monitoring Minimal Hepatic Encephalopathy. In: **Experimental and Clinical Methods in Hepatic Encephalopathy Research**. New York, NY: Springer US, 2025. p. 3-20.
40. GILBERT, Sam J.; BURGESS, Paul W. Executive function. **Current biology**, v. 18, n. 3, p. R110-R114, 2008.
41. GIRI, Suprabhat et al. Prevalence of hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 42, n. 5, p. 642-650, 2023.
42. HUGGINS, D. W. et al. Evolução clínica. **Esquistossomose mansoni**. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr, p. 56-74, 1998.
43. JURAD, María Beatriz; ROSSELLI, Mónica. The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. **Neuropsychology review**, v. 17, n. 3, p. 213-233, 2007.
44. KHANNA, Rajeev; SARIN, Shiv Kumar. Noncirrhotic portal hypertension: current and emerging perspectives. **Clinics in liver disease**, v. 23, n. 4, p. 781-807, 2019.
45. LAURIDSEN, M. M.; JEPSEN, P.; VILSTRUP, H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. A comparative study of 154 patients with liver disease. **Metabolic brain disease**, v. 26, n. 2, p. 135, 2011.
46. LI, Su-Wen et al. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 19, n. 46, p. 8745, 2013.
47. LI, Hai et al. Characteristics, diagnosis, and prognosis of acute-on-chronic liver failure in cirrhosis associated to hepatitis B. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 25487, 2016.
48. LOPES, R. M. F. et al. Funções executivas de idosos com depressão: um estudo comparativo. Executive functions of elderle with depression: a comparative study. **Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology**, v. 7, n. 2, 2013.
49. MACHADO JUNIOR, M. A. C. et al. Hiperintensidade de sinal em T1 dos núcleos da base: relato de caso na encefalopatia portal sistêmica esquistossomótica. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 57, n. 2A, p. 306-310, 1999.
50. MACHADO, M. M.; ROSA, A. C. F. OLIVEIRA, I. R. S. CERRI, G. G. Aspectos ultrassonográficos da esquistossomose hepatoesplênica. **Radiol Bras** [online]. 2002, vol.35, n.1, p. 41-45, 2002.

51. MANZELLA, Adonis et al. Schistosomiasis of the liver. **Abdominal imaging**, v. 33, p. 144-150, 2008.
52. MENEZES, Camilla Almeida et al. FioSchisto's expert perspective on implementing WHO guidelines for schistosomiasis control and transmission elimination in Brazil. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1268998, 2023.
53. MINA, A.; MORAN, S.; ORTIZ-OLVERA, N.; MERA, R.; URIBE, M. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. **Hepatology Research**. DOI: 10.1111/hepr.12227, September 2013.
54. MINGUEZ, B. et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. **Hepatology**, v. 43, n. 4, p. 707-714, 2006.
55. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Vigilância da Esquistossomose Mansonii: diretrizes técnicas. 2014.
56. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Vigilância da esquistossomose mansonii: diretrizes técnicas. 2024.
57. MOHAN PI, VENKATARAMAN J. Minimal hepatic encephalopathy in noncirrhotic portal hypertension. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v. 23, n. 2, p. 194-195, 2011.
58. MONTAGNESE, S. et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. **Hepatology**, v. 59, n. 2, p. 705-712, 2014.
59. MULLEN, K. D. Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature, and diagnosis of hepatic encephalopathy. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 25, p. 11-16, 2007.
60. MULLEN, K.; FERENCI, P.; BASS, N. M.; LEEVY, C. B. E. An Algorithm for the Management of Hepatic Encephalopathy. **Seminars in Liver Disease** 2007; 27: 32-48.
61. NASCIMENTO, E. do. Adaptação, validação e normatização do WAIS-III para uma amostra brasileira. **WAIS-III: manual para administração e avaliação**, v. 1, p. 161-192, 2004.
62. NASCIMENTO, Gilmara Lima et al. Quality of life and quality-adjusted life years of chronic schistosomiasis mansonii patients in Brazil in 2015. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 112, n. 5, p. 238-244, 2018.
63. NICOLETTI, Valeria et al. Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: Description, prevalence, and risk factors. **Digestive and Liver Disease**, v. 48, n. 9, p. 1072-1077, 2016.
64. ONG, Janus P. et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. **The American Journal of medicine**, v. 114, n. 3, p. 188-193, 2003.
65. ORTIZ, María; JACAS, Carlos; CÓRDOBA, Juan. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance, and recommendations. **Journal of hepatology**, v. 42, n. 1, p. S45-S53, 2005.
66. ORTIZ M, CÓRDOBA J, DOVAL E, et al. Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. **Aliment Pharmacol Ther** v. 26. p. 859–867, 2007.
67. PARMERA, J. B.; NITRINI, R. Demências: da investigação ao diagnóstico. **Revista de Medicina**, v. 94, n. 3, p. 179-184, 2015.
68. PINHO, M.; CERQUEIRA, R.; PEIXOTO, B. Psychometric hepatic encephalopathy score normalization data for the Portuguese population. **Acta médica portuguesa**, v. 24, p. 319-326, 2011.
69. PITTELLA, J. E. Encefalopatia hepática na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. São Paulo**, p. 97-101, 1981.
70. PRAKASH, R. K.; BROWN, T. A.; MULLEN, K. D. Minimal hepatic encephalopathy and driving: is the genie out of the bottle?. **The American journal of gastroenterology**, v. 106, n. 8, p. 1415, 2011.
71. RAZEK, A. A. K. A. et al. Minimal hepatic encephalopathy in children with liver cirrhosis: diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of the brain. **Neuroradiology**, v. 56, n. 10, p. 885-891, 2014.
72. REDFIELD, Rachel; LATT, Nyan; MUNOZ, Santiago J. Minimal Hepatic Encephalopathy. **Clinics in Liver Disease**, v. 28, n. 2, p. 237-252, 2024.
73. RICHTER, J., BODE, J. G.; BLONDIN, D.KIRCHEIS, G.; KUBITZ, R.; HOLTFRETER, M. C.; MÜLLER-STÖVER, I.; BREUER, M.; HÜTTIG, F.; ANTOCH, G.; HÄUSSINGER, D. Severe liver fibrosis caused by *Schistosoma mansoni*: management and treatment with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. **Lancet Infect Dis**. 2015 Jun;15(6):731-7.
74. RICHTER, J. et al. Ultrasound in schistosomiasis: a practical guide to the standard use of ultrasonography for assessment of schistosomiasis-related morbidity: Second international workshop, October 22-26, 1996, Niamey, Niger. **World Health Organization**, 2000.
75. RIKKERS, L. et al. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. **Gastroenterology**, v. 75, n. 3, p. 462-469, 1978.

76. ROCHA, Camilla Teixeira Machado et al. Hemorragia digestiva alta decorrente de variz duodenal isolada: um relato de caso e revisão de literatura: Upper gastrointestinal bleeding from isolated duodenal variceal varices: a case report and literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 5, p. 19180-19199, 2022.
77. ROY, Subhasis et al. Inhibition of autotaxin ameliorates LPA-mediated neuroinflammation and alleviates neurological dysfunction in acute hepatic encephalopathy. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 13, n. 19, p. 2829-2841, 2022.
78. SHARMA, Praveen; KUMAR, Ashish. Minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis by measuring liver stiffness and hepatic venous pressure gradient. *Saudi Journal of Gastroenterology*, v. 18, n. 5, p. 316-321, 2012
79. SHULMAN, K. I. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? **International journal of geriatric psychiatry**, v. 15, n. 6, p. 548-561, 2000.
80. SILVA-MORAES, Vanessa et al. Diagnosis of *Schistosoma mansoni* infections: what are the choices in Brazilian low-endemic areas? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, 2019.
81. SILVA, Paula Carolina Valença; DOMINGUES, Ana Lúcia Coutinho. Aspectos epidemiológicos da esquistossomose hepatoesplênica no Estado de Pernambuco, Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 3, p. 327-336, 2011.
82. SILVA, Luciana Cristina dos Santos et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging findings in Schistosomiasis mansoni: expanded gallbladder fossa and fatty hilum signs. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, p. 500-504, 2012.
83. SILVA, Bárbara Morgana da et al. High schistosomiasis-related mortality in Northeast Brazil: trends and spatial patterns. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 55, p. e0431-2021, 2022.
84. THOMAS, A. K. et al. Evaluation of ultrasonographic staging systems for the assessment of *Schistosoma mansoni* induced hepatic involvement. **Acta tropica**, v. 68, n. 3, p. 347-356, 1997.
85. TORRES, D. S.; ABRANTES, J.; BRANDÃO-MELLO, C. E. Cognitive and neurophysiological assessment of patients with minimal hepatic encephalopathy in Brazil. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2020.
86. UFLACKER, R. et al. Chronic portosystemic encephalopathy: embolization of portosystemic shunts. **Radiology**, v. 165, n. 3, p. 721-725, 1987.
87. VALLET-PICHARD, Anaïs et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. **Hepatology**, v. 46, n. 1, p. 32-36, 2007.
88. VILSTRUP, H. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. **Hepatology**, v.60, n. 2, p. 715-35, 2014.
89. WAI, Chun-Tao et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 38, n. 2, p. 518-526, 2003.
90. WANG, Ji-Yao et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 19, n. 30, p. 4984, 2013.
91. WARREN, K. S.; GROVE, D. I.; PELLEY, R. P. The *Schistosoma Japonicum* Egg Granuloma. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 27, n. 2, p. 271-275, 1978.
92. WIJDICKS, E. F M. Hepatic encephalopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 17, p. 1660-1670, 2016.
93. WEBB, LINDSAY J.; SHERLOCK, Sheila. The aetiology, presentation, and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 48, n. 4, p. 627-639, 1979
94. WEIN, C.; KOCH, H.; POPP, B.; OEHLER, G.; SCHAUDER, P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. **Hepatology**. 2004;39:739-45.
95. WEISSENBORN, K. Diagnosis of encephalopathy. **Digestion**, v. 59, n. Suppl. 2, p. 22-24, 1998.
96. WEISSENBORN, K. et al. Attention, memory, and cognitive function in hepatic encephalopathy. **Metabolic brain disease**, v. 20, n. 4, p. 359-367, 2005.
97. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) et al. Global Health Estimates 2015: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. 2016.
98. YANG, Zhe-Ting et al. Disrupted brain intrinsic networks and executive dysfunction in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy. **Frontiers in neurology**, v. 9, p. 14, 2018.
99. ZHAN, T.; STREMMUEL, W. The Diagnosis and Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy. **Dtsch Arztebl Int**. 2012 March; 109(10): 180–187.
100. ZENG, G. et al. A meta-analysis of magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of hepatic encephalopathy. **Neurology**, 2020.

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UFPE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa OCORRÊNCIA DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSONI, que está sob a responsabilidade da pesquisadora) Iris Campos Lucas, residente na rua Francisco Correia de Araújo, 275 apt. 403 Várzea Recife-PE CEP 50740430, telefone 81 981135645 e e-mail [iriscamposlucas@gmail.com](mailto:iriscamposlucas@gmail.com). Essa pesquisa está sob orientação de: Ana Lúcia Coutinho Domingues, telefone: 81 992720218, e-mail [alcdomingues@hotmail.com](mailto:alcdomingues@hotmail.com). Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Descrição da pesquisa: Trata-se de um estudo transversal, descritivo que será realizado no ambulatório de hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Os objetivos do estudo serão determinar a prevalência de encefalopatia hepática nos pacientes do ambulatório e verificar se há associação com dados clínicos, laboratoriais e eletroencefalográficos.

Será aplicado o protocolo de pesquisa no ambulatório, durante as consultas regulares. Serão coletados dados clínicos, realizado exame físico, aplicados testes em papel para avaliar estado mental, coletamos sangue e encaminharemos para realizar ultrassonografia e eletroencefalograma. O período de participação voluntária da pesquisa será entre abril de 2021 e junho de 2023.

RISCOS: Os participantes podem sentir desconforto ao responder às perguntas da consulta ou os testes psicométricos. Os participantes podem apresentar raramente complicações de punção venosa periférica, como hematoma, trombose, flebite, tromboflebite, infiltração, extravasamento, infecção local e espasmo venoso. Os participantes podem sentir desconforto durante a realização de ultrassonografia, como desconforto abdominal. Os pacientes poderão sentir desconforto mínimo durante a realização do eletroencefalograma. Para evitar esses riscos, informaremos antes de cada exame de que se trata cada etapa e os profissionais que realizarão as cada etapa são bem capacitados e experientes.

BENEFÍCIOS: O participante participará de avaliação do seu estado de saúde neurológico e mental, que não é realizado de rotina. O participante pode descobrir que tem encefalopatia hepática que não foi diagnosticada em outro momento e será orientado e tratado adequadamente.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a

não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa em questionários impressos ficarão armazenados no serviço de hepatologia do Hospital das Clínicas, sob a responsabilidade da pesquisadora, no endereço da Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901• Fone: [\(81\) 2126-3633](tel:(81)2126-3633), pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1o Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: [cepccs@ufpe.br](mailto:cepccs@ufpe.br)).

---

(assinatura do pesquisador)

#### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo OCORRÊNCIA DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSONI, como voluntário (a).

Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar:

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

## APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL – ESQUISTOSSOMOSE

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

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

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_ Sexo: FEM \_\_\_ MASC \_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_ Etnia: Parda - Negro - Branco - Indígena – Outro: \_\_\_\_\_

Escolaridade: Analfabeto - Alfabeto Funcional- 1º grau - 2º grau- 3º grau

Telefones: \_\_\_\_\_

### História clínica e exame físico:

diminuição de planejamento: N \_\_\_ S \_\_\_

redução na velocidade de raciocínio: N \_\_\_ S \_\_\_

dificuldade de concentração: N \_\_\_ S \_\_\_

dificuldade de execução de tarefas manuais: N \_\_\_ S \_\_\_

diminuição da capacidade mental como um todo: N \_\_\_ S \_\_\_

outras queixas neurológicas espontâneas: N \_\_\_ S \_\_\_ Quais: \_\_\_\_\_

Critério de West Haven: grau I \_\_\_\_\_ grau II \_\_\_\_\_ grau III \_\_\_\_\_ grau IV \_\_\_\_\_

### Antecedentes

Banhos de rio: N \_\_\_ S \_\_\_ último contato há \_\_\_\_\_ anos - meses - atualmente.

Local: \_\_\_\_\_

Trat. prévio p/ esquis: N \_\_\_ S \_\_\_ Quando: há \_\_\_\_\_ anos-meses Quantas vezes: \_\_\_\_\_

HDA: N \_\_\_ S \_\_\_ quantos episódios: \_\_\_\_\_; Quando: há \_\_\_\_\_ anos - meses

Hemotransfusão: N \_\_\_ S \_\_\_ Qtde: \_\_\_\_\_; Quando: há \_\_\_\_\_ anos - meses

Passado de icterícia: N \_\_\_\_\_ S \_\_\_\_\_

Drogas: N \_\_\_ S \_\_\_ DST'S E HEPATITES: N \_\_\_ S \_\_\_ qual(is): \_\_\_\_\_

Antecedentes Familiares: \_\_\_\_\_

Alcoolismo: N \_\_\_ S \_\_\_ Volume: \_\_\_\_\_ atual \_\_\_\_\_ parou há \_\_\_\_\_

Doenças recentes (virose): N \_\_\_ S \_\_\_ qual? \_\_\_\_\_

Outras Doenças / Observações: \_\_\_\_\_

### Exames Laboratoriais:

Coleta Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Plaquetas: \_\_\_\_\_; TP/AE: \_\_\_\_\_; TP: \_\_\_\_\_ INR: \_\_\_\_\_

Glicemia: \_\_\_\_\_; Ureia: \_\_\_\_\_; Creatinina: \_\_\_\_\_;

ALT: \_\_\_\_\_ AST: \_\_\_\_\_ BT: \_\_\_\_\_ FA: \_\_\_\_\_ GGT: \_\_\_\_\_ ALB: \_\_\_\_\_

TSH: \_\_\_\_\_ VDRL: \_\_\_\_\_ ANTI HIV: \_\_\_\_\_ VIT B12: \_\_\_\_\_

Outros: \_\_\_\_\_

### Avaliação Ultrassonográfica

Fibrose periportal: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Tamanho do fígado: \_\_\_\_\_ RIM ESQ.: \_\_\_\_\_ RIM DIR: \_\_\_\_\_

Lobo esquerdo: Longitudinal \_\_\_\_\_ anteroposterior \_\_\_\_\_

Lobo direito: LAA \_\_\_\_\_; LHC \_\_\_\_\_

Irregularidade da superfície hepática:

Ausente: \_\_\_\_\_ Leve: \_\_\_\_\_ Grosseira: \_\_\_\_\_ Lobulada: \_\_\_\_\_

Padrão: \_\_\_\_\_

A: \_\_\_\_\_ B: \_\_\_\_\_ C: \_\_\_\_\_  
 CD: \_\_\_\_\_ D: \_\_\_\_\_ DC: \_\_\_\_\_ E: \_\_\_\_\_  
 EC: \_\_\_\_\_ F: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_  
 X: \_\_\_\_\_ Y: \_\_\_\_\_ Z: \_\_\_\_\_

Diâmetro da veia porta: \_\_\_\_\_ Diâmetro da veia esplênica: \_\_\_\_\_

**Vasos colaterais:**

Ausentes: \_\_\_\_\_ Presentes: \_\_\_\_\_

V. gástrica esquerda: \_\_\_\_\_ . gástrica curta: \_\_\_\_\_

V. umbilical: \_\_\_\_\_ . esplenorrenal: \_\_\_\_\_

**Baço (medidas):**

Longitudinal: \_\_\_\_\_ Transversal: \_\_\_\_\_

Ascite: Presente: \_\_\_\_\_ Ausente: \_\_\_\_\_

**CONCLUSÃO:**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Endoscopia Digestiva**

Varizes: sim \_\_\_\_\_ Não \_\_\_\_\_ Calibre: \_\_\_\_\_

Observação: \_\_\_\_\_

Questionário HAD \_\_\_\_\_

**MEEM**

Orientação temporal \_\_\_\_\_

Orientação espacial \_\_\_\_\_

Memória imediata \_\_\_\_\_

Atenção \_\_\_\_\_

Cálculo \_\_\_\_\_

Memória de evocação \_\_\_\_\_

Atenção \_\_\_\_\_

Cálculo \_\_\_\_\_

Memória de evocação \_\_\_\_\_

Linguagem \_\_\_\_\_

Somatório \_\_\_\_\_

Teste de nomeação de animais \_\_\_\_\_

Teste de desenho do relógio \_\_\_\_\_

Teste de dígitos ordem direta \_\_\_\_\_

Teste de dígitos ordem inversa \_\_\_\_\_

Teste go-no go \_\_\_\_\_

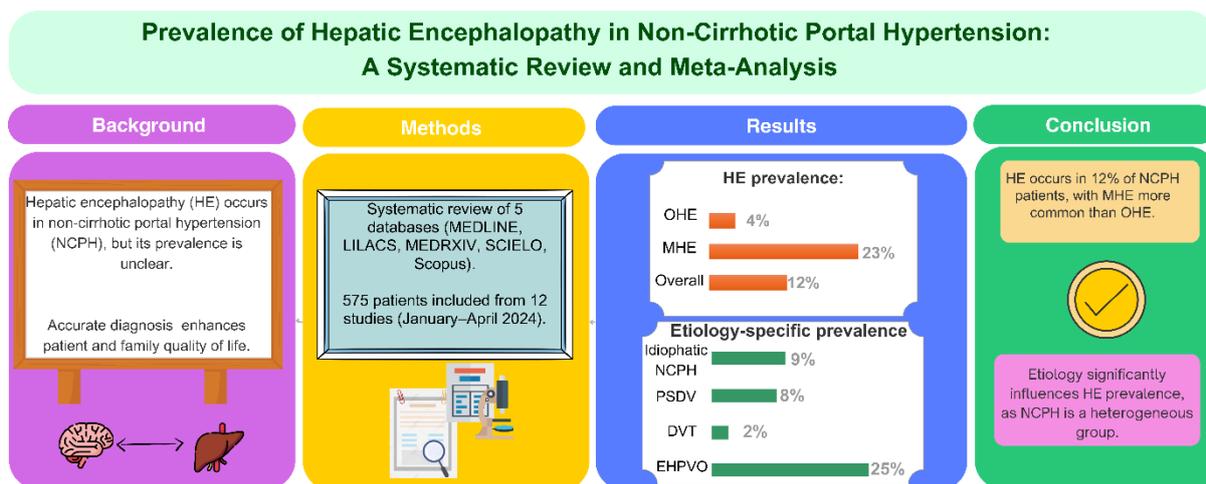
## APÊNDICE C – VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 1

### PREVALENCE OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN NON-CIRRHOTIC PORTAL HYPERTENSION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

#### ABSTRACT

**Background:** The prevalence of hepatic encephalopathy (HE) in non-cirrhotic portal hypertension (NCPH) is not well established, despite evidence of its occurrence in both minimal (MHE) and overt forms (OHE). Accurate diagnosis and management of HE can reduce morbidity and improve patients' and their families' quality of life. This study aimed to systematically review the prevalence of HE in NCPH. **Methods:** Systematic research in five databases (MEDLINE, LILACS, MEDRXIV, SCIELO and Scopus) was carried out from January to April 2024 to detect studies that address the prevalence of MHE and OHE in patients with NCPH, using the terms: "Hepatic Encephalopathy" or "Psychometrics" or "Cognition Disorders" or "Cognition" and "Noncirrhotic Portal Hypertension". **Results:** twelve studies were included, including 575 patients. The prevalence of HE in patients with NCPH is 12% (95% CI 13-18,  $p < 0.01$ ), with high heterogeneity ( $I^2$  83%), with the pooled prevalence in studies evaluating MHE being 23% (95% CI: 13-31  $I^2$  73%;  $p < 0.01$ ) and the prevalence of OHE being 4% (95%CI: 1-15  $I^2$  83%;  $p < 0.01$ ). The prevalence of HE by etiology of NCPH is as follows: EHPVO is 25% (95%CI 11-45;  $I^2$  0%;  $p = 1$ ), PVT 2% (95%CI 0-15;  $I^2$  0%;  $p = 1$ ), in PSDV 8% (95%CI -14;  $I^2$  87%;  $p < 0.01$ ) and idiopathic NCPH 9% (95%CI 5- 14;  $I^2$  68%;  $p < 0.01$ ), with the last two analyzes showing high heterogeneity. **Conclusion:** HE occurs in approximately 12% of patients with NCPH, with MHE being more common than OHE. Etiology plays a significant role in HE prevalence.

#### Graphic abstract



### Abbreviations:

HE – Hepatic Encephalopathy

MHE – Minimal Hepatic Encephalopathy

OHE – Overt Hepatic Encephalopathy

NCPH – Non-Cirrhotic Portal Hypertension

EHPVO – Extrahepatic Portal Vein Obstruction

PVT – Portal Vein Thrombosis

PSVD – Porto-Sinusoidal Vascular Disorder

INCPH – Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

CI – Confidence Interval

I<sup>2</sup> – I-squared

TIPS – Transjugular Intrahepatic Portosystemic

UGIB – Upper Gastrointestinal Bleeding

EV – Esophageal Varices

AASLD – American Association for the Study of Liver

EASL – European Association for the Study of the Liver

MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

LILACS – Latin American and Caribbean Health Sciences Literature

MEDRXIV – Medical Archive

SCIELO – Scientific Electronic Library Online

---

## Introduction

Hepatic encephalopathy (HE) is a spectrum of neuropsychiatric abnormalities caused by brain dysfunction related to liver failure and/or portosystemic shunting<sup>1</sup>, from executive dysfunction to coma. The prevalence of HE in cirrhotic patients ranges from 20% to 80%<sup>2</sup>, depending on whether minimal (MHE) or overt (OHE) forms are considered. While MHE is characterized by subtle neurocognitive changes detectable only through psychometric tests, OHE manifests with clinically overt neurological impairments<sup>3,4</sup>, significantly affecting patients' quality of life<sup>5</sup>.

Non-cirrhotic portal hypertension (NCPH) is defined by the presence of portal hypertension without histological changes of cirrhosis<sup>6</sup>. NCPH is an umbrella term encompassing diverse etiologies such as extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO), portal vein thrombosis (PVT), and porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD). Additionally, NCPH predisposes patients to HE<sup>7</sup>.

Despite its relevance, the prevalence and characteristics of HE in NCPH remain poorly understood<sup>1,8</sup>. Reported rates vary widely due to differences in diagnostic criteria, such as variations in the use of psychometric hepatic encephalopathy score (PHES), critical flicker frequency (CFF), and electroencephalograms (EEG)<sup>9,10,11,12</sup>. Several challenges have been identified in the utilization of these diagnostic tools, including variability in sensitivity and specificity across populations, the influence of educational background on psychometric test performance, and limited availability of neurophysiological assessments, such as CFF and EEG, in resource-constrained settings<sup>13</sup>. As a result, the characterization of HE in NCPH is hindered, which may lead to underdiagnosis or inconsistent prevalence estimates.<sup>14</sup>

A recent meta-analysis reported significant heterogeneity in HE prevalence across studies.<sup>15</sup> Inconsistencies in studies' methodologies, including population sampling strategies and inclusion of diverse NCPH etiologies, may contribute to this variability, highlighting the need for standardized diagnostic approaches and population-specific insights. This study seeks to systematically evaluate the

prevalence of HE (both MHE and OHE) in patients with NCPH and explore potential associations with key clinical parameters, aiming to bridge critical knowledge gaps in this field.

---

## **2. Materials and Methods**

### **2.1. Study design and search strategy**

An advanced, systematized, and double-blind search was conducted using MEDLINE, LILACS, MEDRXIV, SCIELO, and Scopus databases. The search strategy considered studies published from January 1975 to February 2024 in English, Portuguese, and Spanish. The study by Webb (1979), although covering a research period from 1960 to 1976, was included due to its relevance to the topic. The following DECS health descriptors and Boolean descriptors were used: "Hepatic Encephalopathy" or "Psychometrics" or "Cognition Disorders" or "Cognition" and "Noncirrhotic Portal Hypertension". The entire study methodology was designed and executed to adhere to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines.<sup>16</sup>

### **2.2. Study selection**

#### **Inclusion criteria**

The eligible studies met the following criteria:

1. Original clinical studies, including prospective or retrospective cohorts and cross-sectional studies, with a minimum sample size of 10 patients.
2. Diagnostic Testing — Diagnosis of MHE based on neuropsychometric tests (psychometric hepatic encephalopathy score, number connection tests (NCT-A, NCT-B), or figure connection tests (FCT-A, FCT-B)), computerized tests (inhibitory control test, SCAN test, or Stroop test), or neurophysiological tests (critical flicker frequency, electroencephalogram, evoked potentials, or magnetic resonance spectroscopy).
3. Participants diagnosed with NCPH confirmed by clinical, imaging, or histological findings<sup>10</sup>.

4. Reported prevalence of overt hepatic encephalopathy (OHE) and/or minimal hepatic encephalopathy (MHE) as primary or secondary outcomes.

### **Exclusion criteria**

1. Studies including patients with cirrhosis or acute liver failure.
2. Case reports, letters to the editor, reviews, conference abstracts, and studies lacking sufficient prevalence data.
3. Duplicated data or studies that reused previously published cohorts.
4. Studies reporting the development of HE in NCPH after shunt surgery or endovascular procedures.

According to the selection criteria above, two authors independently reviewed the titles and abstracts of all studies. A third reviewer resolved any discrepancies.

### **2.3. Data Extraction and Study Quality Assessment**

The data for this study was independently extracted by two reviewers using a standardized Excel form. The extracted variables included first author, publication year, study location, sample size, NCPH etiology, HE prevalence (OHE and/or MHE), and diagnostic methods (e.g., psychometric testing, clinical evaluation). Subsequently, the references for the selected articles were revised to cover a larger number of articles. Disagreements were resolved by consensus.

### **2.4 Additional Analysis**

In case high heterogeneity was observed among the included studies, subgroup analyses were conducted to explore potential sources of heterogeneity. These analyses aimed to assess the impact of variables such as NCPH etiology or type of hepatic encephalopathy diagnosed, whether overt or minimal, on the pooled prevalence estimates.

### **2.5 Statistical analysis**

The data were combined using random-effects meta-analysis models and presented as pooled proportions with 95% confidence intervals (CIs). Statistical analyses were performed using R software version 4.3.3, meta-package version 7.0-0<sup>17</sup>. Cochran's Q test and the I<sup>2</sup> statistic were used to determine the heterogeneity among the studies: I<sup>2</sup> values close to 0% indicate no heterogeneity among the studies; I<sup>2</sup> values around 25% indicate low heterogeneity; I<sup>2</sup> values around 50% indicate moderate or substantial heterogeneity; and I<sup>2</sup> values near or above 75% indicate high heterogeneity.<sup>18</sup>

## **2.7 Ethical Statements**

This study is a systematic review and meta-analysis of publicly available data from previously published studies. As such, no primary data collection involving human participants or animals was conducted, and therefore no ethical approval or informed consent was required. Nevertheless, all the included studies explicitly stated that they had obtained ethical approvals and consents from their respective participants in accordance with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

## **Results**

### **Study Characteristics**

The search identified 128 articles, of which 12 studies met the selection criteria, covering 575 patients<sup>11, 12, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28</sup>. The studies' selection and their inclusion or exclusion followed the PRISMA guidelines, as illustrated in Figure 1. Table 1 summarizes the study characteristics, including geographic distribution, NCPH etiology, and diagnostic tools applied. Cohort and cross-sectional designs prevailed, with sample sizes ranging from 13 to 85 participants. Most studies focused on EHPVO and idiopathic NCPH, with fewer addressing PVT or PSVD.

### **HE Prevalence in NCPH**

The pooled prevalence of HE in NCPH was 12% (95% CI: 6-24; I<sup>2</sup> = 83%, p < 0.01) (Figure 2). Subgroup analysis indicated an MHE prevalence of 21% (95% CI: 1-38; I<sup>2</sup> = 75%, p < 0.01) (Figure 3) and an OHE prevalence of 4% (95% CI: 1-15; I<sup>2</sup> =

83%,  $p < 0.01$ ) (Figure 4). The wide confidence intervals for minimal HE (95% CI: 1–38) and overt HE (95% CI: 1–15) reflect the high heterogeneity among the included studies.

### **Prevalence of HE according to NCPH etiology**

EHPVO exhibited the highest HE prevalence (25%; 95% CI: 11-45,  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 1$ ) (Figure 5), while PVT had the lowest (2%; 95% CI: 0-15;  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 1$ ) (Figure 6). The unexpected homogeneity ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 1$ ) subgroups warrants consideration of the specific characteristics of these subsets, which may have minimized sources of variation or could also reflect a low statistical power due to the small amount of studies inside of those subgroups. For PSVD, the prevalence of HE was 8% (95% CI: 5-14;  $I^2 = 87\%$ ;  $p < 0.01$ ) (Figure 7). Lastly, in studies examining INCPH, the prevalence of HE was 9% (95% CI: 5-14;  $I^2 = 68\%$ ;  $p < 0.01$ ) (Figure 8). Significant heterogeneity was observed across subgroups.

### **Discussion**

This systematic review and meta-analysis identified hepatic encephalopathy (HE) in 12% of the patients with NCPH, with a prevalence of 21% for minimal hepatic encephalopathy (MHE) and 4% for overt hepatic encephalopathy (OHE). This prevalence rate highlights the clinical relevance of HE even in non-cirrhotic contexts, suggesting that early identification and treatment could mitigate cognitive impairments and improve the quality of life of affected patients.

The findings of our study align with prior observations indicating that HE in NCPH differs significantly from HE in cirrhotic patients. In cirrhosis, OHE prevalence ranges from 11% to 30%<sup>30, 31, 32</sup>, while MHE is reported in 24,6% to 80% of cases<sup>33, 34, 35, 36</sup>. Unlike cirrhotic patients, those with NCPH have their liver function preserved, with the development of HE primarily associated with portosystemic shunts. According to the AASLD/EASL Practice Guidelines, this form of HE is classified as type B<sup>1</sup>. Although its prevalence and severity are lower in NCPH, diagnosing and treating HE is critical due to its impact on the patient's quality of life, socioeconomic productivity, and safety<sup>5, 37, 38</sup>.

Heterogeneity resulted from the variability in diagnostic methods and population characteristics. Studies using psychometric tests demonstrated increased sensitivity for detecting MHE<sup>11,12,22,23,26,27</sup>, while reliance on clinical criteria<sup>19,20,21,24,25</sup> alone probably underestimated prevalence rates. The substantial heterogeneity observed among studies reflects the diverse conditions encompassed by NCPH, which primarily affect the liver vascular system<sup>29</sup>. However, when stratified by etiology, the prevalence rates of HE showed less heterogeneity, ranging from 2% to 25%.

Our results also highlight a significant variability in HE prevalence across NCPH etiologies. For example, studies on extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) reported the highest prevalence of HE (25%), consistent with findings in patients with or without prior shunt surgery<sup>39</sup>. In contrast, HE prevalence in portal vein thrombosis (PVT) without cirrhosis was only 2%. Interestingly, neuropsychological, and encephalic imaging abnormalities in PVT patients have shown similarities to cirrhotic HE, suggesting shared pathogenic pathways<sup>7</sup>.

Studies using the new nomenclature "porto-sinusoidal vascular disorder" (PSVD) reported an 8% prevalence of HE<sup>19, 20, 21</sup>, remarkably close to studies referring to the term "idiopathic non-cirrhotic portal hypertension" (INCPH), which showed a prevalence of 9%. This consistency supports the adoption of the PSVD terminology to unify the classification of these heterogeneous conditions<sup>40</sup>. The high heterogeneity observed in studies under the INCPH label may reflect the diverse underlying causes and histological findings.

Regarding schistosomiasis mansoni, a common cause of non-cirrhotic portal hypertension (NCPH) in endemic regions of South America and Africa,<sup>41</sup> no studies reporting the prevalence of hepatic encephalopathy (HE) were identified in our systematic review. However, clinical reports have documented episodes of HE following procedures such as transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)<sup>42</sup> and gastrointestinal bleeding.<sup>43</sup> Additionally, an experimental study involving infected animals fed a high-protein diet demonstrated the potential for severe HE.<sup>44</sup> Although these studies were not included in our meta-analysis, they highlight the importance of further research to better understand the burden of HE in patients with schistosomiasis-associated NCPH, particularly given its status as a neglected tropical disease. The results of our study differ from those reported in a recent meta-analysis, which included 25 studies with 1487 patients and found a pooled prevalence of MHE in NCPH patients at 32.9% and an OHE event rate of 1.2%<sup>15</sup>. Methodological

variations and less strict inclusion criteria may contribute to the broader inclusion of EHPVO studies, leading to a higher prevalence of HE. Despite these distinctions, both analyses highlight the substantial HE burdens across various NCPH populations and emphasize the need for standardized diagnostic criteria and consistent reporting.

## Conclusion

This meta-analysis demonstrates that, although less frequent in NCPH than in cirrhosis, HE remains a recurrent complication with significant impact on patients' quality of life and safety. The diagnostic challenges and variability in reported prevalence emphasize the need for future research to refine diagnostic criteria and elucidate the pathophysiological mechanisms underlying HE across different NCPH etiologies. These strategies should include routine screening for MHE using validated psychometric tests in NCPH patients.

**Funding Statement:** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The researchers fully funded the study themselves.

**Declaration of Interest:** The authors declare no conflicts of interest. No financial or personal relationships with any organizations or pharmaceutical companies have influenced the content or conduct of this study.

## References

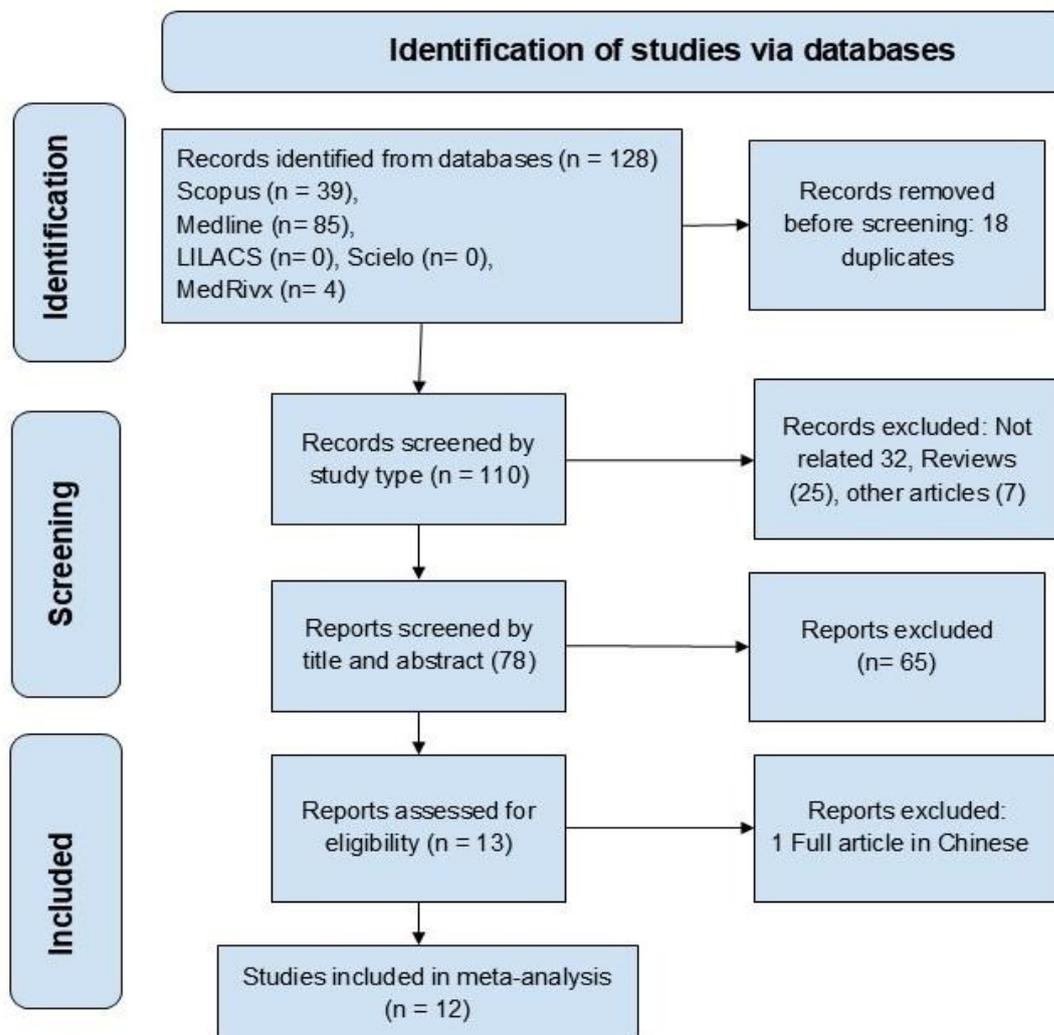
1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014;61(3):642–59. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>.
2. Elsaïd MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020;24(1):157-74. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.01.001>.
3. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*. 2004;39(3):739-45. <https://doi.org/10.1002/hep.20095>.
4. Vidal-Cevallos P, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Current approaches to hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol*. 2022; 27(6):100757. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100757>.
5. Mina A, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res*. 2014; 44(10). <https://doi.org/10.1111/hepr.12227>.
6. Fiordaliso M, Marincola G, Pala B, Muraro R, Mazzone M, et al. A Narrative Review on Non-Cirrhotic Portal Hypertension: Not All Portal Hypertensions Mean Cirrhosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Oct 20;13(20):3263. doi: 10.3390/diagnostics13203263. PMID: 37892084; PMCID: PMC10606323.
7. Mínguez B, García-Pagán JC, Bosch J, Turnes J, Alonso J, Rovira A, et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2006;43(4):707-14. <https://doi.org/10.1002/hep.21126>.
8. Nicoletti V, Gioia S, Lucatelli P, Nardelli S, Pasquale C, Nogas Sobrinho S, et al. Hepatic Encephalopathy in Patients With Non-Cirrhotic Portal Hypertension: Description, Prevalence and Risk Factors. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(Suppl 1). <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.06.014>.

9. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(1):6-16. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02596.x>.
10. Khanna R, Sarin SK. Noncirrhotic Portal Hypertension: Current and Emerging Perspectives. *Clin Liver Dis.* 2019;23(4):781-807. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.07.006>.
11. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1406-12. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01830.x>.
12. Yadav SK, Srivastava A, Srivastava A, Thomas MA, Agarwal J, Pandey CM, et al. Encephalopathy assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction with MR, psychometry, and critical flicker frequency. *J Hepatol.* 2010;52(3):348-54. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.12.012>.
13. Montagnese S, Rautou P, Romero-Gómez M, Larsen FS, Shawcross DL, Thabut D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2022;77(3):807-24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.001>.
14. Zhan T, Stremmel W. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(10):180-7. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0180>.
15. Giri S, Singh A, Angadi S, Kolhe K, Roy A. Prevalence of hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol.* 2023 Oct;42(5):642-650. <https://doi.org/10.1007/s12664-023-01412-1>.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
17. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker, G. Heterogeneity and meta-regression. Meta-analysis with R. 2015;85-104. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-21416-0>.
18. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, 2024. Available at: <https://www.training.cochrane.org/handbook>.
19. Lampichler K, Semmler G, Wöran K, Simbrunner B, Jachs M, Hartl L, et al. Imaging features facilitate diagnosis of porto-sinusoidal vascular disorder. *Eur Radiol.* 2023;33(2):1422-32. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09132-4>.
20. Gioia S, Baiocchi A, d'Amati G, Tavano D, Ridola L, Nardelli S, et al. Porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD): Application of new diagnostic criteria in a multicenter cohort of patients. *Dig Liver Dis.* 2024;56(2):291-6. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.07.023>.
21. Zhang X, Durham KM, Garza AA, Murali AR. Portal vein thrombosis, hepatic decompensation, and survival in patients with porto-sinusoidal vascular disease and portal hypertension. *J Gastroenterol.* 2023;58(3):268-76. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-01957-0>.
22. Nicoletti V, Gioia S, Lucatelli P, Nardelli S, Pasquale C, Nogas Sobrinho S, et al. Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: Description, prevalence and risk factors. *Dig Liver Dis.* 2016 Sep;48(9):1072-7. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.06.014>.
23. D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C, Poledri S, Schiff S, Zancan L, et al. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with non-cirrhotic portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(6):689-94. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000537>.
24. Lattanzi B, Gioia S, Di Cola S, D'Ambrosio D, Nardelli S, Tavano D, et al. Prevalence and impact of sarcopenia in non-cirrhotic portal hypertension. *Liver Int.* 2019;39(10):1937-42. <https://doi.org/10.1111/liv.14160>.
25. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. *Hepatology.* 2014;59(6):2276-85. <https://doi.org/10.1002/hep.26904>.
26. Mohan P, Venkataraman J. Minimal hepatic encephalopathy in noncirrhotic portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(2):194-5. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283427e19>.
27. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Natural history of minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(4):885-90. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.84>.
28. Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation, and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *QJM.* 1979;48(4):627-39. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067598>.
29. Philips CA, Sarin SK. Noncirrhotic portal hypertension-Historical perspectives bring clarity to the entity and its management. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2024 Jun 14;23(1):e0232. <https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000232>.
30. Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ.* 1981;282:263-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6260.263>.

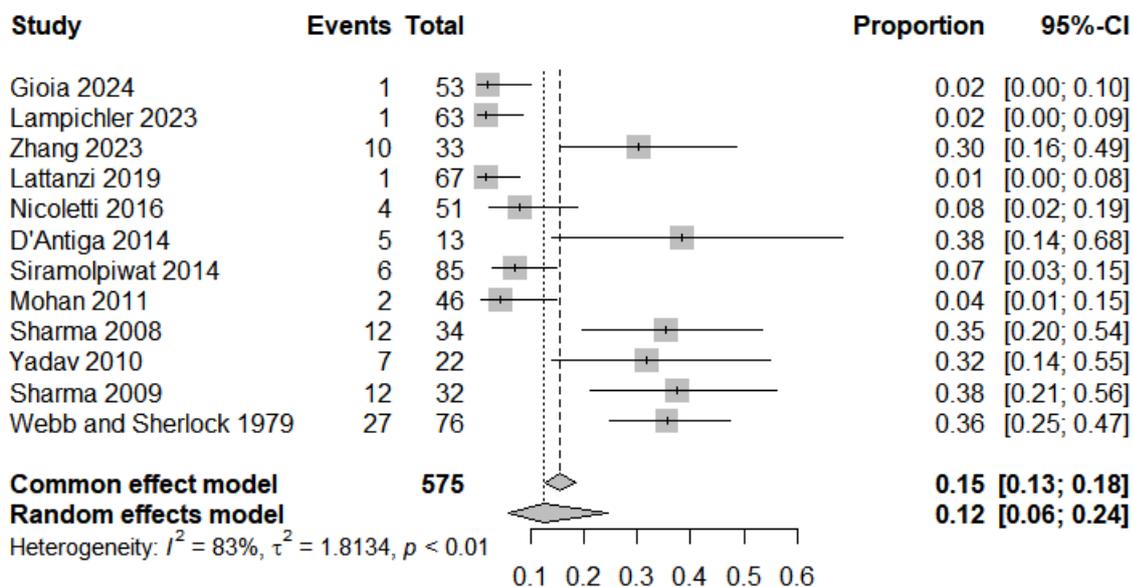
31. Romero-Gómez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2718-23. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)02692-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)02692-2).
32. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010 May;51(5):1675-82. <https://doi.org/10.1002/hep.23500>.
33. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2000 May;32(5):748-53. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(00\)80243-3](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)80243-3).
34. Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Mar;16(3):322-7. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02388.x>.
35. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2007 Jul;47(1):67-73. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.022>.
36. Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;2(6):785-90. <https://doi.org/10.1586/17474124.2.6.785>.
37. Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu YD, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *Hepatol Int*. 2013;7(2):498-<http://doi.org/10.3748/wjg.v19.i30.4984>.
38. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2009;50(6):2014-21. <https://doi.org/10.1002/hep.23216>.
39. Khanna R, Sarin SK. Idiopathic portal hypertension and extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatol Int*. 2018 Feb;12(Suppl 1):148-167. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9844-3>.
40. De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, et al. VALDIG group. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;4(5):399-411. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30047-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30047-0).
41. Da Silva LC. Portal hypertension in schistosomiasis: pathophysiology and treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1992;87 Suppl 4:183-16. <https://doi.org/10.1590/s0074-02761992000800028>.
42. Nordmann T, Schlabe S, Feldt T, Gobbi F, Krieg A, Bode JG, Fuchs A, Kraef C, Praktiknjo M, Trebicka J, Ramharter M, Addo MM, Strassburg C, Lohse AW, Luedde T, Schmiedel S, Orth HM. TIPS and splenorenal shunt for complications of portal hypertension in chronic hepatosplenic schistosomiasis-A case series and review of the literature. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Dec 21;15(12):e0010065. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010065>.
43. Machado Júnior MA, Gaspar Sobrinho FP, Barbosa VA, Bina JC, Matos Hde S. Hiperintensidade de sinal em T1 dos núcleos da base. Relato de caso na encefalopatia portal sistêmica esquistossomótica [High intensity signal in basal ganglia on T1 weighted images: case report in Manson's Schistosomiasis with portal systemic encephalopathy]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999 Jun;57(2A):306-10. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1999000200024>.
44. Ferreira HS, Coutinho EM, Nascimento GR, Carvalho MC. A long-term intake of a protein hydrolysate seems to increase the risk of encephalopathy in mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1998;93 Suppl 1:199-203. <https://doi.org/10.1590/s0074-02761998000700034>.

## Figures and tables

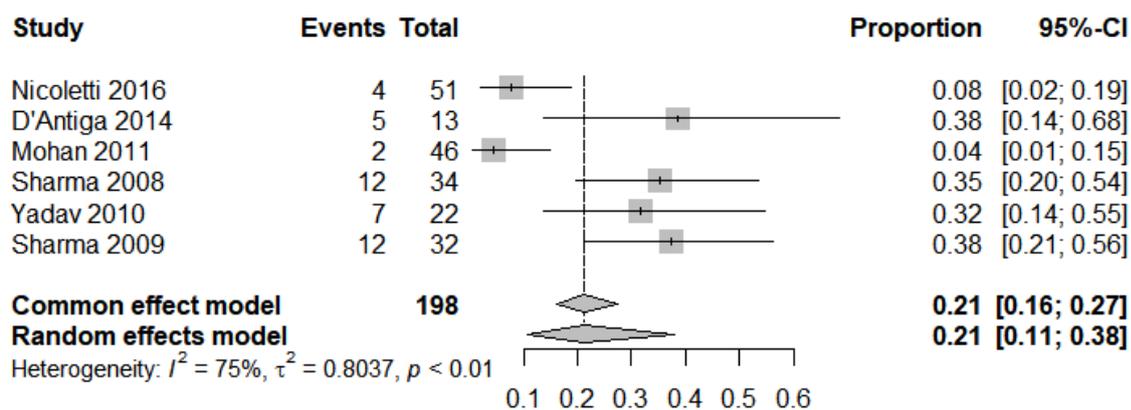
Figure 1. Flowchart of 12 studies included in meta-analyses about hepatic encephalopathy in non-cirrhotic portal hypertension.



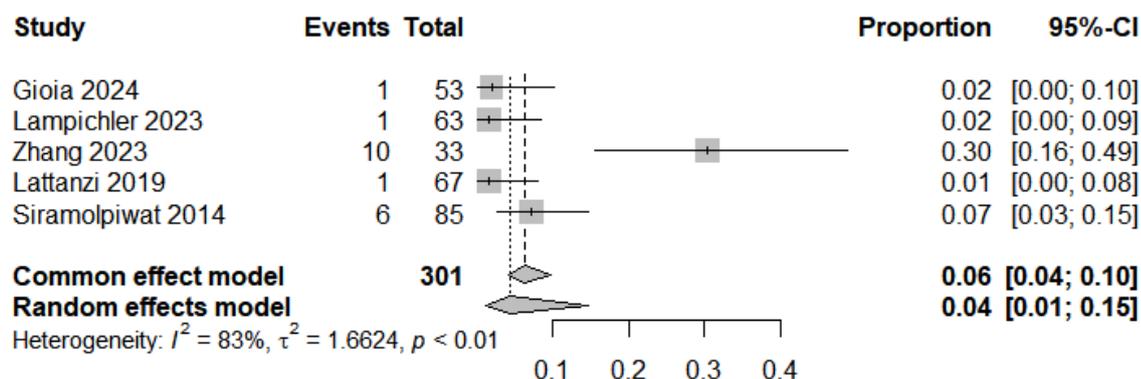
**Figure 2** Meta-analysis of the prevalence of hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension including all studies



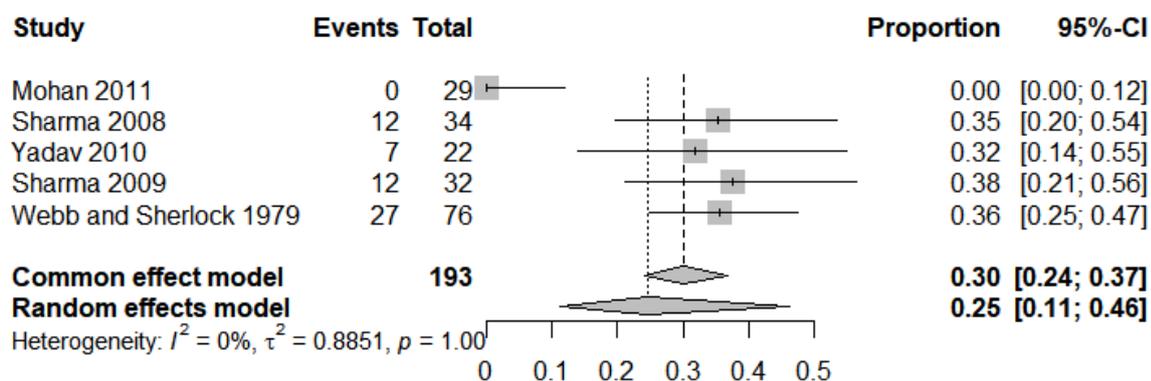
**Figure 3** Meta-analysis of minimal hepatic encephalopathy prevalence in six studies that analyzed patients with non-cirrhotic portal hypertension



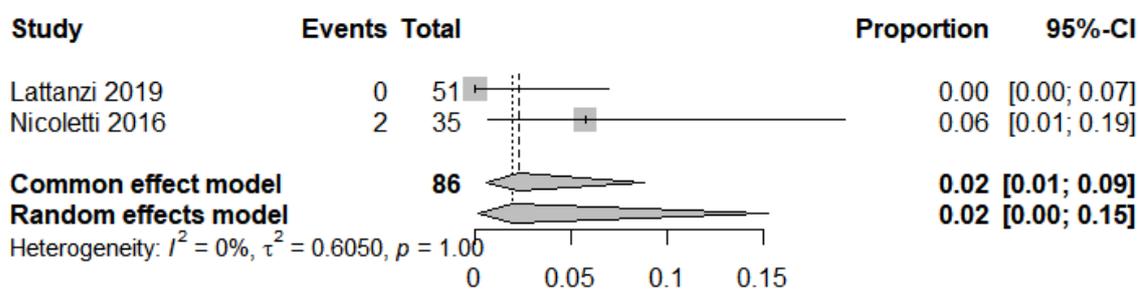
**Figure 4** Meta-analysis of overt hepatic encephalopathy prevalence in five studies that analyzed patients with non-cirrhotic portal hypertension



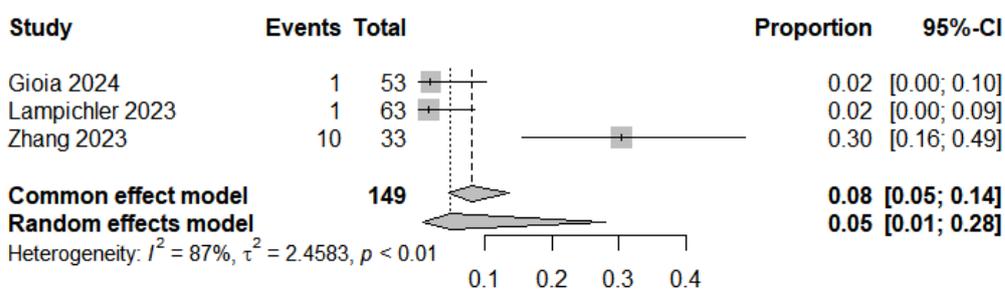
**Figure 5** Meta-analysis of the hepatic encephalopathy prevalence in five studies that analyzed patients with Extrahepatic Portal Vein Obstruction.



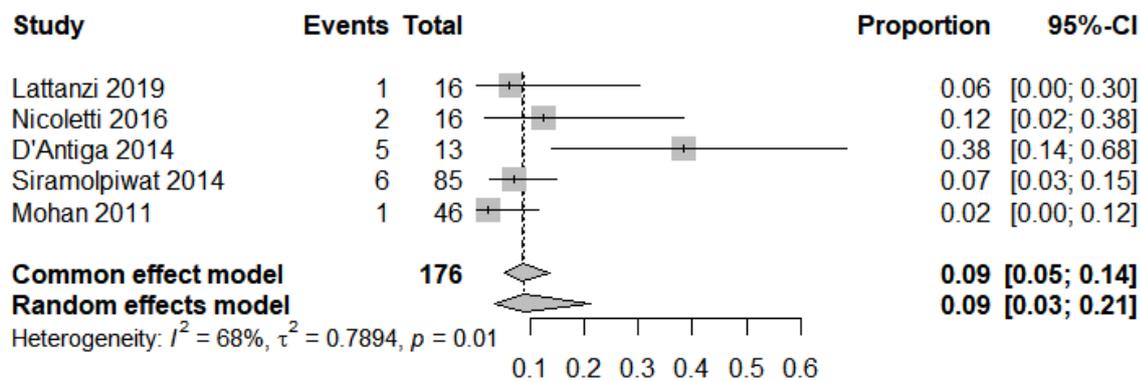
**Figure 6** Meta-analysis of the hepatic encephalopathy prevalence in two studies that analyzed patients with Portal Vein Thrombosis.



**Figure 7** Meta-analysis of the minimal hepatic encephalopathy prevalence in three studies that analyzed patients with Porto-Sinusoidal Vascular Disorder



**Figure 8** Meta-analysis of the minimal hepatic encephalopathy prevalence in five studies that analyzed patients with Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension.



1 Table 1 - Characteristics of the 12 studies included in meta-analyses about hepatic encephalopathy in non-cirrhotic portal hypertension.

Author	Year	Article's title	Study					Frequency	Frequency	N
			Design	Location	Research Period	Diseases assessed	Tests used	of overt HE	of MHE	
Lampichler	2023	Imaging features facilitate diagnosis of porto-sinusoidal vascular disorder	cohorts	Austria	01/2000 to 12/2020	Porto-sinusoidal vascular disorder	Clinical exam	2%	Not specified	63
Gioia	2024	Porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD): Application of new diagnostic criteria in a multicenter cohort of patients	cross-sectional	Italy	1984 to 2021	Porto-sinusoidal vascular disorder	Physical exam	2%	Not specified	53
Zhang	2023	Portal vein thrombosis, hepatic decompensation, and survival in patients with porto-sinusoidal vascular disease and portal hypertension	cohorts	USA	2005 to 2021	Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension	Physical exam	30%	Not specified	33
Nicoletti	2016	Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: Description, prevalence, and risk factors.	cross-sectional	Italy	October 2014 to June 2015	portal vein thrombosis (PVT) and idiopathic non-cirrhotic portal hypertension (INCPH)	West Haven Criteria, PHES, and the Scan battery		PVT: 37,1%; INPCH: 31,3%	51
D'Antiga	2014	Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with	cross-sectional	Italy	Not applicable	noncirrhotic extrahepatic portal	Serum ammonia,	0%	50%	13

Author	Year	Article's title	Study				Diseases assessed	Tests used	Frequency of overt HE	Frequency of MHE	N
			Design	Location	Research Period						
Lattanzi	2019	Prevalence and impact of sarcopenia in non-cirrhotic portal hypertension	cohorts	Italy	2009 to 2013	portal vein thrombosis (PVT) and idiopathic non-cirrhotic portal hypertension (INCPH)	EEG, and psychometric tests Clinical exam	PVT: 0% and INCPH: 6%	Not specified	51 (PVT) e 16 (INCH) = 67	
Siramolpiwatt	2014	Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome	cohorts	Spain	December 1995 and December 2012	Idiopathic portal hypertension	Clinical exam	7%	Not specified	85	
Mohan	2011	Minimal hepatic encephalopathy in noncirrhotic portal hypertension	cross-sectional	India	2010	EHPVO and NCPF	A and B track test e CFF		4.3%	46	
Sharma	2008	Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction	cross-sectional	India	2008	EHPVO	number connection tests (NCT-A, NCT-B) or figure		35,3%	34	

Author	Year	Article's title	Study					Tests used	Frequency of overt HE	Frequency of MHE	N
			Design	Location	Research Period	Diseases assessed					
							connection tests (FCT-A, FCT-B)), auditory event-related potential (P300ERP), CFF				
Yadav	2010	Encephalopathy assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction with MR, psychometry, and critical flicker frequency	cross-sectional	India	2008	EHPVO	Neuropsychological tests, CFF, blood ammonia, RM		31,82%	22	
Sharma	2009	Natural History of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Extrahepatic Portal Vein Obstruction	cohorts	India	2006-7	EHPVO	psychometric, P300 and West Heaven criteria	0	37,5%	32	
Webb	1979	The aetiology, presentation, and	cross-	England	1960-1976	EHPVO	clinical and		35,5%	76	

Author	Year	Article's title	Study					Frequency	Frequency	N
			Design	Location	Research Period	Diseases assessed	Tests used	of overt HE	of MHE	
		natural history of extra-hepatic portal venous obstruction	sectiona I					EEG		

## APÊNDICE D – VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 2

### PREVALENCE OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH HEPATOSPLENIC SCHISTOSOMIASIS IN BRAZIL

#### **Abstract:**

**Background:** Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric complication rarely reported in patients with hepatosplenic schistosomiasis (HSS), despite the eventual prevalence of portosystemic shunts (PSS). This study aimed to assess the prevalence of overt (OHE) and minimal hepatic encephalopathy (MHE) in HSS patients and evaluate cognitive performance differences between those with and without PSS.

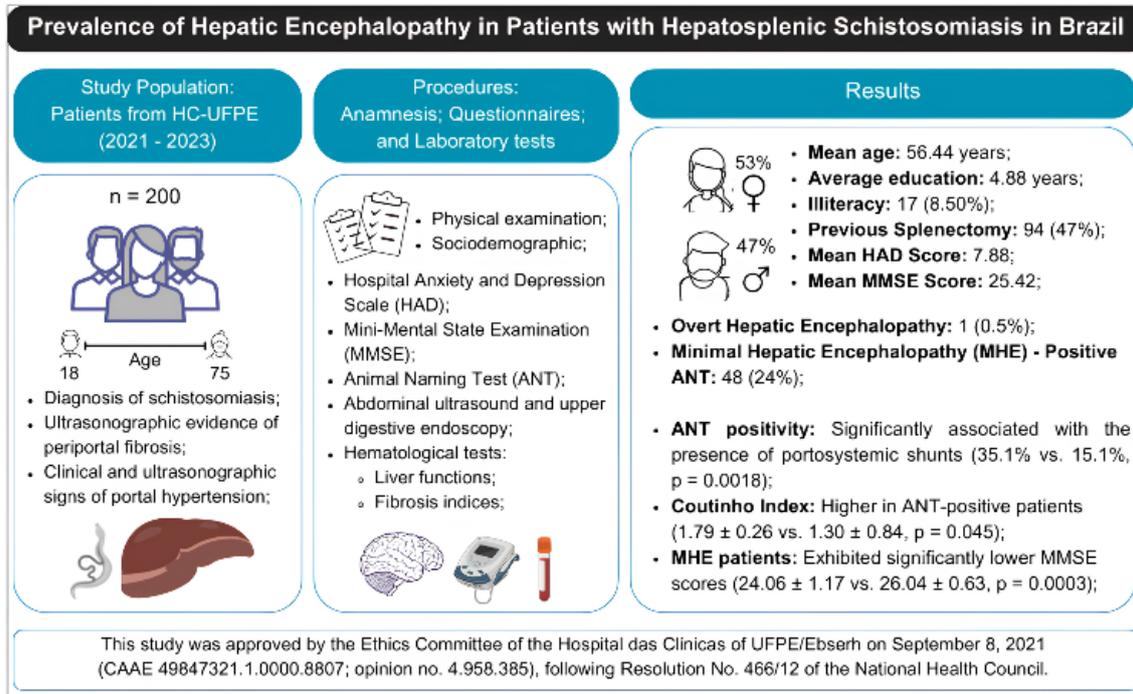
**Methods:** A cross-sectional study was conducted with 200 HSS patients. Cognitive function was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Animal Naming Test (ANT), while psychological status was evaluated with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD). Clinical, laboratory, fibrosis indexes, and imaging data were analyzed. Statistical analyses were performed using R software.

**Results:** The prevalence of OHE was 0.5%, while MHE was identified in 24% of patients using the ANT. ANT positivity was associated with the presence of PSS (35.1% vs. 15.1%,  $p = 0.0018$ ) and a higher Coutinho Index ( $1.79 \pm 0.26$  vs.  $1.30 \pm 0.84$ ,  $p = 0.045$ ). Patients with MHE had lower MMSE scores ( $24.06 \pm 1.17$  vs.  $26.04 \pm 0.63$ ,  $p = 0.0003$ ). The ANT demonstrated resilience to low educational attainment, making it an effective tool for MHE detection in this population.

**Conclusions:** The ANT is a relevant tool for detecting MHE in HSS patients, particularly in resource-limited settings. The association of MHE with ANT performance and Coutinho Index highlights its value in identifying cognitive impairment related to advanced fibrosis and portal hypertension severity. Routine screening for MHE in HSS patients, especially those with PSS, is essential for improving patient outcomes.

**Keywords:** Cognitive dysfunction; portosystemic shunts; non-cirrhotic portal hypertension; *Schistosoma mansoni*; Brazil; neuropsychological tests; quality of life; neglected diseases; rural health; public health

## Graphical abstract



## Introduction

Schistosomiasis remains one of the most prevalent neglected tropical diseases, disproportionately affecting populations in low-income regions with inadequate access to basic sanitation. Approximately 779 million individuals are at risk of infection by *Schistosoma* species, with around 207 million currently infected worldwide [1]. In Brazil—the primary endemic country in the Americas—an estimated 30 million people are at risk of contracting *Schistosoma mansoni* infection [2].

The hepatosplenic form of schistosomiasis (HSS), the most severe clinical manifestation, develops in about 5% to 10% of infected individuals. HSS is characterized by periportal fibrosis and non-cirrhotic portal hypertension (NCPH), leading to clinical complications [3]. Its hallmark, hepatosplenomegaly, through presinusoidal portal hypertension can induce esophageal varices and progress to episodes of upper gastrointestinal bleeding [4]. However, signs of hepatic failure—such as jaundice, coagulopathy, or ascites—are typically absent because *S. mansoni* does not directly injure hepatocytes [5]. Persistent portal hypertension often results in spontaneous portosystemic shunts (PSS) formation, like those observed in cirrhosis. These shunts, involving the left gastric, short gastric, esophagogastric varices, and

umbilical veins, are present in up to 78% of cases [6]. This extensive PSS predisposes patients to complications, including gastrointestinal bleeding and hepatic encephalopathy (HE). Hepatic encephalopathy is a complex neuropsychiatric disorder arising from hepatic dysfunction or portal hypertension[7]. Although it is predominantly associated with liver cirrhosis, HE has also been reported in individuals with NCPH and PSS [8]. HE presents a broad clinical spectrum, ranging from subtle cognitive impairments—classified as minimal hepatic encephalopathy (MHE)to severe neurological deficits, such as confusion and coma, characteristic of overt hepatic encephalopathy (OHE) [7]. Even in its mildest form, HE significantly impacts patients' quality of life, impairing daily activities, functional capacity, and the ability to drive [9].

Previous studies have reported variable prevalence rates of HE in NCPH, attributed to differences in diagnostic methods and underlying etiologies [15]. In patients with HSS, HE has been linked to complications such as gastrointestinal bleeding [5], PSS, and transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement [16]. Furthermore, research on *Schistosoma japonicum* patients has shown that up to 22% of deaths in affected patients were attributable to clinical HE [17].

Despite the usual presence of PSS in HSS, data on the occurrence and impact of HE—particularly MHE—are scarce. MHE is a subclinical condition that poses diagnostic challenges yet has profound effects on patients' quality of life and functional independence. Diagnosing MHE in populations with low educational attainment is particularly difficult, requiring culturally sensitive and educationally appropriate cognitive assessments. While psychometric tests like the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) and the Stroop test are commonly used for diagnosing MHE, they may be less suitable in populations with lower literacy levels due to their reliance on advanced cognitive skills [18]. Although electrophysiological tests (e.g., evoked potentials and EEG) are suggested for detecting MHE in cirrhotic patients, psychometric tests remain more accessible and feasible for use in HSS populations, especially in resource-limited settings. The Animal Naming Test (ANT) is widely recognized as a practical and effective tool for detecting MHE, especially in cirrhotic populations, due to its simplicity and adaptability [10,11]. Validated across diverse populations [10, 12, 13], including Brazilian samples [14], the ANT is especially suitable for use in settings with lower literacy rates.

Given its practicality and prior effective use in socioeconomically disadvantaged populations in schistosomiasis-endemic regions, the ANT was chosen for this study.

### **Study Objective**

Given the potential occurrence of both overt and minimal portosystemic HE in patients with HSS, this study aims to assess the prevalence of HE and explore its associations with clinical, laboratory, and ultrasonographic findings in patients with hepatosplenic schistosomiasis.

### **Methods**

#### **Inclusion Criteria**

Patients were recruited from the schistosomiasis referral outpatient clinic at the Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco (HC-UFPE), located in Recife, Northeastern Brazil, between 2021 and 2023. Eligibility criteria included:

1. **Age:** Between 18 and 75 years.
2. **Confirmed Diagnosis of Schistosomiasis:** Diagnosis of *Schistosoma mansoni* infection confirmed by a positive parasitological stool examination and/or a documented history of prior treatment for schistosomiasis.
3. **Ultrasonographic Evidence of Periportal Fibrosis:** Detection of periportal fibrosis graded as patterns D, E, or F according to the Niamey classification [19].
4. **Clinical and Ultrasonographic Signs of Portal Hypertension:** Presence of splenomegaly or other clinical/ultrasonographic indicators of portal hypertension, with or without a history of upper gastrointestinal bleeding.

#### **Exclusion Criteria**

Strict exclusion criteria were applied to minimize confounding factors, particularly conditions or treatments that could independently impact cognitive function. Participants who met any of the criteria were excluded from the study.:

1. **Other Liver Diseases:** Evidence of liver cirrhosis (clinical, laboratory, and ultrasonographic findings consistent with liver failure, including reduced liver

size, irregular margins, and diffuse fine fibrosis), non-alcoholic fatty liver disease (moderate to severe hepatic steatosis on ultrasound), viral hepatitis B and C (negative serologies for HBsAg, anti-HBc, and anti-HCV), or metabolic/autoimmune liver diseases (excluded based on clinical history or medical records).

2. **Recent Gastrointestinal Bleeding:** Any episode of upper gastrointestinal bleeding within the eight weeks preceding the assessment.
3. **Alcohol Abuse:** History of consuming more than two alcoholic beverages per week within the previous six months.
4. **Neurological or Metabolic Conditions Affecting Cognition:** Diagnosed cognitive impairment (Mini-Mental State Examination [MMSE] score <17), anxiety or depression (Hospital Anxiety and Depression Scale [HAD] score <10), use of benzodiazepines, antiepileptic drugs, central nervous system depressants, hypothyroidism or hyperthyroidism, positive serology for HIV or syphilis (VDRL), or vitamin B12 deficiency.

## **Procedures**

### **Sample Size Calculation**

Due to the lack of established data on the prevalence of MHE in HSS, a pilot study was conducted with 40 patients to estimate the appropriate sample size. Based on these preliminary findings, the required sample size was calculated to be 196 participants.

### **Clinical Assessment and Anamnesis**

All participants underwent a standardized clinical interview conducted by a single trained researcher to collect sociodemographic information (age, sex, ethnicity, educational level) and medication history, with particular attention to the use of psychotropic and anticholinergic drugs due to their potential influence on cognitive function. Ethnicity was self-reported as Black (including mixed-race and Black individuals) or White, while functional illiteracy was defined as  $\leq 4$  years of formal education. A comprehensive physical examination was performed to identify signs of

overt hepatic encephalopathy, classified according to the West Haven criteria [11], and to administer cognitive tests for diagnosing MHE.

### Psychometric Assessments

1. **Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD):** The Portuguese-validated version was applied, with a cutoff score of 8 points.
2. **Mini-Mental State Examination (MMSE):** The Brazilian version was used, evaluating six domains: temporal and spatial orientation, immediate memory, attention, and calculation, recall memory, and language.
3. **Animal Naming Test (ANT):** This test assessed executive function, semantic memory, and language. MHE was diagnosed if participants named fewer than 15 animals ( $\geq 8$  years of education) or fewer than 10 animals ( $< 8$  years of education) within 60 seconds [10].

### Abdominal Ultrasound and Upper Digestive Endoscopy

All participants underwent color Doppler ultrasonography using a Siemens Acuson S2000 device. Examinations evaluated periportal fibrosis (Niamey classification), splenomegaly, and the presence of PSS, including splenorenal shunts, paraumbilical veins, pericholecystic varices, retroperitoneal collaterals, and left gastric varices [6]. Additionally, upper digestive endoscopy was performed to detect esophageal and gastric varices.

### Laboratory Tests

Blood samples were analyzed to assess the following parameters:

- **Hematological Tests:** Platelet count.
- **Liver Function Tests:** Total bilirubin, international normalized ratio (INR), albumin, alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), and alanine aminotransferase (ALT).
- **Fibrosis Indices:**
  - **APRI** =  $[(\text{AST} / \text{AST upper limit of normal}) / \text{platelet count (} 10^9/\text{L)}] \times 100$ .

- **FIB-4** =  $[\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}] / [\text{platelet count (} 10^9/\text{L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}]$
- **Coutinho Index** =  $[(\text{ALP} / \text{ALP upper limit of normal}) / \text{platelet count (} 10^9/\text{L)}] \times 100$  [20].

### Statistical Analysis

Descriptive statistics were presented as means, standard deviations, and percentage distributions. Normality and homogeneity of variance were assessed using the Kolmogorov-Smirnov and Levene tests, respectively. Group comparisons were conducted using the Student's t-test, the Mann-Whitney *U* test, and the chi-square test. A *p*-value of <0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using R software (version 3.3.1).

### Ethical Considerations

This study was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco (UFPE/Ebserh) on September 8, 2021 (CAAE 49847321.1.0000.8807; approval number 4.958.385). Prior to inclusion in the study, written informed consent was acquired from every participant.

### Results

#### Sample Characterization

The final sample consisted of 200 patients after excluding 78 individuals with associated cirrhosis, 62 with fatty liver disease, 15 with recent alcohol use, 3 with MMSE scores below 17, 4 with HAD scores below 10, 3 chronic benzodiazepine users, and five with indeterminate syphilis.

The study population, with a mean age of 56.44 years ( $\pm 13.31$  years), predominantly consisted of middle-aged and older adults. Women accounted for slightly more than half of the participants (53%), and the majority self-identified as Black (74%), highlighting the sociodemographic profile of patients affected by this condition in Brazil. Educational attainment was notably low, with an average of 4.88 years of schooling ( $\pm 3.47$  years), and significant proportions of participants were illiterate (8.5%) or functionally illiterate (58.5%). Nearly half of the participants (47%)

had undergone splenectomy, consistent with the management of portal hypertension in advanced hepatosplenic schistosomiasis. In terms of psychological and cognitive assessments, the mean HAD score was 7.88 ( $\pm 2.16$ ). Additionally, the mean MMSE score was 25.42 ( $\pm 0.81$ ), with 36.5% of participants scoring below 25 (Table 1).

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of 200 patients with hepatosplenic schistosomiasis. Recife, Brazil, 2025**

Variable	
Mean Age (years)	56.44 ( $\pm 13.31$ )
Female Sex	106 (53.00%)
Self-reported Ethnicity	
Black	148 (74.00%)
White	52 (26.00%)
Average Education (years)	4.88 ( $\pm 3.47$ )
Illiteracy	17 (8.50%)
Functional Illiteracy	117 (58.50%)
Previous Splenectomy	94 (47%)
Mean HAD Score	7.88 ( $\pm 2.16$ )
Mean MMSE Score	25.42 ( $\pm 0.81$ )

HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination.

### Prevalence of Hepatic Encephalopathy

Table 2 presents the prevalence of HE. OHE was observed only in a single instance (0.5%). MHE was more prevalent, with 24% of patients demonstrating impaired performance in the ANT.

**Table 2. Prevalence of Hepatic Encephalopathy diagnosis through animal naming test in 200 Patients with hepatosplenic schistosomiasis**

Variable	
Overt Hepatic Encephalopathy	1 (0.5%)
Minimal Hepatic Encephalopathy (Positive Animal Naming Test)	48 (24.00%)

### **Association between cognitive assessment and presence of portosystemic shunts (PSS)**

PSS detected by ultrasound was significantly more frequent among the 49 patients diagnosed with hepatic encephalopathy ( $p = 0.0018$ ), as assessed using the Animal Naming Test. The detailed distribution of patients, categorized by the presence or absence of encephalopathy and PSS, is provided in Table 3.

**Table 3 – Distribution of 200 patients with hepatosplenic schistosomiasis with and without hepatic encephalopathy, diagnosed by Animal naming, according to the presence or absence of portosystemic shunts, Recife, Brazil, 2025.**

	Encephalopathy	Yes	No	Total	p-value
<b>Portosystemic shunts</b>					
<b>Yes</b>		33 (67.3%)	78 (51.6%)	<b>111 (55,5%)</b>	0,0018
<b>No</b>		16 (32.6%)	73 (48.3%)	<b>89 (44,5%)</b>	
<b>Total</b>		<b>49 (24.5%)</b>	<b>151 (75.5%)</b>	<b>200 (100%)</b>	

### **Comparison of Hepatic Encephalopathy (HE) and Clinical Characteristics**

An analysis of Table 4 highlights the associations between the presence of HE (as determined by ANT) and various clinical characteristics. Among patients with HE, 67.35% were female, compared 48.34% in those without HE ( $p=0.03$ ). However, there were no significant differences regarding ethnicity ( $p=0.68$ ) and history of UGIB ( $p=0.41$ ). Patients with HE had a significantly lower mean MMSE score ( $24.06 \pm 1.17$ ) compared to those without HE ( $26.04 \pm 0.63$ ;  $p=0.0003$ ). Additionally, a higher

proportion of patients with HE had MMSE scores below 25 (57.14% versus 29.8%;  $p=0.001$ ).

**Table 4 - Clinical characteristics of 200 patients with hepatosplenic schistosomiasis, according to the presence or absence of hepatic encephalopathy diagnosed by animal naming, Recife, Brazil, 2025.**

Variables	Total	with HE N = 49	without HE N = 151	p-value
Average age (years)	56.44 ( $\pm 13.31$ )	57.55 ( $\pm 13.96$ )	56.08 ( $\pm 13.08$ )	0.52
Female sex	106 (53.00%)	33 (67.35%)	73 (48.34%)	0.03
Self-reported ethnicity				
Black (mixed race and black)	148 (74.00%)	38 (77.55%)	110 (72.84%)	0.68
White	52 (26.00%)	11 (22.45%)	41 (27.15%)	
Education (years)	4.8 ( $\pm 3.47$ )	4.5 ( $\pm 4.35$ )	5.21 ( $\pm 3.06$ )	0.14
Past history of UGIB	127 (63.50%)	34 (69.38%)	93 (61.58%)	0.41
Previous splenectomy	94 (47.00%)	21 (42.86%)	73 (48.34%)	0.61
HAD questionnaire score	7.88 ( $\pm 7.16$ )	7.69 ( $\pm 5.79$ )	7.94 ( $\pm 7.50$ )	0.83
Mean MMSE score	25.42 ( $\pm 0.81$ )	24.06 ( $\pm 1.17$ )	26.04 ( $\pm 0.63$ )	0.0003
MMSE < 25	73 (36.5%)	28 (57.14%)	45 (29.8%)	0.001

UGIB: Upper gastrointestinal bleeding; HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination.

### Comparison Between HE and Laboratory Parameters

Table 5 compares laboratory parameters between patients with and without-HE. No significant differences were observed in total bilirubin, INR, albumin, or platelets count. However, the Coutinho Index was significantly higher in patients with HE ( $1.79 \pm 0.26$ ) compared to those without HE ( $1.30 \pm 0.84$ ;  $p=0.045$ ), indicating a potential

association between a higher Coutinho Index and the presence of HE in patients with HSS.

**Table 5. Comparison between the presence of HE (according to animal naming) and laboratory parameters in 200 patients with hepatosplenic schistosomiasis, Recife, Brazil, 2025.**

Variables	Total	with HE N = 49	without HE N = 151	p-value
Total bilirubin	1.20 ( $\pm$ 0.76)	1.19 ( $\pm$ 0.77)	1.19 ( $\pm$ 0.76)	0.98
INR	1.20 (0.05)	1.22 ( $\pm$ 0.23)	1,20 ( $\pm$ 0.21)	0.46
Albumin	4.02 ( $\pm$ 0.48)	3.97 ( $\pm$ 0.57)	4,04 ( $\pm$ 0.44)	0.40
Alkaline phosphatase	128.83 ( $\pm$ 74.50)	150.75 ( $\pm$ 63.00)	120,96 ( $\pm$ 77.00)	0.06
Platelets (out of 109)*	75846 ( $\pm$ 48000)	75000 ( $\pm$ 48000)	77000 ( $\pm$ 45000)	0.87
APRI*	2.00 ( $\pm$ 2.17)	2.21 ( $\pm$ 0.50)	1,93 ( $\pm$ 1.40)	0.64
FIB-4*	6.24 ( $\pm$ 4.06)	7.08 ( $\pm$ 0.30)	5,93 ( $\pm$ 3.40)	0.27
Coutinho Index*	1.43 ( $\pm$ 0.78)	1.79 ( $\pm$ 0.26)	1,30 ( $\pm$ 0.84)	0.04

\* Splenectomized patients excluded

### Comparison between HE and Ultrasound Parameters

Table 6 compares the presence of HE with ultrasound parameters. Other variables, such as portal and splenic vein diameter, did not show a significant association with the presence of HE.

**Table 6 - Ultrasonographic characteristics of 200 patients with hepatosplenic schistosomiasis, according to the presence or absence of hepatic encephalopathy diagnosed by Animal naming, Recife, Brazil, 2025.**

Variables		Total	with HE N = 49	without HE N = 151	p-value
Niamey classification	D	22 (11.00%)	9 (18.37%)	13 (8.61%)	0.057
	E	128 (64.00%)	25 (51.02%)	103 (68.21%)	
	F	50 (25.00%)	15 (30.61%)	35 (23.18%)	
Prior splenectomy		94 (47.00%)	21 (42.86%)	73 (48.34%)	0.61
Portal vein not visualized*		45 (22.50%)	6 (12.24%)	39 (25.83%)	0.074
Longitudinal diameter spleen (n = 106)		16.15 ( $\pm$ 8.44)	16.07 ( $\pm$ 8.5)	16,17 ( $\pm$ 8,41)	0.89
Portal vein diameter (n = 155)		1.022( $\pm$ 0.49)	1.0383 ( $\pm$ 0.49)	1,0164 ( $\pm$ 0.49)	0.68
Splenic vein diameter = 106)		0.97 ( $\pm$ 0.52)	0.9078 ( $\pm$ 0.53)	0,9613 ( $\pm$ 0.53)	0.57

\* Portal vein thrombosis or cavernoma or technical difficulties

## Discussion

This study is the first to estimate the prevalence of type B hepatic encephalopathy (HE) in patients with HSS. We observed a 24% prevalence of MHE and 0.5% of OHE. The significant association between HE and the presence of PSS highlights the importance of screening for MHE in schistosomiasis patients, given its detrimental impact on quality of life and daily functioning.

Our findings are consistent with the wide range of HE prevalence reported in patients with non-cirrhotic portal hypertension (NCPH). Classical studies, such as that by Webb and Sherlock, identified a clinical HE prevalence of up to 36% in 76 patients with extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) [21]. More recent studies report lower prevalence rates, observing rates between 4.3% and 35% in cohorts of 46 and

34 patients with EHPVO [22, 23] and non-cirrhotic portal fibrosis, respectively [15]. In idiopathic portal hypertension (IPH) and EHPVO, clinical HE is considered rare (~2%) [8], typically manifesting after significant gastrointestinal bleeding or surgical portosystemic shunt procedures [24]. Other study reported a 7.8% prevalence of HE in 51 patients with idiopathic NCPH, suggesting that NCPH etiologies influence portosystemic shunting mechanisms and hemodynamic alterations, contributing to HE development [15]. However, some of these studies did not assess the relationship between HE and the presence of PSS, making direct comparisons challenging.

The ANT proved to be an effective screening tool for MHE in this population, due to its simplicity and cultural adaptability. Ortiz-Treviño et al. validated the ANT in 121 cirrhotic patients, demonstrating 58% sensitivity and 79% specificity for detecting MHE, using a cutoff of fewer than 16 animals, compared to the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) as the gold standard [25]. In our study, the ANT's practicality was particularly relevant given that 58.5% of participants were functionally illiterate.

Educational attainment is a well-known factor influencing cognitive test performance, particularly in tasks requiring executive function and abstraction [26]. PHES is the most indicated and validated test to detect MHE [27, 28]. Therefore, the ANT, which evaluates everyday semantic memory rather than abstract reasoning, was more appropriate for this study's population. This reinforces the ANT as a reliable alternative to more complex cognitive tests like the PHES, which may be unsuitable for individuals with low educational backgrounds. Additionally, the predominance of female participants in our sample may also have influenced test outcomes. It is plausible that women, due to a higher burden of domestic responsibilities and less frequent contact with animals, as well as higher rates of illiteracy [26], might perform differently on the ANT. This observation warrants further investigation in future studies.

Another important finding was the association between higher Coutinho Index (CI) values and positive ANT results. This suggests that CI may serve as an indirect marker of cognitive impairment in patients with HSS. Previous studies by Barreto et al. have identified CI as a indicator of advanced periportal fibrosis in schistosomiasis [20]. Our findings suggest that combining CI assessment with ANT screening could enhance the identification of patients at higher risk of developing MHE.

Additionally, our results corroborate the association between MHE and PSS, as previously reported, emphasizing the need for routine MHE screening in patients with PSS [15]. In our study, over two-thirds of patients with HE had PSS, aligning with Class B of the World Gastroenterology Organization's classification for HE [27]. The pathophysiology of HE in HSS is primarily related to PSS, allowing the accumulation of neurotoxins such as ammonia, leading to hyperammonemia and the activation of systemic inflammatory pathways [29]. These mechanisms are similar to those seen in cirrhotic HE [7] and other forms of portal hypertension. Another hypothesis is that HE results from chronic hepatic hypoperfusion, which can cause parenchymal extinction. This mechanism has been supported by findings of elevated ammonia levels, pro-inflammatory cytokines, and abnormal proton magnetic resonance spectroscopy in IPH and EHPVO patients [8]. However, in our study, no significant differences in liver function parameters were observed between patients with and without HE.

Em relação a comparação do MEEM, exclusão de casos com MEEM < 17 visou evitar a inclusão de pacientes com comprometimento cognitivo grave não relacionado à EH. O ponto de corte do MEEM foi definido como < 25 com base em evidências de que escores mais baixos são adequados para populações com baixa escolaridade [29]. Embora estudos em populações altamente escolarizadas [30] sugiram cortes mais elevados ( $\leq 27$ ) para detectar comprometimento cognitivo, sua aplicação em nossa amostra resultaria em superdiagnóstico, dado o impacto conhecido da escolaridade no MEEM. Adicionalmente, o corte < 25 discriminou significativamente pacientes com EH de baixo grau, corroborando sua validade para hepatopatas com características sociodemográficas similares às do presente estudo [31,32].

### **Study Limitations**

A few limitations of this study must be acknowledged. First, the absence of cross-sectional imaging methods, such as CT and MRI, restricted the detailed assessment of PSS, potentially underestimating vascular abnormalities [30]. Notably, one-third of patients with PSS did not present MHE, emphasizing the need for more precise vascular assessments. Additionally, neuroimaging was not utilized to rule out other neurological disorders that could contribute to cognitive impairment.

Another limitation was the exclusive reliance on the ANT for cognitive assessment. ISHEN recommends at least two complementary tests to improve MHE detection [28]. Incorporating additional tools, such as the EncephalApp Stroop Test or EEG, could enhance diagnostic precision, particularly in resource-limited settings.

### **Clinical Implications**

Our findings underscore the importance of routine MHE screening in patients with HSS, particularly those with PSS. The use of accessible and culturally adaptable tools like the ANT, combined with laboratory markers such as the CI, can facilitate early MHE detection and prompt interventions aimed at improving patients' quality of life. These strategies align with international guidelines advocating for context-specific approaches to diagnosing and managing HE [11].

### **Conclusion**

This study revealed the prevalence of one-quarter of HE among patients with HSS and association between HE and portosystemic shunts. The ANT, owing to its simplicity and adaptability, proved to be a valuable cognitive screening tool for this population. The association between the Coutinho Index and MHE suggests that combining clinical, laboratory, and cognitive assessments may enhance early identification of at-risk patients. Future research should incorporate advanced imaging techniques and additional cognitive tests to improve diagnostic accuracy and refine management strategies for HE in HSS.

### **Declarations**

**Funding:** No financial resources were allocated to this study.

**Contributions:** Norma Filgueira, Iris Lucas, and Edmundo Lopes conceptualized and refined the study design. Iris Lucas collected the clinical data and performed the psychometric tests, while Ana Domingues conducted the ultrasound examinations. Iris Lucas and Ianca Albuquerque analyzed the data and performed the statistical analyses. Iris Lucas drafted the manuscript, and Edmundo Lopes, Norma Filgueira, Ana Domingues, and Ianca Albuquerque critically reviewed and revised the manuscript. All authors read and approved the definitive version of the manuscript.

**Corresponding authors:** Iris Campos Lucas

### **Ethics declarations**

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have no competing interests.

**Ethical Approval:** This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco Ethics Committee, and the Declaration of Helsinki. Ethical approval was obtained from the Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco Ethics Committee (approval number: CAAE 49847321.1.0000.8807).

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

**Statement of Human and Animal Rights:** All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the committee responsible for human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

**Data availability:** The datasets generated and analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request. Due to the nature of the data, which contains information that could compromise the privacy of research participants, they are not publicly available.

### **Abbreviations**

**ANT:** Animal Naming Test

**APRI:** Aspartate-to-Platelet Ratio Index

**CI:** Coutinho Index

**EEG:** Electroencephalogram

**FIB-4:** Fibrosis-4 Index

**HAD:** Hospital Anxiety and Depression Scale

**HE:** Hepatic Encephalopathy

**HSS:** Hepatosplenic Schistosomiasis

**INR:** International Normalized Ratio

**IPH:** idiopathic portal hypertension

**MHE:** Minimal Hepatic Encephalopathy

**MMSE:** Mini-Mental State Examination

**NCPH:** Non-Cirrhotic Portal Hypertension

**OHE:** Overt Hepatic Encephalopathy

**PSS:** Portosystemic Shunts

**TIPS:** Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

**VDRL:** Venereal Disease Research Laboratory

**Acknowledgements:** We thank the participants for their contributions to this study.

## References

1. Steinmann P, Keiser J, Bos R, Tanner M, Utzinger J. Schistosomiasis, and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis* 2006 Jul;6(7):411-25. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70521-7.
2. Silva-Moraes V, Shollenberger LM, Siqueira LMV, Castro-Borges W, Harn DA, Grenfell RFQE, Rabello ALT, Coelho PMZ. Diagnosis of *Schistosoma mansoni* infections: what are the choices in Brazilian low-endemic areas? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2019 Mar 28;114:e180478. doi: 10.1590/0074-02760180478.
3. Strauss E. Hepatosplenic schistosomiasis: a model for the study of portal hypertension. *Ann Hepatol*. 2002 Jan-Mar;1(1):6-11.
4. Domingues ALC, Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL. Diagnóstico por imagem. *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar, Rio de Janeiro, Editora Fiocruz, 2008; 929-61
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância da esquistossomose mansoni: diretrizes técnicas. Brasília, 2014. Disponível: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia\\_esquistossome\\_mansoni\\_diretrizes\\_tecnicas.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf)
6. Phillips CA, Arora A, Shetty R, Kasana V. A Comprehensive Review of Portosystemic Collaterals in Cirrhosis: Historical Aspects, Anatomy, and Classifications. *Int J Hepatol*. 2016;2016:6170243. doi: 10.1155/2016/6170243.
7. Vidal-Cevallos P, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Current approaches to hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol*. 2022 Nov-Dec;27(6):100757. doi: 10.1016/j.aohep.2022.100757.
8. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *J Hepatol*. 2014 Feb;60(2):421-41. doi: 10.1016/j.jhep.2013.08.013.
9. Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O, Ridola L. Minimal Hepatic Encephalopathy Affects Daily Life of Cirrhotic Patients: A Viewpoint on Clinical Consequences and Therapeutic Opportunities. *J Clin Med*. 2022 Dec 6;11(23):7246. doi: 10.3390/jcm11237246.
10. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Merkel C, Angeli P, Riggio O, Amodio P. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2017 Jul;66(1):198-208. doi: 10.1002/hep.29146.
11. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715-35. doi: 10.1002/hep.27210.
12. Qu Y, Li T, Lin C, Liu F, Wu S, Wang L, Ye Q. Animal naming test for the assessment of minimal hepatic encephalopathy in Asian cirrhotic populations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Sep;45(5):101729. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101729.

13. Labenz C, Beul L, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Sprinzl MF, Nguyen-Tat M, Zimmermann T, Huber Y, Marquardt JU, Galle PR, Wörns MA. Validation of the simplified Animal Naming Test as primary screening tool for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Eur J Intern Med.* 2019 Feb;60:96-100. doi: 10.1016/j.ejim.2018.08.008.
14. Martins NIM, Caldas PR, Cabral ED, Lins CCDSA, Coriolano MDGWS. Cognitive assessment instruments used in elderly Brazilians in the last five years. *Cien Saúde Colet.* 2019 Jul 22;24(7):2513-2530. doi: 10.1590/1413-81232018247.20862017.
15. Giri S, Singh A, Angadi S, Kolhe K, Roy A. Prevalence of hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol.* 2023 Oct;42(5):642-650. doi: 10.1007/s12664-023-01412-1.
16. Richter J, Bode JG, Blondin D, Kircheis G, Kubitz R, Holtfreter MC, Müller-Stöver I, Breuer M, Hüttig F, Antoch G, Häussinger D. Severe liver fibrosis caused by *Schistosoma mansoni*: management and treatment with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jun;15(6):731-7. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70009-5.
17. Cai CX, Xu XF, Chen XQ. [Causes of death of advanced schistosomiasis patients in Jiaying City from 1998 to 2008]. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* 2012 Feb;24(1):88-90.
18. Allampati S, Duarte-Rojo A, Thacker LR, Patidar KR, White MB, Klair JS, John B, Heuman DM, Wade JB, Flud C, O'Shea R, Gavis EA, Unser AB, Bajaj JS. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy Using Stroop EncephalApp: A Multicenter US-Based, Norm-Based Study. *Am J Gastroenterol.* 2016 Jan;111(1):78-86. doi: 10.1038/ajg.2015.377.
19. Richter, J., Hatz, C., Campagne, G., Bergquist, N. R., & Jenkins, J. M. (2000). Ultrasound in schistosomiasis: a practical guide to the standard use of ultrasonography for assessment of schistosomiasis-related morbidity: Second international workshop, October 22-26, 1996, Niamey, Niger (No. TDR/STR/SCH/00.1). World Health Organization.
20. Barreto AV, Alecrim VM, Medeiros TB, Domingues AL, Lopes EP, Martins JR, Nader HB, Diniz GT, Montenegro SM, Morais CN. New index for the diagnosis of liver fibrosis in *Schistosomiasis mansoni*. *Arq Gastroenterol.* 2017 Jan-Mar;54(1):51-56. doi: 10.1590/S0004-2803.2017v54n1-10. Erratum in: *Arq Gastroenterol.* 2019 May 20;56(1):108-109. doi: 10.1590/S0004-2803.201900000-09. PMID: 28079240.
21. Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation, and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *QJM.* 1979;48(4):627-39.
22. Mohan P, Venkataraman J. Minimal hepatic encephalopathy in noncirrhotic portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Feb;23(2):194-5. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283427e19.
23. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jun;103(6):1406-12. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01830.x.
24. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS, Puri P, Mitra SK, Suri S. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Jan;17(1):6-16. doi: 10.1046/j.1440-1746.2002.02596.x.
25. Ortiz-Treviño JF, Kuljacha-Gastélum AL, Tovar-Durán A, Wade-Isidro ME. Stroop test, Quickstrop, and the 1-min animal naming test for minimal hepatic encephalopathy diagnosis: A multicenter study in Mexico. *Ann Hepatol.* 2024 Nov-Dec;29(6):101531. doi: 10.1016/j.aohep.2024.101531.
26. Johnson AS, Flicker LJ, Lichtenberg PA. Reading ability mediates the relationship between education and executive function tasks. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12(1):64-71. doi: 10.1017/S1355617706060073
27. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002 Mar;35(3):716-21. doi: 10.1053/jhep.2002.31250.
28. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, Uribe M, Vilstrup H, Morgan MY. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology.* 2013 Jul;58(1):325-36. doi: 10.1002/hep.26370.
29. Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2021 May;25(2):393-417. doi: 10.1016/j.cld.2021.01.008.
30. Juncu S, Minea H, Girleanu I, Huiban L, Muzica C, Chiriac S, Timofeiov S, Mihai F, Cojocariu C, Stanciu C, Trifan A, Singeap AM. Clinical Implications and Management of Spontaneous Portosystemic Shunts in Liver Cirrhosis. *Diagnostics (Basel).* 2024 Jun 28;14(13):1372. doi: 10.3390/diagnostics14131372.

## APÊNDICE E – VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 3

### COGNITIVE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH HEPATOSPLENIC SCHISTOSOMIASIS

#### Abstract

**Background:** Cognitive impairment, particularly executive dysfunction, is among the earliest manifestations of hepatic encephalopathy (HE). However, these deficits remain poorly characterized in patients with non-cirrhotic portal hypertension (NCPH) caused by hepatosplenic schistosomiasis (HSS).

**Objectives:** This study aimed to evaluate cognitive performance in patients with HSS using psychometric tests and to determine the prevalence of cognitive impairment in this population.

**Methods:** In this cross-sectional study, 200 patients with HSS were recruited from a reference hepatology clinic. Participants were screened for clinical and neuropsychiatric conditions that could confound cognitive assessment. Cognitive performance was evaluated using the Mini-Mental State Examination (MMSE), Animal Verbal Fluency Test (AVFT), Clock Drawing Test (CDT), Digit Span Test (DST), and Go/No-Go Test. Cognitive impairment was defined based on established cutoffs for each test. Sociodemographic and clinical variables were also collected.

**Results:** Among the 200 patients evaluated, 36.5% scored below the MMSE cutoff of 25 points, indicating cognitive impairment. The AVFT identified minimal hepatic encephalopathy (MHE) in 24.5% of participants, with lower scores significantly associated with lower education levels ( $\leq 8$  years;  $p < 0.01$ ). The CDT revealed visuospatial and planning deficits in 67% of participants, while the DST identified working memory impairments in 53.5-83%. The Go/No-Go Test highlighted motor impulsivity and selective attention deficits in 66.5% of patients with abnormal results.

**Conclusions:** Cognitive impairment, including MHE, is highly prevalent among patients with HSS. The psychometric tests used in this study demonstrate the multifaceted nature of cognitive deficits in this population, emphasizing the importance of routine cognitive screening in patients with NCPH. Culturally adapted tools like the AVFT and CDT are particularly valuable for early detection and management of cognitive impairment in low-resource settings.

**Keywords:** schistosomiasis mansoni, non-cirrhotic portal hypertension, cognitive impairment, hepatic encephalopathy, neuropsychological tests

---

## Introduction

Hepatosplenic schistosomiasis (HSS) is a leading cause of non-cirrhotic portal hypertension (NCPH) in endemic regions [1-3]. Unlike cirrhotic portal hypertension, NCPH caused by HSS typically preserves liver function [2,4,5] but is associated with significant complications including variceal bleeding [6]. Hepatic encephalopathy (HE), in both its clinical and minimal forms, has been described in patients with NCPH [7-10] due to portosystemic collateral circulation (PCC) in the portosystemic territory, a phenomenon frequently observed in HSS [11,12]. However, cognitive dysfunction in HSS may not be limited to HE, potentially involving distinct mechanisms such as educational and social factors [13].

In the Brazilian context, cognitive dysfunction in HSS patients has been understudied, though evidence suggests it may be multifactorial. A Brazilian study [14] demonstrated that socioeconomic environment is associated with cognitive decline. Therefore, executive deficits in these patients may stem from socioeconomic and educational factors, whether or not related to potential HE.

Cognitive impairment in schistosomiasis has been linked to systemic inflammation and neuroinflammatory processes. Gasparotto et al. (2020) showed that systemic *Schistosoma mansoni* infection in a murine model led to neurodegeneration characterized by oxidative stress, astrocyte activation, and cognitive impairment, even without direct parasite invasion of the central nervous system [15]. Similarly, Ezeamama et al. (2018) found in a systematic review that schistosome infection was associated with learning and memory deficits in school-aged children, highlighting the broader cognitive impact of this neglected tropical disease [16]. Notably, most existing literature focuses on cognitive effects in children or animal models, leaving a critical gap in understanding cognitive impairment in adult schistosomiasis populations. This gap is concerning given the potential impact of cognitive impairment on daily functioning, work productivity, and quality of life in adults who often bear the socioeconomic burden of chronic disease in endemic regions.

Executive dysfunction, characterized by impairments in selective attention, inhibitory control, working memory, and cognitive flexibility [17,18], is among the earliest cognitive changes observed in HE [19-21]. Cognitive tests are essential for detecting these deficits, particularly in minimal hepatic encephalopathy (MHE) [22-24], a subclinical condition that impacts quality of life [25] and daily functioning [26]. In resource-limited settings, culturally adapted psychometric tools such as the Animal Verbal Fluency Test (AVFT) and Clock Drawing Test (CDT) provide accessible means of cognitive assessment. These tools are particularly valuable for detecting subtle deficits in executive function and memory, which are often the earliest manifestations of cognitive impairment in hepatic encephalopathy.

This study aims to address the scarcity of clinical data on cognitive performance in adult HSS patients, focusing on executive dysfunction and identifying factors associated with cognitive impairment in this population. By employing culturally adapted psychometric tools, this research provides an innovative contribution to understanding cognitive impairment in schistosomiasis.

## **Methods**

### **Study Design and Population**

This cross-sectional study recruited patients treated at a schistosomiasis reference outpatient clinic from 2021 to 2023. Participants were selected based on predefined inclusion and exclusion criteria to ensure a homogeneous sample and minimize confounding variables.

### **Inclusion Criteria**

Patients were included if they met the following conditions:

- *HSS Diagnosis*: Confirmed by epidemiological assessment, positive stool parasitology for *Schistosoma mansoni*, or documented evidence of previous schistosomiasis treatment.
- *Age Range*: Between 18 and 75 years.

- *Consistent Follow-up*: Regular attendance at the hepatology outpatient clinic of the Clinical Hospital at Federal University of Pernambuco (HC-UFPE), Recife, Brazil.
- *Periportal Fibrosis*: Detected by ultrasound and classified using the Niamey protocol (grades D, E, or F).
- *Portal Hypertension (PH)*: Clinically and ultrasonographically evidenced, including splenomegaly or other PH markers, regardless of history of upper gastrointestinal bleeding.

### **Exclusion Criteria**

To reduce confounding variables, the following exclusion criteria were applied after screening 200 HSS patients:

- *Concomitant Liver Conditions*:
  - o Cirrhosis: Identified by irregular liver borders and altered echotexture on ultrasound.
  - o Fatty Liver Disease: Diagnosed based on moderate to severe hepatic steatosis on imaging.
  - o Hepatitis B or C: Excluded by negative serological markers (HBsAg, anti-HBc, and anti-HCV).
  - o Metabolic or Autoimmune Liver Diseases: Excluded based on medical history and available records.
- *Recent Gastrointestinal Bleeding*: Episodes occurring within eight weeks prior.
- *Alcohol Abuse*: Defined as consumption exceeding two standard drinks daily for the preceding six months.
- *Neurological or Cognitive Impairments Unrelated to HSS*:
  - o Mini-Mental State Examination (MMSE) scores below 17.
  - o Significant Anxiety or Depression: Defined by a Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) score >10.

- o Current use of benzodiazepines, antiepileptics, CNS depressants, or anticholinergic agents.
- o Conditions including hypo/hyperthyroidism, HIV-positive serology, VDRL reactivity, or vitamin B12 deficiency.

## **Study Procedures**

### **Clinical Assessment**

Participants underwent a structured clinical interview to collect demographic data and review current medications, with focus on psychotropic drugs. A comprehensive physical examination was performed to assess hepatic encephalopathy (HE) using West Haven criteria.

### **Cognitive Assessment**

The following evaluations were employed to identify minimal hepatic encephalopathy (MHE) and assess cognitive function:

- *Mini-Mental State Examination (MMSE)*: Assessed temporal/spatial orientation, memory (immediate/recall), attention, and language skills [27,28].
- *Animal Verbal Fluency Test (AVFT)*: Evaluated executive function, semantic memory, and language. MHE was defined as naming <15 animals for individuals with ≥8 years of education or <10 for those with <8 years [29].
- *Clock Drawing Test (CDT)*: Measured visuospatial and executive abilities, scored per Atalaia-Silva and Lourenço (2008) [30].
- *Digit Span Test (WAIS-III)*: Assessed working memory and cognitive flexibility using forward/backward number sequences [31]. Both forward and backward digit span tests were administered.
- *Go/No-Go Test*: Examined motor impulsivity and inhibitory control using simple/dual auditory stimuli [32].

Given the high prevalence of functional illiteracy in our population (~60%) [33], tests like AVFT and CDT were selected for their adaptability to varying education levels.

### **Questionnaires**

- *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*: Administered as validated in Portuguese [34], with a cutoff score of 10 points.
- *Sociodemographic Questionnaire*: Collected data on age, sex, and education level.

### **Statistical Analysis**

Data analysis was performed using R software (v3.3.1). Descriptive statistics (mean, SD, proportions) were calculated. Normality and variance were assessed using Kolmogorov-Smirnov and Levene tests, respectively. Group comparisons used Student's t-test, Mann-Whitney U test, and chi-square test, with statistical significance set at  $p < 0.05$ .

### **Ethical Considerations**

The study was approved by the Research Ethics Committee of HC-UFPE/Ebserh (CAAE: 49847321.1.0000.8807; approval #4,958,385) per Brazil's National Health Council Resolution 466/12. Written informed consent was obtained from all participants, ensuring confidentiality and adherence to Helsinki Declaration principles.

### **Results**

#### **Sample Characteristics**

A total of 200 patients were included in the study, with a mean age of 56.44 years ( $\pm 13.31$ ). Most participants were female ( $n = 106$ , 53.0%), and self-reported ethnicity was predominantly black ( $n = 148$ , 74.0%), with the remaining identifying as white ( $n = 52$ , 26.0%). The average years of education was 4.88 ( $\pm 3.47$ ), and half of

the participants (n = 100, 50.0%) had 1–4 years of schooling, while 24.0% (n = 48) had 5–8 years, and 17.5% (n = 35) reported 9–12 years of education (Table 1).

127 participants (63.5%) reported upper gastrointestinal bleeding (UGIB), and 94 patients (47.0%) had undergone previous splenectomy. The mean score on the HAD questionnaire was 7.88 ( $\pm 7.16$ ). Regarding cognitive assessments, the average MMSE score was 25.42 ( $\pm 0.81$ ), with 36.5% (n = 73) scoring below the cutoff of 25 points (Table 1).

**Table 1. Sample characterization (n = 200)**

Variables	
Average age (years)	56,44 ( $\pm 13,31$ )
Sex	
Female	106 (53,00%)
Male	94 (47,00%)
Self-reported ethnicity	
Black	148 (74,00%)
White	52 (26,00%)
Average education (years)	4,88 ( $\pm 3,47$ )
Education level	
1-4 years	100 (50%)
5-8 years	48 (24%)
9-12 years	35 (17,5%)
History of UGIB	127 (63,5%)
Previous splenectomy	94 (47%)
Average score on the HAD questionnaire	7,88 ( $\pm 7,16$ )
Average MMSE	5,42 ( $\pm 0,81$ )
Frequency of MMSE below 25	73 (36,5%)

UGIB: upper gastrointestinal bleeding; HAD: Hospital: Hospital Anxiety and Depression Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination.

### **Association between cognitive performance and portosystemic shunts**

The relationship between cognitive assessment results and the presence of PSS in patients with hepatic encephalopathy was evaluated (Table 2). Among the 94 patients with CCP, 36.17% (n = 34) had MMSE scores below 25, which was similar to

the proportion observed in patients without PSS (36.79%,  $n = 39$ ), with no significant difference ( $p = 1.00$ ).

For the CDT, 65.95% ( $n = 62$ ) of patients with PSS scored below the cutoff, compared to 67.92% ( $n = 72$ ) of those without PSS, with no statistically significant difference ( $p = 0.88$ ). Performance on the Go/No-Go Test was evaluated based on scoring categories (0–3), with an average score of 1.97 ( $\pm 1.27$ ) in patients with PSS compared to 1.80 ( $\pm 1.22$ ) in those without PSS ( $p = 0.317$ ). Notably, a considerable proportion of patients with PSS achieved scores of 3 (18.08%,  $n = 17$ ) compared to those without PSS (40.56%,  $n = 43$ ;  $p = 0.16$ ).

**Table 2. Association between cognitive assessment data and the presence of portosystemic shunts in patients with EHE**

Variable	with PSS N = 94	without PSS N = 106	total	p-value
MMSE*	34 (36,17%)	39 (36,79%)	73 (36.5%)	1.00
Abnormal Clock Drawing Test**	62 (65,95%)	72 (67,92%)	134 (67%)	0,88
Go-No Go Test				
0	23 (24,46%)	27 (25,47%)	50 (25%)	
1	7 (7,44%)	10 (9,43%)	17 (8,5%)	0,16
2	9 (9,57%)	26 (24,52%)	39 (19,5%)	
3	17 (18,08%)	43 (40,56%)	94 (47%)	
Go-No Go Test	1.97 ( $\pm 1,2698$ )	1.80 ( $\pm 1,2222$ )	1.88 ( $\pm 1,244$ )	0,317
Abnormal Forward Digit Span Test***	54 (57,44%)	63 (59,43%)	107 (53,5%)	0,8879
Abnormal Backward Digit Span Test****	78 (82,97%)	88 (83,01)	166 (83%)	1
Abnormal Animal Verbal Fluency Test	33 (35,1%)	16 (15,1%)	49(24,5%)	0,0018

MMSE: Mini-Mental State Examination; \* Cutoff 24 points; \*\* Cutoff 3 points; \*\*\* Cutoff 6 points; \*\*\*\* Cutoff up to 3

In the Forward Digit Span Test, 57.44% ( $n = 54$ ) of patients with PSS scored below the cutoff of 6, compared to 59.43% ( $n = 63$ ) of those without PSS ( $p = 0.8879$ ).

The Backward Digit Span Test showed comparable results, with 82.97% (n = 78) of patients with PSS scoring below the cutoff of 3, compared to 83.01% (n = 88) in the group without PSS ( $p = 1.00$ ). A significant difference was observed in the AVFT where 35.1% (n = 33) of patients with PSS had positive results, compared to 15.1% (n = 16) in those without PSS ( $p = 0.0018$ ). This study reveals a significant prevalence of cognitive impairment among hepatosplenic schistosomiasis (HSS) patients, particularly affecting verbal fluency, working memory, and visuospatial planning. The use of AVFT, CDT, and DS proved effective in detecting these subtle cognitive deficits, aligning with existing literature on non-cirrhotic portal hypertension's (NCPH) impact on executive functions [35-37].

## **Discussion**

### **Cognitive Impairment and Educational Attainment**

The observed correlation between low education and diminished cognitive performance [38] underscores the need for culturally sensitive assessment tools in resource-limited settings [39-41]. The AVFT demonstrated particular efficacy in identifying MHE, consistent with its application in cirrhotic populations [29,42]. This finding is crucial given MHE's detrimental effects on attention, working memory, psychomotor speed, and visuospatial skills, which adversely impact patients' quality of life and socioeconomic status [43-45].

For MMSE analysis, we excluded scores <17 to focus on mild-to-moderate cognitive impairment potentially linked to HE, avoiding diagnostic overlap with advanced dementia of other etiologies. The <25 cutoff was selected for its superior accuracy in low-education populations [46] like ours. While highly educated cohorts require higher cutoffs ( $\leq 27$ ) for cognitive deficit identification [47], such thresholds would generate false positives in our sample due to education's well-established influence on MMSE performance. Notably, our chosen threshold showed adequate discriminative capacity for subclinical HE, consistent with prior studies in comparable sociodemographic profiles [48-50].

### **Verbal Fluency as a Key Indicator**

A pivotal finding was that patients with portosystemic collateral circulation (PCC) performed significantly worse on AVFT than those without. This test evaluates

executive functions involving semantic memory, cognitive flexibility, and lexical retrieval, primarily mediated by the prefrontal cortex (executive control) and temporal lobe (semantic processing) [51-52].

The AVFT offers multiple advantages: simple administration, time efficiency, and sensitivity to neurological conditions like Alzheimer's and Parkinson's diseases. Clinically, it helps identify early cognitive decline, monitor disease progression, and assess intervention impacts. As a research tool, it facilitates studies of brain function and language processing across diverse populations [53].

Our results corroborate literature suggesting animal naming as a potential screening tool for portal hypertension patients, showing correlation with PCC—a possible HE etiology [29,53,54]. Despite absent overt symptoms, early MHE detection is vital to prevent clinical HE progression [55-56] and improve quality of life. Routine cognitive screening with AVFT and CDT should be considered for HSS patients, particularly in low-SES populations where MHE severely impacts patients' and caregivers' socioeconomic status [57-58].

## **Limitations and Strengths**

### **Study limitations include:**

- Absence of universal neuroimaging (CT/MRI) potentially missing subclinical intracranial lesions or cerebrovascular disease.
- Cognitive tests lacking the precision of formal neuropsychological assessments.

### **Notable strengths include:**

- A substantial sample size with ethnically diverse HSS patients.
- Use of validated, guideline-supported cognitive tests adapted for Brazilian populations. [59]
- Demonstration of accessible tools' value in resource-limited settings where neuroimaging remains challenging. [60]

## **Future Directions**

Research should:

1. Develop interventions to mitigate cognitive decline in this vulnerable population

2. Evaluate psychometric tests adapted for low-education groups to improve MHE detection
3. Conduct longitudinal studies to understand long-term cognitive progression in HSS

## Conclusions

Cognitive impairment is prevalent in HSS patients, with MHE identified in nearly one-quarter of participants. Psychometric assessments like AVFT provide practical detection methods even in resource-limited settings. Identifying MHE-associated deficits is crucial for improving patient management, particularly in low-SES populations. Implementing routine cognitive screening with culturally adapted tools could enable timely interventions, ultimately enhancing patients' quality of life.

## References

45. 1. Veiga ZST, Fernandes FF, Guimarães L, Piedade J, Pereira GHS. Natural History of Hepatosplenic Schistosomiasis (HSS) Non-Cirrhotic Portal Hypertension (NCPH): Influence of Gastrointestinal Bleeding and Decompensation in Prognosis. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Feb 27;8(3):145. doi: 10.3390/tropicalmed8030145.
46. 2. Hudson D, Caçado GGL, Afzaal T, Malhi G, Theiventhiran S, Arab JP. Schistosomiasis: Hepatosplenic Disease and Portal Hypertensive Complications. *Current Hepatology Reports*. 2023 22(3):170-181. doi.org/10.1007/s11901-023-00612-9
47. 3. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet*. 2014 Jun 28;383(9936):2253-64. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61949-2.
48. 4. Okuda K. Non-cirrhotic portal hypertension versus idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Dec;17 Suppl 3:S204-13. doi: 10.1046/j.1440-1746.17.s3.2.x.
49. 5. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *J Hepatol*. 2014 Feb;60(2):421-41. doi: 10.1016/j.jhep.2013.08.013.
50. 6. Ross AG, Bartley PB, Sleigh AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, McManus DP. Schistosomiasis. *N Engl J Med*. 2002 Apr 18;346(16):1212-20. doi: 10.1056/NEJMra012396.
51. 7. Nicoletti V, Gioia S, Lucatelli P, Nardelli S, Pasquale C, Nogas Sobrinho S, Pentassuglio I, Greco F, De Santis A, Merli M, Riggio O. Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: Description, prevalence, and risk factors. *Dig Liver Dis*. 2016 Sep;48(9):1072-7. doi: 10.1016/j.dld.2016.06.014.
52. 8. Watanabe A. Portal-systemic encephalopathy in non-cirrhotic patients: classification of clinical types, diagnosis, and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Sep;15(9):969-79. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02283.x.
53. 9. Giri S, Singh A, Angadi S, Kolhe K, Roy A. Prevalence of hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol*. 2023 Oct;42(5):642-650. doi: 10.1007/s12664-023-01412-1.
54. 10. Gioia S, Nardelli S, Ridola L, Riggio O. Causes and Management of Non-cirrhotic Portal Hypertension. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Sep 17;22(12):56. doi: 10.1007/s11894-020-00792-0.
55. 11. Azeredo LM, Queiroz LCD, Marinho CC, Espírito Santo MCCD, Chammas MC, Ruiz-Guevara R, Prata A, Antunes CMF, Cerri, GG. Aspectos ultrassonográficos e hemodinâmicos da esquistossomose mansônica: avaliação pela ultrassonografia Doppler em áreas endêmicas. *Radiologia Brasileira*. 2010 43, 69-76. doi.org/10.1590/S0100-39842010000200004
56. 12. Bezerra AS, D'Ippolito G, Caldana RP, Cecin AO, Ahmed M, Szejnfeld J. Chronic hepatosplenic schistosomiasis mansoni: magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography findings. *Acta Radiol*. 2007 Mar;48(2):125-34. doi: 10.1080/02841850601105833

57. 13. Lee, S., Kawachi, I., Berkman, L. F., & Grodstein, F. (2003). Education, other socioeconomic indicators, and cognitive function. *American journal of epidemiology*, 157(8), 712-720.
58. 14. Danielewicz, A. L., Wagner, K. J. P., d'Orsi, E., & Boing, A. F. (2016). Is cognitive decline in the elderly associated with contextual income? Results of a population-based study in southern Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 32(5), e00112715.
59. 15. Gasparotto J, Senger MR, Telles de Sá Moreira E, Brum PO, Carazza Kessler FG, Peixoto DO, Panzenhagen AC, Ong LK, Campos Soares M, Reis PA, Schirato GV, Góes Valente WC, Araújo Montoya BO, Silva FP, Fonseca Moreira JC, Dal-Pizzol F, Castro-Faria-Neto HC, Gelain DP. Neurological impairment caused by *Schistosoma mansoni* systemic infection exhibits early features of idiopathic neurodegenerative disease. *J Biol Chem*. 2021 Aug;297(2):100979. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100979. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303703; PMCID: PMC8361297.
60. 16. Ezeamama AE, Bustinduy AL, Nkwata AK, Martinez L, Pabalan N, Boivin MJ, King CH. Cognitive deficits and educational loss in children with schistosome infection-A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Jan 12;12(1):e0005524. doi: 10.1371/journal.pntd.0005524.
61. 17. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*. 1993 Aug;50(8):873-80. doi: 10.1001/archneur.1993.00540080076020.
62. 18. Welsh MC, Pennington BF, Groisser DB. A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental neuropsychology*. 1991 7.2:131-149.
63. 19. Tsai CF, Tu PC, Wang YP, Chu CJ, Huang YH, Lin HC, Hou MC, Lee FY, Liu PY, Lu CL. Altered cognitive control network is related to psychometric and biochemical profiles in covert hepatic encephalopathy. *Sci Rep*. 2019 Apr 29;9(1):6580. doi: 10.1038/s41598-019-42957-6. PMID: 31036843; PMCID: PMC6488566.
64. 20. Amodio P, Schiff S, Del Piccolo F, Mapelli D, Gatta A, Umiltà C. Attention dysfunction in cirrhotic patients: an inquiry on the role of executive control, attention orienting and focusing. *Metab Brain Dis*. 2005 Jun;20(2):115-27. doi: 10.1007/s11011-005-4149-3.
65. 21. Yang ZT, Chen HJ, Chen QF, Lin H. Disrupted Brain Intrinsic Networks and Executive Dysfunction in Cirrhotic Patients without Overt Hepatic Encephalopathy. *Front Neurol*. 2018 Jan 25;9:14. doi: 10.3389/fneur.2018.00014.
66. 22. Morgan MY, Amodio P, Cook NA, Jackson CD, Kircheis G, Lauridsen MM, Montagnese S, Schiff S, Weissenborn K. Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2016 Dec;31(6):1217-1229. doi: 10.1007/s11011-015-9726-5.
67. 23. Hansen MKG, Kjærgaard K, Eriksen LL, Grønkjær LL, Mikkelsen ACD, Sandahl TD, Vilstrup H, Thomsen KL, Lauridsen MME. Psychometric methods for diagnosing and monitoring minimal hepatic encephalopathy -current validation level and practical use. *Metab Brain Dis*. 2022 Mar;37(3):589-605. doi: 10.1007/s11011-022-00913-w.
68. 24. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance, and recommendations. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S45-53. doi: 10.1016/j.jhep.2004.11.028.
69. 25. Mina A, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res*. 2013. doi:10.1111/hepr.12227.
70. 26. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*. 2004;39:739-45.
71. 27. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. O minixame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr* 1994, 52:1-7.
72. 28. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do minixame do estado mental no Brasil [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61(3B):777-81. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2003000500014.
73. 29. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Merkel C, Angeli P, Riggio O, Amodio P. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2017 Jul;66(1):198-208. doi: 10.1002/hep.29146.
74. 30. Atalaia-Silva KC, Lourenço RA. Translation, adaptation, and construct validation of the Clock Test among elderly in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2008 Oct;42(5):930-7. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0034-89102008000500020.
75. 31. de Figueiredo VLM, Nascimento. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicologia: teoria e pesquisa*. 2007; 313-318.
76. 32. Bari A, Robbins TW. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol*. 2013 Sep;108:44-79. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.06.005.

77. 33. Silva PCV, Domingues ALC. Aspectos epidemiológicos da esquistossomose hepatoesplênica no Estado de Pernambuco, Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2011; 20(3), 327-336.
78. 34. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WA. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão [Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD]. *Rev Saude Publica*. 1995 Oct;29(5):355-63. Portuguese. doi: 10.1590/s0034-89101995000500004.
79. 35. Nicoletti V, Gioia S, Lucatelli P, Nardelli S, Pasquale C, Nogas Sobrinho S, Pentassuglio I, Greco F, De Santis A, Merli M, Riggio O. Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: Description, prevalence, and risk factors. *Dig Liver Dis*. 2016 Sep;48(9):1072-7. doi: 10.1016/j.dld.2016.06.014.
80. 36. Mohan PL, Venkataraman J. Minimal hepatic encephalopathy in noncirrhotic portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(2):194-5.
81. 37. D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C, et al. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Dec; 59(6):689-94. doi:10.1097/MPG.0000000000000537.
82. 38. Lövdén M, Fratiglioni L, Glymour MM, Lindenberger U, Tucker-Drob EM. Education and Cognitive Functioning Across the Life Span. *Psychol Sci Public Interest*. 2020 Aug;21(1):6-41. doi: 10.1177/1529100620920576.
83. 39. Aneja P, Kinna T, Newman J, Sami S, Cassidy J, McCarthy J, Tiwari M, Kumar A, Spencer JP. Leveraging technological advances to assess dyadic visual cognition during infancy in high- and low-resource settings. *Front Psychol*. 2024 May 30;15:1376552. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1376552.
84. 40. Paddick SM, Yoseph M, Gray WK, Andrea D, Barber R, Colgan A, Dotchin C, Urasa S, Kissima J, Haule I, Kisoli A, Rogathi J, Safic S, Mushi D, Robinson L, Walker RW. Effectiveness of App-Based Cognitive Screening for Dementia by Lay Health Workers in Low Resource Settings. A Validation and Feasibility Study in Rural Tanzania. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2021 Nov;34(6):613-621. doi: 10.1177/0891988720957105.
85. 41. Williams ME, Corn EA, Martinez Ransanz S, Berl MM, Andringa-Seed R, Mulkey SB. Neurodevelopmental assessments used to measure preschoolers' cognitive development in Latin America: a systematic review. *J Pediatr Psychol*. 2024 May 16;49(5):321-339. doi: 10.1093/jpepsy/jsad089.
86. 42. European Association for the Study of the Liver EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77:807–824. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.001
87. 43. Zhan T, Stremmel W. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Mar;109(10):180-7. doi: 10.3238/arztebl.2012.0180.
88. 44. Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu YD, Wang JB, Jiang HX, Yang JH, Xu Y, Li X, Xu JM, Zhang G, Zhou XM, Zhuge YZ, Tian DA, Ye J, Liu YL. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 14;19(30):4984-91. doi: 10.3748/wjg.v19.i30.4984.
89. 45. Ridola L, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol*. 2018 Dec 28;24(48):5446-5453. doi: 10.3748/wjg.v24.i48.5446.
90. 46. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do minixame do estado mental no Brasil [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61(3B):777-81. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2003000500014.
91. 47. O'Bryant, S. E., Humphreys, J. D., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Graff-Radford, N. R., Petersen, R. C., & Lucas, J. A. (2008). Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Archives of neurology*, 65(7), 963-967. Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2021 May;25(2):393-417. doi: 10.1016/j.cld.2021.01.008.
92. 48. Kappus, M. R., Bajaj, J. S. (2012). Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 10(11), 1208-1219.
93. 49. Corrias, M., Turco, M., De Rui, M., Gatta, A., Angeli, P., Merkel, C., Amodio, P., Schiff, S., Montagnese, S. (2013). Low-grade hepatic encephalopathy: does the Mini Mental State Examination help?: 1398. *Hepatology*, 58, 887A-888A.
94. 50. Juncu S, Minea H, Girleanu I, Huiban L, Muzica C, Chiriac S, Timofeiov S, Mihai F, Cojocariu C, Stanciu C, Trifan A, Singeap AM. Clinical Implications and Management of Spontaneous Portosystemic Shunts in Liver Cirrhosis. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Jun 28;14(13):1372. doi: 10.3390/diagnostics14131372.

95. 51. Ardila A. A cross-linguistic comparison of category verbal fluency test (ANIMALS): a systematic review. *Arch Clin Neuropsychol*. 2020 Feb 20;35(2):213-225. doi: 10.1093/arclin/acz060.
96. 52. Olazarán J, Hoyos-Alonso MC, del Ser T, Garrido Barral A, Conde-Sala JL, Bermejo-Pareja F, López-Pousa S, Pérez-Martínez D, Villarejo-Galende A, Cacho J, Navarro E, Oliveros-Cid A, Peña-Casanova J, Carnero-Pardo C. Practical application of brief cognitive tests. *Neurologia*. 2016 Apr;31(3):183-94. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2015.07.009.
97. 53. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715-35. doi: 10.1002/hep.27210.
98. 54. Qu Y, Li T, Lin C, Liu F, Wu S, Wang L, Ye Q. Animal naming test for the assessment of minimal hepatic encephalopathy in Asian cirrhotic populations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Sep;45(5):101729. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101729.
99. 55. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Mar;31(5):537-47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04211.x.
100. 56. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance, and recommendations. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S45-53. doi: 10.1016/j.jhep.2004.11.028.
101. 57. Ridola L, Cardinale V, Riggio O. The burden of minimal hepatic encephalopathy: from diagnosis to therapeutic strategies. *Ann Gastroenterol*. 2018 Mar-Apr;31(2):151-164. doi: 10.20524/aog.2018.0232.
102. 58. Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O, Ridola L. Minimal Hepatic Encephalopathy Affects Daily Life of Cirrhotic Patients: A Viewpoint on Clinical Consequences and Therapeutic Opportunities. *J Clin Med*. 2022 Dec 6;11(23):7246. doi: 10.3390/jcm11237246.
103. 59. Smid J, Studart-Neto A, César-Freitas KG, Dourado MCN, Kochhann R, Barbosa BJAP, Schilling LP, Balthazar MLF, Frota NAF, de Souza LC, Caramelli P, Bertolucci PHF, Chaves MLF, Brucki SMD, Nitrini R, Resende EPF, Vale FAC. Subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia - syndromic approach: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2022 Nov 28;16(3 Suppl 1):1-24. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2022-S101PT.
104. 60. Calil V, Elliott E, Borelli WV, Barbosa BJAP, Bram J, Silva FO, Cardoso LGM, Mariano LI, Dias N, Hornberger M, Caramelli P. Challenges in the diagnosis of dementia: insights from the United Kingdom-Brazil Dementia Workshop. *Dement Neuropsychol*. 2020 Jul-Sep;14(3):201-208. doi: 10.1590/1980-57642020dn14-030001.

## ANEXO A – QUESTIONÁRIO HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO (HAD)

### ESCALA HAD - AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

NOME DO PACIENTE: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_

NOME RESPONSÁVEL PELA APLICAÇÃO DO TESTE: \_\_\_\_\_

DATA DA APLICAÇÃO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### ORIENTAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO TESTE

**Assinale com "X" a alternativa que melhor descreve sua resposta a cada questão.**

**1. Eu me sinto tensa (o) ou contraída (o):**

a maior parte do tempo[3]

boa parte do tempo[2]

de vez em quando[1]

nunca [0]

**2. Eu ainda sinto que gosto das mesmas coisas de antes:**

sim, do mesmo jeito que antes [0]

não tanto quanto antes [1]

só um pouco [2]

já não consigo ter prazer em nada [3]

**3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:**

sim, de jeito muito forte [3]

sim, mas não tão forte [2]

um pouco, mas isso não me preocupa [1]

não sinto nada disso[1]

**4. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:**

do mesmo jeito que antes[0]

atualmente um pouco menos[1]

atualmente bem menos[2]

não consigo mais[3]

**5. Estou com a cabeça cheia de preocupações:**

a maior parte do tempo[3]

boa parte do tempo[2]

de vez em quando[1]

raramente[0]

## ANEXO B – TESTE DE MINI-MENTAL SEGUNDO A TÉCNICA DE BERTOLUCCI

ESCORE MÁXIMO	ESCORE PACIENTE	ORIENTAÇÃO
[5]	[ ]	Qual é o ano (ano, semestre, mês, data, dia)
[5]	[ ]	Onde estamos: (estado, cidade, bairro, hospital, andar)
		<b>MEMÓRIA IMEDIATA</b>
[3]	[ ]	Nomeie três objetos (um segundo para cada nome). Posteriormente pergunte ao paciente os 3 nomes. Dê 1 ponto para cada resposta correta. Então repita-os até o paciente aprender. Conte as tentativas e anote. TENTATIVAS:
		<b>ATENÇÃO E CÁLCULO</b>
[5]	[ ]	“Sete” seriado. Dê 1 ponto para cada correto. Interrompa após 5 perguntas. Alternativamente solete a palavra “mundo” de trás para frente.
		<b>MEMÓRIA DE EVOCÇÃO</b>
[3]	[ ]	Pergunte pelos 3 objetos nomeados acima. Dê 1 ponto para cada resposta correta.
		<b>LINGUAGEM</b>
[9]	[ ]	- Mostrar 1 relógio e 1 caneta. Pergunte como chamam. Dê 2 pontos se correto. - Repita o seguinte: Nem aqui, nem ali, nem lá (1 ponto). - Seguir o comando com 3 estágios: “Pegue este papel com a mão D dobre-o ao meio e o coloque no chão” (3 pontos). - Leia e execute a ordem: FECHÉ OS OLHOS (1 ponto). - Escreva uma frase (1 ponto). - Copie o desenho (1 ponto).
<b>ESCORE TOTAL</b>		
[30]	[ ]	

**ANEXO C – INSTRUÇÕES DE TESTE DE NOMEAÇÃO DE ANIMAIS****INSTRUÇÕES DE TESTE DE NOMEAÇÃO DE ANIMAIS**

Introdução: "Gostaria de fazer uma pergunta para verificar seu desempenho cognitivo".

Instrução: "Diga-me o nome de tantos animais quanto possível, o mais rápido possível. Você está pronto? Vamos começar."

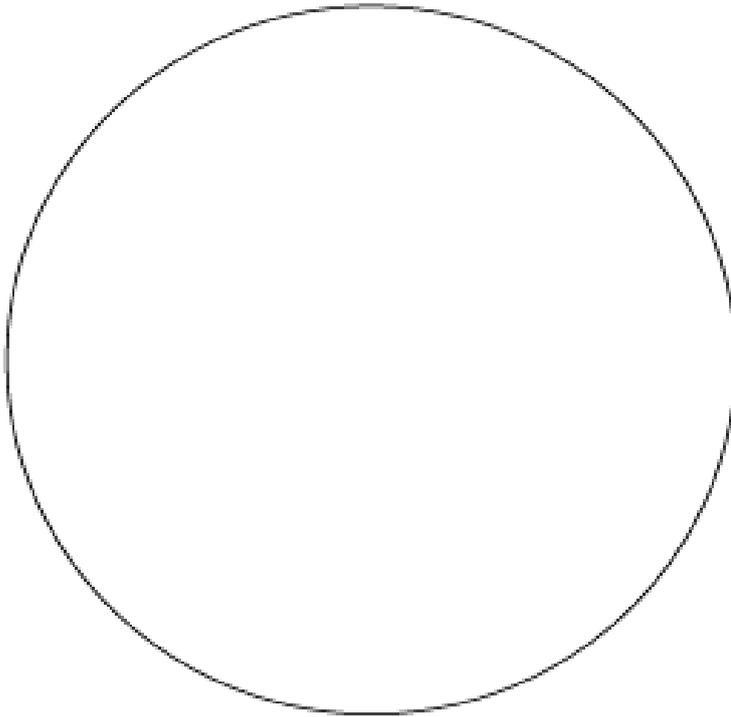
Procedimento: Em um tempo de 60 segundos, registre todas as respostas. Se a pessoa parar antes de 60 segundos, diga "Mais animais?" Se a pessoa não disser nada por 15 segundos, diga "Um cachorro é um animal. Você pode dizer muito mais animais?"

Pontuação: conte o número total de animais (NÃO incluindo repetições ou palavras não animais)

## ANEXO D – INSTRUÇÕES DE TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO

### Teste do desenho do relógio

“Utiliza-se um círculo pré-desenhado com cerca de 10cm de diâmetro. Diz-se ao paciente: “Este círculo representa um relógio. Por favor, coloque os números como em um relógio e então marque onze horas e dez minutos”. Após o paciente colocar os números, pode-se reforçar o comando, repetindo: “Por favor, marque onze horas e dez minutos”.



**ANEXO E – INSTRUÇÕES DO TESTE DOS DÍGITOS DE ORDEM DIRETA E  
INVERSA**

Forward	Backward
<hr/>	
<b>Sequences</b>	
5, 8, 2	6, 2, 9
6, 9, 4	4, 1, 5
6, 4, 3, 9	3, 2, 7, 9
7, 2, 8, 6	1, 9, 6, 8
4, 2, 7, 3, 1	1, 5, 2, 8, 6
7, 5, 8, 3, 6	6, 1, 8, 4, 3
6, 1, 9, 4, 7, 2	5, 3, 9, 4, 1, 8
3, 9, 2, 4, 8, 7	7, 2, 4, 8, 5, 6
5, 9, 1, 7, 4, 2, 8	8, 1, 2, 9, 3, 6, 5
4, 1, 7, 9, 3, 8, 6	4, 7, 3, 9, 1, 2, 8
5, 8, 1, 9, 2, 6, 4, 7	9, 4, 3, 7, 6, 2, 5, 6
3, 8, 2, 9, 5, 1, 7, 4	7, 2, 8, 1, 9, 6, 5, 2
2, 7, 5, 8, 6, 2, 5, 8, 4	
7, 1, 3, 9, 4, 2, 5, 6, 8	

## ANEXO F – INSTRUÇÕES DO TESTE GO-NO GO

### Teste go-no go

Segue o procedimento:

1 Diga: “Bata uma vez quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

2. Diga: “Não bata quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

3. O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

– Nenhum erro: 3

– Um ou dois erros: 2

– Mais de dois erros: 1

– Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0