



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MARLONE CUNHA DA SILVA

Encephal_App Stroop Test:
Validação e Aplicabilidade no Diagnóstico de Encefalopatia
Hepática Mínima em um Hospital Universitário no Brasil

CAMPINAS
2022

MARLONE CUNHA DA SILVA

Encephal_App Stroop Test:
Validação e Aplicabilidade no Diagnóstico de Encefalopatia
Hepática Mínima em um Hospital Universitário no Brasil

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos exigidos para obtenção do ***Título de Doutor em Ciências***, na área de Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROF. DR. DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO

CAMPINAS

2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

C914e Cunha-Silva, Marlone, 1981-
Encephal_App Stroop Test : validação e aplicabilidade no diagnóstico de encefalopatia hepática mínima em um hospital universitário no Brasil / Marlone Cunha da Silva. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Daniel Ferraz de Campos Mazo.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Cirrose hepática. 2. Encefalopatia hepática. 3. Diagnóstico. 4. Aplicativos de celular. 5. Teste de Stroop. I. Mazo, Daniel Ferraz de Campos, 1978-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Encephal_App Stroop Test : validation and usefulness for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in a Brazilian university hospital

Palavras-chave em inglês:

Liver cirrhosis

Hepatic encephalopathy

Diagnosis

Mobile applications

Stroop test

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Raquel Silveira Bello Stucchi

Elaine Cristina de Ataíde

Giovanni Faria Silva

Marta Mitiko Deguti

José Eymard Moraes de Medeiros Filho

Data de defesa: 30-06-2022

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e Informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-4424-6606>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8984307215635430>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

MARLONE CUNHA DA SILVA

ORIENTADOR: PROF. DR. DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO

MEMBROS DA BANCA:

RAQUEL SILVEIRA BELLO STUCCHI (presidente)

ELAINE CRISTINA DE ATAÍDE

GIOVANNI FARIA SILVA

MARTA MITIKO DEGUTI

JOSÉ EYMARD MORAES DE MEDEIROS FILHO

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data da Defesa: 30 de junho de 2022

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos pacientes. Sem eles, nada disso faria qualquer sentido. Trabalhar com pesquisa e ensino na Medicina é lutar para que essa Ciência prospere a cada dia. É fato que isso não extinguirá as doenças, mas, indubitavelmente, possibilitará que os pacientes as enfrentem com mais serenidade e esperança pela cura. E nos momentos em que essa tal auspiciosa cura não for alvejada, que eu me empenhe, de modo incansável, em aliviar a dor, consolar e oferecer conforto. Se assim acontecer, tenho plena convicção de que serei um médico realizado.

AGRADECIMENTOS

Ao *Pai da Medicina*, **Hipócrates**, cujas palavras repeti em juramento ao receber o grau de médico e cujos valiosos princípios são por mim seguidos com afinco, tanto na mente, como no coração, sobretudo o princípio da não-maleficência (*primum non nocere*), que me ensinou sobre o compromisso de, antes de tudo, não causar danos ao paciente.

Aos meus professores, preceptores, “R+”, “R=”, “R–” e a todos que me transmitiram conhecimento e experiências que, ao longo dos anos, venho agregando para construir e lapidar o Marlone que hoje sou.

A todos os residentes, estagiários e alunos, que levaram para suas vidas algum ensinamento por mim repassado – seja sobre Medicina, ortografia, gramática, futilidades ou simplesmente sobre a vida. Agradeço, especialmente, aos ex-residentes **Lucas Pazinato, Priscila Araújo e Fernando Ponte Neto**, por aceitarem o desafio e contribuírem com a coleta de dados durante os anos iniciais desta pesquisa.

Aos colegas de trabalho do Gastrocentro e Hospital de Clínicas, dos diversos setores, bem como da Disciplina de Gastroenterologia da UNICAMP, pela perseverança, pois somos poucos (para muito trabalho), mas “damos conta do recado”. Um abraço especial para **Marina**, enfermeira, pelo cuidado e carinho durante todos esses anos.

Aos membros da Banca de Qualificação e de Defesa desta tese, **Prof^ª. Dr^ª. Raquel S. B. Stucchi, Prof. Dr. Mário G. Pessôa, Prof. Dr. Alex Vianey C. França, Prof. Dr. Giovanni F. Silva, Prof^ª. Dr^ª. Elaine C. Ataíde, Prof. Dr. José Eymard M. de Medeiros Filho e Prof^ª. Dr^ª. Marta M. Deguti**, pela dedicação

ao analisar as entrelinhas da pesquisa, corrigindo, sugerindo e contribuindo de maneira grandiosa para a confecção da versão final do texto.

À Dr^a. Sonia Letícia S. Lorena, que assumia o papel de pai e mãe dos seus residentes, com zelo e dedicação – e manteve essa postura, acreditando na minha capacidade para ser um médico assistente da Disciplina de Gastroenterologia da Unicamp.

À Prof^a. Dr^a. Elza Cotrim Soares, que plantou a ideia desta pesquisa em nossas mentes, tomou a iniciativa de entrar em contato com o Dr. Bajaj, contribuiu profusamente para a confecção e aquisição do aplicativo *Encephal_App* em português e ajudou a desenhar o estudo.

Ao Prof. Dr. Jazon Romilson de S. Almeida, com quem muito aprendi sobre Hepatologia e Ultrassonografia – e por me ensinar a dar os primeiros passos na vida acadêmica ao ser meu orientador no Mestrado, concluído em 2016 nesta mesma Universidade.

Ao Prof. Dr. Daniel Ferraz de C. Mazo, meu orientador nesta tese de Doutorado, dono de uma capacidade incrível de fazer ciência e por quem tenho profunda admiração.

Ao Prof. Dr. Tiago Sevá Pereira, que, sem dúvida, é a pessoa com quem mais aprendi e aprendo sobre esta especialidade tão fascinante, que é a Hepatologia.

Aos amigos Tirzah, Marcello, Neto, Bispo, Alex Khodr, Alan, Conca, Danilo, Alex Campos, Fabinho e Farias, que acompanharam de perto essa pós-graduação e souberam tolerar minhas ausências e chatices nesse período turbulento. Sei que todos conhecem minha perseverança para chegar até aqui.

Ao Hércules, pela companhia diária e por ter mudado completamente a minha vida a partir do instante em que nela entrou. Ele é muito mais do que um cachorro. Seu nome foi escolhido em alusão ao mito grego de Prometeu que, acorrentado por Zeus a uma rocha, teve o fígado devorado por uma águia – entretanto, como o órgão se regenerava a cada dia, tal cena estaria fadada a se repetir eternamente. Naquela época, ninguém sabia nada sobre o processo de regeneração hepática, exceto (talvez) o Hércules, que quebrou a corrente, matou a águia e libertou Prometeu, *evitando, assim, o primeiro relato de carcinoma hepatocelular da humanidade.*

Ao Renato Eduardo Pascotte, que disputa com o Hércules o infundíbulo do meu coração, ao passo que constantemente o mima para dividir comigo o infundíbulo do coraçãozinho canino dele.

Às minhas irmãs Nathália e Isabella Fernandes, por quem eu continuo torcendo, mesmo de longe; e em especial **à Annakarina Cunha**, que sempre vibra com minhas conquistas na vida acadêmica e me deu um sobrinho e afilhado, **Vinícius**, que muito lutou quando veio ao mundo e, por isso, já é um grande vencedor.

À minha vovó Ruth, guerreira e inspiradora, que em breve entrará no grupo dos nonagenários e certamente ficará orgulhosa dessa conquista do seu neto preferido. Em seu nome, agradeço **aos meus tios / tias, primos / primas**, que sempre exaltaram contentamento pela minha caminhada na Medicina.

Aos meus pais: Maria Elisabeth e Jackson; ela, que comumente lamenta a minha decisão de morar longe do seu ninho, mas no fundo, compreende que o real motivo é a concretização de um sonho; ele, que continua me inspirando (só que do lado de dentro) e, por coincidência ou não, vivenciou a encefalopatia hepática (tema desta tese) no finalzinho de sua vida, porém numa era pré-smartphones. Não obstante a separação precoce, eles conseguiram formar um alicerce sólido e o arcabouço de um homem íntegro, ético e humanizado,

consciente de suas virtudes e imperfeições – que tenta agregar, a cada dia, atributos para subir os degraus da vida – errando e acertando, mas buscando sempre discernir quais erros não poderão ser repetidos.

E a **DEUS**, que deixou ao meu alcance ferramentas indispensáveis para que essa trajetória pudesse ser desenhada, que me fortalece nos momentos de desassossego, que comemora comigo vitórias e derrotas, mostrando-me o propósito de cada uma, que me acalenta o coração e guia minhas escolhas, caminhando ao meu lado no cumprimento dessa missão fantástica, que é ser médico... pois, no exercício da profissão, médicos passam a ser guardiões de momentos sublimes e singulares em que, curvados diante do sofrimento, pacientes deixam florescer, genuinamente, o que há de melhor em sua essência... e sobrevivendo ou não, renascem.

EPÍGRAFE

O importante não é ver o que ninguém nunca viu; é pensar o que ninguém jamais pensou sobre algo que todo mundo vê.¹ É por isso que ver bem não é ver tudo; é ver o que os outros não veem.² E assim fica fácil entender por que só se vê bem com o coração; o essencial é invisível para os olhos.³

¹Arthur Schopenhauer (1788 – 1860)

²José Américo de Almeida (1887 – 1980)

³Antoine de Saint-Exupéry (1900 – 1944)

RESUMO

Encephal_App Stroop Test: Validação e Aplicabilidade no Diagnóstico de Encefalopatia Hepática Mínima em um Hospital Universitário no Brasil

INTRODUÇÃO: A encefalopatia hepática mínima (EHM) é um estágio pré-clínico da encefalopatia hepática (EH), com exame neurológico normal e alterações encontradas apenas em testes psicométricos ou específicos, o que torna seu diagnóstico difícil e pouco prático. Na busca de um método diagnóstico mais rápido, foi criado o *Encephal_App*, um aplicativo de celular baseado no *Stroop Test*, que avalia atenção seletiva, flexibilidade cognitiva e velocidade psicomotora. Ele apresenta símbolos e palavras nas cores vermelho, verde e azul, em que o paciente deve clicar o mais rápido possível no nome da cor do texto exibido. O teste tem duas fases: OFF e ON. Na primeira, são apresentados símbolos “# # #”; na segunda, mais desafiadora, são apresentadas as palavras “vermelho”, “verde” e “azul”, escritas em cores ora concordantes, ora discordantes, devendo-se fixar a atenção na cor da palavra, ignorando o seu significado. O aplicativo registra o tempo necessário para a conclusão de 5 partidas com 10 acertos em cada etapa. Já foi demonstrado que a soma dos tempos ON e OFF maior que 274,9 segundos teve sensibilidade de 78% e especificidade de 90% para diagnosticar EHM, mas esse dispositivo foi pouco estudado no Brasil. **OBJETIVOS:** Validar a utilização do *Encephal_App* em português, descrevendo e comparando os resultados do teste em pacientes com cirrose (com e sem EH) e controles saudáveis, identificar características dos pacientes com maior probabilidade de apresentar EH e descrever um ponto de corte no resultado ON+OFF, que tenha boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de EHM. **MÉTODOS:** Neste estudo transversal e unicêntrico, pacientes com cirrose foram divididos em 3 grupos: EHM (se tivessem três testes psicométricos alterados), EH clínica (se tivessem sinais e sintomas de EH) e o restante sem EH. Foram avaliados sexo, idade, escolaridade, familiaridade com *smartphones*, etiologia da cirrose, ocorrência prévia de EH e os escores de Child-Pugh e MELD. Controles saudáveis e pacientes cirróticos sem EH foram comparados para a validação do aplicativo, bem como pacientes com EHM e EH clínica. Os testes Qui-quadrado e Mann-Whitney, análise de regressão logística e curvas ROC foram usados para avaliação estatística. O nível de significância adotado foi de 5%. **RESULTADOS:** Foram avaliados 223 indivíduos, sendo 179 pacientes com

cirrose e 44 controles sadios. Após aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados para o estudo 132 pacientes com cirrose (61% do sexo masculino) e 42 controles (62% do sexo masculino), com idade mediana de 51 anos (variando de 20 a 70 anos). Hepatite viral (38%) foi a principal etiologia da cirrose, seguida pelo etilismo (33%). Sessenta e três pacientes foram diagnosticados com EHM pelos testes psicométricos e 23 tinham EH clínica ao exame físico; os outros 46 pacientes cirróticos não tinham EH. A mediana do escore de MELD foi 10 (variando de 6 a 20) e Child-Pugh A foi mais frequente (70%), sendo este associado ao diagnóstico de EHM ($p=0,0106$). Foi encontrada associação entre episódio prévio de EH e o diagnóstico de EHM ($p=0,0037$), bem como de EH clínica ($p=0,0002$). Não houve influência do sexo, idade, escolaridade, familiaridade com *smartphones* e etiologia da cirrose nos resultados do teste. O aplicativo foi capaz de diferenciar indivíduos com EHM e EH clínica, bem como pacientes sem EH e com EHM; e não houve diferença estatisticamente significativa nos resultados do teste quando comparados os controles com pacientes sem EH, validando, assim, o uso do *Encephal_App* nesta amostra. Um ponto de corte maior que 269,8 segundos na soma dos tempos ON e OFF teve sensibilidade de 87% e especificidade de 77% para detectar EHM, com área sob a curva ROC de 0,781 ($p=0,002$). **CONCLUSÃO:** O *Encephal_App* é uma ferramenta válida para selecionar pacientes com EHM, que está associada ao Child-Pugh A, porém é necessário estudar outros grupos populacionais no Brasil, especialmente excluindo variáveis confundidoras, na tentativa de melhorar a precisão diagnóstica do teste.

PALAVRAS-CHAVE: cirrose hepática; encefalopatia hepática; diagnóstico; aplicativos de celular; stroop test.

ABSTRACT

Encephal_App Stroop Test: Validation and Usefulness for the Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy in a Brazilian University Hospital

INTRODUCTION: Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is a preclinical stage of hepatic encephalopathy (HE) with normal neurological examination. Its diagnosis requires specific devices or psychometric tests, which are not so feasible on daily practice. In the search for a faster diagnostic method, the Encephal_App was created. This is a mobile application based on the Stroop Test, which assesses selective attention, cognitive flexibility, and psychomotor speed. It presents symbols and words in red, green or blue, and the patient must identify as soon as possible the color corresponding to the text on the screen. The test has two phases: OFF and ON. In the first, symbols “# # #” are presented; in the second, more challenging, the words “red”, “green” or “blue” are displayed in colors that are sometimes concordant, sometimes discordant, and the patient must fix attention on the color of the word, omitting its meaning. The mobile application records the time required to complete 5 runs with 10 matches at each stage. It has already been shown that the sum of ON and OFF times higher than 274.9 seconds had a 78% sensitivity and 90% specificity for diagnosing MHE, but it has been poorly studied in Brazil.

AIMS: To validate the use of the Encephal_App in Portuguese by describing and comparing the test results in subjects with cirrhosis (with and without HE) and healthy controls, to identify characteristics of patients most likely to present with HE, and to define the best cutoff point (ON+OFF) for the diagnosis of MHE.

METHODS: In this cross-sectional and single-center study, patients with cirrhosis were divided into 3 groups: with clinical HE (if they had signs and symptoms of HE), with MHE (if they had three abnormal psychometric tests), and the remaining without HE. The age, sex, education, familiarity with smartphones, etiology of cirrhosis, prior occurrence of HE, and Child-Pugh and MELD scores were evaluated. Healthy controls and cirrhotic patients without HE were compared for the task validation, as well as patients with MHE and those with clinical HE. Chi-square and Mann-Whitney tests, logistic regression analysis and ROC curves were used for statistical evaluation. The significance level adopted was 5%.

RESULTS: A total of 223 individuals were selected: 179 patients with cirrhosis and 44 healthy controls. After applying the exclusion criteria, 132 patients with cirrhosis (61% male) and 42 controls (62% male) with a median age of 51 years (range: 20 to 70y) were selected for study. Viral hepatitis (38%) was the main etiology of cirrhosis, followed by chronic alcohol consumption (33%). Sixty-three patients were diagnosed with MHE on psychometric tests and 23 had clinical

HE; the remaining 46 patients did not have HE. Most patients were classified as Child-Pugh A (70%) and the median value of MELD score was 10 (range: 6 to 20). Child-Pugh A was associated with the diagnosis of MHE ($p=0.0106$). A significant association was found between prior HE and diagnosis of MHE ($p=0.0037$) as well as clinical HE ($p=0.0002$). There was no influence of sex, age, education, etiology of cirrhosis, and familiarity with smartphones in test results. The mobile application was able to differentiate individuals with MHE and clinical HE or without HE; also, there was no significant difference in test results between healthy controls and patients without HE, which validated the Encephal_App in the sample. A cutoff of more than 269.8 seconds in the sum of the ON and OFF times had an 87% sensitivity and 77% specificity for detecting MHE, with an AUROC of 0.781 ($p=0.002$). **CONCLUSION:** The Encephal_App is a valid tool for selecting patients with MHE, which is associated with Child-Pugh A, but it is still necessary to analyze other population groups in Brazil, especially excluding confounding variables, in an attempt to improve the diagnostic accuracy of the test.

KEYWORDS: liver cirrhosis; hepatic encephalopathy; diagnosis; mobile applications; stroop test.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificações da encefalopatia hepática	28
Quadro 2. Critérios de West Haven para gravidade da EH	28
Quadro 3. Fatores precipitantes para ocorrência de EH	29
Quadro 4. Diferenças entre os principais testes usados para diagnosticar EHM	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração representando o <i>flapping</i>	26
Figura 2. Reprodução da tela do <i>Encephal_App</i> nos modos OFF e ON	33
Figura 3. Resultados do <i>Encephal_App</i>	34
Figura 4. Fluxograma do protocolo do estudo	38
Figura 5. Fluxograma de seleção dos indivíduos para o estudo e definição dos grupos	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos 174 indivíduos estudados	42
Tabela 2. Características dos 132 pacientes com cirrose	43
Tabela 3. Associação entre EH e variáveis dos pacientes com cirrose	44
Tabela 4. Resultados do <i>Encephal_App</i> nos pacientes com cirrose	45
Tabela 5. Resultados do <i>Encephal_App</i> : cirróticos sem EH <i>versus</i> controles	45
Tabela 6. Escolaridade e EH prévia em pacientes com EHM e sem EH	46
Tabela 7. Características dos 3 pacientes sem EH, mas com ON+OFF > 269,8 seg.	48
Tabela 8. Características dos 8 pacientes com EHM, mas com ON+OFF ≤ 269,8 seg.	49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Curva ROC do resultado ON+OFF em pacientes com EHM	47
Gráfico 2. Discriminação dos 81 indivíduos com ON+OFF > 269,8 seg.	47
Gráfico 3. Percentual de indivíduos com ON+OFF > 269,8 seg., divididos por grupo	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	Área sob a curva
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFF	<i>Critical Flicker Frequency</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
DST	<i>Digit-Symbol Test</i>
EEG	Eletroencefalograma
EH	Encefalopatia hepática
EHC	Encefalopatia hepática clínica
EHM	Encefalopatia hepática mínima
<i>Encephal_App</i>	Aplicativo eletrônico baseado no <i>Stroop Test</i>
eNCT-A	<i>Electronic number connection test A</i>
EUA	Estados Unidos da América
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FPN	Fernando Ponte Neto
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HBV	Vírus da hepatite B

HCV	Vírus da hepatite C
HDA	Hemorragia digestiva alta
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HP	Hipertensão portal
INR	<i>International normalized ratio</i>
ISHEN	<i>International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism</i>
LP	Lucas Pazinato
MAFLD	<i>Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease</i>
MCS	Marlone Cunha da Silva
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
MMSE	<i>Mini-mental state exam</i>
NCT – A	<i>Number connection test A</i>
NCT – B	<i>Number connection test B</i>
ON + OFF	Soma dos tempos ON e OFF (em segundos)
ON – OFF	Diferença entre os tempos ON e OFF (em segundos)
PA	Priscila Araújo
PHES	<i>Psychometric Hepatic Encephalopathy Score</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>

SNC	Sistema nervoso central
TCI	Teste de controle inibitório
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Tempo OFF	Tempo para completar 5 partidas corretas no modo OFF (em segundos)
Tempo ON	Tempo para completar 5 partidas corretas no modo ON (em segundos)
Tent OFF	Número de tentativas para completar 5 partidas corretas no modo OFF
Tent ON	Número de tentativas para completar 5 partidas corretas no modo ON
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
USG	Ultrassonografia
vs.	<i>Versus</i>
WH	West Haven

SUMÁRIO

PREÂMBULO	24
1. INTRODUÇÃO	25
1.1. Classificações da encefalopatia hepática	27
1.2. Encefalopatia hepática clínica	28
1.3. Encefalopatia hepática mínima	29
1.3.1. <i>Encephal_App Stroop Test</i>	32
2. OBJETIVOS	35
2.1. Primário	35
2.2. Secundários	35
3. MÉTODOS	36
3.1. Critérios de inclusão	36
3.2. Critérios de exclusão	36
3.3. Protocolo do estudo	37
3.4. Aspectos éticos	39
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
5. RESULTADOS	41
5.1. Caracterização dos grupos estudados	41
5.2. Análises comparativas entre variáveis	43
5.3. Resultados do teste e comparações entre os grupos	44
5.4. Definição do melhor ponto de corte para o diagnóstico de EHM	46
6. DISCUSSÃO	50
7. CONCLUSÕES	56

8.	REFERÊNCIAS	57
9.	ANEXOS	64
I.	Teste de conexão numérica A	64
II.	Teste de conexão numérica B	65
III.	Teste Dígitos-Símbolo	66
IV.	Aprovação do projeto pelo CEP da Unicamp	67
V.	Termo de consentimento livre e esclarecido	75
VI.	Miniexame do Estado Mental	78
VII.	Ficha de coleta de dados – pacientes com cirrose	79
VIII.	Ficha de coleta de dados – controles	80
IX.	Planilha de dados – pacientes com EHC	81
X.	Planilha de dados – pacientes com EHM	82
XI.	Planilha de dados – pacientes sem EH	83
XII.	Planilha de dados – controles	84
XIII.	Política de direitos autorais da revista <i>Annals of Hepatology</i>	85
10.	PUBLICAÇÃO	86

PREÂMBULO

Etimologicamente, a palavra “cirrose” vem do termo grego “khirros”, que significa “amarelado”. Em português, é uma descrição anatomopatológica do fígado cronicamente doente. Apesar dessa definição se limitar ao escopo estrutural, trata-se de uma síndrome complexa e de caráter progressivo, que compromete a funcionalidade hepática e também de vários órgãos e sistemas, de maneira que é difícil tentar dimensionar a vasta lista de complicações que a doença pode causar.

*Ao receber o diagnóstico de cirrose hepática, o paciente não tem qualquer ideia de como sua vida vai mudar – **e tais mudanças não se limitarão à esfera biológica, mas também emocional, espiritual e sobretudo... social...** sendo ele, por vezes, hostilizado pela sua família, pela sociedade e por muitos profissionais de saúde incapazes de oferecer o cuidado adequado (seja por desconhecimento técnico, falta de empatia ou exiguidade na humanização).*

E mesmo vencendo todos esses entraves, se houver indicação de transplante hepático, esse paciente precisará ser perseverante para enfrentar a escassa doação de órgãos no nosso país.

1. INTRODUÇÃO

A cirrose é uma doença crônica e multissistêmica, resultante da injúria hepática causada por diversos fatores (isolados ou em associação), especialmente os vírus das hepatites C (HCV) e B (HBV), etilismo e síndrome metabólica (MAFLD, sigla do inglês: *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*). Os complexos mecanismos de reparo do fígado geram uma fibrose progressiva, que vai distorcendo a arquitetura hepática e oferecendo resistência ao fluxo da veia porta, causando, por conseguinte, a síndrome da hipertensão portal (HP).^{1,2}

Essa HP é responsável pelas principais manifestações clínicas da cirrose, sendo ascite e hemorragia digestiva alta (HDA) as apresentações iniciais mais comumente descritas. Em menor frequência, pode-se abrir o quadro sintomatológico com infecções (sobretudo, peritonite bacteriana espontânea) e também com encefalopatia hepática (EH),^{1,2} objeto de estudo desta tese de doutorado.

A EH (ou encefalopatia portossistêmica) corresponde a um conjunto de manifestações psíquicas e neurológicas associadas à falência hepática aguda ou crônica ou à HP,³⁻⁶ sendo inclusive uma das cinco variáveis usadas para calcular o escore de Child-Pugh na avaliação da gravidade da doença hepática. É considerada uma das complicações mais debilitantes para os pacientes com cirrose, comprometendo intensamente sua qualidade de vida, bem como dos familiares e acompanhantes.^{5,6}

A fisiopatologia da EH ainda não é completamente esclarecida, mas acredita-se que haja mecanismos multifatoriais, como hiperamonemia, aumento da concentração do ácido gama-aminobutírico (GABA) e de outras substâncias neuroativas derivadas do trato gastrointestinal, mal depuradas em decorrência da doença hepática avançada ou de grandes *shunts* portossistêmicos (que desviam o fluxo sanguíneo sem a devida passagem e metabolização pelo fígado). Produção endógena de benzodiazepínicos, falsos neurotransmissores, mercaptanos, fenóis e sais de manganês também pode contribuir para a gênese da EH, bem como a sarcopenia da cirrose e alterações na microbiota intestinal. Todos esses mecanismos podem agredir de forma sinérgica o sistema nervoso central (SNC), acometendo principalmente os astrócitos, gerando, assim, uma ampla sintomatologia no paciente.^{7,8}

Essas manifestações clínicas variam desde alterações discretas no ciclo sono-vigília, dificuldade para realizar tarefas do cotidiano até quadros mais graves, como oscilações marcantes de personalidade e comportamento, agressividade, desorientação no tempo e no espaço, confusão mental e rebaixamento do nível de consciência, podendo evoluir para estados comatosos.^{6,7}

Cerca de um terço dos cirróticos apresentará algum episódio de EH ao longo da vida, mas a prevalência dessa complicação ao diagnóstico da cirrose é estimada em 10 a 14%. A maioria dos quadros acontecerá de maneira repetida. Indivíduos com EH apresentam risco cumulativo de 40% de enfrentar novos episódios no prazo de 1 ano – e, nesses casos, até 40% sofrem uma nova crise em 6 meses, a despeito do tratamento clínico.^{5,6} Além de impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes, a EH piora o prognóstico da hepatopatia, aumentando a morbimortalidade e impondo uma carga significativa ao sistema de saúde.^{8,9}

A EH foi originalmente relatada por Adams e Foley; era chamada de coma hepático e entendida como uma síndrome neuropsiquiátrica reversível, associada à insuficiência hepática, com grande variabilidade de disfunções mentais e motoras, desde leve inquietação até o coma. Essa progressão pode acontecer em horas a dias se o paciente não for devidamente tratado. Entre as manifestações motoras, pode haver rigidez, tremores e alterações nos reflexos. O tão conhecido *flapping* (tremor de batida) ou asterixis foi descrito como alterações rítmicas (3 a 4 por segundo) de movimentos de flexão-extensão das articulações metacarpofalangianas e dos dedos da mão durante a manutenção ativa da postura, como demonstra a Figura 1, abaixo. Apesar de outras condições poderem causar *flapping*, a identificação desse sinal no exame físico de um paciente com doença hepática conhecida ou suspeita é um ponto-chave para diagnosticar EH.^{7,10}

Figura 1. Ilustração representando o *flapping*.



Sinal mais característico e mais conhecido de encefalopatia hepática, especialmente nos graus II e III da classificação de West Haven. (Adaptado de: <https://www.corriere.it/salute/dizionario/encefalopatia/gallery.shtml>)

1.1. Classificações da encefalopatia hepática

A EH pode ser classificada de diversas formas³⁻⁶ (Quadro 1, página 28):

Quanto ao tipo ou mecanismo:

- **Tipo A:** causada por insuficiência hepática aguda;
- **Tipo B:** causada principalmente pela circulação colateral portossistêmica (*shunt*), mesmo na ausência de doença hepática avançada;
- **Tipo C:** causada pela cirrose com HP.

Quanto ao intervalo de ocorrência:

- **Episódica:** delírio agudo ou distúrbio de consciência e alterações cognitivas em pacientes previamente hígidos do ponto de vista neuropsiquiátrico;
- **Recorrente:** quando os episódios de EH (precipitada ou espontânea) se repetem com intervalo de tempo menor ou igual a 6 meses;
- **Persistente:** presença contínua e ininterrupta de sinais e sintomas neuropsiquiátricos, sendo graduada em leve, acentuada e dependente de tratamento.

Quanto à identificação de um fator precipitante ou gatilho:

- **Precipitada ou Induzida:** quando associada a fatores desencadeantes, como sangramento gastrointestinal, infecções, desidratação, alguns medicamentos, distúrbios hidroeletrólíticos, constipação intestinal, hipoxemia, disfunção renal;
- **Espontânea:** quando não é identificada nenhuma das condições supracitadas.

Quanto à gravidade (adaptado da classificação de West Haven – WH):

- **Grau 0:** não perceptível clinicamente (encefalopatia hepática mínima – EHM);
- **Grau I:** redução discreta na consciência, presença de euforia ou ansiedade, capacidade de atenção reduzida e distúrbios do sono;
- **Grau II:** desorientação temporoespacial, sonolência e *flapping*;
- **Grau III:** desorientação grosseira, confusão mental, comportamentos bizarros e sonolência acentuada;
- **Grau IV:** coma.

Os critérios de WH para avaliação da gravidade da EH são apresentados no Quadro 2, abaixo. Existe outra classificação, proposta pela ISHEN (*International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*), que tenta facilitar a avaliação da gravidade da encefalopatia: oculta (engloba os graus 0 e I) e evidente (graus de II a IV de WH), ou seja, *covert* e *overt hepatic encephalopathy*, respectivamente.¹¹

Quadro 1. Descrição das classificações para encefalopatia hepática.

Tipo	Gravidade		Ocorrência	Gatilho
A B C	0 (EHM)	Oculta	Episódica Recorrente Persistente	Espontânea Precipitada
	I			
	II	Evidente		
	III IV			

Abreviatura: EHM: encefalopatia hepática mínima.

Quadro 2. Critérios de West Haven para avaliação da gravidade da EH.³⁻⁶

Grau I	Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias, como alternância do ritmo do sono, distúrbios discretos do comportamento
Grau II	Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e no espaço, alterações na personalidade, comportamento inadequado, <i>flapping</i>
Grau III	Sonolência e torpor, desorientação grosseira e agitação psicomotora, pode haver <i>flapping</i>
Grau IV	Coma, ausência de resposta a estímulos verbais, com resposta flutuante a estímulos dolorosos

Abreviatura: EH: encefalopatia hepática mínima.

1.2. Encefalopatia hepática clínica

Neste texto, o termo encefalopatia hepática clínica (EHC) corresponderá aos graus I e II da classificação de WH. Esta condição deve ser prontamente reconhecida e tratada pelo médico, evitando progressão para quadros mais graves. A maioria dos casos de EHC é desencadeada por um fator precipitante. O tratamento clínico da EH e a correção do fator

desencadeante causam, em geral, melhora clínica do paciente.³⁻⁶ Os principais gatilhos para EH estão descritos no Quadro 3, abaixo.

Quadro 3. Fatores precipitantes para ocorrência de encefalopatia hepática.

Constipação intestinal	Uso de sedativos (principalmente benzodiazepínicos)
Hemorragia digestiva	Anemia, hipotensão arterial sistêmica
Infecções bacterianas	Injúria renal aguda, uso de diuréticos
Pós-operatório	Desidratação, diarreia, vômitos, distúrbios eletrolíticos
Hipo ou hiperglicemia	Excesso de proteína animal na dieta

Além da correção do fator precipitante, existem terapias específicas para a EH, que não serão detalhadas nesta tese. As principais armas terapêuticas são: dissacarídeos não-absorvíveis (como a lactulose), aspartato de ornitina, antibióticos (especialmente rifaximina), oclusão de *shunts* portossistêmicos, tratamento da doença hepática de base (quando possível) e o transplante hepático.^{5,6,12,13}

1.3. Encefalopatia hepática mínima

A EHM é considerada um estágio pré-clínico de EH, caracterizada por disfunção cognitiva constatada através de testes psicométricos e neurofisiológicos, não sendo, geralmente, observada pelo paciente e nem pelo médico, já que o exame físico neurológico é praticamente inalterado. Apesar de parecer oculta, a EHM pode aumentar o risco de quedas, comprometer a capacidade para dirigir veículos e aumentar o risco de internação hospitalar. Embora possa ocorrer em 20 a 80% dos pacientes cirróticos, tal condição é pouco lembrada e possivelmente subdiagnosticada.^{5,6,12} Estudos sobre EHM são escassos no Brasil, mas a prevalência relatada é de aproximadamente 50%.¹⁴⁻¹⁶

Pela dificuldade em se caracterizar um exame neurológico normal, a ISHEN propôs o termo "encefalopatia oculta / encoberta" (*covert encephalopathy*), já citado, reunindo a EHM com a EH grau I de WH, ou seja, insuficiência hepática sem desorientação temporoespacial

ou *flapping*,^{5,6,11} porém alguns estudos são focados na EHM e outros na EH oculta, o que torna difícil a interpretação dos dados.

A EHM engloba alterações discretas de memória e atenção, comprometimento leve das funções do SNC, afetando, de forma pouco perceptível, as atividades laborais e cotidianas (como dirigir um automóvel). Entretanto, essa condição pode aumentar o risco de quedas, internações hospitalares e morte.¹⁷⁻¹⁹ Diagnosticar a EHM em indivíduos com cirrose se mostra importante, pois possibilita início do tratamento, com intuito de desacelerar ou impedir a evolução para os graus de I a IV, melhorando a qualidade de vida desses pacientes.¹²

Não existe forma padronizada e validada universalmente para o rastreio da EHM.^{20,21} Os testes neurofisiológicos, como eletroencefalograma (EEG) e potencial evocado relacionado, são pouco disponíveis na prática. Desse modo, testes neuropsicológicos, que se baseiam na detecção de déficits de atenção e na velocidade de processamento de informações, são os mais utilizados.^{20,21}

O *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES) é um conjunto de 5 testes: Teste de Conexão Numérica A e B (NCT-A: “*Number Connection Test A*” e NCT-B: “*Number Connection Test B*”), “*Line Tracing Test*”, “*Block Design Test*”, “*Serial Dotting Test*” e Teste Dígito-Símbolo (DST: “*Digit Symbol Test*”). Todos exigem *expertise* e tempo do profissional para sua aplicação, além de dados normativos populacionais para comparação.^{5,6,20,23} O PHES foi recomendado pelo Grupo de Trabalho em EH no Congresso Mundial de Gastroenterologia de Viena em 1998, como o padrão-ouro no diagnóstico de EHM. Entretanto, o mesmo Grupo oferece como alternativa a utilização de 2 dentre 4 testes (NCT-A, NCT-B, DST e *Block Design Test*) para o diagnóstico de EHM, assumindo como alterado dois desvios-padrões, além de controles pareados por idade e anos de estudo.^{9,21,23}

O Teste de Conexão Numérica tem mais fácil execução e se divide em duas partes. Na parte ‘A’, devem-se conectar em ordem ascendente 25 números dentro de círculos e dispostos aleatoriamente numa folha. Na parte ‘B’, é solicitada a conexão entre 12 letras (em ordem alfabética) e 13 números (em ordem crescente), mas alternando letras e números (exemplo: 1, A, 2, B...). Ambas são precedidas por um treinamento. O escore obtido do teste é o tempo para completar cada uma das partes, sendo que erros de conexão cometidos pelo participante são prontamente corrigidos pelo examinador sem parar o cronômetro.^{9,20,21,24} (Anexos I e II). Outro teste relativamente acessível é o DST (Anexo III), que mostra símbolos correspondentes a cada número (de 1 a 9) e posteriormente a pessoa avaliada precisa associar corretamente uma sequência de símbolos com os respectivos números.

Infelizmente, por exigirem habilidades motoras mais refinadas, testes administrados com papel e caneta apresentam limitações, o que pode influenciar os seus resultados. Os testes computadorizados focados no tempo de resposta a estímulos vêm sendo propostos como ferramentas importantes para o diagnóstico de EHM, como o Teste de Controle Inibitório (TCI) e o *Critical Flicker Frequency* (CFF). Esses métodos têm índices variados de sensibilidade e especificidade para diagnosticar EHM, diferentes graus de dificuldade e tempo necessário para sua completa execução.^{5,6} Além disso, cada teste em sua intimidade avalia características específicas, como velocidade psicomotora, habilidade visual, orientação, atenção, memória imediata, vigilância e outras funções neurológicas.^{25,26} As principais diferenças entre os testes mais utilizados para o diagnóstico da EHM estão dispostas no Quadro 4, abaixo.

Nos últimos anos, vem sendo estudado o papel do *Stroop Test* para selecionar pacientes com EHM. Ele foi originalmente desenvolvido em 1935 e avalia a atenção seletiva (habilidade em manter atenção continuamente a um estímulo enquanto inibe outro) e flexibilidade cognitiva. Ele já foi utilizado na literatura nacional para avaliar dados normativos na população adulta, demonstrando que indivíduos com idade mais elevada e com menor nível educacional apresentam piores escores.²⁴⁻²⁶

Quadro 4. Diferenças entre os principais testes usados para diagnosticar EHM.

Teste	S	E	D	T	Características avaliadas
PHES	90%	100%	1	15	Atenção, velocidade psicomotora, percepção visual
TCI	82%	98%	2	15	Atenção, vigilância, resposta inibitória, memória imediata
CFF	61%	79%	2	10	Resolução temporal e visual
EEG	60%	98%	3	15	Atividade cerebral em geral
Stroop Test	78%	90%	1	5	Velocidade psicomotora, flexibilidade cognitiva, atenção

Abreviaturas: CFF: *Critical Flicker Frequency*; D: grau de dificuldade para a realização do teste (de 1 a 3); E: especificidade; EEG: eletroencefalograma; EHM: encefalopatia hepática mínima; PHES: *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*; S: sensibilidade; T: tempo para realizar o teste (minutos); TCI: Teste de Controle Inibitório.

O teste inicial utiliza cartões impressos sobre fundo branco com retângulos em quatro cores diferentes, dispostas em um arranjo aleatório. A primeira tarefa é nomear as cores dos retângulos. Depois, aparecem palavras com as mesmas cores utilizadas nas figuras, sendo solicitado nomear a cor das palavras escritas o mais rápido possível. A terceira etapa consiste no cartão de interferência, onde aparecem palavras com a cor da tinta da impressão diferente do nome da cor (por exemplo, a palavra “verde” impressa na cor azul), devendo o sujeito

nomear as cores de impressão (ignorando ler o nome das cores) tão rápido quanto possível. Esse estímulo discordante é conhecido como “efeito *Stroop*”. Os escores finais são obtidos pelo tempo e o número de erros cometidos para cada cartão.^{24,27-29} O teste já foi avaliado em outras condições patológicas no Brasil.^{24,30}

1.3.1. *Encephal_App Stroop Test*

Baseado no *Stroop Test*, foi criado um aplicativo para *smartphones* e *tablets*, com a finalidade de facilitar o diagnóstico da EHM, já que tais dispositivos são acessíveis e o uso da tecnologia tornaria o teste mais atrativo. O aplicativo é chamado *Encephal_App* e já se mostrou sensível na detecção de EHM.^{31,32} Ele avalia a atenção seletiva, a flexibilidade cognitiva e a velocidade psicomotora, medindo o tempo para que o paciente selecione o nome da cor que está representada na tela.

O teste consiste em duas partes (OFF e ON), dependendo ou não da discordância dos estímulos. No modo "OFF", são apresentados símbolos (# # # #) em três cores (vermelho, verde ou azul) e o paciente deve escolher, o mais rápido possível, o nome da cor correspondente na barra inferior da tela. Isso continua até um total de 10 apresentações, que após serem concluídas corretamente, completam uma partida. O teste exige 5 partidas corretas em cada fase (OFF e ON) e o indivíduo reinicia cada partida ao cometer um erro.^{31,32}

No modo “ON”, mais desafiador do ponto de vista cognitivo, os estímulos são apresentados em cores ora concordantes, ora discordantes. Ao invés de símbolos, são exibidas palavras (vermelho, verde ou azul) e o paciente deve selecionar na barra inferior da tela, o mais rápido possível, o nome da cor das letras, ignorando o significado da palavra que está escrita. Por exemplo, a palavra “vermelho” é exibida na cor azul e a resposta correta é azul. Semelhante ao modo “OFF”, é necessário completar 5 partidas, sendo cada uma com 10 acertos. Nos dois modos, as opções de resposta na barra inferior mudam a cada apresentação (Figura 2, na próxima página).

A atenção seletiva é avaliada no modo OFF, pois o paciente precisa identificar a cor do símbolo exibido; a flexibilidade cognitiva é analisada no modo ON, quando é preciso identificar a cor das letras e ignorar o significado da palavra mostrada na tela; a velocidade psicomotora é avaliada nos dois modos, já que é necessário clicar na resposta correta dentre as opções na parte inferior da tela, pois os nomes das cores não são fixos, mudando de lugar de maneira aleatória.

Figura 2. Reprodução da tela do *Encephal_App*.



(A) modo OFF: o símbolo # é mostrado em vermelho e o indivíduo deve selecionar a cor correspondente "Vermelho". (B) modo ON: são mostrados símbolos ou palavras em cores discordantes (no caso, a palavra "Azul" é mostrada em vermelho) e o indivíduo deve selecionar a resposta "Vermelho".

Os resultados específicos no final do aplicativo *Encephal_App* são:

- 1) **Tempo OFF:** tempo necessário para completar 5 partidas corretas no modo OFF;
- 2) **Tent OFF:** número de tentativas para completar as 5 partidas corretas no modo OFF;
- 3) **Tempo ON:** tempo necessário para completar 5 partidas corretas no modo ON;
- 4) **Tent ON:** número de tentativas para completar as 5 partidas corretas no modo ON;

Além disso, são obtidos mais dois resultados:

- 5) **ON+OFF:** soma dos tempos ON e OFF em segundos;
- 6) **ON-OFF:** diferença entre os tempos ON e OFF em segundos.

A Figura 3 (na próxima página) reproduz a tela do aplicativo com os resultados obtidos.

Figura 3. Resultados do *Encephal_App*.

Tempo Desligado	137,641s
Tempo Ligado	157,394s
Tempo Desligado+ Tempo Ligado	295,036s
Total # partidas Stroop Desligado	7
Total # partidas Stroop Ligado	9
Tempo Ligado menos Tempo Desligado	19,753s

Reprodução da tela do aplicativo com os resultados. Tempo desligado: tempo OFF em segundos; Tempo ligado: tempo ON em segundos; Stroop desligado: modo OFF; Stroop ligado: modo ON.

O resultado ON+OFF foi encontrado no estudo americano de validação do aplicativo como o melhor discriminador entre sujeitos com e sem EHM e o ponto de corte > 274,9 segundos teve 78% de sensibilidade e 90% de especificidade, com área sob a curva (AUC) de 0,89.³¹

Não há publicações validando a utilização do *Encephal_App* para rastreamento de EH no Brasil e descrevendo pontos de corte com maior precisão para diferenciar indivíduos com e sem EHM. Diante da importância de selecionar precocemente pacientes com essa frequente complicação da cirrose, bem como da dificuldade de acesso e execução de testes diagnósticos específicos, a Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp idealizou o presente estudo.

Foi realizado o contato com o grupo do Dr. Bajaj (criador do aplicativo), solicitando uma versão em português do Brasil. Como ainda não havia sido desenvolvida tal versão do aplicativo, os dois grupos em conjunto (Disciplina de Gastroenterologia da FCM-Unicamp e Departamento de Gastroenterologia da *Virginia Commonwealth University* dos Estados Unidos, junto com sua equipe de tecnologia da informação) traduziram todo o dispositivo, sendo adquirida pela nossa Disciplina a versão final em português. Foi um processo executado de maneira cuidadosa e detalhada. O aplicativo *Encephal_App* para *smartphones* e *tablets* passou então a ser disponibilizado para *download* no Brasil, sem custo algum, para todos os interessados pela ferramenta. Este foi o primeiro legado deixado pelo nosso estudo.

2. OBJETIVOS

2.1. PRIMÁRIO:

- Validar o uso do *Encephal_App* no idioma português do Brasil, sendo capaz de diferenciar pessoas saudáveis e pacientes com EH, sobretudo EHM.

2.2. SECUNDÁRIOS:

- Detectar fatores associados à ocorrência de EH;
- Descrever e comparar os resultados do *Encephal_App* em pacientes cirróticos com e sem EH e também em controles sadios;
- Detectar possíveis variáveis com interferência nos resultados do *Encephal_App*;
- Encontrar um ponto de corte (no resultado ON+OFF) com maior sensibilidade e especificidade para diagnosticar EHM.

3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal e unicêntrico, envolvendo pacientes atendidos nos ambulatórios da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da FCM-Unicamp, localizados no 3º andar do Hospital de Clínicas e no Gastrocentro da Unicamp, no período de 1º de março de 2017 a 28 de fevereiro de 2020.

3.1. Critérios de inclusão

Pacientes com idade entre 18 e 70 anos, portadores de cirrose diagnosticada por: 1) histologia hepática descrevendo fibrose grau 4 ³³ ou 2) ultrassonografia (USG) de abdome descrevendo fígado com morfologia de cirrose ³⁴ e algum indício de HP (varizes esofágicas na endoscopia digestiva alta, colaterais portossistêmicos na USG de abdome com estudo Doppler, ascite, HDA varicosa ou EH prévia).

3.2. Critérios de exclusão

Pessoas incapazes de consentir; em uso de medicamentos psicoativos, hipnóticos, sedativos (exceto antidepressivos); com consumo abusivo de álcool (>50g / dia)³⁵ ou outras drogas ilícitas nos últimos 3 meses ou uso de qualquer montante nas últimas 24 horas; pessoas com diagnóstico de daltonismo ou qualquer déficit visual referido sem correção; com limitação funcional ou anatômica nos membros superiores; com distúrbios neuropsiquiátricos (como a doença de Parkinson ou Alzheimer); portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV); em tratamento para EH (lactulose ou aspartato de ornitina) ou em uso de antibióticos (exceto norfloxacin); submetidos a tratamento com interferon durante o último ano. Foram excluídos também os indivíduos com EH graus III ou IV de WH, devido à inexequibilidade para aplicação do teste.

3.3. Protocolo do estudo

A inclusão dos pacientes foi aleatória, ao final das consultas médicas, de acordo com a disponibilidade deles e dos avaliadores. As variáveis estudadas foram sexo, idade, anos de escolaridade, etiologia da cirrose, escore de Child-Pugh e de MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), relato de EH prévia (grau I a IV de WH) no prontuário médico e afinidade com *smartphones*.

Essa capacidade de usar *smartphones* foi classificada como SIM ou NÃO se o participante relatava usar tal dispositivo rotineiramente. A etiologia da cirrose foi dividida em: hepatites virais (HBV e/ou HCV), etilismo e outras (MAFLD, doenças autoimunes e colestáticas, cirrose criptogênica) de acordo com os registros no prontuário médico (físico e eletrônico). Pacientes com cirrose causada por hepatites virais em associação ao etilismo foram classificados como portadores de hepatites. Os parâmetros usados para calcular os escores de gravidade da hepatopatia foram: ascite, EH, bilirrubina total, INR (*international normalized ratio*) e albumina sérica para o Child-Pugh³⁶ e bilirrubina total, INR e creatinina sérica para o MELD.³⁷

Os pacientes foram julgados como tendo EHC (grau I / II de WH) quando apresentavam *flapping* ao exame físico OU pelo menos dois dos seguintes achados: inversão do ciclo sono-vigília, atenção reduzida ou discurso lentificado no momento da avaliação. Confusão mental grave OU desorientação grave OU rigidez muscular intensa OU comportamentos bizarros - qualquer um desses achados definiu o paciente como portador de EH grau III de WH (critério de exclusão).

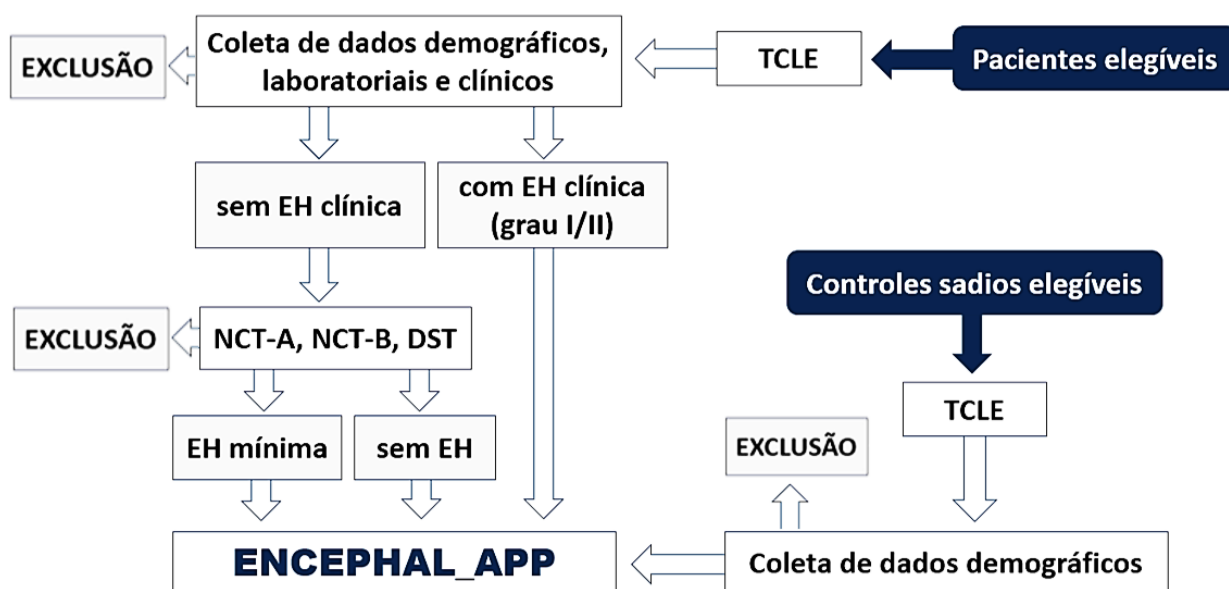
Exceto para aqueles com diagnóstico de EHC, todos os outros indivíduos foram submetidos ao Miniexame do Estado Mental (MMSE, Anexo VI) e aqueles com resultados abaixo de 25 foram excluídos do estudo. Para todos os pacientes cirróticos sem EHC, foram realizados os testes NCT-A, NCT-B e DST com papel e caneta. Desempenho insatisfatório em todos os três testes foi considerado padrão-ouro para o diagnóstico de EHM,³⁸⁻⁴⁰ sendo excluídos os indivíduos com apenas um ou dois testes psicométricos alterados, pois não se podia ter certeza se eles tinham ou não EHM.

Pessoas saudáveis foram recrutadas para compor um grupo de controle: familiares dos pacientes, funcionários do hospital ou pacientes com doenças em outros sistemas. A inclusão desses participantes foi aleatória, respeitando-se os critérios de exclusão já mencionados. Eles também foram submetidos ao MMSE, sendo mantido o ponto de corte 25. Para este grupo controle, as variáveis estudadas foram: sexo, idade, anos de escolaridade e

afinidade com *smartphones*. As fichas de coleta de dados dos pacientes cirróticos e controles sadios estão dispostas nos Anexos VII e VIII, respectivamente.

O *Encephal_App*, na versão traduzida para o idioma português do Brasil, foi aplicado (em *tablet* ou *smartphone*) a todos os indivíduos estudados (cirróticos e controles), sendo realizadas duas rodadas de treinamento de cada fase (OFF e ON) antes do início das cinco rodadas válidas. Um dos três examinadores (LP, PA ou FPN) conduziu a administração dos testes nos participantes, sob a supervisão do investigador principal (MCS). Foram analisados os seguintes resultados do *Encephal_App*: tempo OFF, tempo ON, tent OFF, tent ON, ON+OFF e ON-OFF. Os tempos foram registrados em segundos, arredondando os valores para manter apenas uma casa decimal. O fluxograma de seleção de pacientes e controles para o estudo está pormenorizado na Figura 4, abaixo.

Figura 4. Fluxograma do protocolo do estudo.



Após a coleta de dados demográficos, foram excluídos os que tiveram pontuação < 25 no miniexame do estado mental (MMSE). No grupo de cirróticos, foram obedecidos os critérios de exclusão pormenorizados no texto. Após realização dos testes psicométricos, foram excluídos os pacientes com 1 ou 2 testes alterados, sendo considerados com EH mínima os que tinham 3 testes alterados; os que tinham os 3 testes normais foram classificados como sem EH. Abreviaturas: DST: *Digit Symbol Test*; EH: encefalopatia hepática; NCT-A e B: *Number connection test A* e B; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido.

3.4. Aspectos éticos

Este estudo está inscrito na Plataforma Brasil sob o número CAAE 50831615.1.0000.5404. O protocolo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FCM-Unicamp (Anexo IV). A inclusão de cada participante ocorreu mediante explicação detalhada da pesquisa e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo V).

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para descrever o perfil das variáveis em estudo foram elaboradas tabelas com as frequências das variáveis categóricas e das variáveis numéricas, utilizando valores absolutos (n) e em percentual (%). A partir dos dados tabelados, foi realizada a estatística descritiva das variáveis numéricas com valores de média, mediana, desvio-padrão, valores mínimo e máximo.

Para estabelecer associação entre as variáveis, foram usados os testes Qui-quadrado e Mann-Whitney. Para avaliar a associação entre EH e variáveis (sexo, idade, escolaridade, etiologia da cirrose, classificação de Child-Pugh, escore MELD, episódio de EH prévia e afinidade com *smartphones*), foi utilizada a análise por regressão logística.

A partir da análise univariada e multivariada, os parâmetros numéricos do *Stroop Test* (tempo ON, tempo OFF, ON+OFF, ON-OFF, tent OFF e tent ON) foram testados. Para a definição dos pontos de corte do resultado ON+OFF na amostra analisada, foi utilizada a curva ROC. O nível de significância adotado para este estudo foi de 5%.

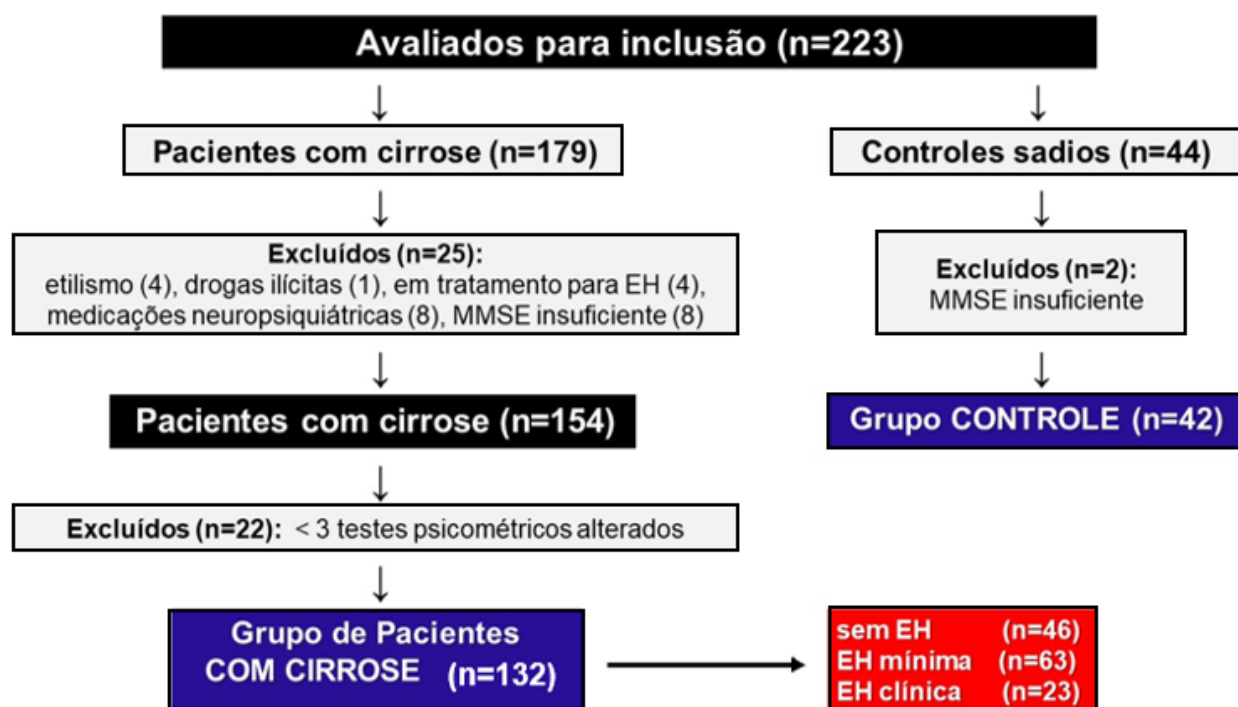
A análise estatística foi realizada pelo estatístico Paulo Fanti de Oliveira, da Câmara de Pesquisa do Serviço de Estatística da FCM-Unicamp, utilizando o seguinte programa computacional: *The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, versão 9.4 (SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, EUA).

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização dos grupos estudados

No período entre 1º de março de 2017 e 28 de fevereiro de 2020, foram avaliados para inclusão no estudo 223 indivíduos (179 com diagnóstico de cirrose e 44 controles saudáveis). Entre os pacientes com cirrose, 25 foram inicialmente excluídos: quatro com abuso recente de álcool, um em uso de drogas ilícitas, oito em tratamento com medicamentos neuropsiquiátricos, quatro em tratamento para EH e oito com pontuação < 25 no MMSE. Foram também excluídos outros 22 pacientes, que tinham um ou dois testes psicométricos alterados (NCT-A, NCT-B, DST). Outros dois indivíduos do grupo controle foram excluídos por apresentarem pontuação < 25 no MMSE. Os passos para a seleção dos participantes estão detalhados na Figura 5, abaixo.

Figura 5. Seleção dos indivíduos estudados e definição dos grupos.



Os últimos 22 pacientes com cirrose que foram excluídos tinham um ou dois testes psicométricos alterados. Abreviaturas: EH: encefalopatia hepática; MMSE: miniexame do estado mental.

A população do estudo foi, então, composta por 174 indivíduos, sendo 132 pacientes com cirrose (61,4% do sexo masculino) e 42 controles saudáveis (61,9% do sexo masculino), com uma mediana de idade de 54 anos (variando de 20 a 70) e 50,5 anos (variando de 22 a 70), respectivamente. A população foi semelhante quanto às variáveis idade, sexo, anos de escolaridade e afinidade com uso de *smartphones* (Tabela 1, abaixo). As planilhas com os dados de cada subgrupo estão dispostas nos Anexos IX a XII.

Tabela 1. Características dos indivíduos estudados (n=174).

	EH clínica (n=23)	EH mínima (n=63)	p valor	Sem EH (n=46)	Controles (n=42)	p valor
Masculino, n (%)	16 (69,6)	36 (57,1)	0,3957	29 (63,0)	26 (61,9)	0,3747
Idade, anos	54 (45–67)	54 (20–70)	0,0896	53 (24–70)	50,5 (22–70)	0,2097
Escolaridade, anos	7 (2 – 14)	7 (1 – 19)	0,7072	7 (1 – 18)	6,5 (2 – 24)	0,4235
Smartphones, n (%)	17 (73,9)	51 (80,9)	0,6507	34 (73,9)	33 (78,6)	0,2689

Os indivíduos estão divididos por grupos: cirrose com encefalopatia hepática (EH) clínica, mínima, sem EH e controles saudáveis. Idade e escolaridade estão descritas em anos (mediana), mínimo e máximo (entre parênteses). O valor de p se refere à análise comparativa entre EH clínica e mínima, bem como entre cirróticos sem EH e controles saudáveis. Na variável *Smartphones*, o valor de n se refere ao número de pessoas que referiram ter afinidade com plataformas digitais.

Ao exame físico no momento da inclusão no estudo, 23 pacientes (69,6% do sexo masculino) apresentavam EHC (grau I / II de WH) e, de acordo com os resultados dos três testes psicométricos, 63 (57,1% do sexo masculino) foram diagnosticados com EHM. Os 46 pacientes restantes (63% do sexo masculino) não tinham EH (Tabela 1, acima).

Hepatites virais (37,9%) e etilismo (32,6%) foram as etiologias mais comuns de cirrose. A maioria dos pacientes cirróticos (69,7%) tinha função hepática preservada, sendo classificados como Child-Pugh A e o valor mediano do escore MELD foi 10 (variando de 6 a 20). Além disso, quase 70% dos indivíduos com EHC tiveram episódios anteriores de EH, como demonstrado na Tabela 2, na próxima página.

Tabela 2. Características dos pacientes com cirrose, divididos por grupo (n=132).

	EH clínica (n=23)	EH mínima (n=63)	Sem EH (n=46)	Todos (n=132)
Causa da cirrose, n (%)				
Hepatites virais	11 (47,8)	21 (33,4)	18 (39,1)	50 (37,9)
Álcool	7 (30,4)	21 (33,3)	15 (32,6)	43 (32,6)
Outras	5 (21,8)	21 (33,3)	13 (28,3)	39 (29,5)
Child-Pugh, n (%)				
A	11 (47,8)	52 (82,5)	29 (63,0)	92 (69,7)
B	8 (34,8)	10 (15,9)	14 (30,5)	32 (24,2)
C	4 (17,4)	1 (1,6)	3 (6,5)	8 (6,1)
Escore MELD, (mín–máx)	14 (7–20)	10 (6–19)	11 (7–19)	10 (6–20)
EH prévia, n (%)	16 (69,6)	13 (20,6)	15 (32,6)	44 (33,3)

Os pacientes estão divididos por grupos: EH clínica, EH mínima e sem EH. Escore de MELD descrito em mediana (mínimo – máximo) Abreviaturas: EH: encefalopatia hepática; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*.

5.2. Análises comparativas entre variáveis

Não houve associação entre qualquer uma das variáveis (sexo, idade, anos de escolaridade, etiologia da cirrose e afinidade com *smartphones*) e a ocorrência de EH mínima ou clínica. No entanto, a ocorrência prévia de EH e Child-Pugh A foram relacionados com o diagnóstico de EHM entre os 132 pacientes com cirrose ($p=0,0037$ e $p=0,0106$, respectivamente). Em relação à EHC, sua ocorrência foi associada à EH prévia ($p=0,0002$), Child-Pugh B/C ($p=0,0199$) e valores mais elevados do escore MELD ($p=0,0035$), como mostrado na Tabela 3, na próxima página.

Tabela 3. Associação das características dos pacientes com cirrose e o diagnóstico de EH mínima ou clínica.

	OR	IC95%	p valor
ENCEFALOPATIA HEPÁTICA MÍNIMA			
Child-Pugh B/C × A	0,110	0,013 – 0,930	0,0106*
Escore MELD	0,268	0,958 – 1,012	0,9850
EH prévia	3,138	1,449 – 6,796	0,0037*
ENCEFALOPATIA HEPÁTICA CLÍNICA			
Child-Pugh B/C × A	7,364	1,607 – 33,747	0,0199*
Escore MELD	1,211	1,065 – 1,376	0,0035*
EH prévia	6,623	2,463 – 17,857	0,0002*

Abreviaturas: EH: encefalopatia hepática; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*. * $p < 0,05$

5.3. Resultados do teste e comparações entre os grupos

Todos os participantes conseguiram finalizar a realização do teste pelo aplicativo *Encephal_App* e os resultados estão detalhados nas Tabelas 4 e 5 (página 45). Comparando os grupos com EHC *versus* EHM, houve diferença significativa em todos os resultados do teste, com valores maiores no grupo com EHC. Foram também comparados os resultados de pacientes com EHM *vs.* sem EH. Os resultados tempo OFF ($p=0,001$), tent OFF ($p=0,0412$), tempo ON ($p=0,0049$) e ON+OFF ($p=0,002$) foram significativamente diferentes.

Com a finalidade de validar a aplicação do teste na população estudada, foram comparados os resultados entre pacientes cirróticos sem EH *versus* o grupo de controles saudáveis e não houve diferença significativa entre as variáveis do aplicativo (Tabela 5, na próxima página).

Os resultados de pacientes com EHM e sem EH foram comparados, considerando a ocorrência ou não de EH prévia, para avaliar se essa variável poderia influenciar os resultados do teste. Não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem EH prévia, como demonstrado na Tabela 6 (página 46). A mesma análise foi feita, comparando escolaridade ≤ 7 anos *versus* > 7 anos e não houve diferença significativa nos resultados do teste (Tabela 6). Mesmo após categorização da escolaridade em diferentes grupos (< 7 anos, 7 a 12 anos e

>12 anos de estudo), não se encontrou diferença significativa. Da mesma forma, tentou-se categorizar a variável idade (<40, 40 a 60 e >60 anos), não havendo diferença significante.

Tabela 4. Resultados do *Encephal_App* nos pacientes com cirrose.

Comparação entre pacientes com EH clínica vs. EH mínima			
	EH CLÍNICA (n=23)	EH MÍNIMA (n=63)	p valor
OFF	147,2 (122,8 – 217,5)	132,2 (89,2 – 158,7)	<0,0001*
ON	201,3 (168,1 – 282,2)	171,0 (102,3 – 207,6)	<0,0001*
tent OFF, n	9 (6 – 13)	6 (5 – 11)	<0,0001*
tent ON, n	9 (6 – 12)	8 (5 – 13)	<0,0001*
ON+OFF	350,7 (290,9 – 499,7)	300,1 (191,5 – 351,4)	<0,0001*
ON-OFF	48,5 (17,4 – 79,9)	41,1 (-2,9 – 80,1)	<0,0001*
Comparação entre pacientes sem EH vs. EH mínima			
	SEM EH (n=46)	EH MÍNIMA (n=63)	p valor
OFF	96,2 (63,8 – 139,2)	132,2 (89,2 – 158,7)	0,001*
ON	115,7 (70,4 – 169,6)	171,0 (102,3 – 207,6)	0,0049*
tent OFF, n	5 (5 – 10)	6 (5 – 11)	0,0412*
tent ON, n	6 (5 – 10)	8 (5 – 13)	0,8741
ON+OFF	212,3 (137,0 – 293,6)	300,1 (191,5 – 351,4)	0,002*
ON-OFF	15,3 (-4,1 – 77,3)	41,1 (-2,9 – 80,1)	0,2703

Tempos OFF, ON, ON+OFF e ON-OFF descritos em segundos. Entre parênteses estão descritas as variações (mínimo-máximo). Abreviatura: EH: encefalopatia hepática. ***p<0,05**

Tabela 5. Comparação dos resultados do *Encephal_App* entre os indivíduos cirróticos sem EH versus controles sadios.

	Sem EH (n=46)	Controles (n=42)	p valor
Idade, anos	53,0 (24 – 70)	50,5 (22 – 70)	0,2097
OFF	96,2 (63,8 – 139,2)	92,0 (58,9 – 122,4)	0,9700
ON	115,7 (70,4 – 169,6)	109,8 (62,4 – 171,0)	0,2964
tent OFF, n	5 (5 – 10)	5 (5 – 9)	0,7569
tent ON, n	6 (5 – 10)	7 (5 – 12)	0,3251
ON+OFF	212,3 (137,0 – 293,6)	210,8 (121,3 – 268,4)	0,3669
ON-OFF	15,3 (-4,1 – 77,3)	11,1 (-3,5 – 78,8)	0,1911

Idade descrita em anos (mediana). Tempos OFF, ON, ON+OFF e ON-OFF descritos em segundos (mediana). Entre parênteses estão descritas as variações (mínimo-máximo). Abreviatura: EH: encefalopatia hepática.

Tabela 6. Comparação dos resultados do teste entre pacientes com EH mínima *versus* sem EH (considerando EH prévia e anos de escolaridade).

EH MÍNIMA (n=63)			SEM EH (n=46)			
ENCEFALOPATIA HEPÁTICA PRÉVIA						
	sim (n=13)	não (n=50)	p valor	sim (n=15)	não (n=31)	p valor
OFF	132,3 (89,2–147,8)	131,1 (96,8–158,7)	0,7719	94,9 (80,6–139,2)	96,2 (63,8–120,8)	0,2703
ON	170,5 (102,3–203,0)	170,0 (119,7–207,6)	0,0913	114,2 (93,5–169,6)	115,7 (70,4–162,5)	0,8741
ON+OFF	299,6 (191,5–350,8)	299,1 (216,5–351,4)	0,0895	210,6 (177,5–293,6)	212,3 (137,0–279,8)	0,3367
ON-OFF	40,9 (13,1–56,9)	39,8 (–2,9 –80,1)	0,4549	15,2 (–4,1–77,3)	15,3 (–3,0–72,7)	0,7789
ESCOLARIDADE						
	≤ 7 anos (n=34)	>7 anos (n=29)	p valor	≤ 7 anos (n=27)	>7 anos (n=19)	p valor
OFF	131,7 (106,2–158,7)	130,8 (89,2–147,9)	0,1770	96,2 (73,4–139,2)	89,8 (63,8–117,4)	0,1420
ON	171,2 (137,7–207,6)	170,0 (102,3–197,2)	0,1899	115,7 (93,4–162,5)	105,3 (70,4–169,6)	0,0826
ON+OFF	301,3 (243,9–351,4)	298,0 (191,5–337,7)	0,1117	212,3 (167,3–293,6)	206,0 (137,0–265,8)	0,9916
ON-OFF	41,2 (4,4–80,1)	38,9 (–2,9–75,3)	0,7479	15,3 (4,4–72,7)	12,6 (–4,1–77,3)	0,6435

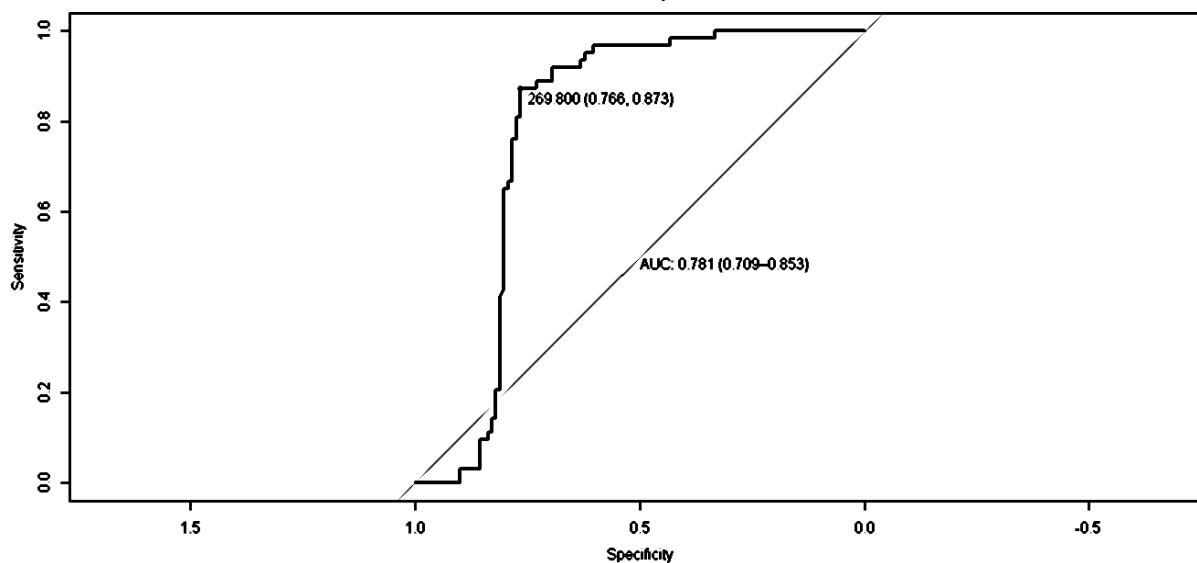
Os tempos OFF, ON, ON+OFF e ON-OFF estão descritos em segundos, mediana (mínimo-máximo). Abreviatura: EH: encefalopatia hepática.

Tentou-se analisar se haveria alteração nos resultados do aplicativo após a associação de variáveis, por exemplo, pacientes sem EH prévia e com habilidade com *smartphones*, bem como pacientes com idade <60 anos e escolaridade >7 anos, porém não foi possível realizar tais cálculos devido ao pequeno número de indivíduos em cada subgrupo.

5.4. Definição do melhor ponto de corte para o diagnóstico de EHM

Foram avaliados todos os resultados do aplicativo, comparando os grupos com EHM e sem EH. Analisando o resultado ON+OFF, um corte maior que 269,8 segundos teve sensibilidade de 87,3% e especificidade de 76,6% para diagnosticar EHM, com AUC de 0,781 (Gráfico 1, na página seguinte).

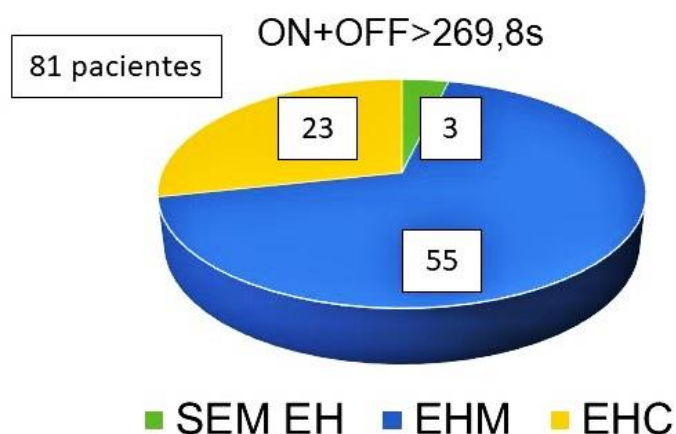
Gráfico 1. Curva ROC do resultado ON+OFF em pacientes com EH mínima.



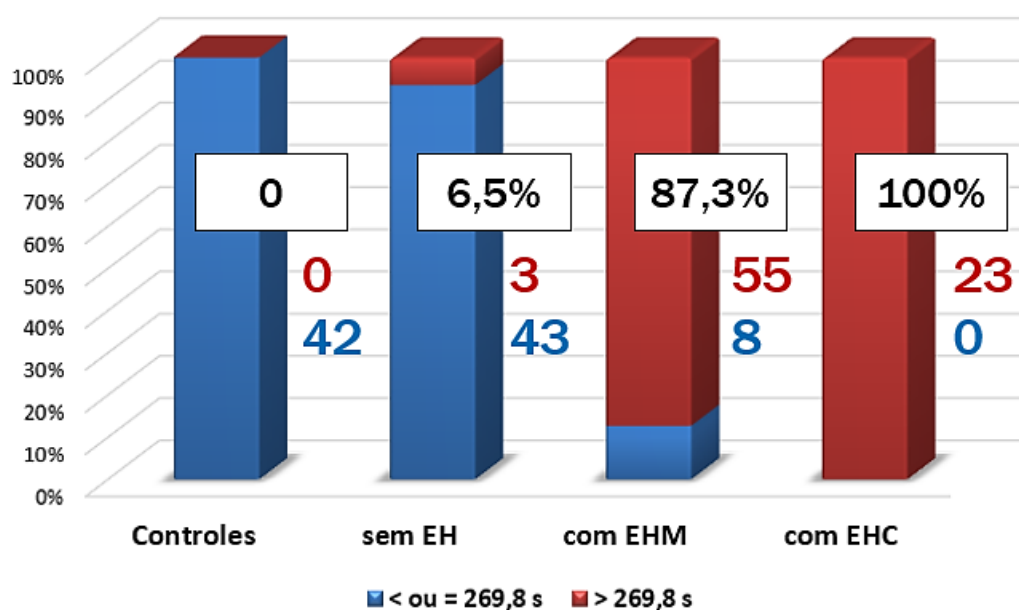
Abreviaturas: AUC: área sob a curva; EH: encefalopatia hepática; ROC: *Receiver Operating Characteristic*.

Dos 174 indivíduos estudados, 81 tiveram resultado ON+OFF > 269,8 segundos: nenhum (0/42) do grupo controle, 3/46 do grupo sem EH (6,5%), 55/63 do grupo com EHM (87,3%) e 23/23 do grupo com EHC (100%), como demonstrado nos Gráficos 2 (abaixo) e 3 (página 48).

Gráfico 2. Discriminação por grupo dos 81 pacientes com resultado ON+OFF >269,8 seg.



Abreviaturas: EH: encefalopatia hepática; EHC: encefalopatia hepática clínica; EHM: encefalopatia hepática mínima.

Gráfico 3. Percentual de indivíduos, por grupo, com resultado ON+OFF>269,8 segundos.

Abreviaturas: EH: encefalopatia hepática; EHC: encefalopatia hepática clínica; EHM: encefalopatia hepática mínima.

As características dos três pacientes do grupo sem EH, mas com resultado ON+OFF maior que 269,8 segundos, estão dispostas na Tabela 7 (abaixo). Oito pacientes com EHM pelos testes psicométricos tiveram resultado ON+OFF $\leq$ 269,8 segundos e estão detalhados na Tabela 8 (página 49).

Tabela 7. Características dos 3 pacientes sem encefalopatia, mas com resultado ON+OFF > 269,8 segundos no *Encephal_App*.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sexo	feminino	masculino	masculino
Idade (anos)	61	44	59
Escolaridade (anos)	5	2	2
Etiologia da cirrose	hepatite viral	álcool	álcool
Child-Pugh	B	B	A
Escore MELD	14	17	11
EH prévia	não	sim	sim
Habilidade com <i>smartphones</i>	sim	não	não

Os dois pacientes do sexo masculino tinham baixa escolaridade, etiologia alcoólica, história de encefalopatia e não tinham habilidade com *smartphones*. Abreviaturas: EH: encefalopatia hepática; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*.

Tabela 8. Características dos 8 pacientes com encefalopatia hepática mínima, mas com resultado ON+OFF $\leq 269,8$ segundos no *Encephal_App*.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Sexo	M	M	F	M	M	M	F	M
Idade (anos)	68	59	55	50	44	41	56	39
Escolaridade (anos)	19	8	10	6	8	8	10	10
Etiologia da cirrose	álcool	outra	álcool	álcool	álcool	viral	viral	outra
Child-Pugh	A	B	A	A	A	A	A	A
Escore MELD	14	15	14	11	8	8	10	10
EH prévia	sim	não	não	não	não	não	não	não
Hab. com <i>smartphones</i>	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim

A maioria tinha boa função hepática, habilidade com *smartphones* e não tinha história de encefalopatia. Abreviaturas: EH: encefalopatia hepática; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; Hab.: *habilidade*; M: sexo masculino; F: sexo feminino.

Os principais resultados desta pesquisa serviram de base para a confecção do artigo intitulado **“*EncephalApp Stroop Test Validation for the Screening of Minimal Hepatic Encephalopathy in Brazil*”**, que foi publicado pela revista *Annals of Hepatology* [Ann Hepatol. 2022;27(1):100543. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100543].

O artigo está disponível sem custo nas plataformas de busca científica (*open access*). O texto referente à política de direitos autorais da revista está disposto no Anexo XIII. A publicação foi incorporada a esta tese de doutorado (a partir da página 86).

6. DISCUSSÃO

Nenhuma das ferramentas até hoje propostas conseguiu retratar de maneira fiel a complexidade e a heterogeneidade do comprometimento neurológico relacionado à EHM. A maioria dos métodos estudados é de difícil execução e eles não são tão viáveis para o uso rotineiro, principalmente porque demandam um tempo prolongado e dependem de examinadores treinados, além de guardarem diferentes índices de sensibilidade e especificidade.⁴¹⁻⁴³ Os *smartphones* são mais disponíveis do que os testes de papel e caneta e isso torna o *Encephal_App* extremamente factível para ser aplicado por qualquer profissional de saúde ou estudante. É uma luz no diagnóstico da EHM. Zeng *et al.* (2019) relataram que essa ferramenta economiza 38% do tempo em comparação com os testes tradicionais.⁴⁴

Semelhante a outros estudos, nesta pesquisa, episódios prévios de EH foram associados a uma maior ocorrência de EH no momento da avaliação dos pacientes. Já se sabe que essa complicação da doença hepática crônica costuma apresentar elevada recorrência, o que interfere negativamente na qualidade de vida desses indivíduos.^{5,6} Como esperado, a função hepática prejudicada (avaliada pelos escores de Child-Pugh e MELD) foi mais associada à ocorrência de EHC.

É importante observar que houve uma associação entre o diagnóstico de EHM e Child-Pugh A, uma vez que mais de 82% dos pacientes com EHM apresentavam boa função hepática. Isso mostra que essa suspeita diagnóstica deve ser aventada mesmo em pacientes sem outras manifestações clínicas de doença hepática crônica, especialmente para instituir o tratamento de forma precoce e evitar a progressão para quadros mais graves de EH.⁴⁵ O valor mediano do escore MELD também foi baixo nesse grupo, mas não houve significância, possivelmente devido ao tamanho amostral, mas é necessário considerar o escopo de aplicação do MELD, que geralmente é avaliado para prever a mortalidade de pacientes com doença hepática avançada, não pertencentes ao grupo mais acometido pela EHM.³⁸ Uma variável não analisada nesta pesquisa, mas que poderia supostamente guardar relação significativa com EHM e/ou EHC é a sarcopenia da cirrose, que vem sendo mais estudada nos últimos anos por estar inserida no contexto fisiopatológico da EH, como já citado na introdução desta tese.⁴⁶

No Brasil, a prevalência relatada de EHM em pacientes com cirrose é de aproximadamente 50%.^{16,20} Um estudo nacional avaliou 82 pacientes cirróticos e descreveu uma prevalência de EH oculta de 35,4%. Os autores encontraram uma sensibilidade de 96,6% e especificidade de 49,1% do *Encephal_App* para diagnosticar essa EH oculta, mas se basearam em parâmetros norte-americanos e alemães, não sendo objetivo do trabalho validar o uso do aplicativo na população brasileira. O sexo e a idade não influenciaram os resultados (como encontrado nesta tese), mas as pessoas com maior escolaridade tiveram um desempenho melhor do que aquelas com menos anos de estudo.¹⁵ Vale destacar que o trabalho foi realizado em um hospital privado no Sul do Brasil e os pacientes tinham em média 5 anos a mais de escolaridade do que os analisados na presente pesquisa.

Já no trabalho americano de validação do *Encephal_App*,³¹ os participantes tinham em média 7 anos a mais de escolaridade em comparação com os que foram aqui incluídos. Isso pode explicar a divergência dos números encontrados acerca dessa variável. Além dos anos de estudo, outras variáveis como idade, sexo, habilidade com o uso de plataformas eletrônicas e etiologia da cirrose não influenciaram os resultados do aplicativo nesta tese.

Em um estudo multicêntrico chinês, evidenciou-se influência da idade, etiologia alcoólica, experiência com plataformas eletrônicas e escolaridade nos resultados do *Encephal_App*.²⁵ Não houve interferência do histórico de EH nos resultados do teste e os autores consideram que isso pode ser justificado pelo tamanho extremamente pequeno da amostra de pacientes com EH prévia. Usando o *Encephal_App*, eles encontraram uma prevalência de 40,3% de EH oculta, com 86% de sensibilidade e 59% de especificidade. Essa baixa taxa de especificidade foi atribuída a diferenças de etnia, formação cultural e gravidade da doença hepática na população estudada.²⁵

Um estudo japonês analisou 152 pacientes e descreveu uma prevalência de EHM de 36% usando testes psicométricos como padrão-ouro. Aplicando o *Encephal_App*, o resultado ON+OFF > 218,3 segundos teve 74% de sensibilidade e 75% de especificidade para diagnosticar EHM. Além disso, o ponto de corte de 305,6 segundos teve maior acurácia para prever evolução para EH evidente com 67% de sensibilidade e 92% de especificidade em um seguimento mediano de 10,8 meses ($p=0,003$). EH prévia, menores níveis séricos de albumina, hiperamonemia e a presença de varizes esofágicas foram associados ao diagnóstico de EHM. A idade mediana dos pacientes estudados foi de 70 anos e o valor mediano do escore MELD foi 8.⁴⁷ Não foi avaliada a escolaridade dos participantes, então não se sabe se tal variável contribuiu para um menor ponto de corte no resultado ON+OFF para selecionar pacientes com EHM em comparação com os valores encontrados nesta tese.

Apesar da associação entre EHM e hiperamonemia descrita nesse estudo japonês, a dosagem sérica de amônia não é recomendada de rotina na investigação dessa complicação da cirrose, pois não existe uma relação direta entre elevação da amônia e ocorrência de EH, que tem, como já referido, uma fisiopatologia complexa e multifatorial. Dessa forma, pacientes hepatopatas com hiperamonemia podem não ter EH, assim como níveis normais de amônia no sangue podem ser encontrados em indivíduos com graus variados de EH.⁴⁸

Um estudo coreano envolvendo 220 pacientes com cirrose associada à infecção crônica pelo HBV e 376 controles saudáveis encontrou uma prevalência de 20,6% de EHM. Essa condição foi associada ao sexo feminino e os autores também descreveram influência da escolaridade, com mediana de 10, 12 e 14 anos de estudo em pacientes com EHM, sem EH e controles saudáveis, respectivamente.⁴⁹ Tal associação não foi encontrada na presente pesquisa, entretanto, como citado, os indivíduos aqui analisados tiveram uma mediana de apenas 7 anos de estudo.

Apesar da prevalência de 47,7% de EHM entre os cirróticos estudados (63/132), isso pode não refletir a realidade epidemiológica em nosso meio porque o recrutamento de participantes foi aleatório e dependia da disponibilidade deles e dos avaliadores. Não houve diferença significativa nos resultados dos testes comparando pacientes com ou sem episódios prévios de EH, o que diverge dos achados descritos por outros pesquisadores.^{21,28,50} Talvez isso possa ser explicado pela menor frequência de cirróticos com EH prévia incluídos no presente estudo (um terço, aproximadamente). Além disso, quase 70% deles estavam no grupo com EHC (e não com EHM), então convém salientar que variações na gravidade da cirrose entre os indivíduos recrutados pelos diversos estudos possam influenciar os resultados do teste.

É curioso observar que, nesta análise, 32,6% dos pacientes sem EH (15/46) tiveram EH prévia. Em nove deles (60%), a etiologia da doença hepática era o etilismo. Sabe-se que a interrupção do consumo abusivo de álcool melhora o status neuropsiquiátrico,⁵¹ sendo factível, pois, considerar tal hipótese para justificar a não recorrência de EH neste subgrupo. Infelizmente, como não compunha o escopo dos objetivos do estudo, esse dado prospectivo não foi coletado.

Pesquisadores já tentaram analisar a capacidade diagnóstica quando se juntam alguns testes psicométricos com o *Encephal_App*. Um trabalho chinês mostrou que as pontuações combinadas do *Encephal_App*, NCT-B e DST identificaram pacientes com EH oculta com aproximadamente 87% de precisão em um tempo muito menor do que o teste PHES

completo.²³ Essa estratégia pode ser aventada no nosso meio futuramente, já que no momento, o aplicativo ainda está sendo validado.

Um estudo chinês publicado recentemente avaliou uma nova ferramenta eletrônica que aplica o NCT-A (eNCT-A). Foram avaliados 99 pacientes e 52 (55%) tinham diagnóstico de EHM pelo PHES, que levou em média 435,6 segundos para ser aplicado. O *Encephal_App* e o eNCT-A levaram em média 218,8 segundos e 47,5 segundos, respectivamente, para serem executados e tiveram sensibilidade / especificidade de 84,6% / 74,4% e 78,8% / 83,7%, respectivamente, para diagnosticar EHM na população analisada, que incluiu apenas pessoas com cirrose associada à infecção pelo HBV.⁵² O eNCT-A parece ser um método diagnóstico promissor, mas ainda não está disponível em nosso idioma.

Neste trabalho de doutorado, o *Encephal_App* foi capaz de discriminar pacientes com EHM e EHC, com valores significantemente maiores no grupo com EHC. Conseguiu-se validar localmente o *Encephal_App*, comparando-se os resultados dos cirróticos sem EH *versus* controles saudáveis com características demográficas semelhantes, pois não houve diferença significativa nos resultados dos testes entre esses grupos.

O aplicativo foi eficaz na identificação de EHM, com sensibilidade e especificidade satisfatórias, quando o resultado ON+OFF foi avaliado, com ponto de corte bem próximo do descrito por Bajaj *et al.* (2013)³¹ (>269,8 segundos e >274,9 segundos, respectivamente). O *Encephal_App* parece ter um grande potencial para ser aplicado em um ambiente da vida real, tanto em *smartphones*, como em *tablets*, pois já foi descrito que ambos dispositivos têm performance semelhante na aplicação do teste.⁴⁹

Excluindo os pacientes cirróticos com EHC e os controles sadios (grupos que não realizaram os testes psicométricos), aplicando o ponto de corte > 269,8 segundos no tempo ON+OFF, a prevalência de EHM foi semelhante entre os resultados do *Encephal_App* e dos testes psicométricos: 53,2% (58/109) e 57,8% (63/109), respectivamente. Apenas 3 indivíduos sem EH pelo método padrão-ouro seriam diagnosticados com EHM pelo aplicativo (Tabela 7, na página 48), sendo que 2 deles (66,7%) tinham apenas 2 anos de escolaridade, já tinham EH prévia e relatavam não ter habilidade com *smartphones*.

Quanto aos 8 pacientes com EHM pelos testes psicométricos e com resultado $\leq 269,8$ segundos no tempo ON+OFF (Tabela 8, na página 49), todos relatavam habilidade com plataformas eletrônicas, apenas um tivera EH previamente, 7 eram classificados como Child-Pugh A e a mediana de escolaridade era de 9 anos, o que sugere que se esta pesquisa tivesse analisado uma amostra mais exuberante, é possível que as variáveis escolaridade, EH prévia e habilidade com *smartphones* pudessem influenciar os resultados do *Encephal_App*.

Entretanto, devido à crise sanitária associada à infecção pelo novo coronavírus (COVID-19), a inclusão de participantes foi finalizada em fevereiro de 2020.

Uma revisão sistemática publicada recentemente sugeriu que idade e escolaridade influenciam os resultados do teste.⁵³ Um trabalho multicêntrico japonês, inclusive, sugeriu diferentes valores de corte de acordo com a idade dos pacientes,⁵⁴ mas não está completamente esclarecido quais outras variáveis interferem de maneira consistente nos resultados do aplicativo. Os trabalhos já realizados tiveram (em maior ou menor grau) diferenças na metodologia: variações na gravidade da cirrose, proporção de indivíduos com EH prévia ou em tratamento para EH, a real afinidade com plataformas eletrônicas e uma ampla diversidade no número de anos estudados e na idade. No que tange à escolaridade, vale ressaltar que não só o número de anos estudados é importante, mas também a qualidade do ensino oferecido e isso não é discriminado nos estudos.

Compilando os dados já publicados, é possível que a exclusão de pacientes com doença hepática avançada, EH prévia, indivíduos com baixa escolaridade ou muito idosos em novas pesquisas possa melhorar a precisão diagnóstica do *Encephal_App*.^{15,23} Um estudo prospectivo americano mostrou que repetir o teste em intervalos regulares pode fornecer melhores resultados entre pacientes sem história de EH oculta.²⁷ Esses dados mostram a utilidade do aplicativo para monitorar pacientes ao longo do tempo, o que pode ser extremamente benéfico e possível de se realizar prospectivamente nesta mesma amostra em um projeto futuro.

A não uniformidade do grau de EH analisado é um obstáculo para se compararem os trabalhos já publicados acerca dessa temática, como já foi comentado na introdução desta tese. Alguns estudos selecionaram pacientes com EHM,^{31,42,49,55} ao passo que outros se propuseram a identificar os indivíduos com EH oculta,^{15,28,44,50} unindo EHM com EH grau I de WH. Na metodologia desta pesquisa, foi considerado que o *flapping* era critério maior para se caracterizar EHC, então é provável que todos ou a maioria dos casos com EH grau I tenham sido inseridos no grupo com EHM. Isso pode sugerir que a classificação em EH oculta e EH evidente seja mais factível para a prática clínica diária.

É importante salientar também que os resultados do *Encephal_App* podem sofrer influência de fatores não mensuráveis, que causem distração não relacionada à EH, como ansiedade para obter um bom resultado.¹⁵ Neste estudo, o teste foi realizado após a consulta médica e o cansaço de alguns pacientes pode ter impactado os resultados. Tais heterogeneidades podem ser entendidas como limitações desta pesquisa, bem como o desenho unicêntrico e o pequeno tamanho amostral. Além disso, para evitar um tempo

prolongado de avaliação, o diagnóstico de EHM foi baseado em apenas três testes psicométricos, ao invés dos cinco que fazem parte do PHES, o que é comumente realizado nos trabalhos.⁴¹

O ponto de corte no MMSE adotado para inclusão na pesquisa foi baseado em publicações anteriores,^{31,57,58} não sendo possível prever se um outro critério de seleção de participantes poderia mostrar resultados diferentes. E como o recrutamento dos participantes ocorreu entre 2017 e 2020, é possível que a familiaridade com *smartphones* tenha se modificado ao longo dos anos, influenciando os resultados do teste. Com o avanço tecnológico, a habilidade com plataformas digitais será possivelmente universal e é provável que os estudos envolvendo o *Encephal_App* no futuro não considerem essa variável na metodologia. Não obstante tudo isso, os valores aqui apresentados foram semelhantes aos descritos por Bajaj *et al.*³¹

Esse pesquisador e seu grupo vêm tentando reduzir o tempo demandado para diagnosticar EH oculta. Foi publicado um estudo analisando o chamado *QuickStroop*, que seria uma versão reduzida do *Encephal_App* tradicional, mas com precisão diagnóstica semelhante. No artigo de validação do *QuickStroop*, o tempo médio necessário para finalizar a tarefa foi menor em comparação com o *Encephal_App* tradicional: 36,8 segundos *versus* 203,7 segundos, respectivamente,⁵⁹ mais rápido até do que o eNCT-A criado pelos chineses.⁵²

É extremamente complexo discorrer sobre a EHM e a cada dia, novos estudos têm sido publicados sobre o tema, ratificando sua importância.⁶⁰⁻⁶² É notório o interesse dos pesquisadores e o entusiasmo para a criação de ferramentas diagnósticas mais acessíveis e práticas.⁶³ É prudente, portanto, investigar EHM de forma rotineira no seguimento clínico de indivíduos portadores de cirrose hepática. Isso se justifica pela elevada prevalência dessa complicação e pelo fato de que o tratamento precoce pode reduzir a progressão para quadros neurológicos mais graves.⁶⁴⁻⁶⁸ E reavendo o pensamento abordado no preâmbulo desta tese de doutorado, qualquer esforço para melhorar a qualidade de vida desses pacientes nunca (nunca!) será em vão.⁵⁸

7. CONCLUSÕES

- O *Encephal_App*, em sua versão no idioma português, é uma ferramenta válida, já que não mostra resultados diferentes entre pessoas saudáveis e indivíduos cirróticos sem EH, sendo capaz de selecionar com boa precisão pacientes com EH mínima;
- EH prévia está associada à ocorrência de EH mínima e principalmente de EH clínica;
- EH mínima guarda relação com função hepática preservada (Child-Pugh A), reforçando a necessidade de buscar tal diagnóstico nesse subgrupo de pacientes;
- O *Encephal_App* é capaz de estabelecer diferença entre pacientes cirróticos sem EH, com EH mínima e com EH clínica; e, na amostra estudada, os resultados não sofreram interferência do sexo, idade, escolaridade, familiaridade com *smartphones* e etiologia da cirrose;
- O ponto de corte maior que 269,8 segundos no resultado ON+OFF tem alta sensibilidade e especificidade para diagnosticar EHM em pacientes cirróticos.

8. REFERÊNCIAS

1) Ginès P, Castera L, Lammert F, Graupera I, Serra-Burriel M, Allen AM, et al. Liver Screen Consortium Investigators. Population screening for liver fibrosis: towards early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology*. 2022;75(1):219-228.

2) Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7312-24.

3) Soares EC, Almeida JRS, Cunha-Silva M, Rabello MI. Encefalopatia Hepática. In Zaterka S, Eisig JN. *Tratado de Gastroenterologia: da Graduação à Pós-Graduação*. Atheneu 2^a. ed, São Paulo, 2016, vol 1, p.1041-50.

4) Wiszormirska RMAF, Soares EC, Cunha-Silva M, Rabello MI. Encefalopatia Hepática. In Lacet CMC, Mota MFA. *Manual de Condutas em Clínica Médica Baseadas em Evidências*. Atheneu 1^a. ed, São Paulo, 2015.

5) Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 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.

6) Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: Practice Guideline by American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-35.

7) Pantham G & Mullen KD. Practical Issues in the Management of Overt Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;13:359-65.

8) Fallahzadeh MA & Rahimi RS. Hepatic Encephalopathy and Nutrition Influences: A Narrative Review. *Nutrition Clin Pract*. 2019;1-13.

9) Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-21.

10) Amodio P & Cordoba J. Smart applications for assessing minimal hepatic encephalopathy: novelty from the app revolution. *Hepatology*. 2013;58(3):844-6.

11) Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy – an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(7):739-47.

12) Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulona improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2007;45:549-59.

13) Torres DS, Abrantes J, Brandão-Mello CE. Cognitive assessment of patients with minimal hepatic encephalopathy in Brazil. *Metab Brain Dis.* 2013;28:473-83.

14) Alvares-da-Silva MR, de Araujo A, Vicenzi JR, da Silva GV, Oliveira FB, Schacher F, et al. Oral l-ornithine-l-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res.* 2014;44(9):956-63.

15) Machado Junior PAB, Ziliotto RD, Ferreira APVN, Buson TM, Couto CMD, Pissaiá Junior A. Use of the Stroop EncephalApp for Covert Hepatic Encephalopathy Screening in Cirrhotic Patients in Southern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(4):399-403.

16) Souza NP, Villar LM, Garbin AJ, Rovida TA, Garbin CA. Assessment of health-related quality of life and related factors in patients with chronic liver disease. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(6):590-5.

17) Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2009;50:2014-21.

18) Cordoba J & Lucke R. Driving under the influence of minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2004;39:599-601.

19) Soriano G, Roman E, Cordoba J, Torrens M, Poca M, Torras X, et al. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: a prospective study. *Hepatology.* 2012;55:1922-30.

20) Bragagnolo Jr MA, Teodoro V, Lucchesi LM, et al. Detecção de encefalopatia hepática mínima através de testes neuropsicológicos e neurofisiológicos e o papel da amônia no seu diagnóstico. *Gastroenterology.* 2009;46:43-9.

21) Kappus MR & Bajaj JS. Assessment of Minimal HE (with emphasis on computerized psychometric tests). *Clin Liv Dis.* 2012;16(1):43-55.

22) Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, Venkataramarao SH, et al. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2381-90.

23) Zeng X, Zhang LY, Liu Q, Lu CH, Wei J, Shi ZW, et al. Combined Scores from the EncephalApp Stroop Test, Number Connection Test B, and Serial Dotting Test Accurately Identify Patients with Covert Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1618-25.e7.

24) Duncan MT. Obtenção de dados normativos para desempenho no teste de Stroop num grupo de estudantes do ensino fundamental em Niterói. *J Bras Psiquiatr*. 2006;55:42-8.

25) Ridola L, Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *J Transl Int Med*. 2020;8(4):210-9.

26) Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2021;25(2):393-417.

27) Acharya C, Wade JB, Fagan A, White M, Gavis E, Bajaj JS, et al. Overt hepatic encephalopathy impairs learning on the EncephalApp *stroop* which is reversible after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2017;23(11):1396-403.

28) Allampati S, Duarte-Rojo A, Thacker LR, Patidar KR, Bajaj JS, et al. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy Using *Stroop* EncephalApp: A Multicenter US-Based Norm-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:78-86.

29) Assef EC, Capovilla AG, Capovilla FC. Computerized *stroop* test to assess selective attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Span J Psychol*. 2007;10(1): 33-40.

30) Campanholo KR, Romão MA, Machado MDAR, et al. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and *Stroop* Test. *Dement Neuropsychol*. 2014;8:26-31.

31) Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2013;58:1122-32.

32) Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui M, et al. Validation of EncephalApp, Smartphone-Based *Stroop* Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1828-35.

33) Bedossa P & Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C: The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24:289–93.

34) Cunha-Silva M, Monici LT, Secundo TML, Greca RD. Morfologia Hepática. In: Silva GF: *Ultrassonografia e Elastografia Hepática*. Botucatu, 2021 (197 p.) ISBN: 978-65-86433-45-6.

35) Li H, Wen W, Luo J. Targeting Endoplasmic Reticulum Stress as an Effective Treatment for Alcoholic Pancreatitis. *Biomedicines*. 2022;10(1):108.

36) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.

37) Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.

38) Nabi E & Bajaj JS. Useful tests for hepatic encephalopathy in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(1):362.

39) Memória CM, Muela HCS, Moraes NC, Costa-Hong VA, Machado MF, Nitri R, et al. Applicability of the Test of Variables of Attention - T.O.V.A in Brazilian adults. *Dement Neuropsychol*. 2018;12(4):394-401.

40) Silva PHR, Spedo CT, Baldassarini CR, Benini CD, Ferreira DA, Barreira AA, Leoni RF. Brain functional and effective connectivity underlying the information processing speed assessed by the Symbol Digit Modalities Test. *Neuroimage*. 2019;184:761-70.

41) Silva PHR, Spedo CT, Barreira AA, Leoni RF. Symbol Digit Modalities Test adaptation for Magnetic Resonance Imaging environment: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:136-43.

42) Luo M, Ma P, Li L, Cao WK. Advances in psychometric tests for screening minimal hepatic encephalopathy: From paper-and-pencil to computer-aided assessment. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(5):398-407.

43) Karanfilian BV, Park T, Senatore F, Rustgi VK. Minimal Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020;24(2):209-18.

44) Zeng X, Li XX, Shi PM, Zhang YY, Song Y, Liu Q, et al. Utility of the EncephalApp Stroop Test for covert hepatic encephalopathy screening in Chinese cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(10):1843-50.

45) Moran S, López-Sánchez M, Milke-García MDP, Rodríguez-Leal G. Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(22):3050-63.

46) Lattanzi B, D'Ambrosio D, Merli M. Hepatic Encephalopathy and Sarcopenia: Two Faces of the Same Metabolic Alteration. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(1):125-30.

47) Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Miwa T, Maeda T, Ogiso Y, et al. Usefulness of the Stroop Test in Diagnosing Minimal Hepatic Encephalopathy and Predicting Overt Hepatic Encephalopathy. *Hepatol Commun*. 2021;5(9):1518-26.

48) Bajaj JS. Diagnosis and Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(8):434-6.

49) Yoon EL, Jun DW, Jeong JY, Kim TY, Song DS, Ahn SB, et al. Validation of the Korean Stroop Test in Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Sci Rep*. 2019;9(1):8027.

50) Duarte-Rojo A, Allampati S, Thacker LR, Flud CR, Patidar KR, White MB, et al. Diagnosis of covert hepatic encephalopathy: a multi-center study testing the utility of single versus combined testing. *Metab Brain Dis*. 2019;34(1):289-95.

51) Davis BC & Bajaj JS. Effects of Alcohol on the Brain in Cirrhosis: Beyond Hepatic Encephalopathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018;42(4):660-7.

52) Luo M, Hu FR, Wang PD, Yao L, Hu SJ, Bai FH. EncephalApp stroop test versus electronic number connection test-A for screening minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: a comparative study. *Scand J Gastroenterol*. 2022;1-4.

53) Hansen MKG, Kjærgaard K, Eriksen LL, Grønkjær LL, Mikkelsen ACD, Sandahl TD, et al. Psychometric methods for diagnosing and monitoring minimal hepatic encephalopathy -current validation level and practical use. *Metab Brain Dis*. 2022;37(3):589-605.

54) Kondo Y, Iwasa M, Kawaratani H, Miyaaki H, Hanai T, Kon K, et al. Proposal of Stroop test cut-off values as screening for neuropsychological impairments in cirrhosis: A Japanese multicenter study. *Hepatol Res*. 2021;51(6):674-81.

55) Kaps L, Hildebrand K, Nagel M, Michel M, Kremer WM, Hilscher M, et al. Validation of EncephalApp_Stroop as screening tool for the detection of minimal hepatic encephalopathy in German patients with liver cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(4):101873.

56) Padilla Ruiz MA. Score Psicométrico para Encefalopatía Hepática y EncephalApp en el diagnóstico de la encefalopatía hepática encubierta en Cuba [The Psychometric Score for Hepatic Encephalopathy and the Stroop EncephalApp in the diagnosis of covert hepatic encephalopathy in Cuba]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2021;41(1):21-6.

57) Moore DJ, Palmer BW, Jeste DV. Use of the mini-mental state exam in middle-aged and older outpatients with schizophrenia: cognitive impairment and its associations. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12(4):412-9.

58) Flud CR & Duarte-Rojo A. Prognostic Implications of Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy: Large-scale Validation Cohort Studies. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(1):112-6.

59) Acharya C, Shaw J, Duong N, Fagan A, McGeorge S, Wade JB, et al. QuickStroop, a Shortened Version of EncephalApp, Detects Covert Hepatic Encephalopathy with Similar Accuracy Within One Minute. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;S1542-3565(22)00005-2.

60) Gairing SJ, Anders J, Kaps L, Nagel M, Michel M, Kremer WM, et al. Evaluation of IL-6 for Stepwise Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Liver Cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2022;6(5):1113-22.

61) Pisarek W. Minimal hepatic encephalopathy - diagnosis and treatment. *Prz Gastroenterol*. 2021;16(4):311-7.

62) Salman T, Elsabaawy M, Omar M, Afify M, Elezawy H, Ghanem S, et al. Evaluation of different diagnostic modalities of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: case-control study. *Clin Exp Hepatol*. 2021;7(3):312-9.

63) Gazda J, Drotar P, Drazilova S, Gazda J, Gazda M, Janicko M, et al. Artificial Intelligence and Its Application to Minimal Hepatic Encephalopathy Diagnosis. *J Pers Med*. 2021; 11(11):1090.

64) Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M, Misra A, Narang S, et al. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20(4):225-32.

65) Luo M, Mu R, Liu JF, Bai FH. Novel computerized psychometric tests as primary screening tools for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *World J Clin Case*. 2020;8(16):3377-89.

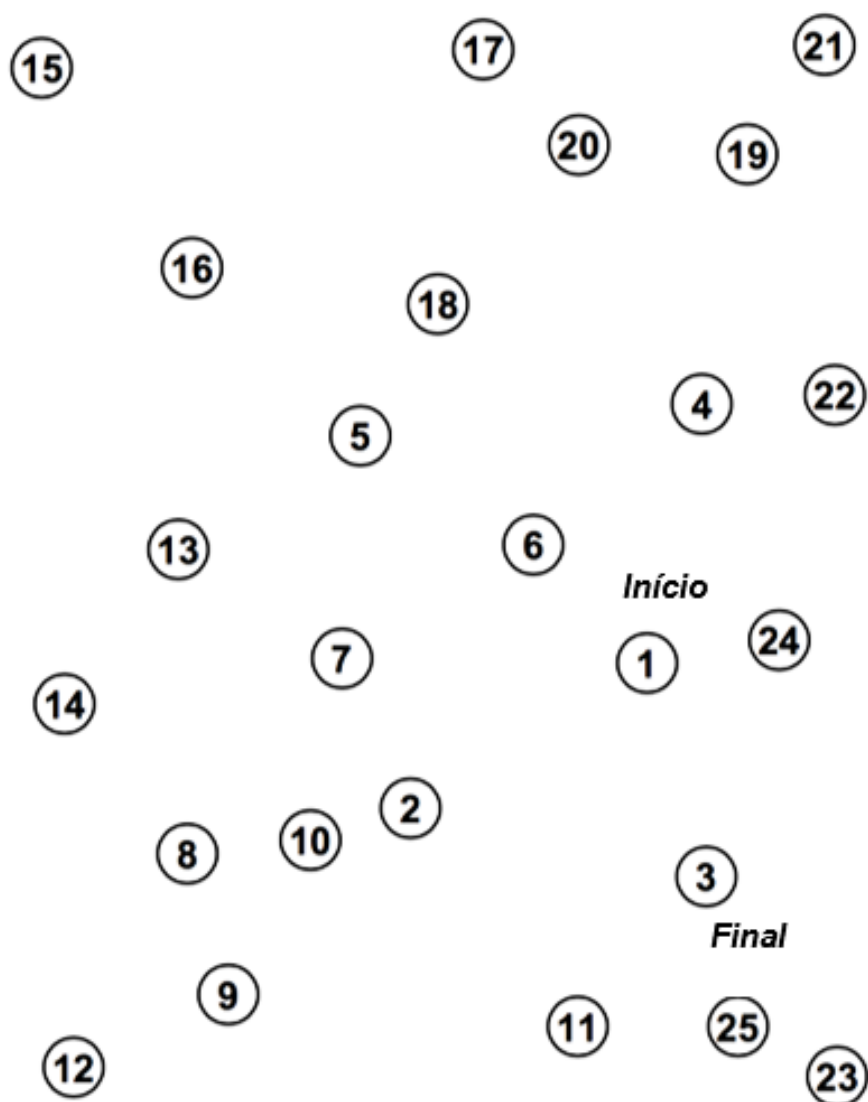
66) Di Cola S, Nardelli S, Ridola L, Gioia S, Riggio O, Merli M. Ammonia and the Muscle: An Emerging Point of View on Hepatic Encephalopathy. *J Clin Med*. 2022;11(3):611.

67) Flamm SL. Covert Hepatic Encephalopathy: Who Should Be Tested and Treated? *Clin Liver Dis.* 2015;19(3):473-85.

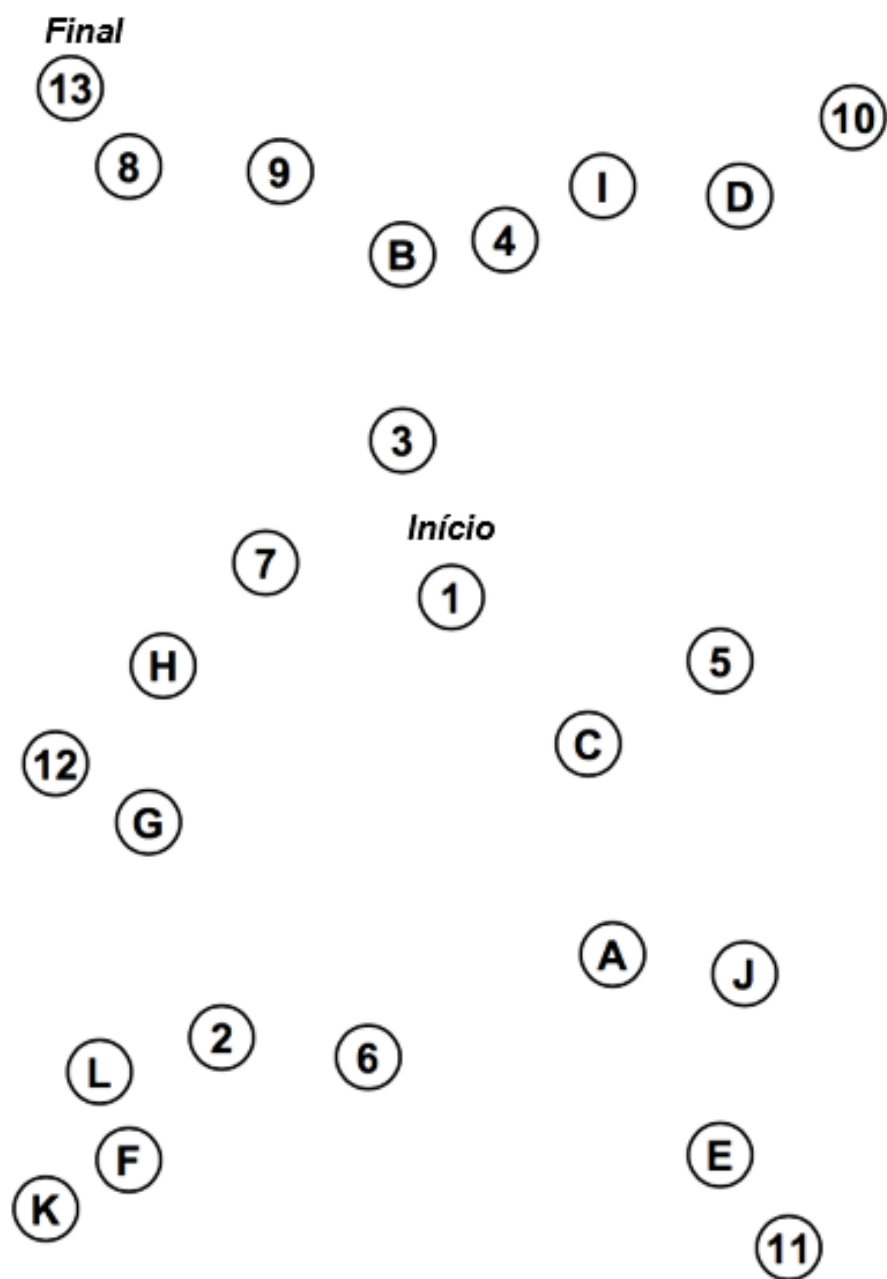
68) Ballester MP, Gallego JJ, Fiorillo A, Casanova-Ferrer F, Giménez-Garzó C, Escudero-García D, et al. Metabolic syndrome is associated with poor response to rifaximin in minimal hepatic encephalopathy. *Sci Rep.* 2022;12(1):2463.

9. ANEXOS

ANEXO I: TESTE DE CONEXÃO NUMÉRICA A



ANEXO II: TESTE DE CONEXÃO NUMÉRICA B



ANEXO III: TESTE DÍGITO-SÍMBOLO

[illegible][illegible]

ANEXO IV: APROVAÇÃO DO PROJETO PELO CEP DA FCM-UNICAMP**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: VALIDAÇÃO DE UM APLICATIVO PARA SMARTPHONE NO RASTREAMENTO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Pesquisador: LUCAS VATANABE PAZINATO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50831615.1.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.384.177

Apresentação do Projeto:

"A encefalopatia hepática é uma das complicações mais frequentes e debilitantes em pacientes com doença hepática aguda ou crônica, compreendendo um espectro de manifestações psíquicas e neurológicas muito amplos nesta população. Ela confere pior prognóstico da doença, demanda diversas internações e afeta a qualidade de vida do paciente e seus familiares mesmo nos estágio iniciais do quadro. Entretanto, apesar de existirem diversos critérios para seu diagnóstico, as formas subclínicas denominadas encefalopatia hepática encoberta (covert encephalopathy), permanecem pouco diagnosticadas, uma vez que requerem testes psicométricos e neurofisiológicos longos e complexos para o diagnóstico. Este trabalho busca validar o uso de um aplicativo para smartphone em português, baseado no Teste de Stroop, capaz de identificar encefalopatia hepática em pacientes com hepatopatia crônica, inclusive nos seus estágios subclínicos. Tal aplicativo já apresenta validação na literatura na sua versão em inglês e se mostrou uma ferramenta prática e rápida para utilização à beira do leito."

Objetivo da Pesquisa:

"Objetivo Primário: Validar em português o uso de um aplicativo para smartphone baseado no Teste de Stroop, capaz de identificar encefalopatia hepática em pacientes com hepatopatia crônica, inclusive nos seus estágios subclínicos. Objetivo Secundário: Identificar os sujeitos com maior

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.384.177

risco de apresentar EHM, de acordo com o sexo, idade, causa de hepatopatia, nível sócio-econômico, nível educacional e presença de EH anterior."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos: Não há. Benefícios: Este trabalho terá como benefício o diagnóstico de encefalopatia hepática em seus níveis mais variados através de um aplicativo que pode ser amplamente divulgado, e aplicado em consultas ambulatoriais como método de rastreio. Os indivíduos portadores de hepatopatias crônicas, serão beneficiados com um diagnóstico precoce de alterações cognitivas e terão o tratamento para estas condições oferecidos pelos pesquisadores"

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo prospectivo com amostra prevista de 150 indivíduos, sendo estes divididos em três grupos: Controles, Cirróticos com evidências de encefalopatia e Cirróticos sem evidência de encefalopatia. Não está prevista a participação de indivíduos considerados do grupo de vulneráveis. O pesquisador não apresentou carta de autorização e ciência da pesquisa emitida pelo Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Esta autorização é essencial uma vez que o recrutamento de voluntários, a coleta de dados e assistência dos participantes da pesquisa será realizada no local supracitado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Protocolo de Pesquisa gerado pela Plataforma Brasil com todos os itens preenchidos, inclusive Cronograma de execução da pesquisa e Orçamento, indicando financiamento pelo próprio pesquisador com custo estimado em R\$2.000,00 e início da coleta de dados em 01/12/2015;
2. Folha de Rosto preenchida e assinada pelo pesquisador responsável e pelo responsável legal pela instituição;
3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) anexado à Plataforma Brasil;
4. Projeto de Pesquisa, anexado à Plataforma Brasil;

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Solicitamos ao pesquisador apresentar ao CEP/UNICAMP uma carta de autorização para coleta de dados assinada pelo responsável pelo Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Sugestão. Ver modelo de carta de autorização de coleta de dados em: <http://www.prp.unicamp.br/index.php/comite-de-etica-em-pesquisa/projeto-de-pesquisa>.

RESPOSTA: O pesquisador apresentou carta de autorização para coleta de dados, através do

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.384.177

documento "Autorizacao_coleta_dados.pdf", anexado na Plataforma Brasil em 03/01/2016 às 11h20.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados, ou seja, deve-se avaliar a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente. Desta forma, solicitamos ao pesquisador adequar o item RISCOS no Protocolo de Pesquisa gerado pela Plataforma Brasil. Sugestão: se não houver riscos dimensionáveis, descrever que "Não há riscos previsíveis".

RESPOSTA: O pesquisador descreveu que não há riscos previsíveis pertinentes à pesquisa, o protocolo na Plataforma Brasil foi atualizado de acordo com o documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_599102.pdf", anexado em 03/01/2016 às 12h13.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Solicitamos ao pesquisador esclarecer qual é a finalidade da pesquisa. Trabalho de conclusão de curso? mestrado?

RESPOSTA: O pesquisador esclareceu no item "Outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador" do protocolo de pesquisa gerado pela Plataforma Brasil que a pesquisa trata-se de Trabalho de Conclusão de Residência em Clínica Médica do pesquisador principal, de acordo com o documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_599102.pdf", anexado em 03/01/2016 às 12h13.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documento "TCLE_PDF.pdf", anexado na Plataforma Brasil em 03/11/2015 às 21h56:

4.a. No item "Desconfortos e Riscos", solicitamos ao pesquisador incluir os possíveis riscos da pesquisa. Se não houver riscos dimensionáveis, sugerimos ao pesquisador descrever que "Não há riscos previsíveis" (ver item 2 da lista de pendências);

4.b. Sugerimos ao pesquisador trocar a frase "o presente estuda (...)" por "o presente estudo (...)" no item "Benefícios";

4.c. Sugerimos ao pesquisador retirar o trecho "e pela CONEP, quando pertinente" do item "Responsabilidade do Pesquisador", uma vez que o projeto em questão foi apreciado somente do CEP local.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP **Município:** CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.384.177

RESPOSTA: O pesquisador realizou as alterações sugeridas no TCLE, de acordo com o documento "TCLE_pdf.pdf", anexado na Plataforma Brasil em 03/01/2016 às 11h59.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.384.177

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_599102.pdf	03/01/2016 12:13:15		Aceito
Outros	Carta_Resposta.pdf	03/01/2016 12:10:22	LUCAS VATANABE PAZINATO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pdf.pdf	03/01/2016 11:59:00	LUCAS VATANABE PAZINATO	Aceito
Outros	Autorizacao_coleta_dados.pdf	03/01/2016 11:20:22	LUCAS VATANABE PAZINATO	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_PDF.pdf	03/11/2015 21:58:39	LUCAS VATANABE PAZINATO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final_PDF.pdf	03/11/2015 21:56:02	LUCAS VATANABE PAZINATO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	09/10/2015 14:43:16	LUCAS VATANABE PAZINATO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 06 de Janeiro de 2016

Assinado por:

Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: VALIDAÇÃO DE UM APLICATIVO PARA SMARTPHONE NO RASTREAMENTO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Pesquisador: MARLONE CUNHA DA SILVA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 50831615.1.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.211.412

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda que visa alterar o nome do pesquisador responsável.

Objetivo da Pesquisa:

Mantidos em relação ao projeto original.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mantidos em relação ao projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Segundo informações contempladas no documento anexado "EMENDA.pdf 10/03/2019 07:51:12": "Informo que não serão incluídos novos membros à pesquisa. Os residentes que seriam incluídos já deixaram nossa instituição, inclusive o pesquisador principal (LUCAS VATANABE PAZINATO). Eu, Marlone Cunha da Silva, médico assistente da Disciplina de Gastroenterologia da FCM Unicamp (Gastrocentro) estarei assumindo a pesquisa a partir de agora".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Na avaliação desta emenda foram analisados os documentos anexados: "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1065517_E1.pdf 10/03/2019 07:52:01" e "EMENDA.pdf 10/03/2019 07:51:12".

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.211.412

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda Aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.211.412

apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1065517_E1.pdf	10/03/2019 07:52:01		Aceito
Outros	EMENDA.pdf	10/03/2019 07:51:12	MARLONE CUNHA DA SILVA	Aceito
Outros	Carta_Resposta.pdf	03/01/2016 12:10:22	LUCAS VATANABE PAZINATO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pdf.pdf	03/01/2016 11:59:00	LUCAS VATANABE PAZINATO	Aceito
Outros	Autorizacao_coleta_dados.pdf	03/01/2016 11:20:22	LUCAS VATANABE PAZINATO	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_PDF.pdf	03/11/2015 21:58:39	LUCAS VATANABE PAZINATO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final_PDF.pdf	03/11/2015 21:56:02	LUCAS VATANABE PAZINATO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	09/10/2015 14:43:16	LUCAS VATANABE PAZINATO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 20 de Março de 2019

Assinado por:

**Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

ANEXO V: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: APLICAÇÃO E VALIDAÇÃO DO *STROOP TEST* PARA DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA MÍNIMA EM CIRRÓTICOS.

Nome dos responsáveis: Fernando Lopes Ponte Neto, Marcelo Imbrizi Rabello, Marlone Cunha da Silva, Jazon Romilson de Souza Almeida, Elza Cotrim Soares.

Número do CAAE: 50831615.1.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa a assegurar seus direitos e deveres como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos: Este estudo visa a identificar as alterações psíquicas e neurológicas em pacientes com doença hepática crônica. A essas alterações dá-se o nome de encefalopatia hepática. Elas podem apresentar-se em diversos graus, desde alterações não percebidas pelo paciente, leves alterações cognitivas até o coma. A importância de uma ferramenta de fácil aplicação para o diagnóstico da encefalopatia está na possibilidade de seu tratamento desde as fases mais iniciais da doença, impedindo que ela progrida e traga piora da qualidade de vida, cause acidentes ou leve a internações. Este estudo busca validar um aplicativo para *smartphone* para o rastreio da encefalopatia hepática.

Procedimentos: Participando do estudo você está sendo convidado a: preencher um questionário com algumas informações pessoais, realizar dois questionários escritos e um teste em formato de aplicativo para *smartphone*. Todos eles serão realizados apenas uma vez e o tempo estimado de realização é de 30 minutos. Todo o estudo será realizado no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Desconfortos e riscos: Você não deve participar deste estudo se se sentir impossibilitado de seguir as orientações fornecidas, podendo parar o teste a qualquer momento que sentir-se desconfortável. Não há riscos previsíveis.

Benefícios: Este trabalho terá como benefício o diagnóstico de encefalopatia hepática em seus níveis mais variados através de um aplicativo que pode ser amplamente divulgado, e aplicado em consultas ambulatoriais como método de rastreio. Os indivíduos portadores de hepatopatias crônicas serão beneficiados com um diagnóstico precoce de alterações cognitivas e terão o tratamento para estas condições oferecido pelos pesquisadores. O presente estudo não possui fins lucrativos para os pesquisadores.

Acompanhamento e assistência: Para aqueles que apresentarem alterações sugestivas de encefalopatia durante o trabalho, será oferecido tratamento e acompanhamento médico no ambulatório de Hepatologia ou internação no serviço de Gastroenterologia da UNICAMP, caso necessário.

Sigilo e privacidade: Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento: O estudo será realizado durante a rotina do participante, em dias que já tiver consulta agendada no serviço de Hepatologia da UNICAMP. Aos indivíduos do grupo controle, o trabalho será aplicado durante horário de trabalho. Não haverá ressarcimento de despesas.

Contato: Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Fernando Lopes Ponte Neto, Rua Vital Brasil, 251, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas-SP, telefone (19) 99820-9601. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido: Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: _____ Data: ____/____/____.
(Assinatura do participante ou nome e assinatura do responsável)

Responsabilidade do Pesquisador: Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.
(Assinatura do pesquisador)

ANEXO VI: MINIEXAME DO ESTADO MENTAL

Participante: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO:

- Dia da Semana (1 Ponto).....()
- Dia do mês (1 Ponto)()
- Mês (1 Ponto).....()
- Ano (1 Ponto)()
- Hora Aproximada (1 Ponto).....()
- Local Específico (apartamento ou setor) (1 Ponto).....()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 Ponto).....()
- Bairro ou Rua próxima (1 Ponto).....()
- Cidade (1 Ponto).....()
- Estado (1 Ponto).....()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não correlacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente sobre as 3 palavras. Dê um ponto para cada resposta correta.....()
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

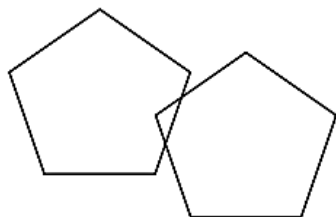
- (100-7) Sucessivos, 5 vezes sucessivamente
(1 ponto para cada cálculo correto)()
(alternativamente soletrar mundo de trás pra frente)

EVOCAÇÃO

- Pergunte ao paciente pelas 3 palavras ditas anteriormente
(1 ponto por palavra).....()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos).....()
- Repetir: “Nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto)()
- Comando: Pegue este papel com a mão direita,
dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos).....()
- Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto).....()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()



ESCORE (____/ 30)

ANEXO VII: FICHA DE COLETA DE DADOS - CIRRÓTICOS

COLETA DE DADOS - CIRRÓTICOS

Iniciais: _____ Número no estudo _____ DATA: _____

Crítérios de exclusão: uso subst. psicoativa, dist. neuropsiquiátrico não controlado, abuso álcool ou drogas nos últimos 3 meses, daltônicos ou uso de interferon < 1 ano, em tratamento para EH, med. neuropsiq, atb? SIM () NÃO ()
QUAL? _____

MMSE: _____

Gênero (sexo): M () F () Idade: _____ Anos de estudo: _____

Etiologia da cirrose: Álcool () HCV () HBV () Esteato-hepatite () Autoimune ()
Outras, qual?: _____

West Haven: Ausente () Grau 1 () Grau 2 () Grau 3 () Grau 4 ()

Classificação de Child-Pugh: A () - B () - C () MELD score: _____

Encefalopatia hepática prévia? Sim () Não ()

Familiarizado com *smartphones / tablets*: Sim () Não ()

NCTA: _____ NCTB: _____ DST: _____

Tempo OFF: _____ Tent OFF: _____ Tempo ON: _____ Tent ON: _____

ANEXO VIII: FICHA DE COLETA DE DADOS – CONTROLES**COLETA DE DADOS - CONTROLES**

Iniciais: _____ Número no estudo _____ DATA: _____

Critérios de exclusão: doença hepática, neurológica ou psiquiátrica, uso de álcool ou drogas? SIM () NÃO ()

MMSE: _____

Gênero (sexo): M () F () Idade: _____ Anos de estudo: _____

Familiarizado com *smartphones / tablets*: Sim () Não ()

Tempo OFF: _____ Tent OFF: _____ Tempo ON: _____ Tent ON: _____

ANEXO IX: PLANILHA DE DADOS – PACIENTES COM EH CLÍNICA

Gen	Id	Esc	Etiol	Child	MELD	EHprev	Smart	Tp_OFF	Tp_ON	Tt_OFF	Tt_ON	ON+OFF	ON-OFF
1	59	7	2	1	16	2	2	142,9	198,6	10	11	341,5	55,7
1	62	9	1	3	20	1	1	147,2	213,1	9	10	360,3	65,9
1	59	6	2	1	11	1	1	152,4	182,5	9	9	334,9	30,1
2	50	7	3	1	9	1	1	122,8	168,1	10	12	290,9	45,3
2	47	5	2	1	11	1	1	127,4	207,3	13	11	334,7	79,9
2	62	10	2	2	16	1	1	140,7	211	9	8	351,7	70,3
1	62	10	1	1	10	2	2	141,6	221,3	11	10	362,9	79,7
1	52	8	2	2	14	1	1	132,6	171,9	9	11	304,5	39,3
1	55	5	2	2	15	1	1	162	201,3	10	9	363,3	39,3
1	51	7	1	1	9	2	1	142,7	198	9	7	340,7	55,3
1	54	6	2	2	14	1	1	160,6	199,9	8	8	360,5	39,3
2	63	4	2	3	19	1	2	171,5	209,9	10	9	381,4	38,4
2	64	7	3	1	8	1	1	192,5	209,9	6	6	402,4	17,4
1	61	14	3	2	15	2	1	142,9	182,2	8	7	325,1	39,3
1	50	7	1	1	9	2	1	141,7	190,2	9	8	331,9	48,5
1	48	10	1	1	9	1	1	140,4	181	9	8	321,4	40,6
1	54	3	2	3	18	1	2	151	190,9	10	11	341,9	39,9
2	55	5	1	2	16	2	1	152,2	198,5	8	9	350,7	46,3
1	48	7	4	3	17	1	1	147,3	207	12	12	354,3	59,7
1	45	7	1	2	12	1	1	217,5	282,2	9	11	499,7	64,7
2	67	6	3	1	7	1	2	149,8	216	10	9	365,8	66,2
1	54	2	2	2	17	1	2	214,9	277	8	9	491,9	62,1
1	52	6	2	1	11	2	1	137,4	207,2	10	12	344,6	69,8

Gen: sexo (1-masculino, 2-feminino)

Id: idade (anos)

Esc: escolaridade (anos)

Etiol: etiologia da cirrose (1-álcool, 2-hepatites virais, 3-outras)

Child: Child-Pugh (1-A, 2-B, 3-C)

EH prev: encefalopatia hepática prévia (1-sim, 2-não)

Smart: habilidade com *smartphones* (1-sim, 2-não)

Tp_OFF: tempo OFF (segundos)

Tt_OFF: tentativas OFF

Tp_ON: tempo ON (segundos)

Tt_ON: tentativas ON

ON+OFF: soma dos tempos ON e OFF (segundos)

ON-OFF: diferença entre os tempos ON e OFF (segundos)

ANEXO X: PLANILHA DE DADOS – PACIENTES COM EH MÍNIMA

Gen	Id	Esc	Etiol	Child	MELD	EHprev	Smart	Tp_OFF	Tp_ON	Tt_OFF	Tt_ON	ON+OFF	ON-OFF
1	64	4	1	1	11	1	1	141,1	198	6	9	339,1	56,9
1	47	2	4	1	12	1	2	144	187	6	9	331	43
1	68	2	2	2	18	1	2	142,6	192	5	8	334,6	49,4
2	70	1	2	1	9	2	2	158,7	166	5	9	324,7	7,3
2	64	5	2	1	11	1	1	147,8	203	5	8	350,8	55,2
1	56	7	1	2	17	2	1	138,4	182,2	5	8	320,6	43,8
1	68	19	1	1	14	1	1	89,2	102,3	7	9	191,5	13,1
1	29	9	3	1	8	2	1	128	143,2	5	7	271,2	15,2
2	55	7	3	1	8	2	1	137,6	142	5	8	279,6	4,4
1	54	9	1	1	12	1	1	129,6	157,1	5	8	286,7	27,5
2	56	10	2	1	10	2	1	122,9	136,5	6	6	259,4	13,6
2	50	4	2	2	16	2	1	140,1	157,9	5	9	298	17,8
2	58	8	3	1	10	2	1	147,9	145	6	9	292,9	-2,9
1	61	6	1	1	8	1	1	141,2	182,3	5	9	323,5	41,1
1	50	8	1	1	10	1	1	132,8	182,1	5	9	314,9	49,3
1	39	10	3	1	10	2	1	121,1	129,5	5	7	250,6	8,4
2	24	8	3	1	11	2	1	131,2	158	5	6	289,2	26,8
1	58	9	1	1	8	1	1	132,5	171,4	6	5	303,9	38,9
2	24	6	3	1	7	2	1	132,8	181,3	6	5	314,1	48,5
1	54	2	1	1	9	2	2	146,2	205,2	8	9	351,4	59
2	20	10	3	1	7	2	1	133	148,1	6	5	281,1	15,1
1	63	3	1	1	8	2	2	127	171	8	5	298	44
2	56	6	2	1	9	2	1	130,8	172,1	7	6	302,9	41,3
2	28	9	3	1	8	2	1	129,8	181,1	6	5	310,9	51,3
1	54	8	1	1	11	2	1	111,9	187,2	5	5	299,1	75,3
1	50	7	2	1	9	2	1	134,2	170	5	6	304,2	35,8
2	34	15	3	1	7	2	1	121	161,8	5	7	282,8	40,8
1	49	7	2	1	9	2	1	136	187,2	6	9	323,2	51,2
1	59	8	3	2	15	2	1	96,8	119,7	6	9	216,5	22,9
2	58	5	3	1	9	2	1	122	187,2	10	11	309,2	65,2
2	45	9	3	2	14	2	1	140,5	197,2	11	9	337,7	56,7
1	44	11	2	1	8	2	1	120,9	181,6	7	8	302,5	60,7
2	55	10	1	1	14	2	1	121,5	136,6	7	8	258,1	15,1
1	60	10	3	2	14	2	1	137	180,1	9	7	317,1	43,1
1	61	10	3	2	13	2	1	141,2	189,1	8	9	330,3	47,9
2	54	3	2	1	14	2	2	127,5	207,6	7	9	335,1	80,1
2	52	7	1	1	12	1	1	137,2	180	7	13	317,2	42,8
1	53	10	2	1	10	2	1	142,8	152,5	7	7	295,3	9,7
1	55	7	4	2	12	2	1	137,2	202,3	9	8	339,5	65,1
1	50	6	1	1	11	2	1	106,2	137,7	6	9	243,9	31,5
1	59	6	2	1	8	2	1	131,1	174,8	8	8	305,9	43,7
1	58	8	2	1	7	2	1	120,3	151,6	9	6	271,9	31,3
1	44	8	1	1	8	2	1	110,2	151,8	6	7	262	41,6
2	22	9	3	1	9	2	1	138	162,1	8	6	300,1	24,1
2	31	9	3	1	8	1	1	134,2	161,2	5	6	295,4	27
2	65	4	2	1	10	2	2	132,2	152,4	9	9	284,6	20,2
2	66	5	3	2	13	2	1	138,5	173,1	10	9	311,6	34,6
2	26	7	3	1	10	2	1	130	147,5	6	9	277,5	17,5
1	49	8	1	1	7	2	1	135,6	184,5	5	9	320,1	48,9
1	41	8	2	1	8	2	1	109,3	131,9	5	5	241,2	22,6
1	57	7	2	1	6	2	1	120	174,8	5	5	294,8	54,8
1	48	10	1	1	7	2	1	120,4	151,4	5	6	271,8	31
1	64	6	2	3	19	1	2	142,2	172,8	6	6	315	30,6
1	50	4	1	1	9	2	1	124	170,1	6	7	294,1	46,1
2	55	7	1	1	10	2	2	117	162,3	5	5	279,3	45,3
1	46	7	1	1	10	2	1	119,4	152,4	5	5	271,8	33
1	53	4	1	2	18	2	2	141,2	163,3	6	5	304,5	22,1
1	60	10	2	1	10	1	1	126	173,1	9	13	299,1	47,1
2	56	5	2	1	9	2	2	121,2	162,5	5	6	283,7	41,3
1	48	7	1	1	12	2	1	128,4	176,2	6	8	304,6	47,8
2	66	2	2	1	8	2	2	142,2	180,3	7	8	322,5	38,1
2	40	7	2	1	8	2	1	130,1	184,2	6	5	314,3	54,1
2	23	10	3	1	7	2	1	137,4	160,3	6	5	297,7	22,9

ANEXO XI: PLANILHA DE DADOS – PACIENTES SEM EH

Gen	Id	Esc	Etiol	Child	MELD	EHprev	Smart	Tp_OFF	Tp_ON	Tt_OFF	Tt_ON	ON+OFF	ON-OFF
2	61	5	2	2	14	2	1	120,8	159	5	6	279,8	38,2
1	68	6	1	1	8	1	2	100,4	160,4	5	8	260,8	60
1	70	2	1	1	9	1	2	115,7	140,3	6	7	256	24,6
2	57	2	3	1	10	1	1	80,6	96,9	5	6	177,5	16,3
1	52	2	3	1	13	2	2	100,5	162,5	5	10	263	62
1	50	6	1	2	13	1	1	80,6	137,5	9	8	218,1	56,9
1	50	1	1	1	8	2	2	100,3	152	8	5	252,3	51,7
2	67	1	3	1	12	2	2	100,4	137,9	6	7	238,3	37,5
1	54	10	1	3	11	1	1	109,3	156,5	5	6	265,8	47,2
1	53	2	1	1	9	2	2	102,4	132,5	6	9	234,9	30,1
1	44	2	1	2	17	1	2	139,2	154,4	6	9	293,6	15,2
1	59	2	1	1	11	1	2	114,2	160,6	6	7	274,8	46,4
1	52	6	1	1	12	1	1	112,4	127,9	7	9	240,3	15,5
2	57	1	2	1	12	2	2	100,7	117,2	6	6	217,9	16,5
1	45	2	4	3	18	2	1	115,2	138,3	7	9	253,5	23,1
2	61	10	2	1	7	1	1	92,3	169,6	5	7	261,9	77,3
1	60	7	1	2	17	1	1	109,3	122,7	10	7	232	13,4
1	63	14	1	1	12	2	1	75,3	80,4	8	6	155,7	5,1
2	59	2	2	1	8	2	2	100,7	105,3	6	5	206	4,6
1	51	7	1	2	16	1	1	102,4	111,6	7	7	214	9,2
1	53	10	1	1	10	2	1	78,2	88,5	5	6	166,7	10,3
2	36	9	3	1	7	2	1	68,3	78,2	5	6	146,5	9,9
2	50	4	2	2	15	2	1	89,4	162,1	7	5	251,5	72,7
1	50	7	1	1	11	2	1	98,2	107,8	6	7	206	9,6
2	51	10	2	2	7	1	2	117,4	136,1	9	7	253,5	18,7
1	48	10	1	1	12	2	1	75,2	85,3	5	8	160,5	10,1
2	60	7	3	2	8	2	2	73,9	93,4	5	6	167,3	19,5
1	60	4	2	1	7	2	1	99,1	127,2	6	5	226,3	28,1
2	51	7	3	1	8	2	1	94,9	114,2	5	7	209,1	19,3
2	26	8	3	3	18	1	1	99,7	162	5	5	261,7	62,3
2	28	9	3	2	19	2	1	85	88,7	5	5	173,7	3,7
1	58	10	2	2	17	1	1	97,6	93,5	5	5	191,1	-4,1
1	24	11	3	1	9	2	1	73,4	70,4	6	5	143,8	-3
2	41	18	3	1	9	2	1	63,8	73,2	5	6	137	9,4
1	55	18	2	2	13	2	1	68,9	79,3	6	6	148,2	10,4
1	50	7	2	1	8	2	1	87,2	102,3	5	7	189,5	15,1
2	47	3	2	1	8	2	1	73,4	137,2	6	5	210,6	63,8
1	50	10	2	1	9	2	1	78,9	91,5	5	7	170,4	12,6
1	51	9	2	2	10	2	1	83,2	98,2	5	6	181,4	15
1	46	7	2	1	10	2	1	89,8	101,4	5	5	191,2	11,6
2	62	13	3	1	11	2	1	78,2	80,3	6	5	158,5	2,1
1	62	10	2	2	12	2	1	78,3	82,3	5	5	160,6	4
1	59	9	2	2	12	2	1	86,2	91,4	5	6	177,6	5,2
1	60	7	2	1	11	1	1	128	132,4	5	5	260,4	4,4
2	58	12	2	1	15	2	1	80,8	85	5	5	165,8	4,2
1	57	7	3	1	7	2	1	98,2	117,2	5	5	215,4	19

ANEXO XII: PLANILHA DE DADOS – CONTROLES SADIOS

Gen	Id	Esc	Smart	Tp_OFF	Tp_ON	Tt_OFF	Tt_ON	ON+OFF	ON-OFF
2	37	9	1	67,3	87,4	5	5	154,7	20,1
2	36	6	1	89,1	111	5	6	200,1	21,9
1	69	6	2	91,7	127,4	7	7	219,1	35,7
1	61	5	2	113,2	128,5	5	7	241,7	15,3
1	70	2	2	114	130,2	5	7	244,2	16,2
2	55	4	2	98,4	134,2	8	8	232,6	35,8
2	61	8	1	90,2	108,6	7	7	198,8	18,4
1	38	9	1	83,8	90,7	6	8	174,5	6,9
1	68	2	1	105,3	133	7	7	238,3	27,7
1	51	3	2	112	110,2	7	12	222,2	-1,8
2	44	2	1	104,6	115	9	8	219,6	10,4
1	67	3	2	122,4	118,9	7	7	241,3	-3,5
1	51	9	1	72,6	80,4	5	7	153	7,8
2	49	9	1	79,2	83,6	5	5	162,8	4,4
1	49	10	1	92,5	92,3	6	5	184,8	-0,2
1	39	24	1	58,9	62,4	6	5	121,3	3,5
1	33	14	1	74,9	84,9	5	6	159,8	10
2	58	10	1	76	89,4	5	6	165,4	13,4
2	58	14	1	88,4	98,9	5	7	187,3	10,5
1	60	9	1	77,3	99,2	6	7	176,5	21,9
1	44	10	1	80,2	88,3	5	8	168,5	8,1
1	46	10	1	81	91,3	7	5	172,3	10,3
2	49	12	1	79,2	88,3	5	6	167,5	9,1
2	50	9	1	77,6	85,2	5	7	162,8	7,6
1	58	6	1	102	109,3	6	6	211,3	7,3
1	55	3	1	90,1	150,4	6	8	240,5	60,3
1	45	2	1	92,2	171	7	5	263,2	78,8
1	46	7	1	102	108,2	5	7	210,2	6,2
1	50	3	2	109,5	142,6	5	7	252,1	33,1
1	48	6	2	116,2	123,4	5	7	239,6	7,2
1	40	7	1	106,3	147	8	5	253,3	40,7
1	54	6	1	116,3	115,2	5	5	231,5	-1,1
2	53	3	2	117,8	115,6	7	6	233,4	-2,2
2	22	9	1	72	89,5	5	6	161,5	17,5
1	47	13	1	76,4	86,1	5	7	162,5	9,7
1	52	6	1	101,2	112,9	5	12	214,1	11,7
2	68	2	1	104,2	164,2	9	5	268,4	60
1	29	6	1	98	137,3	7	5	235,3	39,3
2	60	10	1	74,2	90,3	5	6	164,5	16,1
1	52	4	1	113,5	112,4	5	6	225,9	-1,1
2	67	5	1	102,7	121	6	8	223,7	18,3
2	24	10	1	69,3	84,7	5	7	154	15,4

ANEXO XIII: POLÍTICA DE DIREITOS AUTORAIS DA REVISTA ANN HEPATOL

Open access agreements

Elsevier has reached open access agreements with an increasing number of institutions and university consortia around the world. Find out what this means for authors on our open access agreements page (<https://www.elsevier.com/open-access/agreements>).

Funding arrangements

Elsevier partners with funding bodies to provide guidance for authors on how to comply with funding body open access policies. Find out more on our funding arrangements page (<https://www.elsevier.com/open-access/funding-arrangements>)

Author rights

For open access publishing this journal uses an exclusive licensing agreement. Authors will transfer copyright to Fundacion Clinica Medica Sur, A.C., but will have the right to share their article in the same way permitted to third parties under the relevant user license, as well as certain scholarly usage rights.



10. PUBLICAÇÃO



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Annals of Hepatology

journal homepage: www.elsevier.es/annalsofhepatology

Original article

EncephalApp Stroop Test validation for the screening of minimal hepatic encephalopathy in Brazil



Marlone Cunha-Silva^{a,*}, Fernando L. Ponte Neto^a, Priscila S. de Araújo^a, Lucas V. Pazinato^a, Raquel D. Greca^a, Tirezah M.L. Secundo^a, Marcello R. Imbrizi^a, Leonardo T. Monici^a, Tiago Sev -Pereira^a, Daniel F. Mazo^{a,b}

^a Division of Gastroenterology (Gastrocentro), University of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil

^b Division of Clinical Gastroenterology and Hepatology, Department of Gastroenterology, University of São Paulo School of Medicine (FMUSP), São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 22 March 2021

Accepted 4 May 2021

Available online 24 September 2021

Keywords:

Cirrhosis

Cognitive dysfunction

Hepatic encephalopathy

Stroop test

ABSTRACT

Introduction and objectives: The EncephalApp Stroop Test was developed to more easily diagnose minimal hepatic encephalopathy (MHE). A cut-off of >274.9sec (ONtime+OFFtime) reached a 78% sensitivity and 90% specificity in the validation study, but it has been poorly studied in Brazil. We aim to analyze the usefulness of this diagnostic method and to describe a cut-off value to screen MHE in Brazil.

Methods: In this cross-sectional and single-center study, three positive psychometric tests defined the diagnosis of MHE as the gold standard. We evaluated gender, age, education, familiarity with smartphones, etiology of cirrhosis, Child-Pugh/MELD scores, and previous hepatic encephalopathy (HE). Healthy controls and patients without HE were compared for the task validation. The Chi-square and Mann-Whitney tests, logistic regression analysis, and ROC curves were used for statistical evaluation.

Results: We included 132 patients with cirrhosis (61% male) and 42 controls (62% male) around 51y. Sixty-three were diagnosed with MHE on psychometric tests and 23 had clinical HE. Viral hepatitis (38%) was the major etiology of cirrhosis. The median MELD was 10 and Child-Pugh A was more frequent (70%). There was no significant difference in test results between controls and patients without HE. There was also no influence of gender, age, education, and familiarity with smartphones in the test results. Child-Pugh A was associated with MHE ($p=0.0106$). A cut-off of >269.8sec (ONtime+OFFtime) had an 87% sensitivity and 77% specificity to detect MHE ($p=0.002$).

Conclusion: This is a valid and reliable tool for screening MHE. However, optimal cut-off values need to be validated locally.

  2021 Fundación Clínica Médica Sur, A.C. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

1. Introduction

Hepatic encephalopathy (HE) is a wide spectrum of nonspecific neurological and psychiatric features that commonly impair quality of life. It has been classified as either OVERT or COVERT, based on the severity of clinical presentation [1-3]. Overt HE is easily recognized on physical examination and includes symptoms graded II to IV according to the West Haven (WH) criteria [1]. On the other hand, covert HE encompasses two conditions: 1) WH grade I (characterized

by impaired consciousness, altered sleep rhythm, euphoria, or anxiety); and 2) minimal HE (MHE) [1-3].

MHE is a preclinical stage, presented as slight cognitive deficits, reduced attention and psychomotor speed, in addition to impaired working memory and information processing [1]. Although barely noticeable, its prevalence in patients with cirrhosis ranges from 20% to 80% worldwide [1,4]. It influences daily function, leading to a higher risk of traffic violations, accidents, hospitalization, and death [5-7]. Unfortunately, it remains a challenge to identify affected patients. The Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) is the most widely used diagnostic method; however, it takes a long time and is therefore not so suitable for routine use [8,9].

In order to make the diagnosis of MHE easier and faster, a smartphone app based on the Stroop Test was developed: the EncephalApp Stroop Test (EncApp-ST) [9]. It evaluates psychomotor speed and cognitive flexibility by measuring the time required to correctly identify symbols and printed words in different colors. This is attractive and

Abbreviations: EncApp-ST, EncephalApp Stroop Test; HE, hepatic encephalopathy; MHE, minimal hepatic encephalopathy; MELD, model for end-stage liver disease. MMSE, mini-mental state examination; NCT-A, number-connection test A; NCT-B, number-connection test B; PHES, psychometric hepatic encephalopathy score; SDT, symbol-digit test; WH, West Haven

* Corresponding author.

E-mail address: marlone.cunha@hotmail.com (M. Cunha-Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100543>



Fig. 1. Screen of the EncephalApp Stroop Test (Brazilian Portuguese version). A) OFF mode: the symbols are in red and the patient must choose the button “Vermelho” (which means red). B) ON mode: the word “Azul” (which means blue) is written in red and the patient must touch the button showing the color name he sees (“Vermelho”), not the written word. White arrows show the correct answer on each mode. Notice that the position of the colors at the bottom changes randomly.

takes a few minutes to be applied. The task has two components: “OFF” and “ON” states, depending on the concordance or discordance of the colored stimuli. In the easier “OFF” state, the patient is subjected to red, green, or blue hashtags and must choose as quickly as possible by touching the matching color among multiple-choice buttons at the bottom of the screen. The color names are also randomized and not fixed to their respective positions (Figure 1A).

The “ON” state is more challenging because the color name is displayed in a discordant coloring and the patient is asked to touch the color of the text but not the written color; that is, the word “BLUE” is displayed in red and the correct response is red, not blue (Figure 1B). The results at the end of the EncApp_ST are: 1) OFFtime: total time (in seconds) for 5 correct runs in the “OFF” state; 2) OFFruns: number of attempts needed to complete 5 correct “OFF” runs; 3) ONtime: total time (in seconds) for 5 correct runs in the “ON” state; and 4) ONruns: number of attempts needed to complete 5 correct “ON” runs [9].

It has been reported that the sum of OFFtime and ONtime higher than 274.9 seconds had a 78% sensitivity and 90% specificity for the diagnosis of MHE [9]. However, some factors mainly related to the studied population may influence the outcomes. There is a lack of data on the usefulness of the EncApp_ST in Brazil. We aim to validate this diagnostic tool in our region and to describe cut-off values with a high sensitivity and specificity to select patients with MHE.

2. Materials and methods

2.1. Study design and patient selection

This is a cross-sectional and single-center study involving subjects with cirrhosis in an outpatient setting at the Hospital de Clínicas and at the Gastrocentro of the University of Campinas (Unicamp), located in the southeastern region of Brazil. They were invited to enroll in the study from March 2017 to February 2020.

Inclusion criteria: patients (aged 18–70 years) with liver cirrhosis diagnosed by 1) liver biopsy; OR 2) liver ultrasound with the morphology of cirrhosis plus at least one of the following findings: a) esophageal or gastric varices on digestive upper endoscopy; b) ascites; c) venous collateral vessels on ultrasound indicating portal hypertension; or d) a previous hepatic decompensation (ascites or digestive upper hemorrhage or even HE).

Exclusion criteria: unable to consent, use of psychoactive medications, hypnotic, sedatives (except antidepressants), alcohol abuse (>50g/day) [10], or other illicit drugs over the past 3 months, or the use of any amount in the last 24 hours, diagnosed with Daltonism or

any degree of blindness, neuropsychiatric disorders (such as Parkinson’s or Alzheimer’s disease), or underwent interferon treatment during the past year. Patients using lactulose, ornithine aspartate, or antibiotics (except norfloxacin) were also excluded, as well as those with WH grade III/IV HE [1].

The inclusion of patients was aleatory, at the end of medical appointments, according to their availability. Patients were adjudicated as having clinical HE (WH grade I/II) [1] when they presented asterix on physical examination OR at least two of the following findings: inversion of the sleep-wake cycle, reduced attention, or slower speech. Serious mental confusion, OR gross disorientation, OR intense muscular tenderness, OR bizarre behaviors—any of these findings set the patient as WH grade III/IV HE [1] (exclusion criteria).

Except for those diagnosed with clinical HE (WH grade I/II) [1], all other individuals underwent Mini-Mental State Examination (MMSE) and those with results under 25 were excluded [11,12]. We performed the Number-Connection Tests (NCT-A, NCT-B) and the Symbol-Digit Test (SDT) to all cirrhotic patients without clinical HE. Those with a performance out of two standard deviations based on previous reports in all three tests were defined as having MHE [8,13,14]. We recruited healthy people to compose a control group: family members of the patients, hospital staff, or patients with diseases in other systems, without neurological impairment, alcohol or drug abuse. They also underwent MMSE. We tried to recruit controls with age and education similar to the patients with cirrhosis.

The EncApp_ST was applied to all studied subjects (cirrhotic and controls). The version of the application used in the study was translated into Brazilian Portuguese by our staff and Dr Bajaj’s group (Department of Gastroenterology of Virginia Commonwealth University, VA, USA). We applied two training rounds of each phase (OFF and ON) before starting the five valid rounds. All administrations were supervised by the main investigator (MCS). We analyzed OFFtime, ONtime, OFFruns, ONruns, ONtime + OFFtime (ON+OFF), and ONtime–OFFtime (ON–OFF). We evaluated age, gender, years of education, and ability in using smartphones. Among patients with cirrhosis, the etiology of liver disease, Child-Pugh score, and model for end-stage liver disease (MELD) score were also assessed, as well as the occurrence of previous episodes of HE at any time as described in patients’ medical records. The ability in using smartphones was classified as yes or no if the participant reported to use this device on a daily basis.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University of Campinas (CAAE 50831615.1.0000.5404). The protocol was conducted in accordance with the ethical guidelines of the 2013 World Medical Association Declaration of Helsinki [15]. Informed consent was obtained from all participants.

2.2. Statistical analysis

Exploratory data analysis was performed using summary measures (frequency, percentage, mean with standard deviation, and median with minimal and maximum values). The comparison between variables about groups (control × cirrhosis without HE) was assessed using the Chi-square and Mann-Whitney tests. The relationship between variables and HE was assessed through logistic regression analysis. To determine the cut-off points and the sensitivity and specificity data, receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed. The significance level for this study was 5%. The Statistical Analysis System (SAS) for Windows software package, version 9.4 (SAS Institute Inc., 2002–2008, Cary, NC, USA) and R version 3.4.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) were used for the statistical analyses conducted by biomedical statisticians from the Department of Biostatistics, University of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil.

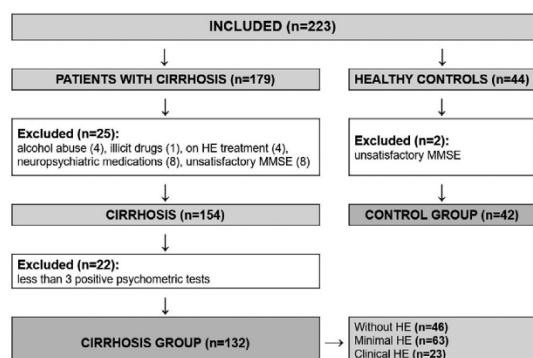


Fig. 2. Flowchart of participants recruitment. HE: hepatic encephalopathy; MMSE: Mini-Mental State Examination.

3. Results

A total of 223 individuals were evaluated for study inclusion (179 with cirrhosis and 44 healthy controls). Among the patients with cirrhosis, 25 were excluded (4 with recent alcohol abuse, 1 on illicit drugs, 8 on neuropsychiatric medications, 4 on HE treatment, and 8 with insufficient performance on MMSE). We also excluded other 22 patients who had fewer than three altered psychometric tests (NCT-A, NCT-B, and SDT), as we could not be sure whether or not they had MHE. Another two healthy subjects were excluded due to unsatisfactory performance on MMSE. The flowchart of enrollment is shown in Figure 2. The study population was composed of 132 patients with cirrhosis (61.4% male) and 42 healthy controls (61.9% male), with a median age of 54 and 50.5 years, respectively. The population was homogenous regarding age, gender, years of education, and affinity in using smartphones (Table 1).

On physical examination, 23 patients (69.6% male) had clinical HE, and according to the results of the three psychometric tests, 63 (57.1% male) were diagnosed with MHE. The remaining 46 patients (63% male) had no HE (Table 1). Viral hepatitis (37.9%) and alcohol consumption (32.6%) were the most common etiologies of cirrhosis.

Table 1

Characteristics of the 174 individuals among the groups: cirrhosis with clinical, minimal, without hepatic encephalopathy, and healthy controls.

	Clinical HE n=23	Minimal HE n=63	p-value	Without HE n=46	Controls n=42	p-value
Male gender, n (%)	16 (69.6%)	36 (57.1%)	0.3957	29 (63.0%)	26 (61.9%)	0.3747
Median age, y (min-max)	54 (45–67)	54 (20–70)	0.0896	53 (24–70)	50.5 (22–70)	0.2097
Education, y (min-max)	7 (2–14)	7 (1–19)	0.7072	7 (1–18)	6.5 (2–24)	0.4235
Smartphone affinity, n (%)	17 (73.9%)	51 (80.9%)	0.6507	34 (73.9%)	33 (78.6%)	0.2689

HE: hepatic encephalopathy; y: years; min-max: minimal to maximum.

Table 2

Liver-related features of the patients with cirrhosis.

	Clinical HE n=23	Minimal HE n=63	Without HE n=46	All n=132
Etiology of cirrhosis, n (%)				
Viral Hepatitis	11 (47.8%)	21 (33.3%)	18 (39.1%)	50 (37.9%)
Alcohol	7 (30.4%)	21 (33.3%)	15 (32.6%)	43 (32.6%)
MAFLD, AIH, cholestasis	4 (17.4%)	19 (30.2%)	12 (26.1%)	35 (26.5%)
Other	1 (4.4%)	2 (3.2%)	1 (2.2%)	4 (3.0%)
Child-Pugh score, n (%)				
A	11 (47.8%)	52 (82.5%)	29 (63.0%)	92 (69.7%)
B	8 (34.8%)	10 (15.9%)	14 (30.5%)	32 (24.2%)
C	4 (17.4%)	1 (1.6%)	3 (6.5%)	8 (6.1%)
MELD score, median (min-max)	14 (7–20)	10 (6–19)	11 (7–19)	10 (6–20)
Prior HE, n (%)	16 (69.6%)	13 (20.6%)	15 (32.6%)	44 (33.3%)

AIH: autoimmune hepatitis; HE: hepatic encephalopathy; MAFLD: metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; min-max: minimal to maximum; MELD: model for end-stage liver disease.

Almost 70% of the patients had Child-Pugh score A, and the median MELD score was 10 (Table 2). In addition, almost 70% of the subjects with clinical HE had prior episodes of HE. Liver-related features of the 132 patients with cirrhosis are shown in Table 2.

There was no association of gender, age, years of education, and smartphone affinity with the occurrence of HE. However, prior HE and Child-Pugh score A were related to the diagnosis of MHE among 132 patients with cirrhosis ($p=0.0037$ and $p=0.0106$, respectively). Regarding clinical HE, its presence was associated with prior HE ($p=0.0002$), Child-Pugh score B/C ($p=0.0199$), and a higher MELD score ($p=0.0035$), as shown in Table 3.

The results of the EncApp_ST in the 174 studied subjects are shown in Table 4. In an attempt to validate the usefulness of the EncApp_ST in our sample, we compared the results between cirrhotic patients without HE versus healthy controls, and there was no significant difference among the app variables evaluated (Table 5). We also compared patients with or without prior HE in order to identify a possible influence on the test results and there was no significant difference. We performed the same analysis regarding years of education, which also showed no significant difference. These results are shown in Table 6.

We compared the results of patients with MHE ($n=63$) versus those without HE ($n=46$). The results OFFtime ($p=0.001$), OFFruns ($p=0.0412$), ONtime ($p=0.0049$), and ON+OFF ($p=0.002$) were significantly different. Analyzing the result ON+OFF, a cut-off of >269.8 seconds had an area under the curve of 0.781 in patients with cirrhosis for the diagnosis of MHE with a sensitivity of 87.3% and specificity of 76.6% (Figure 3).

4. Discussion

The optimal method for diagnosing MHE is still debated and no universal criteria have yet been established. In fact, none of the proposed tools can cover the complexity and the heterogeneity of cognitive impairment in MHE. Most of the studied methods are difficult to execute and not so feasible for routine use, mainly because they take a long time and depend on trained examiners [2]. Smartphones are more available than paper-pencil psychometric tests and this makes

Table 3

The association of liver-related features with the diagnosis of minimal or clinical hepatic encephalopathy.

	OR	95%CI	p-value
Minimal hepatic encephalopathy			
Etiology of cirrhosis	-	-	NS
Child-Pugh score B/C × A	0.110	0.013–0.930	0.0106
MELD score	-	-	NS
Prior hepatic encephalopathy	3.138	1.449–6.796	0.0037
Clinical hepatic encephalopathy			
Etiology of cirrhosis	-	-	NS
Child-Pugh score B/C × A	7.364	1.607–33.747	0.0199
MELD score	1.211	1.065–1.376	0.0035
Prior hepatic encephalopathy	6.623	2.463–17.857	0.0002

CI: confidence interval; MELD: model for end-stage liver disease; NS: not significant; OR: odds ratio.

the EncApp_ST extremely easy to apply by any health professional or student. Zeng et al. (2019) reported that this tool is 38% time-saving compared to traditional tasks [3].

As demonstrated in other studies [3,9], previous episodes of HE were associated with a higher prevalence of current HE in our analysis. It is already known that this chronic complication of liver disease usually presents a higher risk of recurrence [1]. As expected, impaired liver function (assessed by Child-Pugh and MELD scores) was more associated with the occurrence of clinical HE. Interestingly, we found an association of MHE with Child-Pugh score A, since more than 82% of the patients with MHE had good liver function. This shows that the diagnosis of MHE should be considered even in patients with no other clinical manifestations of chronic liver disease. The median MELD score was also low, but we found no significance, possibly due to our small sample and we should also consider the application

Table 4

Results of the EncephalApp Stroop Test among the groups.

Comparison between patients with clinical and minimal HE			
	Clinical HE n=23	Minimal HE n=63	p-value
Median OFFtime, sec (min–max)	147.2 (122.8–217.5)	132.2 (89.2–158.7)	<0.0001
Median ONtime, sec (min–max)	201.3 (168.1–282.2)	171.0 (102.3–207.6)	<0.0001
OFFruns, n (min–max)	9 (9–13)	6 (5–11)	<0.0001
ONruns, n (min–max)	9 (6–12)	8 (5–13)	<0.0001
Median ON+OFF, sec (min–max)	350.7 (290.9–499.7)	300.1 (191.5–351.4)	<0.0001
Median ON-OFF, sec (min–max)	48.5 (17.4–79.9)	41.1 (-2.9–80.1)	<0.0001
Comparison between patients with minimal and without HE			
	Without HE n=46	Minimal HE n=63	p-value
Median OFFtime, sec (min–max)	96.2 (63.8–139.2)	132.2 (89.2–158.7)	0.001
Median ONtime, sec (min–max)	115.7 (70.4–169.6)	171.0 (102.3–207.6)	0.0049
OFFruns, n (min–max)	5 (5–10)	6 (5–11)	0.0412
ONruns, n (min–max)	6 (5–10)	8 (5–13)	0.8741
Median ON+OFF, sec (min–max)	212.3 (137.0–293.6)	300.1 (191.5–351.4)	0.002
Median ON-OFF, sec (min–max)	15.3 (-4.1–77.3)	41.1 (-2.9–80.1)	0.2703

HE: hepatic encephalopathy; min–max: minimal to maximum; sec: seconds.

Table 5

Comparison between patients without hepatic encephalopathy versus healthy controls.

	Cirrhosis without HE n=46	Healthy controls n=42	p-value
Median age, y (min–max)	53.0 (24–70)	50.5 (22–70)	0.2097
Median OFFtime, sec (min–max)	96.2 (63.8–139.2)	92.0 (58.9–122.4)	0.9700
Median ONtime, sec (min–max)	115.7 (70.4–169.6)	109.8 (62.4–171.0)	0.2964
OFFruns, n (min–max)	5 (5–10)	5 (5–9)	0.7569
ONruns, n (min–max)	6 (5–10)	7 (5–12)	0.3251
Median ON+OFF, sec (min–max)	212.3 (137.0–293.6)	210.8 (121.3–268.4)	0.3669
Median ON-OFF, sec (min–max)	15.3 (-4.1–77.3)	11.1 (-3.5–78.8)	0.1911

HE: hepatic encephalopathy; min–max: minimal to maximum; sec: seconds.

Table 6

Results of the test regarding previous episodes of hepatic encephalopathy (HE) and years of education between patients with minimal HE and without HE (median and minimal to maximum).

Minimal HE n=63			Without HE n=46		
Previous HE					
	yes n=13	no n=50		yes n=15	no n=31
OFFtime	132.3 (89.2–147.8)	131.1 (96.8–158.7)	0.7719	94.9 (80.6–139.2)	96.2 (63.8–120.8)
ONtime	170.5 (102.3–203.0)	170.0 (119.7–207.6)	0.0913	114.2 (93.5–169.6)	115.7 (70.4–162.5)
ON+OFF	299.6 (191.5–350.8)	299.1 (216.5–351.4)	0.0895	210.6 (177.5–293.6)	212.3 (137.0–279.8)
ON-OFF	40.9 (13.1–56.9)	39.8 (-2.9–80.1)	0.4549	15.2 (-4.1–77.3)	15.3 (-3.0–72.7)
Years of education					
	<8 years n=34	>7 years n=29		<8 years n=27	>7 years n=19
OFFtime	131.7 (106.2–158.7)	130.8 (89.2–147.9)	0.1770	96.2 (73.4–139.2)	89.8 (63.8–117.4)
ONtime	171.2 (137.7–207.6)	170.0 (102.3–197.2)	0.1899	115.7 (93.4–162.5)	105.3 (70.4–169.6)
ON+OFF	301.3 (243.9–351.4)	298.0 (191.5–337.7)	0.1117	212.3 (167.3–293.6)	206.0 (137.0–265.8)
ON-OFF	41.2 (4.4–80.1)	38.9 (-2.9–75.3)	0.7479	15.3 (4.4–72.7)	12.6 (-4.1–77.3)

HE: hepatic encephalopathy.

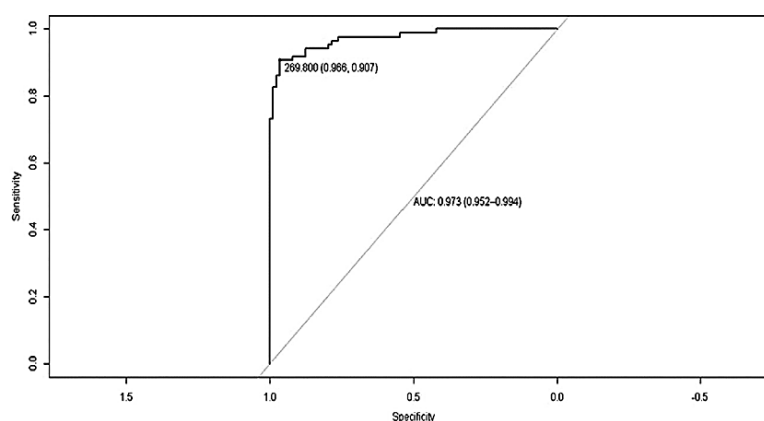


Fig. 3. ROC curve regarding the result ON+OFF in patients with minimal hepatic encephalopathy. A cut-off of >269.8 seconds had an AUC of 0.781, with a sensitivity of 87.3% and specificity of 76.6%. AUC: area under the curve.

scope of MELD, which is generally assessed to predict mortality in patients with advanced liver disease.

In Brazil, the reported prevalence of MHE in patients with cirrhosis is around 50% [16,17]. Recently, a Brazilian study evaluated 82 patients with cirrhosis and described a 35.4% prevalence of covert HE [18]. The authors found a 96.6% sensitivity and 49.1% specificity of the EncApp_ST on the diagnosis of covert HE, but they referred to use parameters based on North American and German data. Gender and age did not influence the results, as in our study, but people with more years of education had a better performance than those with less access to education [18].

We found different results regarding years of education but the patients evaluated by Machado Junior et al. (2020) [18] had an average of 5 more years of education than ours. In the Bajaj et al. American study [9], the patients had an average of 7 more years of education than our subjects. In addition to years of education, other variables such as age, gender, ability to use electronic platforms, and etiology of cirrhosis did not influence the EncApp_ST results in our analysis.

These findings were different from those reported by Zheng et al. (2019) in a multicenter Chinese study, which demonstrated an influence of age, alcoholic hepatitis, experience with electronic platforms, and education duration on the results of the EncApp_ST [3]. There was no difference regarding the history of HE on the test results, and the authors consider that it may be justified by the extremely small sample size of patients with previous HE. Using the EncApp_ST, they found a 40.3% prevalence of covert HE, with an 86% sensitivity and 59% specificity. The low specificity rate was attributed to differences in race, ethnicity, cultural background, and spectrum of liver disease of the survey population [3].

A Korean study involving 220 hepatitis B-related liver cirrhosis and 376 healthy controls found a 20.6% prevalence of MHE [7]. This condition was associated with the female gender and the authors also described an influence of schooling, with a median of 10, 12, and 14 years of education in patients with MHE, without MHE, and healthy controls, respectively [7]. We have not found such association but our patients had an average of 7 years of education.

Despite the 47.7% prevalence of MHE among our patients with cirrhosis, this may not reflect the real burden of MHE in our setting because the recruitment of participants was aleatory and depended on the availability of the patient and the evaluator. We did not find different test results by comparing patients with or without previous episodes of HE as described by other researchers [9,19]. This may be due to a lower frequency of prior HE in our patients compared to other studied groups [19,20]. Furthermore, variation in cirrhosis

severity between the studies may also have affected the results [3,9,19,20].

A multicenter cohort involving 437 patients found a sensitivity greater than 70% on diagnosing MHE [19]. A new analysis of the same population has demonstrated that combined testing decreases covert HE prevalence without improving the accuracy of overt HE prediction [20]. Testing with PHES or EncApp_ST alone, or a PHES plus EncApp_ST combination, is equivalent to diagnosing covert HE and predicting overt HE development [20]. In contrast, a multicenter Chinese survey showed that combined scores from the EncApp_ST, NCT-B, and SDT identified patients with covert HE with approximately 87% accuracy, and in a much shorter time than the standard PHES [21].

In our study, the PHES was performed as a gold standard method to select patients with MHE. We have locally validated the EncApp_ST by comparing the results of patients without HE versus healthy controls with similar demographic characteristics. There were no significant differences in test results between these groups. The task was effective on identifying MHE with a satisfactory sensitivity and specificity when the result ON+OFF was assessed, similar to the findings described by Bajaj et al. (2013) [9] (>269.8 seconds and >274.9 seconds, respectively). The EncApp_ST seems to have a great potential to be applied into a real-life setting. Interestingly, a study compared the test application on smartphones and tablets and the results were similar, which suggests that both devices are useful [7].

Several published studies had (to a greater or lesser extent) differences in methodology; variations on the severity of cirrhosis; the proportion of individuals with previous HE; whether or not they were using lactulose, ornithine aspartate, or antibiotics; affinity with electronic platforms; and a wide range years regarding education. The variability found in the test results is entirely acceptable and confirms the complexity of MHE. Furthermore, the diagnostic goal of the test was not uniform. Some tried to select patients with MHE [6,7,9] (as we did), while others tried to identify subjects with covert HE [18–20]. This can also make it difficult to compare the results among the studies.

By analyzing previous compiled results, perhaps if further studies do not include patients with advanced liver disease, prior HE, elderly, and poorly educated individuals, the diagnostic accuracy of the EncApp_ST will be greater [3,18]. A multicenter Japanese survey suggested different cut-off values according to patient age [22]. A prospective American study has shown that repeating the test at regular intervals can provide better results among patients with no history of covert HE [23]. Furthermore, changes in the test results after patients have undergone transjugular intrahepatic portosystemic shunt or

treatment for metabolic disturbances have been reported [24]. These data show the usefulness of the EncApp_ST for monitoring patients over time, which could be extremely beneficial. Any effort to provide early diagnosis to these patients will never be in vain.

It seems important to realize that EncApp_ST results may suffer variations according to non-measurable factors (e.g., fatigue, stress, anxiety about obtaining a good test result, and other aspects) that could cause distraction during the exam [18]. We performed the test after a medical appointment and the tiredness of some patients may have impacted the results. These heterogeneities may be a limitation of our study, as well as the single-center study design and the small sample size. To avoid a prolonged time of evaluation, the diagnosis of MHE was based on only three psychometric tests instead of the five that are part of the PHES, which is commonly used in the studies [8]. Moreover, the set of clinical HE (WH grade I/II) was subjective and may have been influenced by the examiner. Even so, our results were similar to those described by Bajaj et al. [9]

5. Conclusion

Technology has developed advanced diagnostic tools and the EncApp_ST has proven to be reliable and suitable for use in daily practice to diagnose MHE. Adopting the cut-off of >269.8 seconds on the result Ontime + Offtime, the test had an 87.3% sensitivity and 76.6% specificity for the diagnosis of MHE in this study. Local validations are still needed in order to detect and exclude possible modifying factors and, subsequently, to find cut-off values with high accuracy to diagnose MHE.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors' contribution

MCS: designed the study, collected and analyzed data, reviewed the literature and wrote the manuscript; FLPN PSA, LVP: collected data and reviewed the literature; RDG, TMLS, TSP: analyzed data and wrote the manuscript; LTM, MRI: reviewed the manuscript; DFCM: designed the study, analyzed data and reviewed the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interests.

Acknowledgements

We acknowledge Prof. Elza Cotrim Soares, Prof. Jazon Romilson de Souza Almeida for their contribution on the design 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 American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60(2):715–35. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>.
- [2] Ridola L, Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *J Transl Int Med* 2020;8(4):210–9. <https://doi.org/10.2478/jtim-2020-0034>.
- [3] Zeng X, Li XX, Shi PM, Zhang YY, Song Y, Liu Q, et al. Utility of the EncephalApp Stroop Test for covert hepatic encephalopathy screening in Chinese cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34(10):1843–50. <https://doi.org/10.1111/jgh.14656>.
- [4] Tapper EB, Parikh ND, Waljee AK, Volk M, Carlozzi NE, Lok AS. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review of Point-of-Care Diagnostic Tests. *Am J Gastroenterol* 2018;113(4):529–38. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.6>.
- [5] 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>.
- [6] Luo M, Ma P, Li L, Cao WK. Advances in psychometric tests for screening minimal hepatic encephalopathy: From paper-and-pencil to computer-aided assessment. *Turk J Gastroenterol* 2019;30(5):398–407. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.18226>.
- [7] Yoon EL, Jun DW, Jeong JY, Kim TY, Song DS, Ahn SB, et al. Validation of the Korean Stroop Test in Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Sci Rep* 2019;9(1):8027. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44503-w>.
- [8] Nabi E, Bajaj JS. Useful tests for hepatic encephalopathy in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16(1):362. <https://doi.org/10.1007/s11894-013-0362-0>.
- [9] Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013;58(3):1122–32. <https://doi.org/10.1002/hep.26309>.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69(1):154–81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
- [11] Koziarska D, Wunsch E, Milkiewicz M, Wójcicki M, Nowacki P, Milkiewicz P. Minimal State Examination in patients with hepatic encephalopathy and liver cirrhosis: a prospective, quantified electroencephalography study. *BMC Gastroenterol* 2013;13:107. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-107>.
- [12] Laks J, Baptista EM, Contino AL, de Paula EO, Engelhardt E. Mini-Mental State Examination norms in a community-dwelling sample of elderly with low schooling in Brazil. *Cad Saude Publica* 2007;23(2):315–9. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2007000200007>.
- [13] Weissenborn K, Rückert N, Hecker H, Manns MP. The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1998;28(4):646–53. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(98\)80289-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(98)80289-4).
- [14] Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23(5):721–33. <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>.
- [15] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
- [16] de Souza NP, Villar LM, Afí Garbin, Rovida TAS, Garbin CAS. Assessment of health-related quality of life and related factors in patients with chronic liver disease. *Brazilian J Infect Dis* 2015;19:590–5. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.08.003>.
- [17] Bragagnolo MA, Teodoro V, Lucchesi LM, Ribeiro TCDR, Tufik S, Kondo M. Minimal hepatic encephalopathy detection by neuropsychological and neurophysiological methods and the role of ammonia for its diagnosis. *Arq Gastroenterol* 2009;46:43–9. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032009000100013>.
- [18] Machado Júnior PAB, Ziliotto RD, Ferreira APVN, Buson TM, Couto CMD, Pissia Junior A. Use of the Stroop Encephalapp for Covert Hepatic Encephalopathy Screening in Cirrhotic Patients in Southern Brazil. *Arq Gastroenterol* 2020;57(4):399–403. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-73>.
- [19] Allampati S, Duarte-Rojo A, Thacker LR, Patidar KR, White MB, Klair JS, et al. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy Using Stroop EncephalApp: A Multicenter US-Based, Norm-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2016;111(1):78–86.
- [20] Duarte-Rojo A, Allampati S, Thacker LR, Flud CR, Patidar KR, White MB, et al. Diagnosis of covert hepatic encephalopathy: a multi-center study testing the utility of single versus combined testing. *Metab Brain Dis* 2019;34(1):289–95. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0350-z>.
- [21] Zeng X, Zhang LY, Liu Q, Lu CH, Wei J, Shi ZW, et al. Combined Scores from the EncephalApp Stroop Test, Number Connection Test B, and Serial Dotting Test Accurately Identify Patients With Covert Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(7):1618–1625.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.018>.
- [22] Kondo Y, Iwasa M, Kawaratani H, Miyaaki H, Hanai T, Kon K, et al. Proposal of Stroop test cut-off values as screening for neuropsychological impairments in cirrhosis: a Japanese multicenter study. *Hepatol Res* 2021 Feb 21. <https://doi.org/10.1111/hepr.13629>.
- [23] Acharya C, Wade JB, Fagan A, White M, Gavis E, Ganapathy D, et al. Overt hepatic encephalopathy impairs learning on the EncephalApp stroop which is reversible after liver transplantation. *Liver Transpl* 2017;23(11):1396–403. <https://doi.org/10.1002/lt.24864>.
- [24] Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui M, Matherly S, et al. Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(10):1828–1835.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.05.011>.