

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA

**ESTUDO DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO
CEREBRAL E DO POTENCIAL EVOCADO VISUAL EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES CANDIDATOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

DANIEL BOCCHESI NORA

Orientador: Profº Dr. Flávio Kapczinski

Co-orientadora: Profª. Dra. Themis Revebel da Silveira

Dissertação de Mestrado

1999

**Aos meus pais, Raimundo e Flávia e aos meus irmãos ,
Cláudio e Adelar pelo seu carinho.**

Aos meus amigos pelo apoio e amizade sincera.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas e instituições que de uma forma ou de outra contribuíram para que esta dissertação fosse concluída, em especial:

- Ao Dr. Flávio Kapczinski, professor do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), meu orientador, pelo seu dinamismo, amizade e por acreditar em alguém a quem ele pouco conhecia;
- Ao Dr. Jefferson Becker, médico neurologista, pelo seu apoio em todas as etapas deste trabalho e principalmente pela sua amizade sincera;
- Ao Dr. João Arthur Ehlers, médico neurofisiologista, pela avaliação dos potenciais evocados e por permitir compartilhar sua experiência de vida;
- À Suzi dos Santos Gutierrez, técnica de eletromiografia e potenciais evocados do HCPA, pelo seu auxílio na realização dos exames e pela sua amizade;
- À Dra. Sheila Ouriques Martins, médica neurologista, pelo seu auxílio constante, solicitude e companheirismo;
- À Dra. Natália Paczko, neurologista infantil, por realizar o exame neurológico nos pacientes e pelo seu apoio;
- Ao Dr. Clovis Roberto Francesconi, professor e chefe do Serviço de Neurologia do HCPA, por acreditar e apostar na minha capacidade profissional;

- Aos médicos eletroencefalografistas do Serviço de Neurologia do HCPA: Dr. José Augusto Bragatti, Dra. Neusa Córdova e Dra. Suzana Schönwald, pela interpretação dos eletroencefalogramas;
- Às técnicas de eletroencefalograma do HCPA: Neiva Dias da Silva, Lunalva Colares dos Santos e Catarina de Fátima Machado pela realização dos exames;
- A Olavo Bohrer Amaral, João Vicente Busnello, João Quevedo pela análise e interpretação dos dados;
- À Suzi Camatto, estatística, pela orientação na análise estatística dos dados;
- À professora Eneida Becker pela revisão final do português;
- Aos Drs. Roger Walz e Marino Bianchi pelo apoio e incentivo constantes;
- Ao Dr. Luiz Nelson Fernandes, professor do Serviço de Neurologia do HCPA, por suas amizade , seus questionamentos e palavras de incentivo;
- Ao Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica, pela oportunidade de ensino e aprimoramento científico e pelo auxílio financeiro;
- À Dra Sandra Vieira, médica gastroenterologista infantil, pela sua amizade e auxílio na realização deste estudo;
- Ao Dr. Carlos Kieling, médico gastroenterologista infantil, por ajudar em momentos importantes do estudo.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| • LISTA DE ABREVIATURAS..... | 07 |
| • LISTA DE TABELAS E LISTA DE FIGURAS..... | 08 |
| • INTRODUÇÃO..... | 09 |
| • REVISÃO DA LITERATURA..... | 11 |
| • OBJETIVOS..... | 20 |
| • REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA..... | 21 |
| • ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS..... | 28 |
| Resumo..... | 29 |
| Introdução..... | 31 |
| Material e Métodos..... | 32 |
| Considerações Éticas..... | 35 |
| Resultados..... | 35 |
| Discussão..... | 38 |
| ReferênciasBibliográficas..... | 41 |
| Tabelas e figuras..... | 45 |
| • ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS..... | 51 |

LISTA DE ABREVIATURAS

- EH: encefalopatía hepática
- EHSC: encefalopatía hepática subclínica
- PE: potencial evocado
- PEATC: potencial evocado auditivo de tronco cerebral
- PEV: potencial evocado visual
- EEG: electroencefalograma

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1 - Dados laboratoriais e clínicos..... 45
- TABELA 2 – Latências interpico dos potenciais evocados auditivos de tronco cerebral.....46
- TABELA 3 – Latências do potencial evocado visual.....47
- TABELA 4 - Correlações entre os potenciais evocados auditivos de tronco cerebral e o EEG.....48

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - “Scatter plot” mostrando a distribuição das latências entre os casos (a esquerda) e controles (a direita). A maioria dos candidatos a transplante mostram latências comparáveis com os controles, mas alguns estão marcadamente acima do valor normal dos controles..... 49-50

INTRODUÇÃO

O fígado é o maior órgão do corpo humano compreendendo cerca de 20% do peso total do adulto. As patologias hepáticas podem levar à cirrose que vai ser, muitas vezes, o estágio final desses quadros. A cirrose não é, necessariamente, uma doença progressiva (SHERLOCK *et al.*, 1997) mas, se não evitadas, as suas complicações podem limitar, grandemente, a qualidade de vida do indivíduo acometido. Essas complicações possuem um espectro de gravidade, variando, desde uma maior susceptibilidade a infecções, até a encefalopatia hepática severa.

A encefalopatia hepática (EH) é uma das complicações mais graves da cirrose hepática e é uma desordem complexa que afeta todas as partes do cérebro. Apresenta uma grande variabilidade de expressão, sendo a forma subclínica o modo mais leve de apresentação (GITLIN, 1988). A encefalopatia hepática subclínica (EHSC) pode acometer entre 60 a 85 % dos cirróticos (MULLEN *et al.*, 1999). Nessa forma, os pacientes parecem clinicamente bem, sem sinais e sintomas, porém exibem disfunção nos testes psicométricos ou nos estudos neurofisiológicos.

Atualmente, uma bateria de testes psicométricos é recomendada para detectar a EHSC (CONN, 1994). Estê testes dependem do grau de colaboração e instrução do paciente, tornando-os de difícil realização em determinados grupos de pacientes, como o das crianças. O eletroencefalograma (EEG) mostra-se um

método neurofisiológico útil no diagnóstico de EHSC. Há, nessa patologia, uma lentificação nos ritmos alfa com gradual substituição por ritmos mais lentos theta e delta (AMINOFF, 1992). As alterações eletroencefalográficas são encontradas na maior parte dos pacientes com EH, mas não são específicas e indicam uma encefalopatia metabólica difusa (BRENNER, 1985).

Os potenciais evocados (PEs) são respostas registradas externamente e refletem descargas neuronais após estímulos específicos. Dependendo do tipo de estímulo e da via a ser estudada, eles podem ser visuais, somato-sensitivos ou auditivos (SHERLOCK *et al.*, 1997). Esses exames, por não serem invasivos, não dependerem da colaboração do paciente e poderem ser realizados, inclusive, com o paciente sedado e em ambiente de terapia intensiva, mostram-se bastante interessantes para a avaliação das diversas formas de EH (POLICH, 1986; KULLMANN *et al.*, 1995). O valor dos potenciais evocados, nessa forma de patologia, não está bem estabelecido, sendo por muitos autores considerado muito úteis na avaliação da EH inclusive na sua forma subclínica (YEN, 1990; SANDFORD, 1987). Os estudos pesquisados foram realizados em amostras de pacientes adultos com doença hepática, não existindo, na bibliografia consultada, trabalhos avaliando a utilidade dos potenciais evocados na população pediátrica.

Esse é um estudo de caso-controle onde foram avaliados pacientes pediátricos com doença hepática crônica, candidatos a transplante hepático nos quais foram realizados potenciais evocados auditivos de tronco cerebral (PEATCs) e potenciais evocados visuais (PEVs), buscando a detecção da encefalopatia hepática subclínica. Na bibliografia pesquisada, não existem estudos avaliando

essa forma de exame, especificamente, em crianças e adolescentes no diagnóstico da encefalopatia hepática.

REVISÃO DA LITERATURA

A encefalopatia hepática (EH) é uma síndrome multifatorial, afetando todas as partes do sistema nervoso central e é definida como uma reação mental orgânica associada a distúrbios neurológicos. Atualmente é reconhecida como uma síndrome neuropsiquiátrica, de natureza, essencialmente, reversível o que sugere uma origem metabólica (SHERLOCK *et al.*, 1997). Os sintomas são progressivos e, nos casos mais severos, pode haver alteração de consciência e coma.

A fisiopatologia da EH apóia-se em quatro principais hipóteses: hipótese da amônia, das neurotoxinas, dos falsos neurotransmissores e do neurotransmissor inibitório gabaérgico (MULLEN *et al.*, 1995). Nenhuma dessas é completamente satisfatória, acreditando-se estarem envolvidos aspectos de todas. Os pacientes, invariavelmente, apresentam uma via circulatória na qual o sangue portal alcança o cérebro sem ser metabolizado pelo fígado (SHERLOCK *et al.*, 1997; MULLEN *et al.*, 1999).

A apresentação mais freqüente da EH é como uma complicação da doença hepatocelular crônica o que ocorre de forma comum na cirrose alcoólica e na hepatite crônica.

A EH tem características clínicas extremamente variáveis, compreendendo desde alterações muito leves de comportamento até o coma profundo. Uma alteração do estado mental, em um paciente com cirrose detectada ou suspeitada, deve ser considerada EH até que outro diagnóstico seja estabelecido (MULLEN *et al.*, 1999). Os sintomas iniciais da EH, na sua maioria, não são detectáveis nas avaliações clínicas convencionais, mas podem ser reconhecidos por membros da família (GAZZARD *et al.*, 1986). Alterações nos padrões de sono são comuns e podem aparecer antes de sinais neurológicos clínicos (CONN,1994; SHERLOCK *et al.*,1997).

Em crianças a deterioração no desempenho escolar, pode ser o sinal mais precoce. Nos casos mais avançados, os sintomas neurológicos são mais evidentes incluindo asterixis, aumento dos reflexos, rigidez muscular, clônus aquileu, fasciculações, marcha atáxica , sinal de Babinski, convulsões e coma. Uma escala clínica de graduação da EH, baseada no estado de consciência, tem sido proposta, tal como estágio 0 compreende ausência de alterações de consciência, função intelectual, personalidade ou comportamento; estágio I, hipersonia, insônia, euforia, ou ansiedade, perda da atenção, irritabilidade; estágio II, letargia , desorientação, alteração na cognição, fala arrastada, comportamento inadequado, ataxia; estágio III, sonolência, confusão acentuada, mantém resposta a estímulos nocivos; estágio IV, coma, perda das respostas aos estímulos nocivos (MULLEN *et al.*,1999).

A encefalopatia hepática subclínica (EHSC) é a forma mais leve da encefalopatia (GITLIN, 1988; QUERO *et al.*, 1996), estando compreendida no estágio zero e ocorrendo nos pacientes que não apresentam sinais e sintomas clínicos de encefalopatia mas apresentam algum grau de alteração nos testes psicométricos ou nos exames eletrofisiológicos (BASILE *et al.*, 1991). A EHSC acomete 60 a 85% dos pacientes portadores de cirrose hepática (MULLEN *et al.*, 1999). Existem controvérsias sobre a utilização das terapias convencionais no tratamento da EHSC. Há indicativos de que as atividades diárias parecem estar prejudicadas pela presença da forma subclínica da EH (CONN, 1994). Tratamentos convencionais da falência hepática, como restrição protéica da dieta e lactulose, podem reverter os achados cognitivos nos testes psicométricos na EHSC (MORGAN *et al.*, 1989). A injeção de flumazenil foi descrita na reversão das alterações detectadas no potencial evocado auditivo de tronco cerebral (BRUHA *et al.*, 1994) e para reversão das alterações cognitivas (KAPCZINSKI *et al.*, 1995). Possivelmente o que poderá se encontrar no futuro é que o tratamento da EHSC ou da EH, nos estágios iniciais, poderá prevenir o desenvolvimento das formas severas de encefalopatia (MULLEN *et al.*, 1999). Dessa forma, a importância de uma detecção e intervenção precoce é muito importante, especialmente, com o desenvolvimento dos transplantes hepáticos. A realização do transplante na presença de EH grau IV, insuficiência renal funcional, peritonite bacteriana espontânea e sepse são indicativos de mau prognóstico (WALKER *et al.*, 1999). Assim, o transplante deve ser considerado antes que as complicações apareçam.

A EH subclínica é melhor detectada, utilizando testes psicométricos como: os testes de conexão numérica, de orientação no tempo e espaço, memória episódica, subtração de uma série de sete entre outros (TARTER *et al.*, 1990; CONN, 1977). Esses testes possuem utilidade clínica limitada devido a grande variabilidade inter e intra-indivíduos, influência do grau de escolaridade e sua dependência da colaboração do paciente (REITAN, 1958; CONN, 1977), sendo que esses aspectos assumem particular relevância na população infantil. Métodos neurofisiológicos como o eletroencefalograma (EEG) e os potenciais evocados podem ser obtidos facilmente, inclusive, em ambiente de terapia intensiva, não dependem do grau de instrução e da colaboração do paciente, sendo que os potenciais podem ser feitos inclusive em pacientes sedados (POLICH,1986; KULLMANN *et al.*, 1995). O EEG pode ser útil na avaliação de níveis alterados de consciência e apresenta correlação com uma variedade de manifestações comportamentais (STEG *et al.*,1996).

Alterações eletroencefalográficas podem fornecer uma evidência objetiva de disfunção cerebral, mas essas alterações são inespecíficas e não se correlacionam bem com a severidade da EH. Ondas lentas são proeminentes no estágio II e III da EH, mas também podem estar presentes em crianças normais (YEN *et al.*, 1990). Esses achados eletroencefalográficos de lentificação são observados, na maior parte, dos pacientes, com EH, mas são encontrados em outras encefalopatias metabólicas difusas, ressaltando a falta de especificidade do exame. Em 1957, Parson-Smith *et al.* recomendaram um sistema de graduação eletroencefalográfica para os diferentes graus de EH. Outros estudos corroboraram esses achados e demonstraram boa correlação entre sinais clínicos

de encefalopatia e lentificação dos ritmos do EEG em pacientes com EH franca (BRENNER , 1985). Entretanto, nos estágios iniciais da EH clínica e na EHSC o EEG, não demonstra ser de grande valor diagnóstico (WEISSENBORN *et al.*, 1990). Cada vez mais, há a necessidade de métodos diagnósticos objetivos na detecção da EHSC para a utilização de medidas terapêuticas precoces (MORGAN *et al.*, 1989; BRUHA *et al.*, 1994, GRIMM *et al.*, 1988, GAMMAL *et al.*, 1990).

Os potenciais evocados são sinais elétricos, volume conduzido e registrados por eletrodos extracelulares. São gerados através da estimulação adequada de tecidos excitáveis, podendo esses estímulos serem luminosos, acústicos ou elétricos (KULLMANN *et al.*, 1995). Dependendo do tipo de estímulo e da via a ser estudada, podem-se registrar respostas através do potencial evocado auditivo, visual ou somato-sensitivo (SHERLOCK *et al.*, 1997). As técnicas de registro desses potenciais não são invasivas e apresentam uma boa resolução temporal , permitindo o estudo de alterações dinâmicas no sistema nervoso (HOYT *et al.*, 1982). O potencial evocado cognitivo P300, que pode ser elicitado tanto por estímulo sonoros quanto visuais, representa uma resposta endógena cortical, refletindo vias neuronais envolvidas na atenção, aprendizado e nos processos de tomada de decisões (KULLMANN *et al.*, 1995). Existem relatos que esse exame alteraria, precocemente, em disfunções leves da função cerebral (VAN DER RIJT I *et al.*,1989; KULLMANN *et al.*, 1995; DAVIES *et al.*,1990; YANG *et al.*, 1985). O prolongamento da latência do P300 representa um marcador sensível, mas não específico, para a EH, refletindo ,assim como o EEG, uma disfunção global no sistema nervoso central. Esse potencial necessita de total

colaboração do paciente, só podendo ser utilizado nos estágios I e II da EH (KULLMANN *et al.*, 1995), sendo, dessa forma, de difícil obtenção e valorização na população pediátrica. Os potenciais evocados somato-sensitivos, que também se mostram promissores na detecção da EH subclínica, inclusive mostrando ser um método objetivo para prognóstico e para documentação da melhora das funções corticais após o transplante hepático (YANG *et al.*, 1985; CHU *et al.*, 1988; CHU *et al.*, 1985; MADL *et al.*, 1994), são de difícil realização na criança alerta, pois necessitam de estímulos elétricos para o seu registro. Entretanto alguns trabalhos mostraram que esses exames não apresentam sensibilidade suficiente para a detecção da EHSC (SANDFORD *et al.*, 1987; TARTER *et al.*, 1987). Os potenciais evocados visuais e auditivos são indolores, não invasivos e, como não necessitam da atenção do paciente, torna-os adequados para o uso em pacientes com alterações de consciência e não colaborativos como a população infantil e, nos casos de prejuízo das funções corticais, como nas encefalopatias.

Os potenciais evocados auditivos de tronco cerebral foram primeiramente descritos nos seres humanos, de maneira adequada, por Jewett e Williston em 1971 (JEWETT *et al.*, 1971). A estimulação acústica do oitavo nervo craniano é seguida pela estimulação de outras partes da via auditiva no tronco cerebral: o núcleo coclear, o núcleo e vias do lemnisco lateral e o colículo inferior do mesencéfalo. São geradas, em indivíduos normais, sete ondas, sendo que as que possuem marcada utilidade clínica são as ondas I, III e V. Em relação a utilidade desse exame na EH, observa-se que os dados da literatura são controversos. Alguns estudos mostram que os PEATC devem ou podem ser usados na detecção

da EH clínica e na EHSC (CHU *et al.*, 1988; ELLINGSON *et al.*, 1995; CHU *et al.*, 1987; MEHNDIRATTA *et al.*, 1990). Um estudo com pacientes candidatos a transplante hepático, antes e após essa cirurgia, concluiu que os intervalos interpicos no potencial auditivo (principalmente o intervalo I-V) são uma medida sensível, mas não específica para a EH, inclusive sendo sensível o suficiente para a detecção de formas incipientes de encefalopatia (ELLINGSON *et al.*, 1995). Os mesmos achados foram encontrados em outro trabalho, sugerindo que o PEATC possa ser um método objetivo na avaliação da EHSC em pacientes com cirrose hepática (MEHNDIRATTA *et al.*, 1990). Quando foi comparado o EEG com as variáveis do PEATC, não houve uma correlação significativa entre a graduação do EEG e as alterações do PEATC (ELLINGSON *et al.*, 1995). Chu *et al.*, 1997, observaram que o tempo de condução central do PEATC mostrou-se prolongado apenas nas cirroses hepáticas que apresentavam como etiologia a doença de Wilson, a doença hepática alcoólica e a cirrose pós-hepatite B. O mesmo autor encontrou prolongamento significativo nas latências interpicos I-III, III-V e I-V e nos picos III e V associados a diminuição de amplitudes das ondas em pacientes alcoólicos (CHU *et al.*, 1987). Estes achados sugerem que as alterações encontradas nos exames podem ter relação com a causa da cirrose hepática. Por outro lado, mostrando a controvérsia existente no uso do PEATC, outros estudos não encontraram alterações desse potencial em pacientes com cirrose hepática (KULLMANN *et al.*, 1995; SANDFORD *et al.*, 1987; YANG *et al.*, 1986). Esses trabalhos sugerem que não existem alterações nas vias auditivas no tronco cerebral, sendo os PEATCs insensíveis na detecção de EHSC. Os pacientes, nesses estudos, apresentavam doença hepatocelular e colestatia e não eram

alcoolistas, reforçando o aspecto da etiologia na alteração desse método de exame.

Os potenciais evocados visuais são exames onde a via visual é estimulada através de estímulos luminosos, levando à formação de ondas , que são alterações de voltagem, nas áreas occipitais. A estimulação da via pode ser feita por “flash” (luz branca) ou por uma tela com padrão reverso, sendo esta última modalidade preferida por levar a geração de ondas mais constantes (KULLMANN *et al.*, 1995). A realização de PEV, por padrão reverso, requer a colaboração do paciente que necessita fixar o olhar em um ponto específico em uma tela, sendo portanto de difícil obtenção em crianças e pacientes com possível déficit das funções corticais como na encefalopatia. Assim como o PEATC, a utilidade do PEV, na detecção de EH clínica e subclínica, é discutível. O registro dos potenciais visuais, em animais de laboratório, como os ratos e os coelhos, mostra-se uma técnica objetiva, reproduzível e não invasiva para a quantificação da atividade neuronal cerebral (SCHEFER *et al.*, 1984; PAPPAS *et al.*, 1984; ZENEROLI *et al.*, 1985). Nos seres humanos, a maior parte dos estudos indica a realização dos PEVs em pacientes com doença hepática crônica para o rastreamento de EH (LEVY *et al.*,1987 e 1990; DAVIES *et al.*,1990; WEISSENBORN *et al.*,1990). Os PEVs identificam pacientes com anormalidades neurofisiológicas, podendo ser útil naqueles indivíduos com risco de desenvolver EH franca (LEVY *et al.*,1987). Há relato de prolongamento da onda N1 (N75) em pacientes com doença hepática sem evidências clínicas de EH (Casellas *et al.*, 1985). Por sua vez, outros artigos mostram que o teste de conexão numérica é mais sensível que o PEV na detecção da EH, apesar deste último apresentar

anormalidades no grupo de pacientes com doença hepática (WEISSENBORN *et al.*, 1990).

Todos os estudos revisados utilizaram pacientes adultos com patologia hepática na amostra. Na bibliografia pesquisada, não existem trabalhos estudando os potenciais evocados na detecção de EH em pacientes pediátricos. Como as etiologias da doença hepática na criança diferem substancialmente do adulto, os resultados obtidos com este não podem ser estendidos totalmente para as crianças. Assim, torna-se necessário um estudo, nessa população, para ver se os resultados obtidos podem diferir dos encontrados nos adultos e, por sua vez, possam ser mais consistentes na detecção precoce da EH.

OBJETIVOS

- Verificar se o potencial evocado auditivo de tronco cerebral e o potencial evocado visual em portadores de cirrose hepática é diferente dos potenciais evocados em crianças sem patologia hepática..
- Verificar se existe correlação entre os indicadores de patologia hepática (albumina, bilirrubina, tempo de protrombina e a graduação de Child-Pugh) e os potenciais evocados auditivos de tronco cerebral e potenciais visuais.

Referências Bibliográficas

1. Aminoff MJ. Neonatal and Pediatric Electroencephalography. *In. Electrodiagnosis in Clinical Neurology* 1992; 3ª ed, 93-141. Churchill Livingstone Inc. New York.
2. Basile AS, Jones EA, Skolnick P. The pathogenesis e treatment of hepatic encephalopathy: evidence of benzodiazepine receptor ligands. *Pharmacological Reviews* 1991; 43: 27-71.
3. Brenner RP. The electroencephalogram in altered states of consciousness. *Neurol clin* 1985; 3: 615- 631.
4. Bruha R, Marecek Z, Brodanova M, Votruba M. Flumazenil as a diagnostic test for latent hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 1994; 20: 844.
5. Casellas F, Sagallés T, Calzada MD, Accarino A, Vargas V, Guarner L. Visual evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Lancet* 1985; 1:394-95.
6. Chu NS, Yang SS, Cheng CL. Somatosensory evoked potentials: monitoring cerebral functions following liver transplantation. *Clin Electroencephalogr* 1985; 16:4, 192-4.
7. Chu NS, Yang SS. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in alcoholic liver disease with and without liver encephalopathy. *Alcohol* 1987 Jul; 4:4, 225-30.
8. Chu NS, Yang SS. Portal-systemic encephalopathy alterations in somatosensory and brainstem evoked potentials. *J Neurol Sci* 1988 Mar; 84:1, 41-50.

9. Chu NS, Yang SS, Liaw YF. Evoked potentials in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1997 Oct, 12:9-10, S 288-93.
10. Conn HO. Trailmaking and number connection in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *American Journal of Digestive Diseases* 1977; 22: 541-55.
11. Conn HO. The hepatic encephalopathies. In: Conn HO, Bircher J. eds. *Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies*. Bloomington, IL: Medi Ed Press; 1994:1-12.
12. Conn HO. Subclinical hepatic encephalopathy. In Conn HO, Bircher J (eds) *Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies*. Bloomington , IL: Medi Ed Press: 1994: 1-12.
13. Davies MG, Rowen MJ, MacMathina P, Keeling PWN, Weir DG, Feely J. The auditory P300 event related potential: an objective marker of the encephalopathy of chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12: 688-94
14. Davies MG, Rowan MJ, Feely J. Flash visual evoked responses in the early encephalopathy of chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1990 Dec; 25:12, 1205-14.
15. Ellingson RJ, Wszolek ZK, Kendall JD, Donovan JP, Schafer DF. Brainstem auditory evoked potentials in liver transplant candidates. *Nebr M J* 1995 Jul; 80: 7, 167-70.
16. Gammal SH, Basile AS, Geller D, Skolnick P, Jones EA. Reversal of the behavioral and electrophysiological abnormalities of an animal model of hepatic encephalopathy by benzodiazepine receptor ligands. *Hepatology* 1990, Mar, 11:3, 371-8

17. Gazzard BG, Price H, Dawson AM. Detection of hepatic encephalopathy. *Postgraduate Medicine Journal* 1986; 62: 163-166.
18. Gitlin N. Subclinical portal systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1988;82:8-11.
19. Grimm G, Ferenci P, Katzenschalager R, Madl C, Scheneeweiss B, Laggner NA, Lenz K, Gangl A . Improvement of hepatic encephalopathy treated with flumazenil. *Lancet* 1988; 2:8625, 1392-4
20. Hoyt CS, Nickel BL, Billson FA. Ophthalmological examination of the infant. Developmental aspects. *Surv Ophthalmol* 1982; 26:177.
21. Jewett DL, Williston JS. Auditory- evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 1971; 94: 681
22. Kapczinski F. A psychopharmacological investigation of the benzodiazepine receptor in Humans. Tese de Doutorado, University of London, 1995.
23. Kügler C, Lotterer E, Petter J, Wenning G, Taghavy A, Hahn EG, Fleig WE. Visual event related P300 potentials in early portosystemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1992; 103: 302-10 Yang SS, Chu NS, Liaw YF. Somatosensory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1985; 59: 625-30
24. Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A. Scholmerich J. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol* 1995;22: 101-110

25. Levy LJ, Bolton RP, Losowsky MS. The use of the visual evoked potential (VEP) in delineating a state of subclinical encephalopathy. A comparison with the number connection test (NCT). *J Hepatol* 1987 Oct; 5: 2, 211-7.
26. Levy LJ, Bolton RP, Losowsky MS. The visual evoked potential in clinical hepatic encephalopathy in acute and chronic liver disease. *Hepatogastroenterology* 1990 Dec; 37 Suppl 2:, 66,73
27. Madl C, Grimm G, Ferenci P, Kramer L, Yeganehfar W, Oder W, Steininger R, Zomer C, Ratheiser K, et al.. Serial recording of sensory evoked potentials: a noninvasive prognostic indicator in fulminant liver failure. *Hepatology* 1994 Dec; 20:6, 1487-94.
28. Mehndiratta MM, Sood GK, Sarin SK, Gupta M. Comparative evaluation of visual, somatosensory and auditory evoked potentials in the detection of subclinical hepatic encephalopathy in patients with nonalcoholic cirrhosis. *Am j Gastroenterol* 1990 Jul; 85:7, 799-803.
29. Morgan MY, Alonso M, Stanger LC. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis patients. *Journal of Hepatology* 1989; 8: 208-217.
30. Mullen KD, Dasarthy S. Hepatic Encephalopathies. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC. *Diseases of the liver*, 8ª edição; 1999: 545-582. Lippincott-Raven.

31. Pappas SC, Ferenci P, Schafer DF, Jones EA. Visual evoked potentials in a rabbit model of hepatic encephalopathy. II . Comparasion of hyperammonemic encephalopathy, postictal coma , and coma induced by synergistic neurotoxins. *Gastroenterology* 1984 Mar; 86:3, 546-52.
32. Parsons-Smith BG, Summerskill WHJ, Dawson AM et al. The electroencephalogram n liver disease. *Lancet* 1957; 2:867-871.
33. Polich J. Normal variation of P300 from auditory stimuli. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986; 65:236-240
34. Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16:321-328.
35. Reitan RM. Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept. Mot. Skills* 1958; 8: 271-76.
36. Sandford SL, Tarter RE, Sclabassi R, Van Thiel DH. Sensory information processing in patientes with nonalcoholic cirrhosis. Short latency visual, auditory and somatosensory event-related potentials. *J Neurol Sci* 1987 Sep, 80:2-3, 269-76.
37. Sandford NL, Saul RE. Assessment of hepatic encephalopathy with visual evoked potentials compared with convencional methods. *Hepatology* 1988 Sep; 8:5, 1094-8.
38. Schafer DF, Pappas SC, Brody LE, Jacobs R, Jones EA. Visual evoked potentials in a rabbit model of hepatic encephalopathy. I . Sequential changes and comparisions with drug-induced comas. *Gastroenterology* 1984 Mar; 86:3, 540-5.

39. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system* 1997; 10^a ed, 7: 87-97. Blackwell Science.
40. Steg RE, Wszolek ZK. Electroencephalographic abnormalities in liver transplant recipients: practical considerations and review. *J Clin Neurophysiol* 1996 Jan; 13:1, 60-8.
41. Tarter RE, Hegedus AM, Von Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR. Hepatic dysfunction and neuropsychological test performance in alcoholics with cirrhosis. *Journal of Studies on Alcohol* 1986; 47: 74-77.
42. Tarter RE, Sciabassi RJ, Sandford SL, Hays AL, Carra JP, Van Thiel DH. Relationship between hepatic injury status and event related potentials. *Clin Electroencephalogr* 1987 Jan, 18: 1, 15-9.
43. Van der Rijt CC, Schalm SN, deGroot AH, de Klieger M. Objective measurement of hepatic encephalopathy by means of automated EEG analysis. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 1989; 57: 423-426.
44. Yang SS, Chu NS, Liaw YF. Somatosensory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1985; 59: 625-30
45. Yang SS, Chu NS, Liaw YF. Brainstem auditory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1986 Nov; 6:6, 1352-5.
46. Yang SS. Portal-systemic encephalopathy alterations in somatosensory and brainstem evoked potentials. *J Neurol Sci* 1988 Mar; 84:1, 41-50.

47. Yen CL, Liaw YF. Somatosensory evoked potential and the number connection test in the detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Hepato gastroenterology* , 37, 332-334.
48. Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker- Smith JA, Watkins JB. In : *Pediatric gastrointestinal disease*, 2ª edição; 22: 343-393 ,Moby Year Book.
49. Weissenborn K, Scholz M, Hinrichs H, Wittfang J, Schmidt KW, Kunkel H. Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75: 289-295.
50. Zeneroli ML. Hepatic encephalopathy. Experimental studies in a rat model of fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1985; 1:3, 301-11.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

**Potenciais evocados na avaliação da encefalopatia hepática subclínica
em pacientes candidatos a transplante hepático**

Daniel B. Nora, M.D.¹ , Olavo B. Amaral, M.D.² , João V. Busnello², João Quevedo, M.D.² , Sandra Vieira, M.D.³ , Themis R. da Silveira, M. D., PhD.³ , Flávio Kapczinski, M.D., PhD²

Equipe de Psicofarmacologia, Departamento de Psiquiatria e Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

¹ Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

² Equipe de Psicofarmacologia, Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre , Brasil

³ Serviço de Gastroenterologia Infantil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

RESUMO

Introdução: Os potenciais evocados auditivos e visuais são propostos como exames úteis no diagnóstico da encefalopatia hepática subclínica. Entretanto não existem estudos demonstrando a sua utilidade na população de

pacientes pediátricos. Este estudo foi realizado na tentativa de avaliar diferentes tipos de potenciais na detecção da encefalopatia hepática subclínica na população pediátrica candidata a transplante hepático.

Métodos: Realizou-se um estudo de caso controle onde potenciais evocados auditivos e visuais foram realizados em 15 pacientes pediátricos candidatos a transplante hepático que não apresentavam sinais clínicos de encefalopatia hepática. As latências de onda obtidas, nesses exames, foram comparadas com 16 controles saudáveis com faixas etárias similares. Exames laboratoriais de função hepática e eletroencefalograma foram, também, realizados para examinar as suas correlações com os resultados dos potenciais evocados.

Resultados: Não foram encontradas diferenças, estatisticamente significativas entre os pacientes e os controles nos potenciais evocados auditivos, porém no potencial evocado visual, os pacientes candidatos a transplante hepático demonstraram latências N1 (N75) significativamente prolongadas quando comparadas com os controles. Não houve atraso significativo nas outras ondas. Por outro lado, latências prolongadas no potencial evocado auditivo tiveram uma correlação positiva com anormalidades no eletroencefalograma, apenas entre crianças com patologia hepática. Tal correlação não foi observada no potencial evocado visual.

Conclusões: Os potenciais evocados podem ser usados na detecção de alterações relacionadas à encefalopatia hepática nos pacientes

pediátricos, todavia outros estudos são necessários para determinar as suas especificidades e sensibilidades.

Palavras-chave: Potencial evocado visual, potencial evocado auditivo, encefalopatia hepática, transplante hepático, crianças.

INTRODUÇÃO:

Os potenciais evocados têm sido propostos como métodos diagnósticos na avaliação da encefalopatia hepática (EH) (1,2). Os métodos estudados para esse propósito são os potenciais visual (3,4,5), auditivo de tronco cerebral (6,7), somato-sensitivo (8,9) e cognitivo P300 (10,11). Seus usos apoiam-se em dois campos: a monitorização e avaliação prognóstica dos pacientes com EH severa, incluindo aqueles com falência hepática fulminante (12,2) e o diagnóstico da EH subclínica em pacientes que não apresentam sinais clínicos da doença (1, 13). Esses métodos têm sido criticados (10,14) e seu papel, na prática clínica, permanece indefinido , embora existam muitas evidências sugestivas que esses exames possam detectar alterações da EH.

Apesar das controvérsias, os potenciais evocados permanecem sendo uma possibilidade atrativa no diagnóstico da EH subclínica. Por muito tempo, o padrão ouro na detecção dessa condição tem sido o uso de testes psicométricos como o teste de conexão numérica (15, 16, 17). Esse método , entretanto, tem suas limitações, como a influência que recebe do grau de aprendizado e da sua grande dependência da colaboração do paciente (16). Essas limitações são, claramente, mais relevantes na população pediátrica, onde o uso de testes psicométricos é de pouca utilidade devido a grande variabilidade de desempenho relatado à idade, o grau de educação e a potencial ausência de colaboração da criança. Além disso, com o aumento da realização dos transplantes hepáticos em todo o mundo, critérios objetivos têm sido cada vez mais valorizados para a avaliação e seleção dos pacientes que irão receber os órgãos.

Os potenciais evocados, segundo conhecimento dos autores, nunca foram estudados na avaliação da encefalopatia hepática subclínica em crianças. Também os resultados obtidos, em adultos, não podem ser estendidos totalmente aos pacientes pediátricos, pois uma das principais razões para as críticas contra esses métodos são a sua variabilidade devido à etiologia da doença hepática. Alterações, por exemplo, encontradas em paciente com doença de Wilson e cirrose alcoólica (6) nunca foram replicadas em pacientes com outros tipos de doenças hepáticas (18,19,20). Assim, provavelmente, os resultados encontrados, nas crianças, podem diferenciar daqueles encontrados nos adultos. Este trabalho propõe a avaliação da utilidade do potencial evocado visual (PEV) e do potencial evocado auditivo de tronco cerebral (PEATC) na detecção da EH em uma população de pacientes candidatos a transplante hepático infantil.

Material e Métodos

Foram estudados 15 pacientes que faziam parte da lista de candidatos a transplante hepático infantil do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com idades entre 5 e 15 anos. Os pacientes excluídos do estudo foram aqueles que preenchiam um dos seguintes critérios: a) cirrose alcoólica, b) história de doenças neurológicas não relacionadas com as alterações hepáticas, c) uso de fármacos sedativos antes do exame neurológico, d) sinais clínicos de EH no exame físico, e) não assinatura do consentimento

informado. Além desses pacientes, foram estudados 16 controles pareados por idade, sem sinais de anormalidades neurológicas ou hepáticas.

Antes da realização dos estudos de potenciais evocados, os pacientes eram submetidos a um exame clínico e neurológico, buscando sinais de EH. Eles também realizaram um eletroretinograma e um estudo audiométrico para assegurar que déficits visuais ou perdas auditivas não iriam interferir no estudo. Um eletroencefalograma foi realizado, também, em todos os pacientes, excetuando-se três. O exame foi interpretado por um médico neurofisiologista com o objetivo de detectar as alterações dos ritmos cerebrais que pudessem sugerir a presença de EH. Exames laboratoriais, incluindo níveis de albumina e bilirrubina, tempo de protrombina e graduação de Child-Pugh foram obtidos de todos os pacientes.

Os potenciais evocados testados foram o potencial evocado auditivo de tronco cerebral e o visual por padrão “flash”. O PEV por padrão reverso que mostra melhores resultados que o PEV por “flash” em adultos não pode ser realizado devido à dependência da colaboração do paciente, tornando esse tipo de exame de difícil obtenção na população pediátrica. Os potenciais evocados somato-sensitivos e potencial cognitivo P300 que mostraram ser promissores no diagnóstico de EH (9,10, 11), também não foram utilizados devido as suas dificuldades na população pediátrica.

Os PEATCs foram realizados com os pacientes em repouso ou dormindo. Foram colocados eletrodos de superfície no escalpo. O eletrodo referência foi colocado em Cz (Sistema Internacional 10-20), o eletrodo de registro na mastóide ipsilateral ao estímulo e o eletrodo terra na mastóide contralateral. Realizaram-se

duas séries de 2000 estímulos por “click”, padrão rarefeito, intensidade de 86 dB, com mascaramento contralateral de 40 dB. A frequência do estímulo foi de 10 Hz, o tempo de análise, de 10 ms e os filtros de 3 KHz e 50 Hz. Quando necessário, utilizou-se Hidrato de Cloral a 20 %, dose de 50 mg/kg para a sedação dos pacientes.

Os PEVs foram obtidos utilizando estímulos por “flash” (luz branca) com registro dos potenciais no escalpo através de eletrodos de superfície. O eletrodo positivo foi colocado em Cz, o eletrodo negativo, em Oz (Sistema Internacional 10-20) e o eletrodo terra na testa. Os pacientes foram examinados, em uma sala escura, com os olhos cobertos e o “flash” a uma distância de 30 cm dos olhos. Cada olho foi examinado separadamente (mantendo o outro coberto). Foram usadas duas séries de 200 estímulos, frequência de 2 Hz, intensidade de 1.2 J, tempo de análise de 300 ms, sensibilidade de 20 uV e filtros de 100 Hz e 1 Hz. Quando necessário, utilizou-se sedação da mesma forma descrita nos PEATCs. A mesma técnica foi realizada tanto nos pacientes como nos controles. Comparações de ondas, latências de pico, latências interpicos dos potenciais evocados foram realizados entre os pacientes e os controles, utilizando o teste *t* de Student. Correlações, entre variáveis categóricas (classificação de Child e EEG) e os resultados dos potenciais evocados, foram feitas utilizando o teste *U* de Mann-Whitney. Correlações entre variáveis contínuas (tempo de protrombina, níveis de albumina e níveis de bilirrubina) , foram feitas, utilizando o coeficiente de correlação de Spearman.

Considerações Éticas

A metodologia desse estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética do hospital onde se realizou o trabalho. Consentimento informado foi obtido dos familiares de todos os envolvidos no estudo.

Resultados

Os dados laboratoriais e clínicos obtidos, nos 15 casos, estão representados na tabela 1. Como pode ser visto, nenhum paciente demonstrou classificação de Child-Pugh grau C. As etiologias mais comuns da doença hepática foram a atresia biliar congênita (6 pacientes), a hepatite crônica autoimune (3 pacientes) e a cirrose criptogênica (3 pacientes). Todos os pacientes e controles tinham resultados de eletroretinograma e audiometria normais. Apesar da similaridade de idades entre casos e controles, houve uma diferença não significativa na distribuição do sexo entre os grupos. Diferenças, entre sexos nos potenciais evocados, estão geralmente limitadas a amplitude. As latências podem estar alteradas em pacientes idosos ou naqueles com perímetro cefálico aumentado (21, 22). Todos os estudos, até o momento, realizados em crianças não apresentaram diferenças, estatisticamente, significativas nas latências devido ao sexo (21, 23, 24).

Os resultados dos exames de potenciais evocados estão mostrados nas tabelas 2 (PEATC) e 3 (PEV). Como pode ser visto, não foram encontradas diferenças entres os pacientes com doença hepática e os controles nas latências

de pico e interpico no PEATC. Por outro lado, as crianças com patologia hepática mostraram um atraso significativo na onda N1 (N75) do PEV que se mostrou constante, quando os olhos (direito e esquerdo) foram considerados separadamente (teste *t* de Student para variâncias heterogêneas, $p=0.016$ e $p=0.005$ para o olho direito e esquerdo respectivamente) ou juntos (teste *t* de Student, $p=0.005$). As latências das ondas P1 (P100) e N2 (N145) não demonstraram diferença, estatisticamente, significativa entre os grupos, embora tenha havido uma tendência para o prolongamento das latências P1 entre os casos (teste *t* de student, $p=0.14$ para ambos os olhos). A distribuição desses valores, na população em estudo, pode ser visualizada na figura 1.

O atraso encontrado nos resultados do PEV não parece estar diretamente relacionado com a severidade da doença hepática, pois ele não mostrou correlação significativa entre o tempo de protrombina, níveis de albumina e bilirrubina totais, ou com a classificação de Child-Pugh entre os casos. Esse prolongamento das latências também não mostrou correlação com os resultados do EEG, pelo contrário, todos os pacientes com eletroencefalograma anormal apresentavam a latência da onda N1 normal. Entretanto a nossa amostra, provavelmente, é insuficiente para estudar esse aspecto, pois, somente 4 pacientes, tinham sinais eletroencefalográficos claros de EH.

Embora não tenham sido registradas diferenças no PEATC entre os casos e os controles, houve uma tendência a prolongamento das latências dos picos de onda I, III e V entre os pacientes com EEGs anormais, quando comparados com aqueles que apresentavam valores normais (tabela 4). A diferença, estatisticamente, significativa ocorreu apenas no olho esquerdo (teste de Mann-

Whitney U , $p=0.048$, $p=0.008$, e $p=0.016$ para os picos I, III e V respectivamente). Observou-se, no olho direito, uma tendência não significativa ($p=0.154$, $p=0.154$, e $p=0.109$), assim como nos PEVs não houve correlação significativa entre os resultados dos PEATs e os testes de função hepática.

Finalmente, com o objetivo de ver se os resultados poderiam ter um valor prognóstico, acompanharam-se os pacientes durante seis meses após a avaliação, procurando-se o desenvolvimento de EH clínica ou morte. Nesse período, apenas um paciente desenvolveu EH franca e os únicos dois óbitos, na população em estudo, foram relacionados a complicações pós-transplante hepático. Para estudar melhor este aspecto, seria necessário um período de acompanhamento maior ou ter uma amostra de pacientes menos compensada do ponto de vista hepático.

Discussão

Os resultados obtidos nos PEVs estão em concordância com os encontrados por Sandford et al. (20) que observou uma latência prolongada de N1 em pacientes cirróticos não-alcoólicos. Esse resultado não foi valorizado naquele momento, pois foi um achado isolado e presente apenas nos pacientes com etiologias colestatias. Na nossa amostra, esse prolongamento foi novamente obtido e estava presente em crianças com causas hepatocelulares e colestatias

para a doença hepática. Essa alteração de N1 também foi encontrada por Casellas et al. (4) em pacientes sem EH clínica que apresentavam valores normais para todas as outras latências. Desse modo, sugere-se que, ao menos em alguns pacientes, esse exame pode detectar alterações precoces.

A maior parte dos estudos com PEVs tem concentrado as alterações na onda P1 (P100) (25). Essa onda não foi alterada no nosso estudo (embora uma leve tendência a prolongamento da latência foi observado, podendo indicar que poderia ser encontrada um aumento significativo da latência se uma amostra maior fosse estudada). A latência de N3 (N175) foi pesquisada em outros estudos (3, 5). Esta não foi considerada de grande importância, em nosso trabalho, devido a grande variabilidade entre os indivíduos normais. Isso impediu a comparação dos nossos resultados com os de outros. Alguns desses trabalhos registraram o desaparecimento do pico de onda N1 nos estágios mais avançados da EH o que, provavelmente, não foi visto na nossa amostra, devido ao melhor estado de compensação dos nossos pacientes.

A ausência de diferenças entre os casos e controles nos resultados obtidos nos PEATCs concorda com a maioria dos dados da literatura o que mostra que essas alterações parecem ser limitadas aos pacientes com cirrose alcoólica, doença de Wilson, cirrose induzida por hepatite B e pacientes comatosos (6,18,19) os quais não faziam parte da nossa amostra. Entretanto, o fato de que o EEG alterado foi correlacionado com prolongamento das latências sugere que esse método deve ser mais específico que os PEVs (embora possivelmente menos sensível) para a detecção da EH inicial.

Como poucos pacientes da nossa amostra exibiram alterações nos EEGs e como outros métodos utilizados na detecção de EH subclínica (como os testes psicométricos) são questionáveis no grupo etário estudado, não foi possível interpretar com certeza se as alterações encontradas eram devidas à encefalopatia hepática. O aumento da latência N1 visto nos PEVs pode refletir uma alteração neurológica não específica na doença hepática, mas, por outro lado, pode, também, representar a encefalopatia não detectada pelo EEG, uma vez que o mesmo não pode ser considerado padrão-ouro para a detecção de alterações subclínicas (13). Na correlação entre PEATCs e os resultados dos EEGs, o fato que as diferenças significantes nos PEATCs foram encontradas somente no lado esquerdo e que as diferenças terem sido obtidas apenas entre os pacientes com EEGs normais e anormais (e não entre o grupo de pacientes e o grupo de controles), leva-nos a questionar o significado clínico desta correlação. Tais alterações poderiam dever-se a um equívoco estatístico devido ao grande número de variáveis testadas. Entretanto, essa significância limítrofe poderia, certamente, ser considerada uma diferença real, se houvesse um maior número de pacientes com EEGs alterados. Outros estudos que avaliem, não somente amostras maiores, mas também pacientes com EH franca, são necessários para determinar a correlação exata entre a alteração encontrada e a EH e também para investigar se há o desenvolvimento de outras alterações (como o atraso na latência do P100) em crianças com estágios mais avançados da doença, assim como foi observado em adultos (3, 4).

Esses resultados sugerem que os potenciais evocados auditivo de tronco cerebral e visuais podem ser utilizados na detecção da EH subclínica em

crianças. Outros estudos são necessários para a confirmação desse achado, a fim de determinar qual dos dois exames é o mais indicado para esse objetivo e para avaliar se a sensibilidade e especificidade são grandes o suficiente para recomendar o seu uso clínico. Contudo, se os potenciais demonstrarem ser realmente um exame útil, acreditamos que eles devam ter uma grande importância especialmente no campo da medicina de transplantes. O critério utilizado para determinar qual vai ser o candidato escolhido para a realização do transplante, geralmente, perde em objetividade e a EH subclínica é uma condição que pode ser, facilmente, não diagnosticada e não ser incluída no processo de seleção devido a falta de meios sensíveis e objetivos para a sua detecção e quantificação. Assim, em uma área onde a necessidade de órgãos aumenta muito mais que a sua disponibilidade (26), a existência de mais parâmetros com maior objetividade é essencial para justificar a seleção de candidatos e, de forma mais importante, para aumentar a efetividade do procedimento e, conseqüentemente, da sobrevivência das crianças com doença hepática.

Agradecimento

Agradecimento a CAPES pelo suporte financeiro aos autores

Referências artigo em português

1. Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A, Schölmerich J. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol* 1995;22: 101-110.
2. Chu NS, Yang SS, Liaw YF. Evoked potentials in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:S288-S293.
3. Zeneroli ML, Pinelli G, Gollini G, et al. Visual evoked potential: a diagnostic tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Gut* 1984;25:291-299.
4. Casellas F, Sagallés T, Calzada MD, Accarino A, Vargas V, Guarner L. Visual evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Lancet* 1985;1:394-395.
5. Davies MG, Rowan MJ, Feely J. Flash visual evoked responses in the early encephalopathy of chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:1205-1214.
6. Chu NS, Yang SS. Brainstem auditory evoked potentials in different types of hepatic diseases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;67:337-339.
7. Ellingson RJ, Wszolek ZK, Kendall JD, Donovan JP, Schafer DF. Brainstem auditory evoked potentials in liver transplant candidates. *Nebr Med J* 1995;80:167-170.
8. Yang SS, Chu NS, Liaw YF. Somatosensory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1985; 59:625-630.
9. Yang SS, Wu CH, Chiang TR, Chen DS. Somatosensory evoked

- potentials in subclinical portosystemic encephalopathy: a comparison with psychometric tests. *Hepatology* 1998;27:357-361.
10. Weissenborn K, Scholz M, Hinrichs H, Wiltfang J, Schmidt FW, Künkel H. Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990;75:289-295.
 11. Kügler C, Lotterer E, Petter J, et al. Visual event related P300 potentials in early portosystemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1992;103:302-310.
 12. Madl C, Grimm G, Ferenci P, et al. Serial recording of sensory evoked potentials: a noninvasive prognostic indicator in fulminant liver failure. *Hepatology* 1994; 20:1487-1494.
 13. van der Rijt CCD, Schalm SW. Quantitative EEG analysis and evoked potentials to measure (latent) hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1992;14:141-142.
 14. Johansson U, Andersson T, Persson A, Eriksson LS. Visual evoked potential - a tool in the diagnosis of hepatic encephalopathy? *J Hepatol* 1989;9:227-233.
 15. Ridders L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978; 75:462-469.
 16. Conn HO. Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1977; 22:541-550.

17. Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, Schade RR. Portal-systemic encephalopathy: neuropsychiatric manifestations. *Intern J Psych Med* 1985; 15:265-275.
18. Yang SS, Chu NS. Brainstem auditory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1986;6:1352-1355.
19. Tarter RE, Sclabassi RJ, Sandford SL, Hays AL, Carra JP, Van Thiel DH. Relationship between hepatic injury status and event related potentials. *Clin Electroencephal* 1987; 18:15-19.
20. Sandford SL, Tarter RE, Sclabassi R, Van Thiel DH. Sensory information processing in patients with nonalcoholic cirrhosis. *J Neurol Sci* 1987;80:269-27.
21. Emmerson-Hanover R, Shearer DE, Creel DJ, Dustman RE. Pattern reversal evoked potentials: gender differences and age-related changes in amplitude and latency. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;92:93-101.
22. Guthkelch AN, Bursick D, Sclabassi RJ. The relationship of the latency of the visual P100 wave to gender and head size. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;68:219-22.
23. Tandon OP, Ram D. Visual evoked responses to pattern reversal in children. *Indian J Physiol Pharmacol* 1991;35:175-9.
24. Cohn NB, Kircher J, Emmerson RY, Dustman RE. Pattern reversal evoked potentials: age, sex and hemispheric asymmetry. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;62:399-405
25. Gutiérrez SVT, Alvarez MGL, Sanz LG, et al. Evaluación de la

encefalopatia hepática com técnicas de potenciales evocados. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1988;73:649-654.

26. Persijn GG, De Meester JM. Demand, supply and allocation in Eurotransplant. *Ann Transplant* 1997;2:26-33.

| PACIENTE | SEXO | DADE | EEG | ChildD | ETIOLOGIA * | PEV** | | PEATC [†] | | |
|----------|------|------------|-----|--------|----------------|-------|-----------|--------------------|------|------|
| | | | | | | N1 | P1 | I | III | V |
| | | Anos,meses | | | | | | | | |
| 1 | F | 10,2 | A | B | CC | 81.5 | 122. 3 | 1.85 | 4.05 | 5.66 |
| 2 | F | 6 | A | B | CC | 63.0 | 113. 3 | 1.90 | 3.99 | 5.99 |
| 3 | F | 11,10 | N | A | HA | 100.9 | 121. 5 | 1.53 | 3.56 | 5.21 |
| 4 | M | 7 | N | B | CC | 92.3 | 131. 8 | 1.43 | 3.45 | 5.30 |
| 5 | F | 5,10 | - | B | ABEH | 63.6 | 118. 8 | 1.50 | 3.71 | 5.51 |
| 6 | F | 9,2 | - | A | ABEH | 89.2 | 132. 8 | 1.39 | 3.65 | 5.60 |
| 7 | M | 6,3 | - | B | ABEH | 96.5 | 138. 5 | 1.62 | 3.95 | 5.86 |
| 8 | M | 8,4 | N | B | ABEH | 103.3 | 145. 8 | 1.49 | 3.79 | 5.68 |
| 9 | M | 11 | A | A | HCV | 62.6 | 135. 5 | 1.59 | 3.81 | 5.73 |
| 10 | F | 5,7 | A | A | ABEH | 67.7 | 100. 4 | 1.48 | 3.61 | 5.45 |
| 11 | F | 14,10 | N | A | HA | 75.0 | 123. | 1.44 | 3.52 | 5.35 |

| | | | | | | | | | | |
|----|---|------|---|---|---------------|------|-----------|------|------|------|
| 12 | F | 11,4 | N | B | HA | 77.7 | 125. 5 | 1.48 | 3.61 | 5.45 |
| 13 | F | 10,2 | N | B | CPE | 92.6 | 138. 0 | 1.30 | 3.44 | 5.49 |
| 14 | F | 10,1 | N | A | ABHE | 73.8 | 122. 8 | 1.61 | 3.36 | 5.38 |
| 15 | M | 10 | A | B | α 1-DA | 72.8 | 141. 2 | 1.40 | 3.61 | 5.40 |

TABELA 1- DADOS LABORATORIAIS E CLÍNICOS

*HA, Hepatite Autoimune; CC, Cirrose Criptogênica; AB, Atresia Biliar Extra-Hepática; HCV, Hepatite Crônica devido ao vírus C; CPE, Colangite Primária Esclerosante; α 1-DA, α 1-Deficiência de Antitripsina.

** PEV, Potencial Evocado Visual.

† PEATC, Potencial Evocado Auditivo de Tronco Cerebral. M, masculino; F, feminino

A: anormal N: normal

Tabela 2. Latências interpico dos potenciais evocados auditivos de tronco cerebral

| Latências de pico e interpico | Casos (n=15) | Controles (n=16) | Valor de <i>p</i> |
|-------------------------------|--------------|------------------|-------------------|
| Direita I | 1.53 ± 0.19 | 1.49 ± 0.09 | 0.38 |
| Esquerda I | 1.53 ± 0.19 | 1.54 ± 0.14 | 0.91 |
| Direita III | 3.67 ± 0.23 | 3.75 ± 0.14 | 0.28 |
| Esquerda III | 3.69 ± 0.23 | 3.78 ± 0.13 | 0.19 |
| Direita V | 5.53 ± 0.26 | 5.52 ± 0.20 | 0.88 |
| Esquerda V | 5.54 ± 0.19 | 5.55 ± 0.28 | 0.90 |
| Direita LIP I-III | 2.14 ± 0.15 | 2.26 ± 0.20 | 0.07 |
| Esquerda LIP I-III | 2.15 ± 0.14 | 2.24 ± 0.15 | 0.11 |

| | | | |
|---------------------------|-----------------|-----------------|------|
| Direita LIP III-V | 1.86 ± 0.17 | 1.78 ± 0.16 | 0.12 |
| Esquerda LIP III-V | 1.85 ± 0.17 | 1.77 ± 0.27 | 0.34 |
| Direita LIP I-V | 4.00 ± 0.18 | 4.04 ± 0.25 | 0.66 |
| Esquerda LIP I-V | 4.00 ± 0.20 | 4.01 ± 0.31 | 0.96 |

Dados são representados pela média mais desvio padrão para cada ouvido. LIP=latência interpico

Table 3. Latências do Potencial Evocado Visual

| Ondas | Casos (n=15) | Controles (n=16) | Valor de <i>p</i> |
|-------------------------|----------------|---------------------|-------------------|
| N1 direito (N75) | 80.36 ± 15.35 | 68.88 ± 7.00 | 0.016 * |
| N1 Esquerdo | 81.29 ± 13.68 | 68.91 ± 7.52 | 0.005 * |
| P1 direito(P100) | 127.40 ± 11.74 | 119.25 ± 17.65 | 0.14 |
| P1 esquerdo | 127.39 ± 12.99 | 121.22 ± 9.45 | 0.14 |
| N2 direito(N145) | 170.90 ± 26.66 | 167.16 ± 21.59 | 0.67 |
| N2 esquerdo | 180.53 ± 21.62 | 167.37 ± 32.32 | 0.20 |

Dados são representados pela média mais desvio padrão para cada olho

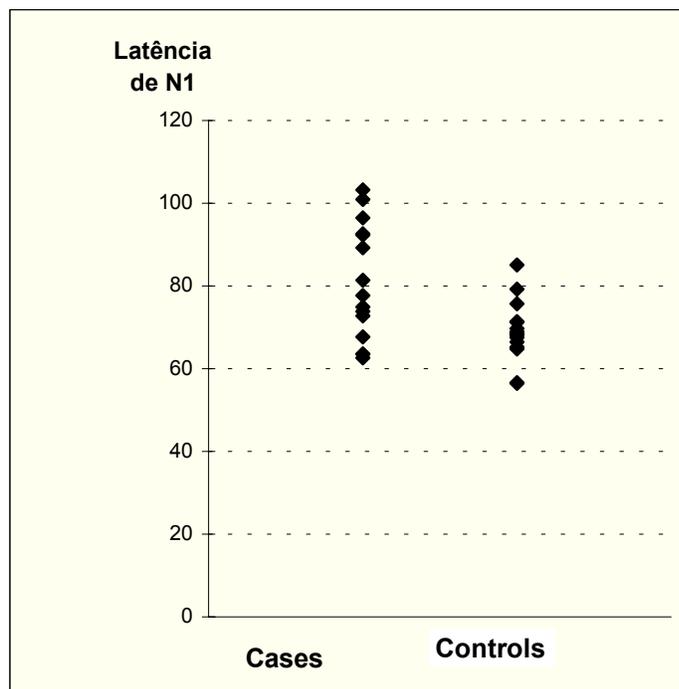
Tabela 4. Correlação entre o potencial evocado auditivo de tronco cerebral e o EEG

| Latências de Pico e Interpico | EEG normal (n=8) | EEG anormal (n=4) | Valor de p |
|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------|
| Direito I | 1.46 ± 0.10 | 1.67 ± 0.29 | 0.154 |
| Esquerdo I | 1.46 ± 0.09 | 1.73 ± 0.28 | 0.048 |
| Direito III | 3.56 ± 0.23 | 3.81 ± 0.14 | 0.154 |
| Esquerdo III | 3.55 ± 0.23 | 3.92 ± 0.13 | 0.008 |
| Direito V | 5.40 ± 0.26 | 5.71 ± 0.20 | 0.109 |
| Esquerdo V | 5.41 ± 0.19 | 5.71 ± 0.28 | 0.016 |
| LIP direito I-III | 2.10 ± 0.15 | 2.14 ± 0.20 | 0.933 |
| LIP esquerdo I-III | 2.09 ± 0.14 | 2.18 ± 0.15 | 0.214 |
| LIP direito III-V | 1.84 ± 0.17 | 1.89 ± 0.16 | 0.808 |
| LIP esquerdo III-V | 1.86 ± 0.17 | 1.79 ± 0.27 | 0.933 |
| LIP direito I-V | 3.94 ± 0.18 | 4.03 ± 0.25 | 0.283 |
| LIP esquerdo I-V | 3.95 ± 0.20 | 3.97 ± 0.31 | 0.570 |

Dados são representados pela média mais desvio padrão para cada olho. LIP: latência interpico

Figura 1. “Scatter plot” mostrando a distribuição das latências de N1 entre os casos (à esquerda) e os controles (à direita). A maior parte dos candidatos a transplante apresentam latências de N1 comparáveis aos controles, mas alguns deles estão marcadamente acima do limite normal dos controles.

Figura 1.



Original Article

Evoked potentials for the evaluation of latent hepatic encephalopathy in pediatric
liver transplant candidates

Running Title: Evoked potentials and hepatic encephalopathy

Daniel B. Nora, M.D. ¹, Olavo B. Amaral, M.D. ², João V. Busnello ², João
Quevedo, M.D. ², Sandra Vieira, M.D. ³, Themis R. da Silveira, M.D., Ph.D. ³,
Flávio Kapczinski, M.D., Ph.D. ²

From the Psychopharmacology Team, Department of Psychiatry and the
Department of Pediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto
Alegre, Brazil.

¹ Neurology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil;

² Psychopharmacology Team, Department of Psychiatry, Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

³ Pediatric Gastroenterology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. RS, Brazil.

Corresponding Author:

Flávio Kapczinski

Departamento de Psiquiatria - UFRGS

Rua Ramiro Barcelos, 2350

CEP 90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil

e-mail: kapcz@zaz.com.br

Abstract

Background: Visual and brainstem auditory evoked potentials have been proposed as tools in the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy. However, no data exists to determine their usefulness in pediatric patients. This study was undertaken in order to evaluate both methods in the detection of subclinical hepatic encephalopathy in pediatric liver transplant candidates.

Methods: Visual and brainstem auditory evoked potentials were recorded in 15 pediatric liver transplant candidates with no clinical signs of hepatic encephalopathy. The wave latencies found in these exams were then compared to 16 healthy controls of similar age. Laboratory data on liver function and electroencephalographic data were also recorded to examine their correlation with the evoked potentials results. **Results:** No differences were found in brainstem auditory evoked potential results between patients and controls. However, in the visual evoked potentials, the liver transplant candidates had significantly prolonged N1 (N75) latencies when compared to controls, while no significant delay was found in the other waves. On the other hand, higher brainstem auditory evoked potential peak latencies among the children with liver disease correlated positively with EEG abnormalities, but this correlation was not observed in visual evoked potentials. **Conclusions:** Evoked potentials might be of use in detecting alterations related to hepatic encephalopathy in pediatric patients. However, further studies are necessary to determine their sensibility and specificity in these cases. **Keywords:** Visual evoked potentials, brainstem evoked potentials, hepatic encephalopathy, liver transplantation, children.

Introduction

Evoked potentials have been proposed as diagnostic tools in the evaluation of hepatic encephalopathy (HE) (1,2). The methods studied for this purpose include visual (3,4,5), brainstem auditory (6,7), somatosensory (8,9) and P300 event-related (10,11) potentials. Their use lies mainly in two fields: the monitoring and prognostic evaluation of patients with severe HE, including those with fulminant hepatic failure (12,2), and the diagnosis of subclinical HE in patients with no clinical signs of the disease (1,13). However, these methods have often been criticized (10,14), and although much evidence exists to suggest that they can detect alterations related to HE, their role in clinical practice remains undefined.

Despite the controversies, however, evoked potentials remain an attractive possibility for the diagnosis of subclinical HE. For years, the 'gold standard' for detecting this condition has been the use of psychometric tests such as the number connection test (15,16,17). This method, however, has its limitations, such as their sensitivity to the effects of learning and their great dependence on patient cooperation (16). These limitations are clearly much more relevant in the pediatric population, where the use of psychometric tests is of very little use due to the great variability in performance related to age and education and to potential lack of cooperation by the child. Therefore, more objective, cooperation-independent diagnostic methods such as evoked potentials are highly desirable for these patients. Moreover, with the spreading of pediatric liver transplantation throughout the world, objective criteria are all the more important for the evaluation and selection of organ recipients.

To our knowledge, however, evoked potentials have never been studied in

the evaluation of subclinical HE in children. On the other hand, it seems clear that the results found in adults cannot be extended to pediatric patients, as one of the main reasons of criticism against these methods is their variability due to the etiology of liver disease. Alterations found in patients with Wilson's disease and alcoholic cirrhosis (6), for example, have not been replicated in patients with other kinds of liver diseases (18,19,20). It is conceivable, thus, to think that results found in children should be different from those found in adults. Therefore, we decided to evaluate the usefulness of visual evoked potentials (VEPs) and brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) in detecting HE in a population of pediatric liver transplant candidates.

Materials and Methods

We studied 15 patients drawn from the list of pediatric liver transplant candidates from the Pediatric Gastroenterology service at our hospital, with ages between 5 and 15 years old. Patients were excluded from the study if they met one of the following criteria: a) alcoholic cirrhosis, b) history of neurological disease unrelated to liver impairment, c) use of sedative medication before the neurological exam, d) clinical signs of HE on physical examination, or e) refusal to sign an informed consent term. Aside from the patients, we also studied 16 age-matched controls with no signs of neurologic or hepatic abnormalities.

Before the evoked potentials studies, patients were submitted to examination by a neurologist to look for signs of HE. They also underwent an

electroretinogram and an audiometric study to assure that visual or hearing deficits did not interfere with the study. Furthermore, all but 3 of the patients underwent an electroencephalogram, which was evaluated by an electrophysiologist to look for rhythm alterations which might suggest the presence of HE. Laboratory data including albumin and bilirubin levels, prothrombin time and Child-Pugh grade were also collected for every patient.

The evoked potential tests performed were brainstem auditory evoked potentials and flash visual evoked potentials. Pattern reversal VEPs, which yield better results than flash VEPs in adults, could not be used due to dependence on patient concentration, which makes the exam impractical in the pediatric population. Somatosensory and P300 event-related potential, which have shown promise in the diagnosis of HE (9,10,11), were also not used due to difficulties in pediatric patients.

BAEPs were registered in resting or sleeping patients, through surface electrodes on the scalp, with the positive electrode on Cz (International 10-20 System), the negative electrode on the mastoid ipsilateral to the stimulus, and the ground electrode on the contralateral mastoid. Two series of 2000 stimuli per click, rarified pattern, at 86 dB, with contralateral 40 dB masking were used to evoke brainstem responses. The stimulus frequency was 10 Hz, the analysis time was 10 ms and filtering was set to block stimuli above 3 KHz and below 50 Hz. Whenever necessary, the patient was sedated using 20% chloral hydrate at a dose of 50 mg/kg.

VEPs were elicited through flash stimuli (white light) with registering of the

potentials on the scalp through surface electrodes. The positive electrode was placed on Cz, the negative electrode in Oz (International 10-20 System) and the ground electrode on the forehead. Patients were examined in a dark room with their eyes closed, with the flash at a distance of 30 cm from the eyes. Each eye was examined separately (with the other one covered) using 2 series of 200 stimuli, with a 2 Hz frequency, a 1.2 J intensity, a 300 ms analysis time, a 20 μ V sensibility and a filter blocking stimuli above 100 Hz and below 1 Hz frequency. Whenever necessary, patients were sedated in the same way as in BAEPs. Studies on controls were performed in the same way as on patients in both methods.

Comparisons of wave, peak and interpeak latencies of evoked potentials between patients and controls were done using Student's *t* test. Correlations between categoric variables (Child's classification and EEG status) and evoked potentials results among patients were done using a Mann-Whitney *U* test. Correlations between continuous variable (prothrombin time, albumin and bilirubin levels) were done using Spearman's correlation coefficient.

Ethical Considerations

The methodology of the study was approved by the Ethics Committee at the hospital where it was undertaken. Informed consent was obtained from the families of all patients participating in the study.

Results

Clinical and laboratory data on the 15 cases are shown on table 1. As one can see no patients had a Child-Pugh grade of C. As for the etiology of liver disease, the most common were congenital biliary atresia (6 patients), autoimmune chronic hepatitis (3 patients) and cryptogenic cirrhosis (3 patients). All patients and controls had normal electroretinogram and audiometry results. Despite the similar ages between cases and controls, there was a nonsignificant difference in the sex distribution of the groups; however, gender differences in evoked potentials are usually limited to amplitude, with latencies being affected only at older ages and by head size (21, 22), and all studies up to this date in children have observed no significant difference in latencies due to gender (21,23,24).

Results of the evoked potentials studies are shown in tables 2 (BAEPs) and 3 (VEPs). As one can see, no differences were found between cirrhotic and control patients in the BAEP peak or interpeak latencies. On the other hand, children with liver disease showed a significantly delayed N1 (N75) wave in the VEP results, which held true both when right and left eyes were considered separately (Student's *t* test for heterogeneous variances, $p=0.016$ and 0.005 for right eye and left eye, respectively) and together (Student's *t* test, $p=0.005$). P1 (P100) and N2 (N145) latencies were not significantly different between groups, although there was a trend for prolonged P1 latencies among cases (Student's *t* test, $p=0.14$ for both eyes). The distribution of these values in the study population can be visualized in figure 1.

The delay found in the VEP results was apparently not directly related to the

severity of liver disease, as it did not show a significant correlation with prothrombin time, total serum bilirubin and albumin levels, or with the Child-Pugh classification among the cases. It also did not show a correlation with the EEG results; on the contrary, all patients with altered electroencephalograms had normal N1 wave latencies. However, our sample was probably insufficient to study that aspect, as only 4 patients had clear electroencephalographic signs of HE.

On the other hand, although differences in BAEPs were not seen among cases and controls, there was a trend of prolonged latencies seen in peaks I, III and V among the patients with abnormal EEGs, when compared to those with normal values (table 4). This was statistically significant only for the left eye (Mann-Whitney *U* test, $p=0.048$, $p=0.008$ and $p=0.016$ for peaks I, III and V, respectively), but was also observed in the right eye results as a nonsignificant trend ($p=0.154$, $p=0.154$ and $p=0.109$, respectively). As in VEPs, no correlation was seen among BAEP results and liver function tests.

Finally, we also studied if any patients had developed HE or died at 6 months after the evaluation, to see if our results might have prognostic value. However, in this period, only one patient developed overt HE, and the only 2 deaths in the study population were related to post-transplantation complications. A longer time of follow-up or a sample of less compensated patients could therefore be required to study this aspect.

Discussion

The VEP results are in agreement with those of Sandford et al.(20), who

showed a prolonged N1 latency in non-alcoholic cirrhotics. This result was not valorized at the time, as it was an isolated finding and presented only on those patients with cholestatic etiologies for cirrhosis. In our sample, however, this increase was again seen, and was present in children with both hepatocellular and cholestatic causes for liver disease. This N1 change was also reported by Casellas et al.(4) in patients without clinical HE who had normal values for all other latencies, suggesting that at least in some patients it might be the earliest change seen in this kind of exam.

Most other studies of visual evoked potentials, have concentrated on the P1 (P100) (25) wave, which was not altered in our study (although the slight trend of increase could mean that we might have found a significant alteration if a larger sample was studied), and on N3 latencies (3,5). This latter wave, however, was not studied in our case due to its high variability among normal subjects, which does not allow us to compare our results with that of the groups whose findings relied on this value. Some of these studies, nevertheless, have reported a disappearance of the N1 peak in more advanced stages of HE, which was probably not seen in our sample due to the compensated state of the patients.

The lack of differences between cases and controls in the BAEP results fits with most data in this subject, which shows that these alterations appear to be limited to patients with alcoholic cirrhosis, Wilson's disease or hepatitis-B induced cirrhosis and to comatose patients (6,18,19), which were not present in our sample. However, the fact that an altered EEG was correlated to prolonged peak latencies suggests that this method could be more specific than the VEPs (although possibly less sensible) for the detection of early HE.

Since few patients in our sample had altered EEGs, and other ways of measuring subclinical hepatic encephalopathy (such as psychometric tests) could not be used due to the age of some patients, one cannot interpret for sure whether the alterations found in either exam are related to hepatic encephalopathy. The increased N1 latency seen in VEPs could reflect a nonspecific neurologic alteration in liver disease, but could also represent encephalopathy undetected by the EEG, which is not the gold standard for detecting subclinical alterations (13). As for the correlation seen between BAEPs and EEG results, the facts that significant differences in BAEPs were seen only in the left side results, and that the difference was seen only between patients with normal and abnormal EEGs (and not between either group of patients and controls) might lead one to doubt the clinical significance of this correlation, since it could relate to a statistical accident produced by the large number of variables tested. However, this somewhat marginal significance could also certainly be interpreted as a real difference which was attenuated by the small number of patients with altered EEGs. Further studies evaluating not only larger samples but also patients with overt HE are necessary to clarify the exact correlation of the alteration found to hepatic encephalopathy, and also to investigate if other alterations develop (such as P100 wave delays) in children with more advanced stages of the disease, as has been observed in adults (3,4).

These results nonetheless suggest that visual and brainstem auditory evoked potentials might be of use for detecting subclinical HE in children. More studies are needed to confirm this finding, to determine which one of the two is more reliable for this end, and to evaluate if their sensitivity and specificity are high

enough to recommend their clinical use. Nevertheless, if it indeed turns out to be a useful tool in the diagnosis of this condition, we believe this could have remarkable importance, especially in the field of transplantation medicine. The criteria used to determine which transplant candidate is granted an available organ frequently lack objectivity, and subclinical HE is a condition that can easily be underdiagnosed or not included in the selection process due to the lack of sensible and objective ways to quantify it. Therefore, in an area where the demand for organs increases much more rapidly than their availability (26), the existence of more parameters with greater objectivity is essential to justify the selection of recipients to families and, more importantly, to increase the effectiveness of the procedure and, consequently, the survival of children with liver disease.

Acknowledgements

We would like to thank CAPES for financial support to the authors' work.

References

1. Kuhlmann F, Hollerbach S, Holstege A, Schölmerich J. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol* 1995;22: 101-110.
2. Chu NS, Yang SS, Liaw YF. Evoked potentials in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:S288-S293.
3. Zeneroli ML, Pinelli G, Gollini G, et al. Visual evoked potential: a diagnostic tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Gut* 1984;25:291-299.
4. Casellas F, Sagallés T, Calzada MD, Accarino A, Vargas V, Guarner L. Visual evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Lancet* 1985;1:394-395.
5. Davies MG, Rowan MJ, Feely J. Flash visual evoked responses in the early encephalopathy of chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:1205-1214.
6. Chu NS, Yang SS. Brainstem auditory evoked potentials in different types of hepatic diseases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;67:337-339.
7. Ellingson RJ, Wszolek ZK, Kendall JD, Donovan JP, Schafer DF. Brainstem auditory evoked potentials in liver transplant candidates. *Nebr Med J* 1995;80:167-170.

8. Yang SS, Chu NS, Liaw YF. Somatosensory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1985; 59:625-630.
9. Yang SS, Wu CH, Chiang TR, Chen DS. Somatosensory evoked potentials in subclinical portosystemic encephalopathy: a comparison with psychometric tests. *Hepatology* 1998;27:357-361.
10. Weissenborn K, Scholz M, Hinrichs H, Wiltfang J, Schmidt FW, Künkel H. Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990;75:289-295.
11. Kügler C, Lotterer E, Petter J, et al. Visual event related P300 potentials in early portosystemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1992;103:302-310.
12. Madl C, Grimm G, Ferenci P, et al. Serial recording of sensory evoked potentials: a noninvasive prognostic indicator in fulminant liver failure. *Hepatology* 1994; 20:1487-1494.
13. van der Rijt CCD, Schalm SW. Quantitative EEG analysis and evoked potentials to measure (latent) hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1992;14:141-142.
14. Johansson U, Andersson T, Persson A, Eriksson LS. Visual evoked potential - a tool in the diagnosis of hepatic encephalopathy? *J Hepatol* 1989;9:227-233.
15. Ridders L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978; 75:462-469.

16. Conn HO. Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1977; 22:541-550.
17. Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, Schade RR. Portal-systemic encephalopathy: neuropsychiatric manifestations. *Intern J Psych Med* 1985; 15:265-275.
18. Yang SS, Chu NS. Brainstem auditory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1986;6:1352-1355.
19. Tarter RE, Sclabassi RJ, Sandford SL, Hays AL, Carra JP, Van Thiel DH. Relationship between hepatic injury status and event related potentials. *Clin Electroencephal* 1987; 18:15-19.
20. Sandford SL, Tarter RE, Sclabassi R, Van Thiel DH. Sensory information processing in patients with nonalcoholic cirrhosis. *J Neurol Sci* 1987;80:269-27.
21. Emmerson-Hanover R, Shearer DE, Creel DJ, Dustman RE. Pattern reversal evoked potentials: gender differences and age-related changes in amplitude and latency. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;92:93-101.
22. Guthkelch AN, Bursick D, Sclabassi RJ. The relationship of the latency of the visual P100 wave to gender and head size. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;68:219-22.
23. Tandon OP, Ram D. Visual evoked responses to pattern reversal in children. *Indian J Physiol Pharmacol* 1991;35:175-9.
24. Cohn NB, Kircher J, Emmerson RY, Dustman RE. Pattern reversal

evoked potentials: age, sex and hemispheric asymmetry.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1985;62:399-405

25. Gutiérrez SVT, Alvarez MGL, Sanz LG, et al. Evaluación de la encefalopatía hepática con técnicas de potenciales evocados. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1988;73:649-654.

26. Persijn GG, De Meester JM. Demand, supply and allocation in Eurotransplant. *Ann Transplant* 1997;2:26-33.

Table 2. Brainstem auditory evoked potentials interpeak latencies

| Peak and Interpeak Latencies | Cases (n=15) | Controls (n=16) | p value |
|-------------------------------------|---------------------|------------------------|----------------|
| Right I | 1.53 ± 0.19 | 1.49 ± 0.09 | 0.38 |
| Left I | 1.53 ± 0.19 | 1.54 ± 0.14 | 0.91 |
| Right III | 3.67 ± 0.23 | 3.75 ± 0.14 | 0.28 |
| Left III | 3.69 ± 0.23 | 3.78 ± 0.13 | 0.19 |
| Right V | 5.53 ± 0.26 | 5.52 ± 0.20 | 0.88 |
| Left V | 5.54 ± 0.19 | 5.55 ± 0.28 | 0.90 |
| Right IPL I-III | 2.14 ± 0.15 | 2.26 ± 0.20 | 0.07 |
| Left IPL I-III | 2.15 ± 0.14 | 2.24 ± 0.15 | 0.11 |
| Right IPL III-V | 1.86 ± 0.17 | 1.78 ± 0.16 | 0.12 |
| Left IPL III-V | 1.85 ± 0.17 | 1.77 ± 0.27 | 0.34 |
| Right IPL I-V | 4.00 ± 0.18 | 4.04 ± 0.25 | 0.66 |
| Left IPL I-V | 4.00 ± 0.20 | 4.01 ± 0.31 | 0.96 |

Data is represented as mean ± standard deviation for each ear. IPL=interpeak latency.

Table 3. Visual evoked potential waves

| Wave | Cases (n=15) | Controls (n=16) | p value |
|---------------------------|---------------------|------------------------|----------------|
| Right eye N1 (N75) | 80.36 ± 15.35 | 68.88 ± 7.00 | 0.016 * |
| Left N1 | 81.29 ± 13.68 | 68.91 ± 7.52 | 0.005 * |
| Right P1 (P100) | 127.40 ± 11.74 | 119.25 ± 17.65 | 0.14 |
| Left P1 | 127.39 ± 12.99 | 121.22 ± 9.45 | 0.14 |
| Right N2 (N145) | 170.90 ± 26.66 | 167.16 ± 21.59 | 0.67 |
| Left N2 | 180.53 ± 21.62 | 167.37 ± 32.32 | 0.20 |

Data is represented as mean ± standard deviation for each eye.

Table 4. Correlation between brainstem auditory evoked potentials and EEG results

| Peak and Interpeak Latencies | Normal EEG (n=8) | Abnormal EEG (n=4) | p value |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------|
| Right I | 1.46 ± 0.10 | 1.67 ± 0.29 | 0.154 |
| Left I | 1.46 ± 0.09 | 1.73 ± 0.28 | 0.048 |
| Right III | 3.56 ± 0.23 | 3.81 ± 0.14 | 0.154 |
| Left III | 3.55 ± 0.23 | 3.92 ± 0.13 | 0.008 |
| Right V | 5.40 ± 0.26 | 5.71 ± 0.20 | 0.109 |
| Left V | 5.41 ± 0.19 | 5.71 ± 0.28 | 0.016 |
| Right IPL I-III | 2.10 ± 0.15 | 2.14 ± 0.20 | 0.933 |
| Left IPL I-III | 2.09 ± 0.14 | 2.18 ± 0.15 | 0.214 |
| Right IPL III-V | 1.84 ± 0.17 | 1.89 ± 0.16 | 0.808 |
| Left IPL III-V | 1.86 ± 0.17 | 1.79 ± 0.27 | 0.933 |
| Right IPL I-V | 3.94 ± 0.18 | 4.03 ± 0.25 | 0.283 |
| Left IPL I-V | 3.95 ± 0.20 | 3.97 ± 0.31 | 0.570 |

Data is represented as mean ± standard deviation for each ear. IPL=interpeak latency.

Figure Legends

Figure 1. Scatter plot showing the distribution of N1 latencies among cases (left) and controls (right). Most of the liver transplant candidates show N1 latencies comparable to controls, but a few of them are distinctly above the normal range of the controls.

Figure 1.

