

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

**DISFUNÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES DIABÉTICOS
NÃO INSULINO-DEPENDENTES COM NEUROPATIA
AUTONÔMICA**

LÉRIDA MARIA ARAÚJO ZASLAVSKY

Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross

Co-orientadora: Prof. Dra. Márcia Lorena Chaves

Porto Alegre, março de 1994.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jorge Luiz Gross, exemplo de cultura médica, pela orientação, apoio e incansável dedicação durante a realização deste trabalho e nos anos que o antecederam.

À Prof. Dra. Márcia Chaves, pela co-orientação, disponibilidade e amizade durante o período de execução deste estudo.

Aos colegas Chao Huang Hui e Roberto Machado pela cooperação na seleção dos pacientes, na coleta de dados e revisão bibliográfica.

À Dra. Cristina Neumann por ter me encaminhado vários de seus pacientes.

Ao Dr. Gledison Gastaldo e a todos os funcionários do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelas dosagens bioquímicas.

À estatística Norma Martinez de Souza, pela disponibilidade e orientação na parte de análise estatística.

Ao Prof. Cláudio Moreno, pela brilhante orientação e revisão da redação final desta dissertação.

À Rosângela F. Rodrigues, pela amizade e auxílio na impressão final deste trabalho.

Aos meus pais, por tudo que me transmitiram desde os primeiros anos de minha vida, pelo estímulo à minha formação e pelo apoio irrestrito que sempre me deram.

Ao meu marido, pela compreensão, estímulo e apoio, tornando possível a minha dedicação a esta tarefa.

À Laura, minha filha, que me acompanhou durante 9 meses, por seu imenso carinho e tolerância, e ainda mais, pelas horas que lhe tirei.

Às minhas famílias, Araújo e Zaslavsky, pelo apoio constante.

Aos pacientes, pela disponibilidade e colaboração, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

SUMÁRIO

ABSTRACT	7
SINOPSE	9
INTRODUÇÃO.....	11
OBJETIVO.....	25
MÉTODOS.....	26
1. Delineamento experimental.....	26
2. Pacientes.....	26
3. Avaliação clínica dos pacientes.....	28
4. Avaliação laboratorial	31
5. Avaliação cognitiva.....	32
6. Análise estatística.....	34
RESULTADOS.....	36
1. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes	36
2. Testes de função cognitiva	42
3. Análise da correlação entre os testes cognitivos e variáveis selecionadas e a presença de neuropatia autonômica	49

4. Análise da regressão linear múltipla, dos testes cognitivos (variável dependente) e variáveis selecionadas e a presença de neuropatia autonômica (variáveis independentes).....	51
5. Análise da correlação entre os testes cognitivos e variáveis selecionadas e número de testes cardiovasculares alterados ...	55
6. Análise da regressão linear múltipla dos testes cognitivos (variável dependente) e variáveis selecionadas e número de testes cardiovasculares alterados (variáveis independentes).....	57
RESUMO DOS RESULTADOS	63
DISCUSSÃO	64
CONCLUSÕES	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
APÊNDICES	84

ABSTRACT

Abnormal cognitive function in Type 2 diabetic patients has been associated with peripheral neuropathy, poor metabolic control and a non-specific effect of chronic disease.

A cross-sectional controlled study was conducted to determine whether autonomic neuropathy (AN), defined according to cardiovascular tests as proposed by Ewing, is independently associated with cognitive dysfunction in Type 2 diabetic patients. Study participants were 20 Type 2 diabetic patients with AN (14 males and 6 females; age = 60 ± 1 years); 29 Type 2 diabetic patients without AN (14 males and 15 females; age = 59 ± 1 years) and 34 non diabetic patients with non-inflammatory articular disease (10 males and 24 females; age = 58 ± 1 years), matched by age, educational level and duration of disease. Cognitive function was evaluated by tests of verbal - immediate and recent (digit span; word span), visual - immediate and recent (recognition of silhouettes of towers and famous faces) and remote memory (dates of important events). Diabetic patients with AN obtained significantly lower scores in visual memory tests than diabetic patients without AN and controls (towers immediate = 7 versus 6 versus 6; towers recent = 4 versus 6 versus 6; faces = 16 versus 18 versus 18, respectively; Kruskal-Wallis; $p < 0.05$). There was no difference in performance of verbal and remote memory (Kruskal-Wallis; $p > 0.05$). Taking

into account other factors (age, educational level, duration of disease and fasting plasma glucose) that could interfere with performance in cognitive tests, stepwise multiple regression analysis disclosed that performance in visual tests remained significantly associated to AN ($p = 0,0054$; partial $r^2 = 0,166$ and $p = 0,0076$; partial $r^2 = 0,163$ for TOWER 1 and TOWER F, respectively). Negative correlations (Spearman; $r = -0,25$ and $r = -0,24$) were observed between the scores in visual memory tests (FACES and TOWER F, respectively) and the number of abnormal cardiovascular tests.

In conclusion, decreased visual cognitive function in Type 2 diabetic patients is associated to the presence and degree of AN.

SINOPSE

Alteração da função cognitiva tem sido descrita em pacientes diabéticos tipo II (DM II) associada à neuropatia periférica, ao mau controle metabólico e a um efeito inespecífico da doença crônica.

O objetivo deste estudo transversal controlado foi determinar se a disfunção cognitiva nestes pacientes está, por si só, associada à presença de neuropatia autonômica (NA), avaliada através dos testes cardiovasculares propostos por Ewing.

Foram estudados 20 pacientes DM II com NA (14 homens e 6 mulheres; idade = 60 ± 1 anos), 29 pacientes DM II sem NA (14 homens e 15 mulheres; idade = 59 ± 1 anos) e 34 pacientes não-diabéticos com doenças articulares não-inflamatórias (10 homens e 24 mulheres; idade = 58 ± 1 anos), comparáveis em idade, nível de escolaridade e duração de doença.

A função cognitiva foi avaliada através de testes de memória verbal - imediata e recente (**span** de dígitos; **span** de palavras), memória visual - imediata e recente (reconhecimento de silhuetas de torres e de faces famosas) e memória remota (datas de eventos importantes).

Os pacientes DM II com NA apresentaram escores significativamente mais baixos em testes de memória visual do que os pacientes DM II sem NA e do que os controles (torres imediata = 5 versus 7 e 6; torres recente = 4 versus 6 e 6; faces = 16 versus 18 e 18; respectivamente; Kruskal-Wallis; $p < 0,05$). Não houve diferenças no desempenho em testes de memória verbal e memória remota (Kruskal-Wallis; $p > 0,05$). Outros fatores como a idade, a escolaridade, a duração de doença e a glicemia de jejum, que poderiam interferir no desempenho cognitivo, foram analisados através da regressão linear múltipla. Esta análise revelou que o desempenho nos testes de memória visual permaneceu significativamente associado à presença de NA ($p = 0,0054$; r^2 parcial = 0,166 e $p = 0,0076$; r^2 parcial = 0,163, nos testes de torres). Correlações negativas ($r = -0,25$ e $r = -0,24$) foram observadas entre os escores nos testes de memória visual (FACE e TOR F, respectivamente) e o número de testes cardiovasculares anormais. Concluiu-se que a disfunção cognitiva na área de memória visual nos pacientes DM II está associada à presença e ao grau de neuropatia autonômica.

Este trabalho foi apresentado, parcialmente, no 29th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Istanbul, Turkey, 6-9th September, 1993.

INTRODUÇÃO

Disfunção cognitiva tem sido descrita em pacientes diabéticos e tem sido associada a vários fatores, como episódios hipoglicêmicos, início precoce do diabetes, mau controle metabólico e presença de neuropatia periférica.

O diabetes melito é uma desordem metabólica caracterizada por alterações estruturais e funcionais de vários órgãos, em que a lesão tecidual tem sido atribuída primariamente à hiperglicemia crônica.

Várias complicações do diabetes, como a nefropatia, a retinopatia e as vasculopatias têm sido bastante estudadas. Entretanto, só mais recentemente têm sido abordadas complicações como alterações do sistema imunológico e disfunção do Sistema Nervoso Central (SNC), objeto deste estudo.

Níveis muito baixos ou muito elevados de glicose plasmática causam diminuição da consciência, défices neurológicos focais, convulsões e coma⁽⁵⁵⁾. Enquanto os efeitos agudos das alterações da glicose plasmática são mais conhecidos, os efeitos da hiperglicemia crônica no metabolismo cerebral e suas complicações ainda não foram completamente avaliados.

A longo prazo, o diabetes melito (DM) pode afetar o SNC de várias formas. Há um aumento da extensão e da progressão da aterosclerose e do risco de acidentes cerebrovasculares, que tendem a ocorrer mais precocemente nestes pacientes ^(51, 55). Portanto, pode-se esperar que os pacientes diabéticos apresentem com mais frequência alteração da função cortical.

De Jong ⁽¹²⁾, em 1950, usou pela primeira vez o termo **encefalopatia diabética**, ao descrever o caso de um paciente diabético com alterações clínicas, neurológicas e anormalidades histológicas muito severas no SNC.

Em 1965, Reske-Nielsen et alii ⁽⁶⁴⁾ estudaram os cérebros de 16 pacientes com diabetes melito insulino-dependente, que morreram de complicações vasculares após uma média de 24 anos de doença. Os autores observaram um padrão histológico característico, com degenerações muito acentuadas, com pseudocalcinose ou atrofia do núcleo denteado do cerebelo, desmielinização dos nervos cranianos, fibrose de leptomeninges e angiopatia. Em função destes achados, os autores consideraram justificar-se o termo "**encefalopatia diabética**".

Entretanto, anormalidades no SNC podem ser decorrentes de disfunções metabólicas não necessariamente isquêmicas ⁽⁵¹⁾, à semelhança do que ocorre no Sistema Nervoso Periférico (SNP).

Assim como as manifestações do comprometimento do SNP podem ser detectadas pela diminuição da velocidade de condução nervosa, a disfunção cognitiva pode ser uma manifestação precoce de anormalidades do SNC, relacionada ao DM.

Um maior conhecimento da função cognitiva em indivíduos diabéticos, assim como dos fatores a ela associados, é de grande importância na prática clínica. Uma grande

variedade de capacidades neuropsicológicas, desde uma simples resposta sensitivo-motora até habilidades mais complexas, como a leitura e a execução de cálculos matemáticos, fazem parte do funcionamento diário, especialmente em situações de aprendizado. Além disso, tarefas que requeiram atenção, concentração, planejamento e controle, como dirigir um automóvel, trabalhar em máquinas, realizar exames e tomar decisões, podem ser afetadas pela disfunção cognitiva, com implicações potenciais para o desenvolvimento acadêmico e profissional do indivíduo, assim como para o aprendizado das habilidades necessárias para a manutenção do autocontrole do DM.

Considerando-se o Sistema Nervoso como um todo, com suas características anatômicas, histológicas e funcionais, e, com componentes periféricos e centrais, pode-se acreditar que anormalidades periféricas apresentem um paralelismo com anormalidades centrais.

Desordens do sistema nervoso periférico nos pacientes diabéticos resultam em uma variedade de síndromes ou entidades que incluem a polineuropatia sensitiva simétrica (PNPSS), as neuromiopatias assimétricas, as radiculopatias e a neuropatia autonômica.

A neuropatia autonômica (NA), considerada tradicionalmente uma desordem periférica, pode estender-se ao SNC, já que o SNA tem representações em ambos os níveis, periférico e central.

A NA é uma complicação crônica do DM, tendo recebido mínima atenção até a década de 70. Desde então, sua alta prevalência e natureza difusa e debilitante têm sido cada vez mais reconhecidas. A neuropatia autonômica no DM compreende distúrbios da função motora, sensitiva e reflexa, particularmente dos sistemas cardiovascular, gastrointestinal e genitourinário, assim como alterações dos mecanismos da sudorese e termorregulação, da secreção endócrina de controle autonômico, da função pupilar reflexa,

e possivelmente do controle respiratório autonômico ⁽¹¹⁾. O dano aos nervos autonômicos pode ser mínimo ou severo, e os indivíduos podem apresentar-se desde assintomáticos até gravemente comprometidos.

A avaliação da NA tem sido discutida, e, nos últimos 15 anos, um grande número de testes da função autonômica foram desenvolvidos e propostos. Segundo Ewing et alii ^(18,19,20), cinco testes de avaliação cardiovascular - variação da frequência cardíaca à respiração profunda, à manobra de Valsalva e ao ortostatismo e variação da pressão arterial ao ortostatismo e à força manual sustentada - avaliam o envolvimento simpático e parassimpático. Estes testes têm uma base racional bem estabelecida, tanto do ponto de vista fisiológico quanto farmacológico, e podem quantificar a severidade da neuropatia autonômica. Por inferência, refletem as alterações autonômicas em outros sistemas ⁽¹⁸⁾.

Embora a avaliação do Sistema Nervoso Autonômico (SNA) proposta por Ewing esteja baseada em testes reflexos periféricos, o SNA consiste de uma série de núcleos cerebrospinhais com ampla distribuição de gânglios e plexos (SNA periférico), cujas funções são reguladas e influenciadas por centros localizados no córtex cerebral, hipotálamo, mesencéfalo, tronco cerebral e medula espinhal (SNA central). O mais importante destes centros é o hipotálamo ^(29, p.504).

O hipotálamo é composto por numerosas células nervosas e tem conexões complexas e extensas. Recebe impulsos de tratos sensitivos e olfatórios, do hipocampo e córtex dos lobos temporais, das amígdalas, do sistema límbico, dos gânglios basais, dos núcleos subtalâmicos, do tálamo e da formação reticular do mesencéfalo e também do córtex frontal, direta ou indiretamente, através dos núcleos talâmicos. Comunica-se com o núcleo anterior do tálamo, lobo posterior da hipófise, núcleos tegmentares e formação reticular do

mesencéfalo e tronco cerebral, e, através de vias descendentes, com os centros autonômicos pré-ganglionares do tronco cerebral e medula espinhal ^(29, p. 505-506).

Evidências clínicas e experimentais indicam que o hipotálamo recebe comunicações de várias partes do córtex e que as áreas corticais representam um nível suprassgmental de integração das funções autonômicas. O termo "cérebro visceral" tem sido aplicado ao sistema límbico. O hipotálamo recebe impulsos de todas as estruturas relacionadas a este sistema, assim como de algumas áreas dos lobos frontal e temporal. O córtex age como base para os reflexos condicionados e viscerais, e também recebe influências de regiões subcorticais do lobo frontal ^(29, p. 507-508).

Há aproximadamente cem anos sabe-se que a memória está especialmente vinculada a duas regiões do SNC - a parte medial do lobo temporal e a linha média do diencéfalo ⁽⁷⁴⁾.

O lobo temporal, uma região distinta morfológica e funcionalmente, é particularmente rico em conexões. Em sua metade posterior há um córtex sensorial e de associação, especialmente da área visual, auditiva e olfatória, e na metade medial estão as estruturas da formação do hipocampo e complexo amigdalóide ⁽⁵⁰⁾.

Os corpos mamilares (dentro do hipotálamo), o núcleo médio dorsal do tálamo e o grupo nuclear anterior do tálamo (conectado aos corpos mamilares via trato mamilar) são as estruturas diencefálicas mais relacionadas ao processo de memória ⁽⁵⁰⁾.

O processo de memória é muito complexo e pode ser definido como o armazenamento dependente de aprendizado de informações adquiridas ontogeneticamente, que pode ser evocado quando necessário. É a representação multidimensional de um episódio, a qual engloba percepção, codificação, armazenamento e evocação ⁽⁵⁰⁾.

Pragmaticamente, considerando-se o tempo entre codificação e evocação, a memória pode ser dividida em imediata (dura alguns segundos), recente (dura até horas) e remota (dura semanas a anos).

Pode-se considerar a existência de dois tipos de memória: declarativa e de procedimento. A memória declarativa é aquela disponível à consciência e inclui fatos e episódios específicos aprendidos no dia-a-dia. É a mais afetada na amnésia. A memória procedimental ou automática inclui as habilidades aprendidas e o condicionamento clássico simples, sendo geralmente poupada na amnésia ^(73, 74).

A memória também pode ser analisada sob 2 pontos de vista: como um processo localizado, na medida em que sistemas cerebrais particulares representam aspectos específicos de cada evento; ou como um processo difuso, já que muitos sistemas neuronais participam na representação de todo o evento ⁽⁷⁴⁾. As estruturas cerebrais estão em constante interação e um sistema neuronal particular pode influenciar uma ampla rede de neurônios. A ativação do sistema nervoso varia a cada momento e pode sofrer influência da experiência prévia do indivíduo, assim como de sua predisposição genética e idade.

Muito tem-se discutido sobre o local da lesão na gênese da amnésia: se o dano é em um sítio particular dentro do lobo temporal medial, ou no hipocampo propriamente dito ou na formação do hipocampo, ou hipocampo e amígdala, ou tronco cerebral ou no sistema de fibras que conecta o hipocampo com outras regiões, ou ainda no córtex entorrínico ou porções neocorticais do lobo temporal ^(46, 50). Entretanto, muitos autores preferem considerar a existência de circuitos de memória, nos quais estruturas como as amígdalas ou o hipocampo estão envolvidas, constituindo estações-chave do processo de memória, semelhantes ao circuito proposto por Papez (Papez, JW. A proposed mechanism of

emotion. Arch Neurol Psychiatr 1937, Apud 50), que conectaria corpos mamilares, córtex subicular, **girus** cingulado e tálamo anterior.

Considerando-se o alto grau de conexões entre diferentes regiões do cérebro, torna-se evidente a diversificação e a interdependência mútua de comunicação funcional dentro do SNC ⁽⁴⁹⁾. As estruturas relacionadas à memória devem ser consideradas, portanto, como parte de circuitos que se influenciam mutuamente com magnitude, duração e conseqüências variáveis.

Então, se considerarmos: (1) a complexidade do SNA e suas vinculações com o cérebro visceral; (2) a complexidade do processo de memória, com circuitos envolvendo estruturas telencefálicas (lobo temporal) e mesencefálicas (corpos mamilares e núcleos talâmicos); e (3) a importância do hipotálamo como parte integrante do SNA central e também dos circuitos de memória, não seria improvável que pacientes com diabete melito portadores de neuropatia autonômica, apresentassem alterações no SNC e disfunção cognitiva.

A disfunção cognitiva em indivíduos diabéticos foi estudada pela primeira vez em 1922, por Miles e Root ⁽⁵³⁾, que avaliaram 40 pacientes diabéticos com idades de 15 a 55 anos, comparando-os com indivíduos não diabéticos através da aplicação de testes psicológicos. Concluíram que os pacientes diabéticos apresentaram uma redução de pelo menos 15% nas tarefas de atenção e memória, no que se referia à quantidade, mas não à qualidade das tarefas realizadas.

Este assunto tem sido motivo de interesse crescente por parte de investigadores, que descreveram uma associação entre disfunção cognitiva e fatores como episódios recorrentes e severos de hipoglicemia, idade de início do diabete, duração da doença, grau

de controle metabólico, hiperglicemia e presença de complicações crônicas. A grande maioria desses estudos, entretanto, foi realizada com pacientes diabéticos Tipo I.

Os efeitos dos baixos níveis de glicose plasmática sobre o SNC e a função cognitiva foram estudados por pesquisadores em situações clínicas e experimentais.

Eeg-Olofsson e Petersen ⁽¹⁵⁾ descreveram, em 1966, achados anormais em eletroencefalogramas (EEG) de crianças diabéticas, que se correlacionaram com a frequência de comas hipoglicêmicos prévios. Em 1977, na continuação de suas observações, Olofsson relatou ⁽¹⁶⁾ uma provável **encefalopatia diabética** como causa dos achados eletroencefalográficos. Haumont et alii ⁽³³⁾ relataram alterações semelhantes em EEG, também correlacionadas a hipoglicemias severas e recorrentes, além de coma e/ou convulsões.

Halonen et alii ⁽³¹⁾, concordando com os achados de Eeg- Olofsson e Haumont, concluíram que algumas anormalidades eletroencefalográficas são adquiridas e aparentemente produzidas por distúrbios secundários ao DM.

Vários autores relataram uma associação entre disfunção cognitiva e baixos níveis glicêmicos, decorrentes do tratamento do diabete.

Bale ⁽³⁾, em 1963, observou, em um teste de aprendizado de palavras, escores na faixa de dano cerebral em 17% dos pacientes diabéticos e em nenhum dos controles. O autor encontrou uma correlação significativa entre estes escores e a severidade dos episódios hipoglicêmicos prévios. Correlações semelhantes foram relatadas por Wredling et alii ⁽⁸¹⁾ e Langan et alii ⁽⁴⁴⁾, que observaram um pior desempenho dos pacientes diabéticos com história de hipoglicemias severas e recorrentes, em testes de habilidade motora,

memória recente e associativa e QI de performance. Já Golden et alii ⁽²⁵⁾ relataram associação entre disfunção cognitiva e frequência de hipoglicemias assintomáticas.

Por outro lado, Reichert et alii ⁽⁶³⁾ não observaram pior desempenho em testes neuropsicológicos nos pacientes com DM I em tratamento insulínico mais intensivo, quando comparados com pacientes em tratamento convencional, ao longo de 3 anos. Também não encontraram correlação entre o desempenho nos testes e a frequência de episódios hipoglicêmicos severos.

Para definir melhor esta associação de hipoglicemia e limiar glicêmico com disfunção cognitiva, foram realizados vários estudos experimentais, que utilizaram técnicas como a aplicação de testes neuropsicológicos, o estudo do tempo de reação e a análise dos potenciais evocados cerebrais.

Pacientes DM I, durante a hipoglicemia (glicose = 60 mg/dl) induzida artificialmente através de um sistema de infusão de glicose-insulina ⁽³⁷⁾, mostraram redução da atenção, das habilidades motoras finas (avaliadas através do tempo de reação visual) e aumento do tempo requerido para solucionar problemas de adição simples. Também habilidades verbais como reconhecimento, denominação e associação de palavras foram afetadas pelos níveis baixos de glicose plasmática ⁽³⁸⁾.

O tempo de reação a um estímulo visual foi utilizado por Herold et alii ⁽³⁴⁾ para avaliar a função cortical em pacientes diabéticos e controles em situações de euglicemia e hipoglicemia induzida. Os autores observaram um significativo aumento deste tempo na hipoglicemia, em especial nos indivíduos diabéticos. Entretanto, este achado não foi confirmado por Hoffman et alii ⁽³⁵⁾, que encontraram uma resposta alterada mas não significativa nestes pacientes. Estes autores observaram pior desempenho em tarefas que requeriam acompanhamento visual, velocidade visuo-motora, concentração e planejamento,

fato confirmado, posteriormente, por Ryan et alii ⁽⁷⁰⁾, mesmo com níveis subnormais de glicemia (55 a 65 mg/dl).

Pramming et alii ⁽⁶⁰⁾ já haviam relatado pior desempenho em testes neuropsicológicos em 12 de 16 pacientes com DM I sob concentrações de glicose plasmática pouco abaixo de 3 mmol/l (54mg/dl), mesmo sem que os pacientes percebessem a hipoglicemia.

Resultados semelhantes quanto ao desempenho cognitivo e quanto à percepção da hipoglicemia pelos pacientes, foram descritos por Lingenfelter et alii ⁽⁴⁷⁾, em condições de hipoglicemia severa.

Os potenciais evocados cerebrais também têm sido utilizados em avaliações neuropsicológicas, já que expressam a capacidade do cérebro humano em discriminar, classificar, decidir e memorizar a significância dos estímulos exógenos apresentados ao indivíduo. Entre esses, o potencial evocado P300 tem sido identificado como um evento neurocortical tardio, que reflete a atividade das funções cognitivas e mnemônicas. Sua latência parece estar fortemente associada com a atenção e a memória recente e não com a inteligência geral e o raciocínio.

Prolongamento do potencial evocado cerebral P300 e alterações de memória imediata em pacientes DM I, detectados em situações habituais de nível de glicemia, foram relatados por Pozzessere et alii ⁽⁵⁹⁾.

Blackmann et alii ⁽⁶⁾ observaram lentidão dos processos de tomada de decisão, avaliada através da latência do potencial evocado P300 e do tempo de reação, em indivíduos com DM I com mau controle metabólico, quando submetidos a situações de hipoglicemia (45 a 63 mg/dl). Ziegler et alii ⁽⁸²⁾ relataram resultados semelhantes na latência do potencial evocado P300 e observaram que o limiar glicêmico para a disfunção cognitiva

é menor em pacientes bem controlados, favorecendo o conceito de adaptação cerebral a níveis prévios de glicose.

Uma grande variabilidade nos limiares de hipoglicemia para a disfunção cognitiva e um intervalo de tempo de aproximadamente 45 a 75 minutos entre a normalização da glicose plasmática e a recuperação da disfunção cognitiva foram observados pela maioria dos autores ^(5, 6, 34, 60, 70), confirmando observações clínicas. Efeitos deletérios sobre a função cognitiva não foram detectados em pacientes DM I após pelo menos 90 minutos da restauração da normoglicemia, quando testados após hipoglicemia noturna induzida ⁽⁴⁾.

O início precoce do diabetes melito como fator associado à disfunção cognitiva também foi estudado.

Ack et alii ⁽¹⁾ observaram que crianças que desenvolveram DM I antes dos cinco anos de idade apresentaram escores mais baixos no teste de inteligência de Stanford-Binet do que seus irmãos não diabéticos.

Um desempenho pior no aprendizado de novas informações e evocação de material recentemente aprendido, em tarefas que necessitavam maior dextreza e coordenação olhos-mãos, na avaliação de inteligência global e aproveitamento escolar, e no uso de estratégias para organizar e evocar informações foi observado em crianças cujo diabetes iniciou antes dos cinco anos ⁽³⁰⁾ e antes dos quatro anos de idade ⁽⁶⁶⁾, quando comparadas com crianças cujo DM iniciou mais tarde.

Estes dados sugerem que a maturidade neurológica incompleta torna o SNC mais suscetível às alterações metabólicas do DM.

Os possíveis efeitos da duração do diabetes melito e do grau de controle metabólico sobre a função cognitiva nos pacientes com DM I foram analisados por muitos autores.

Franceschi et alii ⁽²⁴⁾, Ryan et alii ⁽⁶⁷⁾, Ryan et alii ⁽⁷¹⁾, Lawson et alii ⁽⁴⁵⁾, Khardori et alii ⁽⁴¹⁾, Rovet et alii ⁽⁶⁶⁾ e Pozzessere et alii ⁽⁵⁹⁾ não encontraram associação entre disfunção cognitiva e duração do diabetes.

Já Prescott et alii ⁽⁶¹⁾ relataram associação significativa entre estas variáveis, mas a atribuíram mais ao impacto sobre o indivíduo do fato de ser portador de uma doença crônica e de risco.

O grau de controle metabólico, avaliado através dos níveis de hemoglobina glicosada, também não se correlacionou com a disfunção cognitiva, segundo trabalhos de diversos autores ^(24, 41, 59, 61 e 67). Entretanto, Holmes ⁽³⁹⁾, em 1986, observou que os indivíduos diabéticos com mau controle metabólico obtiveram escores mais baixos nos subtestes de Informação e Vocabulário da escala de Wechsler, quando comparados àqueles com bom controle. Ryan et alii ⁽⁷¹⁾ também observaram associação, embora fraca, entre pior desempenho em medidas de eficiência psicomotora e processamento de informação espacial e níveis elevados de hemoglobina glicosada. Estes autores ainda relataram associação significativa entre redução da eficiência psicomotora e presença de polineuropatia sensitiva simétrica. Essa observação, no entanto, contrapõe-se às de Khardori et alii ⁽⁴¹⁾, que não demonstraram associação entre a presença de complicações crônicas do DM (retinopatia, nefropatia, neuropatia periférica e autonômica) e anormalidades dos potenciais evocados cerebrais.

Pacientes com diabetes melito tipo II (DM II) também apresentam disfunção cognitiva. No entanto, o estudo da função cognitiva nestes pacientes tem merecido pouca atenção de pesquisadores, havendo um número muito reduzido de trabalhos sobre este assunto. A disfunção cognitiva em pacientes DM II tem sido associada com algumas

complicações crônicas, com o pior controle metabólico e com alguns efeitos da doença crônica per se.

Perlmutter et alii ⁽⁵⁷⁾ estudaram a função cognitiva em pacientes diabéticos tipo II, com idades de 55 a 74 anos, através da aplicação de testes de aprendizado verbal e **span** de dígitos. Os pacientes diabéticos apresentaram pior desempenho quando comparados aos indivíduos não diabéticos com idades semelhantes. A disfunção cognitiva referiu-se à evocação de material recentemente aprendido, e não à atenção e codificação de informações, e correlacionou-se com o grau de neuropatia periférica e níveis de hemoglobina glicosada.

Resultados semelhantes quanto às características da disfunção cognitiva foram relatados por Mooradian et alii ⁽⁵⁴⁾. Entretanto, estes autores não observaram correlação entre disfunção cognitiva e níveis de glicemia de jejum ou presença de neuropatia. A análise eletroencefalográfica demonstrou uma atividade mais lenta especialmente sobre o córtex central e redução da atividade alfa nas áreas parietais nos pacientes diabéticos quando comparados com os indivíduos-controle. As latências dos potenciais evocados P100 e P300 não foram diferentes entre indivíduos diabéticos e controles, embora uma tendência a latências maiores tenha sido observada nos primeiros.

Foi observado por Reaven et alii ⁽⁶²⁾ e U'Ren et alii ⁽⁷⁸⁾ pior desempenho em testes de aprendizado verbal, raciocínio abstrato e atividades psicomotoras mais complexas nos pacientes diabéticos quando comparados com indivíduos não-diabéticos.

Perlmutter ⁽⁵⁸⁾, através de um teste de reconhecimento de palavras, comparou o desempenho cognitivo de indivíduos diabéticos tipo II com indivíduos normais com idades semelhantes. Observou desempenho pior e maior suscetibilidade a interferências

contextuais, demonstrando uma menor efetividade do processo cognitivo, nos pacientes diabéticos.

Embora a sensibilidade dos testes neuropsicológicos para avaliação de dano cerebral seja alta, sua especificidade não o é, pois em muitos testes, o desempenho pode ser influenciado por fatores psicossociais. A relação entre disfunção cognitiva e fatores psicossociais não foi estudada em indivíduos diabéticos adultos, conquanto isto tenha sido feito em crianças com DM I. Entre estes fatores, destaca-se a depressão.

O reconhecimento e a investigação da depressão em pacientes diabéticos é de grande importância porque é uma doença debilitante, que, afeta tipicamente o funcionamento do indivíduo, podendo comprometer sua capacidade de entendimento e execução de ações adequadas ao bom controle do DM ⁽¹⁷⁾.

Disfunção cognitiva foi observada em indivíduos adultos com depressão, embora esta tenha sido significativa apenas em situações de depressão, de moderada a severa ⁽²²⁾. Pacientes diabéticos tipo I e tipo II têm mais depressão do que a população geral nos Estados Unidos ⁽⁴⁸⁾. Wing et alii ⁽⁸⁰⁾ observaram a presença significativamente maior de sintomas depressivos em indivíduos diabéticos tipo II obesos quando comparados com suas esposas não diabéticas obesas. Resultados semelhantes quanto à maior prevalência de depressão em indivíduos com DM II foram relatados por Lustman et alii ⁽⁴⁸⁾.

Considerando-se que: (1) o DM é uma doença crônica e difusa, caracterizada por algumas complicações crônicas, entre elas, a NA; (2) a função cognitiva é essencial para a manutenção das atividades e da vida de relação dos indivíduos; (3) alguns fatores parecem estar associados à disfunção cognitiva nos indivíduos diabéticos, e, com base nas colocações iniciais e nos dados revisados na literatura, parece possível que a NA seja um dos fatores relacionados à gênese da disfunção cognitiva no DM.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi: verificar se a presença de neuropatia autonômica está, por si só, associada à disfunção cognitiva em pacientes portadores de diabetes melito não insulino-dependente.

MÉTODOS

1. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Trata-se de um estudo transversal controlado.

2. PACIENTES

Foram estudados pacientes com diagnóstico de diabetes melito não insulino-dependente (DM II), classificados de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde, ou seja, presença de glicemia de jejum superior a 140 mg/dl em duas ocasiões ou glicemia maior do que 200 mg/dl duas horas após a ingestão de 75 gr de glicose oral, sem história ou dados de prontuário compatíveis com o diagnóstico de cetoacidose diabética prévia. Foram incluídos pacientes que faziam uso de insulina devido à falência secundária aos hipoglicemiantes orais e após 5 anos de doença, pelo menos.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Todos os pacientes concordaram em participar do estudo (consentimento informado) após detalhada explicação dos objetivos e dos procedimentos a que seriam submetidos.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: mais do que 1 ano de duração conhecida de doença (diabete melito ou outra); idade maior do que 39 anos e menor do que 75 anos; escolaridade mínima de 1 ano.

Pacientes que vinham em uso de drogas que tivessem ação no Sistema Nervoso Central ou que alterassem a variabilidade da frequência cardíaca tinham as suas medicações suspensas por um período de pelo menos 5 vezes a meia-vida da droga, anteriormente aos testes.

Os critérios de exclusão foram: a presença de doença que pudesse causar déficit cognitivo (doença neurológica atual ou passada, história de traumatismo craniano), presença de doença cardiovascular ou respiratória crônica importante (ICC, DBPOC), hipotireoidismo, história de doença psiquiátrica ou depressão, alcoolismo.

Foram incluídos neste estudo 83 pacientes, divididos em 3 grupos.

O grupo controle foi constituído por 34 indivíduos (10 homens e 24 mulheres), que apresentavam doenças crônicas com pelo menos 1 ano de duração e não incapacitantes. As doenças encontradas nestes pacientes foram osteoartrose, lombalgia, cervicalgia, síndrome do túnel do carpo, artrite reumatóide. A idade destes indivíduos foi de $58,5 \pm 1,3$ anos (39-73).

O grupo de pacientes com diabete melito tipo II, sem neuropatia autonômica (DM II s/NA), avaliada pelos testes cardiovasculares descritos por Ewing, incluiu 29 indivíduos (14 homens e 15 mulheres), com idades que variavam de 45 a 74 anos (média = $59,1 \pm 1,5$).

O grupo de pacientes com diagnóstico de diabete melito não insulino-dependente e neuropatia autonômica (DM II c/NA) foi composto por 14 homens e 6 mulheres; a idade média foi de $60,5 \pm 1,4$ anos, com variação de 48 a 73 anos.

3. AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES

Foram registrados os dados de duração conhecida da doença e uso de medicações pelos indivíduos. Também foram obtidas, através da história clínica, informações quanto às possíveis complicações do diabetes (queixas visuais, sintomas de vasculopatia periférica e sintomas prováveis de neuropatia autonômica).

Além do exame clínico geral, todos os indivíduos foram submetidos a um exame neurológico sumário e foram avaliados para a presença de depressão, através da Escala de Montgomery-Asberg para Depressão ⁽¹⁴⁾. Foi utilizado um questionário já testado anteriormente, com 10 perguntas a respeito do estado de humor (Apêndice 1). O valor utilizado como ponto de corte foi 14 ⁽²⁷⁾.

A presença de macroangiopatia foi definida pela ocorrência de diminuição à palpação de pulsos periféricos (tibiais posteriores e/ou pediosos) ou amputações, ou pela história de angina pectoris e/ou infarto do miocárdio.

Foi realizada fundoscopia direta com oftalmoscópio após dilatação pupilar com colírio tropicamida a 1%; a retinopatia foi classificada em ausente, retinopatia de base e retinopatia proliferativa.

A nefropatia clínica foi diagnosticada quando a proteinúria de 24 horas foi maior do que 0,5 gramas em pelo menos 3 determinações, na ausência de infecção urinária, insuficiência cardíaca e outra glomerulopatia.

A polineuropatia periférica foi avaliada através de critérios clínicos, e considerada presente se pelo menos 2 das seguintes anormalidades estivessem presentes ^(2,13): (1)

sintomas compatíveis definidos através de um questionário padronizado; (2) diminuição ou ausência do reflexo tendinoso Aquileu; (3) sinais de diminuição de sensibilidade - toque e percepção vibratória (diapasão a 128 ciclos/segundo). Outras causas de neuropatia (hipotireoidismo, anemia perniciosa, neuropatia tóxica e alcoolismo) foram excluídas.

A presença de neuropatia autonômica foi avaliada através da realização dos testes cardiovasculares descritos por Ewing ^(19,20). Apenas 1 paciente não foi submetido aos testes por ser portador de marca-passo cardíaco, mas apresentava evidências inequívocas de neuropatia autonômica (bexiga neurogênica, impotência e hipotensão postural).

Os testes de frequência cardíaca - manobra de Valsalva, ciclos de respiração profunda e resposta ao ortostatismo - e de pressão arterial - ortostatismo e prensão manual - foram realizados conforme a descrição que se segue.

O teste da variação da frequência cardíaca durante a respiração profunda é realizado com o paciente em posição supina, quieto e respirando regular e profundamente a 6 ciclos por minuto (5 segundos inspirando e 5 segundos expirando) durante 1 minuto. Um eletrocardiograma é registrado durante o período de respiração, com a marcação do início de cada inspiração e expiração. Os intervalos R-R máximo e mínimo durante cada ciclo respiratório são medidos e convertidos em frequência, e o resultado é expresso como a média das diferenças entre frequência máxima e mínima.

A manobra de Valsalva é realizada com o paciente soprando em um tubo de borracha conectado a um manômetro, sustentando uma pressão de 40 mm Hg por 15 segundos. Um eletrocardiograma é registrado durante e até 15 segundos após o término da manobra. O índice de Valsalva é calculado através da razão entre o maior intervalo R-R após e o menor intervalo R-R durante a manobra.

O teste da resposta ao ortostatismo é realizado com a mudança do paciente da posição supina para a posição ortostática, com registro eletrocardiográfico simultâneo. As medidas dos intervalos R-R em torno do 15º e 30º batimentos após o paciente atingir a posição ortostática fornecem a razão 30/15, que reflete a variação da frequência cardíaca.

O teste do ortostatismo avalia a resposta pressórica à mudança de posição, e consiste na medição da pressão arterial na posição supina e após 1 minuto na posição ortostática.

O teste da preensão manual utiliza um dinamômetro manual e é realizado com o paciente sentado. Determina-se a pressão arterial basal e, após, a força voluntária máxima. Inicia-se o teste com a manutenção de 30% da força máxima durante 3 minutos, com medidas de pressão arterial a cada minuto. O resultado é expresso como a diferença entre a pressão diastólica máxima e a pressão diastólica basal.

Os valores normais foram padronizados conforme a faixa etária por Neumann ⁽⁵⁶⁾. Os valores mínimos normais foram considerados 1,2 no Valsalva, 6 na respiração profunda e 1,06 no ortostatismo. Nos testes de pressão arterial, os valores normais aceitos foram de uma queda de pressão arterial sistólica de no máximo 25 mmHg no ortostatismo e um aumento de pressão diastólica de no mínimo 10 mmHg após a preensão manual.

A presença de pelo menos 2 testes alterados configurou o diagnóstico de neuropatia autonômica.

4. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A avaliação bioquímica dos indivíduos incluiu a realização das dosagens séricas em jejum de glicose, colesterol total e HDL-colesterol, triglicerídios, uréia, creatinina, T4, TSH, VDRL e Imunofluorescência para Lues, hemograma e exame comum de urina.

A glicose foi verificada através de método enzimático colorimétrico de glicose-oxidase, "kit" Biodiagnóstica ⁽⁷⁶⁾.

O colesterol ⁽⁷⁾ e os triglicerídios ⁽⁵²⁾ foram medidos através de método enzimático colorimétrico com Centrifichem System 400-Roche. O HDL-Colesterol foi medido através do método enzimático colorimétrico por precipitação com polianion: fosfotungstato de Sódio e cloreto de Magnésio ⁽⁴²⁾.

A creatinina foi medida através do método de Jaffé (cinético) ⁽²¹⁾; a uréia foi medida através de método cinético U.V. ⁽²⁸⁾.

As dosagens de T4 foram realizadas pelo método de radioimunoensaio, "kit" Abbot e as de TSH pelo método fluoroimunoensaio (Delphia), de Wallac Oy, Turku, Finlândia. O VDRL foi dosado através do reagente Laborclin ou Hoerscht.

Hemograma e exame comum de urina foram realizados segundo as rotinas do laboratório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A hemoglobina glicosada foi medida através de cromatografia de troca iônica em microcolunas, "kit" Labtest (valor normal = 5,3 - 8,0%) ⁽⁷⁷⁾.

A frutossamina foi determinada por método colorimétrico através da redução do NBT, "kit" Labtest (valor normal= 1,87 - 2,87 mmol/l) ⁽⁴⁰⁾.

A proteinúria em urina de 24 horas foi avaliada através de método turbidimétrico de Denis e Ayer em espectrofotômetro, em urina estéril ⁽⁷²⁾.

5. AVALIAÇÃO COGNITIVA

Após o período de recrutamento (4 semanas) dos pacientes, quando foram realizadas as avaliações clínica, neurológica, laboratorial e pesquisa de complicações crônicas, foram aplicados os testes de avaliação cognitiva.

Os testes eram realizados no ambulatório do Hospital de Clínicas, nos períodos da manhã ou tarde, sempre precedidos por uma medida da glicose sanguínea em fita reagente (Haemoglukotest), para excluir a presença de hipoglicemia.

A função cognitiva global dos indivíduos participantes deste estudo foi avaliada através do teste do Mini-Mental ⁽²³⁾ (Apêndice 2).

A avaliação de memória foi realizada através de 8 testes que englobavam memória imediata, recente e remota. Os testes utilizados foram os seguintes:

(1) **Span de palavras (PAL 1)** - O avaliador lê uma lista de 10 palavras em seqüência com um intervalo de 1 segundo entre cada palavra e solicita que o paciente repita a lista, imediatamente após, na mesma seqüência. Cada palavra certa evocada, independente da ordem, recebe 1 ponto (máximo = 10) (Apêndice 3). ^(9, 10)

(2) **Span de palavras (PAL 5)** - Consiste no número máximo de palavras certas evocadas até a 5ª repetição (máximo = 10).

(3) Teste de palavras:segunda evocação (PAL F) - Consiste no paciente evocar, no final da bateria de testes, as mesmas palavras lidas e repetidas inicialmente (intervalo de 15 minutos).

(4) Figuras de torres (TOR 1) - Consiste no paciente visualizar 10 figuras com silhuetas de torres desenhadas com tinta preta em cartões (3cm x 2cm), uma a uma, durante 5 segundos cada. Após, um poster (28cm x 20cm) contendo 44 silhuetas e incluindo as 10 figuras mostradas inicialmente, é apresentado e o paciente marca as figuras que reconhece. (máximo = 10) (Apêndice 4).^(22, 65)

(5) Figuras de torres: segunda evocação (TOR F) - Consiste no paciente marcar novamente as mesmas 10 figuras apresentadas inicialmente. É realizado no final da bateria de testes, após a segunda evocação de palavras (intervalo de 15 minutos).

(6) Span de dígitos (DIG) - O avaliador lê uma série de algarismos e pede que o paciente repita, na mesma ordem, imediatamente após. O teste consiste de 7 séries, tendo, cada uma, duas tentativas. Em cada série é acrescentado 1 algarismo, iniciando com 3 algarismos (ex.: 5-8-2) e terminando com 9 (ex.: 2-7-5-8-6-2-5-8-4). Cada série repetida corretamente corresponde a 1 ponto, e após duas tentativas incorretas, o teste é interrompido (máximo = 14 pontos) (Apêndice 5).⁽⁷⁹⁾

(7) Teste das faces famosas (FACE) - O paciente é exposto a 10 fotos de faces de atores, políticos ou atletas, retiradas de revistas. São pessoas famosas que apareceram ao menos 100 vezes em média nos últimos 5 anos, tendo sido selecionadas, ao acaso, de um grupo de 100 faces. A identificação correta vale 2 pontos e parcial, 1 ponto (máximo = 20) (Apêndice 6).^(8, 10, 22)

(8) Teste de eventos importantes (EVEN) - É solicitado ao paciente que identifique o ano de ocorrência de 10 eventos amplamente conhecidos (ex.: ano da morte de Tancredo Neves). Os eventos selecionados ocorreram entre os anos de 1976 e 1988 e foram escolhidos, ao acaso, de uma lista de 100 eventos que apareceram na imprensa ao menos 100 vezes nos 5 anos anteriores. Respostas corretas obtêm 3 pontos, respostas com erro para mais ou para menos 1 ano obtêm 2 pontos e, com erro para mais ou menos 2 anos, 1 ponto (máximo = 30) (Apêndice 7).^(8,22)

A soma dos pontos dos diferentes itens do teste de memória foi realizada após o término da avaliação global do indivíduo.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram analisados através de testes paramétricos quando as variáveis apresentavam distribuição normal; em caso contrário, através de testes não paramétricos.

A comparação do desempenho dos pacientes nos testes de memória foi feita pelo teste do Kruskal-Wallis (Análise de Variância não Paramétrica com mais de 2 entradas), pois não apresentavam distribuição normal. Quando foi evidenciada significância estatística, empregou-se o teste de comparação múltipla entre cada 2 grupos (Teste do D.M.S.= Diferença Mínima Significativa), para definir entre quais grupos havia diferença⁽³⁶⁾.

Na comparação entre os 3 grupos quanto a idade, duração de doença e escolaridade, foi utilizada a Análise de Variância Paramétrica com mais de 2 entradas, assim como na comparação dos índices metabólicos de colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídios.

O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado na comparação entre os 2 grupos de pacientes diabéticos quanto aos índices de controle metabólico como glicemia, frutossamina, hemoglobina glicosada e glicosúria de 24 horas.

Através do teste de Mantel-Haenszel, foi realizada a comparação entre os 2 grupos de pacientes diabéticos quanto à presença de complicações crônicas, estratificadas pela duração da doença (0-4 anos; 5-9 anos; 10-14 anos e ≥ 15 anos).

Ainda foi analisada a correlação entre os escores nos testes cognitivos e as diferentes variáveis (idade, escolaridade, duração de doença, glicemia de jejum e neuropatia autonômica) através de coeficientes de correlação de Spearman.

A fim de analisar os fatores que poderiam interferir no desempenho de cada teste, utilizou-se a Regressão Linear Múltipla - método **Stepwise**, considerando como variável dependente o desempenho e como variáveis independentes idade, escolaridade, duração do diabetes, glicemia de jejum e presença de neuropatia autonômica.

A análise estatística foi realizada com o **Statistical Package for Social Sciences (SPSS)**, e o nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES

As características clínicas e laboratoriais dos indivíduos-controle, dos pacientes com DM II sem e com neuropatia estão apresentadas nas tabelas I, II e III.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto a idade, nível de escolaridade, duração de doença e escores no teste do Mini-Mental. No entanto, a proporção de sexos foi diferente nos 3 grupos, havendo um maior número de mulheres entre os controles do que entre os pacientes DM II com neuropatia autonômica. Por outro lado, a proporção de sexos foi semelhante entre os pacientes com DM II sem neuropatia autonômica. Como a diferença na proporção de sexos entre os 2 grupos de diabéticos não é estatisticamente significativa e como o sexo não interfere na performance dos testes cognitivos, a amostra é relativamente homogênea em relação às características estudadas.

TABELA I - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES-CONTROLE, PACIENTES DM II SEM NEUROPATIA AUTONÔMICA (DM II s/NA) E PACIENTES DM II COM NEUROPATIA AUTONÔMICA (DM II c/NA).

	CONTROLES	DM II s/ NA	DM II c/ NA	p
N	34	29	20	-
IDADE (anos)	58,5±1,3 (39-73)	59,1±1,5 (45-74)	60,5±1,4 (48-73)	0,64 ^a
SEXO M/F	10/24	14/15	14/6	< 0,05 ^b
ESCOLARIDADE (anos)	6,9±0,8 (1-26)	7,6±0,9 (1-22)	5,6±0,8 (1-15)	0,34 ^a
DURAÇÃO (anos)	8,5±1,2 (2-30)	8,2±0,9 (1-20)	11,4±1,7 (1-32)	0,18 ^a
MINI-MENTAL	29 [3,6] (23-30)	27 [4,2] (23-30)	27,5 [6,2] (23-30)	0,27 ^c
USO DE INSULINA	-	0,38	0,55	> 0,05 ^b

a = Análise de Variância Paramétrica com mais de 2 entradas

b = Qui-quadrado

c = Kruskal-Wallis

Os dados são expressos como média ± desvio-padrão ou mediana [variância] ou frequência. Entre parênteses está colocado o intervalo de variação.

Na tabela II encontra-se a frequência de complicações crônicas do DM nos pacientes sem e com neuropatia autonômica.

De uma maneira geral, a retinopatia e a nefropatia diabéticas foram mais frequentes nos pacientes com neuropatia autonômica (χ^2 ; $p < 0,05$), não havendo diferença quanto às frequências de neuropatia periférica e macroangiopatia.

Estratificando-se as frequências de complicações por intervalos de duração do diabetes de 5 anos, houve maior frequência de retinopatia e de macroangiopatia no grupo de indivíduos com neuropatia autonômica com 10 a 15 anos de doença (Mantel-Haenszel; $p = 0,021$ e $p = 0,026$, respectivamente). Nesta análise, não se observou mais a diferença de frequência de nefropatia, permanecendo o resultado na neuropatia periférica (PNPSS).

TABELA II - FREQUÊNCIAS DE COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETE NOS PACIENTES DM II SEM E COM NEUROPATIA AUTÔNOMICA.

	DM II s/ NA	DM II c/ NA	p
RETINOPATIA			
de base/proliferativa	0,18/0,04	0,58/0,21	0,021 ^a
NEFROPATIA	1/28 (0,04)	4/19 (0,40)	>0,05 ^a
PNPSS*	14/29 (0,48)	16/20 (0,80)	>0,05 ^a
MACROANGIOPATIA	0/29 (0,0)	6/20 (0,30)	0,026 ^a

a = Teste de Mantel-Haenszel (com estratificação da duração).
Significativos na faixa de duração >10 e <15 anos.

* PNPSS = polineuropatia sensitiva simétrica

Os índices metabólicos de todos os indivíduos com relação ao colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídios estão apresentados na Tabela III, assim como os índices de controle metabólico do diabetes melito para os 2 grupos de pacientes diabéticos.

O perfil lipídico foi o mesmo nos 3 grupos.

A avaliação dos pacientes diabéticos através de parâmetros tais como glicemia de jejum, hemoglobina glicosada, frutossamina e glicosúria em urina de 24 horas, mostrou que os pacientes DM II com neuropatia autonômica apresentaram médias de glicemia e frutossamina mais elevadas do que os pacientes DM II sem neuropatia autonômica, indicando caracterizar-se este último grupo por um pior controle metabólico do DM.

Os escores no teste de depressão não estão apresentados, já que todos os indivíduos obtiveram escores ≤ 14 , e o fator depressão foi utilizado como fator de exclusão.

TABELA III - ÍNDICES METABÓLICOS NOS PACIENTES-CONTROLE, PACIENTES DM II SEM NEUROPATIA AUTONÔMICA (DM II s/NA) E PACIENTES DM II COM NEUROPATIA AUTONÔMICA (DM II c/NA).

	CONTROLES	DM II s/ NA	DM II c/ NA	p
GLICOSE (mg%)	98,5± 3,6	163,0±10,9	226,6±22,3	0,02 ^a
HbA1c (%)	-	8,6± 0,4	8,5± 0,4	0,82 ^a
FRUTOSAMINA (mmol/l)	-	3,39± 0,1	4,14± 0,3	0,03 ^a
GLICOSÚRIA 24hs (g)	-	4,3± 2,1	12,4± 5,4	0,19 ^a
COLESTEROL (mg%)	244,6±10,3	234,2± 8,9	227,6±10,8	0,50 ^b
HDL-COLESTEROL (mg%)	59,3±3,0	51,9±3,1	47,4±5,4	0,10 ^b
TRIGLICERÍDIOS (mg%)	178,3±19,4	157,6±21,9	197,5±22,3	0,45 ^b

a = Teste t para amostras independentes.

b = Análise de Variância com mais de 2 entradas.

Os dados são expressos como média ± desvio-padrão.

2 - TESTES DE FUNÇÃO COGNITIVA

Os resultados dos testes cognitivos estão apresentados nas tabelas IV e V, e nas figuras 1 a 3.

Os resultados dos testes de memória verbal estão na tabela IV.

Os escores dos indivíduos-controle, pacientes DM II sem neuropatia autonômica e pacientes DM II com neuropatia autonômica não foram estatisticamente diferentes no **span** de palavras (PAL 1, PAL 5 e PAL F), **span** de dígitos (DIG) e eventos importantes (EVEN).

TABELA IV - RESULTADOS DOS TESTES DE MEMÓRIA VERBAL IMEDIATA - PAL 1, PAL 5 E DIG, RECENTE - PAL F E REMOTA - EVEN, NOS PACIENTES-CONTROLE, PACIENTES DM II SEM NEUROPATIA AUTONÔMICA (DM II s/NA) E PACIENTES DM II COM NEUROPATIA AUTONÔMICA (DM II c/NA).

	CONTROLES	DMII s/NA	DMII c/NA	p
PAL 1	6 [2,3] (0-8)	6 [1,7] (3-8)	6 [2,6] (3-10)	0,36 ^a
PAL 5	10 [0,5] (8-10)	10 [1,0] (6-10)	9 [0,9] (7-10)	0,11 ^a
PAL F	9 [1,8] (5-10)	9 [1,6] (5-10)	8 [1,5] (5-10)	0,065 ^a
DIG	5 [2,4] (3-9)	4 [1,8] (3-7)	4 [2,4] (2-8)	0,15 ^a
EVEN	10 [23,7] (0-20)	7 [35,5] (1-22)	7,5 [39,5] (0-20)	0,71 ^a

a = Kruskal-Wallis

Os dados são expressos como mediana. Entre colchetes está representada a variância, e entre parênteses está o intervalo de variação.

Na tabela V, estão apresentados os resultados dos testes de memória visual (imediate, recente e remota) nos 3 grupos de pacientes.

O grupo de pacientes DM II com neuropatia autonômica apresentou um desempenho estatisticamente pior no teste de faces famosas em comparação com o grupo de indivíduos sem neuropatia e com o grupo de controles.

No teste das figuras de torres, na testagem imediata (TOR 1), também os pacientes diabéticos com neuropatia tiveram um pior desempenho em comparação com cada um dos outros 2 grupos. Na avaliação de memória recente (TOR F), o desempenho dos indivíduos DM II com neuropatia foi pior em comparação com indivíduos DM II sem neuropatia, mas não foi diferente do grupo de controles, embora possa ser considerado marginalmente significativo (d.m.s.= 16,17; diferença encontrada = 14,91).

Na figura 1, 2 e 3, estão representados graficamente os resultados dos testes de memória visual, FACE, TOR 1 e TOR F, respectivamente.

TABELA V - RESULTADOS DOS TESTES DE MEMÓRIA VISUAL IMEDIATA - TOR 1, RECENTE - TOR F E REMOTA - FACE NOS PACIENTES-CONTROLE, PACIENTES DM II SEM NEUROPATIA AUTONÔMICA (DM II s/NA) E PACIENTES DM II COM NEUROPATIA AUTONÔMICA (DM II c/NA)

	CONTROLES	DM II s/NA	DM II c/NA	p
FACE	18 [5,7] (8-20)	18 [6,3] (12-20)	16 [5,2] (10-19)	0,011 ^a
TOR 1	6 [1,8] (4-9)	7 [2,5] (3-9)	5 [2,2] (3-8)	0,015 ^a
TOR F	6 [1,3] (3-8)	6 [1,6] (3-8)	4 [2,1] (2-7)	0,035 ^a

a = Kruskal-Wallis

Os dados são expressos como mediana.

Entre colchetes está representada a variância e entre parênteses está o intervalo de variação.

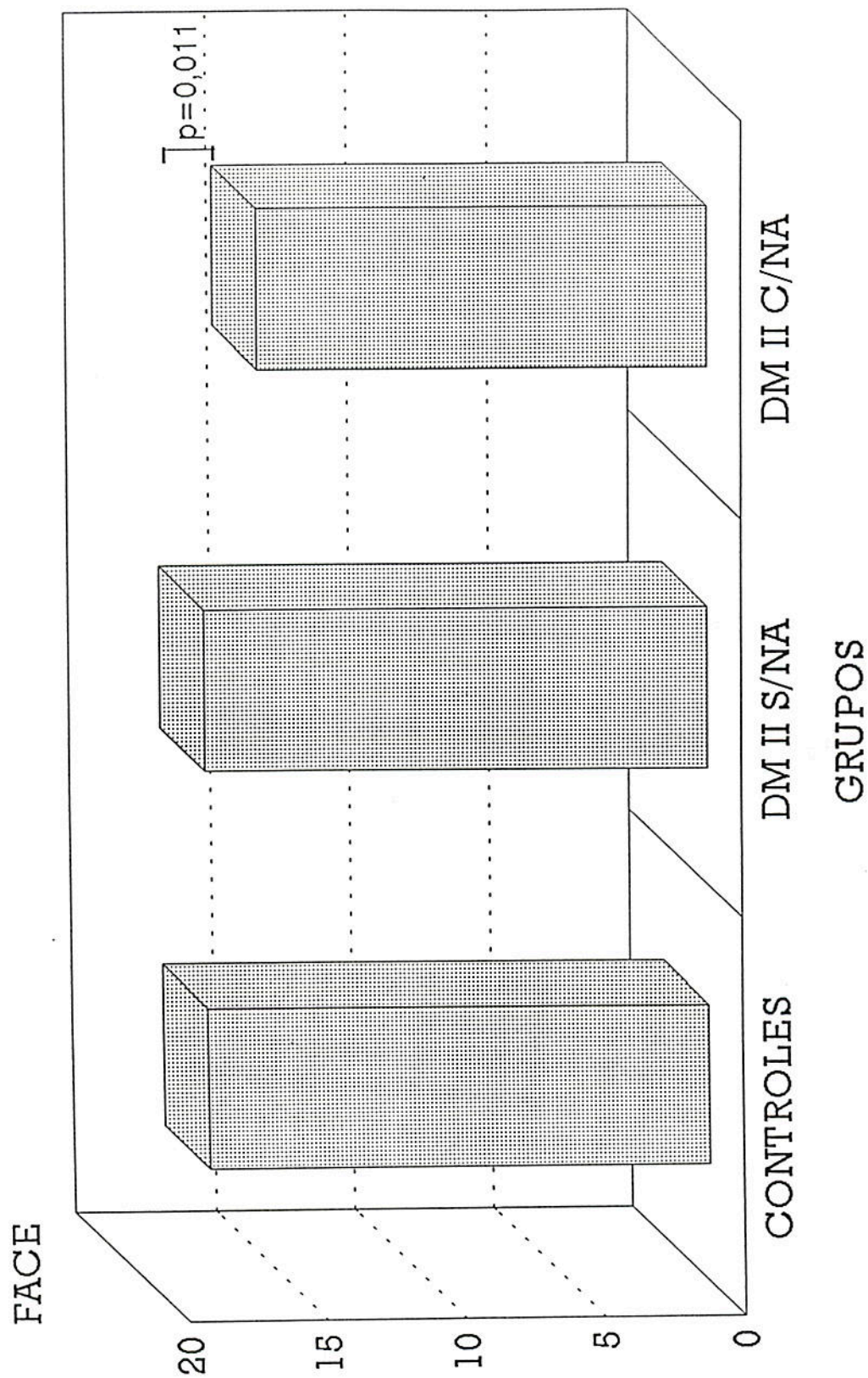


Figura 1. Escores no teste de faces famosas (FACE) dos pacientes-controle, pacientes DM II S/NA e pacientes DM II C/NA.

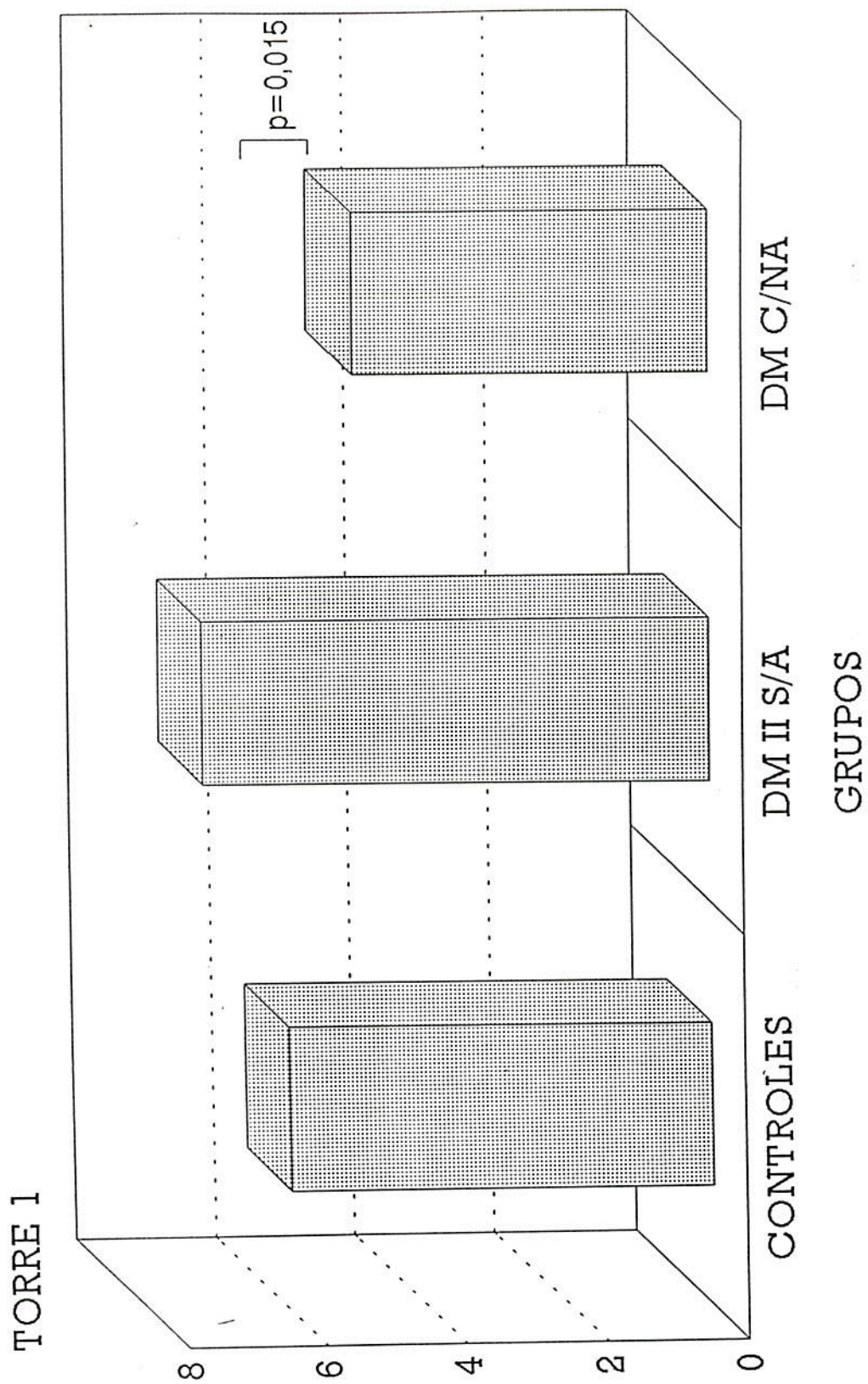


Figura 2. Escores no teste de torre (TOR 1) dos pacientes-controle, pacientes DM II S/NA e pacientes DM II C/NA.

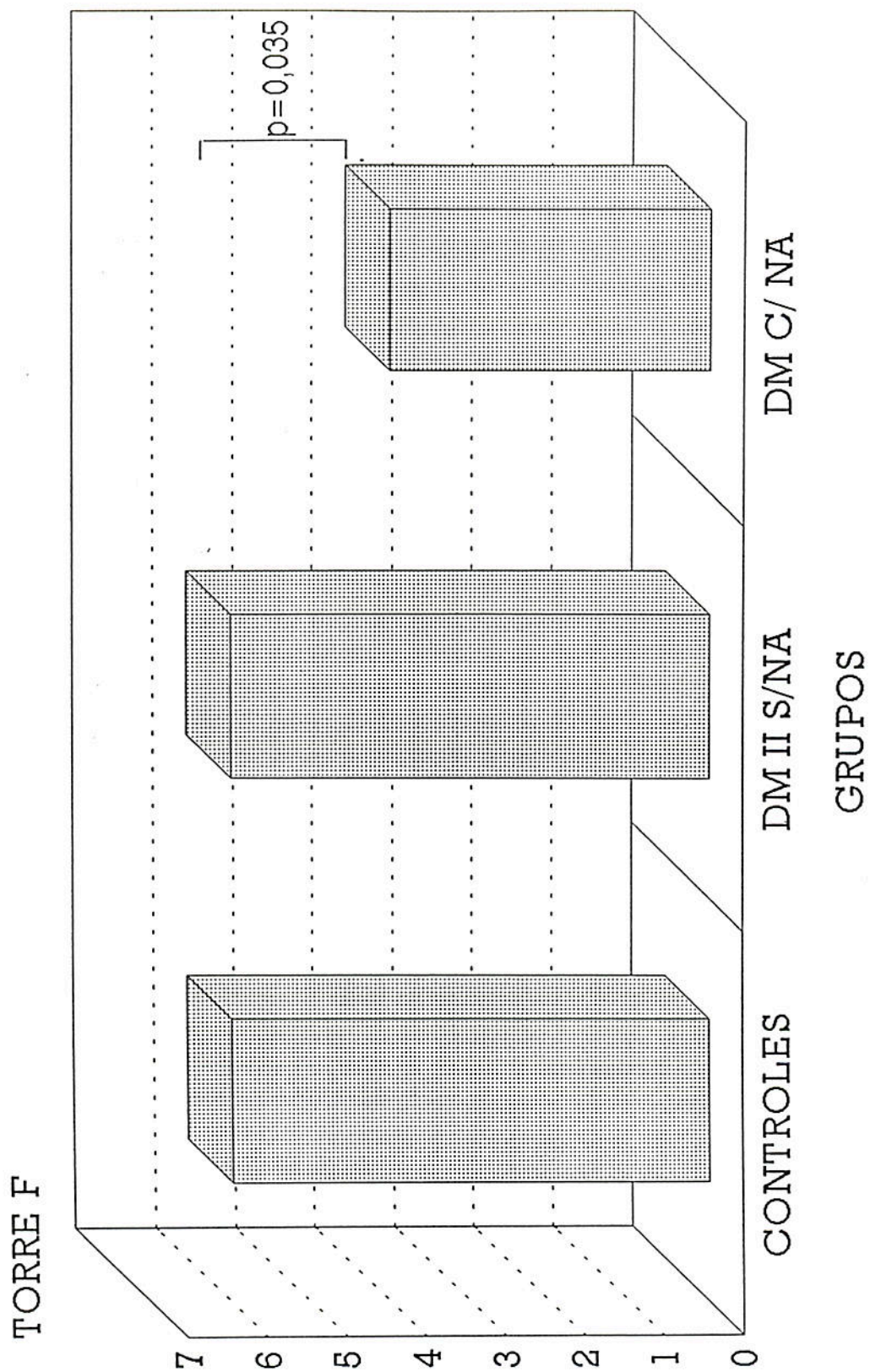


Figura 3. Escores no teste de faces famosas (FACE) dos pacientes-controle, pacientes DM II S/NA e pacientes DM II C/NA.

3. ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE OS TESTES COGNITIVOS E VARIÁVEIS SELECIONADAS E A PRESENÇA DE NEUROPATIA AUTONÔMICA.

Na tabela VI estão apresentadas as correlações simples entre desempenho nos testes de função cognitiva e duração de doença, idade, escolaridade, glicemia de jejum e presença de neuropatia autonômica.

Não se observou qualquer associação entre o desempenho nos testes cognitivos e duração de doença ou nível de glicemia de jejum.

Por outro lado, os desempenhos nos testes de palavras PAL 5 ($r = -0,26$) e PAL F ($r = -0,31$) e nos testes de memória visual - FACE ($r = -0,27$) e TOR F ($-0,29$) apresentaram correlações inversas com a idade. Isto significa que o desempenho nestes testes diminui com o aumento de idade.

Também se observaram correlações positivas significativas entre os desempenhos nos testes de palavras - PAL 5 ($r = 0,31$), span de dígitos - DIG ($r = 0,28$), eventos - EVEN ($r = 0,29$), faces famosas - FACE ($r = 0,34$) e torres - TOR 1 ($r = 0,30$) com a escolaridade. Isto significa que quanto maior o grau de escolaridade, melhor o desempenho em quase todos os testes de memória.

Os desempenhos nos testes de palavras - PAL 5 ($r = -0,28$) e PAL F ($r = -0,28$) e nos testes de memória visual - FACE ($r = -0,35$), TOR 1 ($r = -0,37$) e TOR F ($r = -0,34$) apresentaram correlação inversa com a presença de neuropatia autonômica, o que demonstra que este fator acarreta piora no desempenho cognitivo.

TABELA VI - CORRELAÇÕES SIMPLES (SPEARMAN) ENTRE DESEMPENHO NOS TESTES DE FUNÇÃO COGNITIVA E DURAÇÃO DE DOENÇA, IDADE, ESCOLARIDADE, GLICEMIA DE JEJUM E PRESENÇA DE NEUROPATIA AUTONÔMICA (NA).

	DURAÇÃO	IDADE	ESCOLARIDADE	GLICEMIA	NA
PAL1	-0,0779	-0,2183	0,1790	-0,2079	-0,1462
PAL 5	-0,2050	-0,2654*	0,3130*	-0,0221	-0,2794*
PAL F	0,0047	-0,3066*	0,0643	-0,2006	-0,2853*
DIG	-0,0516	-0,1244	0,2781*	-0,0620	-0,0157
EVEN	-0,0052	-0,1948	0,2919*	0,1082	-0,0129
FACE	-0,0026	-0,2728*	0,3361*	-0,2423	-0,3495*
TOR 1	0,0856	-0,1523	0,3008*	-0,2347	-0,3738*
TOR F	-0,0677	-0,2949*	0,1936	-0,1734	-0,3367*

* p < 0,05

4. ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA DOS TESTES COGNITIVOS (VARIÁVEL DEPENDENTE) E VARIÁVEIS SELECIONADAS E A PRESENÇA DE NEUROPATIA AUTONÔMICA (VARIÁVEIS INDEPENDENTES)

Com o objetivo de isolar as variáveis que realmente interferem no desempenho cognitivo, foi feita análise de regressão linear múltipla para cada um dos testes cognitivos (variável dependente), com duração de doença, idade, escolaridade, glicemia de jejum e presença de neuropatia autonômica como variáveis independentes.

A presença de neuropatia autonômica permaneceu isoladamente associada ao desempenho no teste de torres - TOR 1 (memória imediata) (Tabela VII), enquanto o grau de escolaridade não mais mostrou-se associado ao desempenho neste teste.

O coeficiente de determinação indicou que a presença de neuropatia autonômica é responsável por cerca de 15% da diminuição do desempenho no teste TOR 1.

TABELA VII - DADOS DA REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA, TENDO COMO VARIÁVEL DEPENDENTE O DESEMPENHO NO TESTE DE TORRES - **TOR 1** (MEMÓRIA IMEDIATA) E INDEPENDENTES IDADE, ESCOLARIDADE, DURAÇÃO DE DOENÇA, GLICEMIA DE JEJUM E PRESENÇA DE NEUROPATIA AUTONÔMICA (NA). ESTÁ REPRESENTADA AS APENAS VARIÁVEL SIGNIFICATIVA.

VARIÁVEL TOR 1	Bi	ERRO PADRÃO	t	p	r²parcial
INTERCEPTO	7,963				
NA	-1,37	0,468	-2,929	0,0054	0,16636

Na tabela VIII, estão apresentados os dados da regressão linear múltipla para o desempenho no teste de torres - TOR F (memória recente), considerando como variáveis independentes idade, duração de doença, escolaridade, glicemia de jejum e presença de neuropatia autonômica.

A presença de neuropatia autonômica e a idade permaneceram associadas ao desempenho no teste de torres - TOR F. O coeficiente de determinação indicou que a presença de neuropatia e o aumento da idade são responsáveis, respectivamente, por 14,4% e 9% da diminuição do desempenho neste teste.

A escolaridade permaneceu individualmente associada ao desempenho nos testes PAL 5, FACE e EVEN. Entretanto, como PAL 5 e EVEN não foram diferentes entre os 3 grupos de pacientes, assim como a escolaridade, estes dados não são relevantes para o objetivo do presente estudo.

TABELA VIII - DADOS DA REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA, TENDO COMO VARIÁVEL DEPENDENTE O DESEMPENHO NO TESTE DE TORRES - **TOR F** (MEMÓRIA RECENTE) E INDEPENDENTES IDADE, ESCOLARIDADE, DURAÇÃO DE DOENÇA, GLICEMIA DE JEJUM E PRESENÇA DE NEUROPATIA AUTONÔMICA (NA). ESTÃO REPRESENTADAS APENAS AS VARIÁVEIS SIGNIFICATIVAS.

VARIÁVEL TOR F	Bi	ERRO PADRÃO	t	p	r ² parcial
INTERCEPTO	10,706				
NA	-1,098	0,391	-2,810	0,0076	0,16271
IDADE	-0,060	0,027	-2,258	0,0294	0,11058

5. ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE OS TESTES COGNITIVOS E VARIÁVEIS SELECIONADAS E NÚMERO DE TESTES CARDIOVASCULARES ALTERADOS

A associação entre o grau de comprometimento da função autonômica, avaliado pelo número de testes cardiovasculares alterados, e o desempenho nos testes cognitivos foi analisada através de testes de correlações simples (Spearman). Os resultados estão apresentados na Tabela IX.

Apenas os desempenhos nos testes de palavras - PAL 5 ($r = -0,28$), faces famosas - FACE ($r = -0,25$) e torres - TOR F ($r = -0,24$) apresentaram correlações significativas com o número de testes autonômicos alterados, embora o desempenho no teste de torres - TOR 1 possa ser considerado marginalmente significativo.

TABELA IX - CORRELAÇÕES SIMPLES (SPEARMAN) ENTRE DESEMPENHO NOS TESTES DE FUNÇÃO COGNITIVA E NÚMERO DE TESTES AUTONÔMICOS ALTERADOS.

	r	p
PAL 1	-0,1511	0,150
PAL 5	-0,2836	0,024
PAL F	-0,1590	0,138
DIG	-0,0565	0,350
EVEN	-0,0978	0,252
FACE	-0,2536	0,041
TOR 1	-0,2248	0,062
TOR F	-0,2436	0,049

6. ANÁLISE DA REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA DOS TESTES COGNITIVOS (VARIÁVEL DEPENDENTE) E VARIÁVEIS SELECIONADAS E NÚMERO DE TESTES CARDIOVASCULARES ALTERADOS (VARIÁVEIS INDEPENDENTES)

Em vista disto, efetuou-se nova análise de regressão linear múltipla, semelhante à descrita no item 4, considerando, porém, a neuropatia autonômica como número de testes cardiovasculares alterados e não apenas como presente ou ausente.

Os testes de memória visual - FACE, TOR 1 e TOR F, apresentaram significância estatística.

Na tabela X, estão apresentados os dados da regressão linear múltipla para o desempenho no teste de faces famosas - FACE.

A escolaridade e o número de testes autonômicos alterados permaneceram associados ao desempenho com uma contribuição de 11% e 7%, respectivamente.

TABELA X - DADOS DA REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA, TENDO COMO VARIÁVEL DEPENDENTE O DESEMPENHO NO TESTE DE FACES FAMOSAS - FACE (MEMÓRIA REMOTA) E INDEPENDENTES IDADE, DURAÇÃO DE DOENÇA, ESCOLARIDADE, GLICEMIA DE JEJUM E NÚMERO DE TESTES AUTONÔMICOS ALTERADOS (NTNA). ESTÃO REPRESENTADAS APENAS AS VARIÁVEIS SIGNIFICATIVAS.

VARIÁVEL FACE	Bi	ERRO PADRÃO	t	p	r ² parcial
INTERCEPTO	16,264				
ESCOLARIDADE	0,173	0,076	2,271	0,0283	0,12925
NTNA	- 0,591	0,288	-2,050	0,0467	0,09094

Na tabela XI, estão os dados da regressão linear múltipla para o desempenho no teste de torres - TOR 1 (memória imediata). Aqui, apenas o número de testes autonômicos alterados permaneceu associado ao desempenho.

O coeficiente de determinação indicou que esta variável - NTNA, é responsável por 9% da diminuição do desempenho.

TABELA XI - DADOS DA REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA, TENDO COMO VARIÁVEL DEPENDENTE O DESEMPENHO NO TESTE DE TORRES - TOR 1 (MEMÓRIA IMEDIATA) E INDEPENDENTES IDADE, ESCOLARIDADE, GLICEMIA DE JEJUM E NÚMERO DE TESTES AUTONÔMICOS ALTERADOS (NTNA). ESTÃO REPRESENTADAS APENAS AS VARIÁVEIS SIGNIFICATIVAS.

VARIÁVEL	Bi	ERRO PADRÃO	t	p	r²parcial
TOR 1					
INTERCEPTO	6,58				
NTNA	-0,456	0,194	-2,347	0,0236	0,11353

Os dados da regressão linear múltipla para o desempenho no teste de torres - TOR F (memória recente) estão apresentados na Tabela XII.

Novamente, apenas o número de testes autonômicos permaneceu associado ao desempenho neste teste, sendo responsável por 13,3% da sua diminuição.

TABELA XII - DADOS DA REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA, TENDO COMO VARIÁVEL DEPENDENTE O DESEMPENHO NO TESTE DE TORRES - TOR F (MEMÓRIA RECENTE) E INDEPENDENTES IDADE, DURAÇÃO DE DOENÇA, ESCOLARIDADE, GLICEMIA DE JEJUM E NÚMERO DE TESTES AUTONÔMICOS ALTERADOS (NTNA). ESTÃO REPRESENTADAS APENAS AS VARIÁVEIS SIGNIFICATIVAS.

VARIÁVEL TOR F	Bi	ERRO PADRÃO	t	p	r²parcial
INTERCEPTO	6,072				
NTNA	- 0,456	0,166	-2,746	0,0088	0,15219

RESUMO DOS RESULTADOS

1. Três testes de memória foram alterados no grupo de pacientes DM II com neuropatia autonômica (Kruskal-Wallis).

2. Analisando-se os dados quanto à possível participação de outras variáveis no desempenho dos testes, através da regressão linear múltipla, observou-se que a presença de neuropatia autonômica está significativamente associada ao desempenho nos testes visuais (TOR 1 e TOR F).

3. Considerando-se o número de testes autonômicos alterados e analisando-se os dados através da regressão linear múltipla, esta variável permanece significativamente associada com o desempenho no teste de torres e apresenta associação significativa com o desempenho no teste de faces famosas, juntamente com a escolaridade.

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados no presente trabalho demonstram que pacientes com diabetes melito não insulino-dependente com neuropatia autonômica (NA) apresentam um pior desempenho em testes de função cognitiva, na área de memória visual, quando comparados com indivíduos diabéticos sem NA e com indivíduos não-diabéticos.

Os testes de função cognitiva utilizados neste estudo relacionam-se à memória imediata, recente e remota, e abrangem aspectos verbais e visuais.

Os testes de avaliação de memória da área verbal - **span** de dígitos ⁽⁷⁹⁾ e **span** de palavras ^(9, 10) - são medidas objetivas e reconhecidas da função cognitiva.

O **span** de dígitos é parte da Escala de Inteligência de Wechsler ⁽⁷⁹⁾. É uma tarefa simples de memória e uma medida rápida do fator não intelectual conhecido como atenção, concentração ou resistência à distração. É de fácil aplicação e tem peso cultural mínimo, não correlacionando-se com a inteligência global. Permite uma rápida avaliação da memória auditivo-verbal e da atenção (memória imediata) e tem sido amplamente utilizado ^(4, 37, 53, 54, 57, 59, 60, 62, 63, 67, 78, 81).

Os resultados encontrados nesta etapa demonstram que a atenção e a memória imediata, quanto ao aspecto verbal, não estão alteradas nos pacientes DM II. Estes resultados estão de acordo com os relatos de vários autores ^(54, 57, 62). Já U'Ren et alii ⁽⁷⁸⁾ encontraram piores resultados no **span** de dígitos nos pacientes diabéticos em comparação com pacientes-controle.

O **span** de palavras ou aprendizado seriado de palavras foi avaliado imediatamente, após um treinamento de 5 vezes e após um intervalo de aproximadamente 15 minutos. Neste trabalho, não houve diferença entre os 3 grupos de pacientes nas 3 avaliações. Este teste também tem sido muito utilizado na avaliação de memória verbal ^(9, 10, 37, 53, 54, 57).

Os resultados deste estudo concordam com os achados de Reaven et alii ⁽⁶²⁾, mas estão em desacordo com os relatados por Perlmutter et alii ⁽⁵⁷⁾, Mooradian et alii ⁽⁵⁴⁾ e U'Ren et alii ⁽⁷⁸⁾, que observaram pior desempenho nos pacientes diabéticos do que nos controles em testes de palavras.

O teste de eventos importantes avalia a memória remota e tem sido empregado em nosso meio em testagens semelhantes ^(8, 22). O resultado encontrado demonstra não haver disfunção cognitiva neste aspecto. Entretanto, a variabilidade dos escores foi muito grande, o que, provavelmente, reflete uma inadequação do teste para avaliar a memória remota.

Quanto aos testes de memória visual, foram empregados o teste das torres e o teste das faces famosas.

O teste das torres é um teste de simples execução, que avalia memória imediata e recente. Foi desenvolvido e validado em nosso meio, sendo influenciado pela idade e pelo nível de escolaridade. Avalia a memória imediata e também a codificação e a evocação recente ^(22, 65).

O teste das faces famosas também já foi validado e tem sido utilizado em avaliações neuropsicológicas ^(8, 10, 22). Apresenta alguma semelhança com parte do subtteste de Informação da Escala de Wechsler. Embora correlacione-se mais com área visual e não verbal, reflete aspectos de informação geral que o indivíduo adquire do ambiente. A memória remota é um requisito básico e, por isto, a variável **idade** parece ter menor

influência. Entretanto, alguns fatores como a curiosidade intelectual e a escolaridade podem-se correlacionar com os resultados. Este teste reflete a memória visual remota, já que avalia a evocação de nomes de pessoas muito conhecidas da população em geral.

No presente trabalho, os pacientes DM II com neuropatia autonômica apresentaram escores mais baixos do que os outros pacientes nos 3 testes de avaliação de memória visual.

Não há relatos na literatura de testagem semelhante exceto o de Mooradian et alii ⁽⁵⁴⁾, que utilizaram o teste de retenção visual de Benton, o qual avalia a capacidade do indivíduo em reproduzir desenhos. Estes autores observaram resultados concordantes com os do presente trabalho, isto é, pior desempenho dos indivíduos diabéticos.

Reaven et alii ⁽⁶²⁾, relataram pior desempenho dos pacientes diabéticos nas tarefas de trilhas, que envolvem habilidade psicomotora mais complexa e possivelmente um componente visual. Entretanto, este resultado não está em concordância com os de U'Ren et alii ⁽⁷⁸⁾, que não observaram alteração nas respostas visuo-motoras.

Como se pode observar, os relatos de literatura apresentam resultados variados, alguns até contraditórios, desde disfunção cognitiva na área verbal, na memória imediata (dígitos) e na memória recente (aprendizado de palavras), até disfunção em habilidades psicomotoras mais complexas e raciocínio abstrato. Explicações possíveis para estas discrepâncias incluem a complexidade e a sofisticação dos métodos de avaliação e os tipos de pacientes estudados.

A amostra estudada neste trabalho constituiu-se de 3 grupos: pacientes DM II com e sem neuropatia autonômica e pacientes não diabéticos. Todos os pacientes foram selecionados no ambulatório de Endocrinologia, Reumatologia e no setor de Fisioterapia, baseados nos critérios de inclusão e exclusão.

Os 3 grupos apresentavam idade, nível de escolaridade e duração de doença estatisticamente semelhantes.

A proporção de sexos foi diferente entre os 3 grupos, embora não tenha sido estatisticamente diferente entre os 2 grupos de pacientes com diabetes melito. A influência do sexo sobre o desempenho cognitivo foi analisada preliminarmente através da regressão linear múltipla, a qual demonstrou que este fator não interfere no desempenho. Também, em dados de literatura não há relato de efeito significativo do sexo sobre a função cognitiva.

Entre as possíveis variáveis que poderiam interferir no desempenho cognitivo, analisou-se o efeito da duração de doença. Entretanto, não foi demonstrada diferença significativa entre os 3 grupos estudados quanto a este aspecto, embora o grupo DM II com NA tenha apresentado uma tendência a maior duração. Neste estudo, assim como na maioria dos trabalhos na literatura ^(2, 25, 41, 44, 57, 59, 66, 67, 68), este fator não teve significância. Isto provavelmente se deve ao fato de que o DM II com frequência passa despercebido por um longo período de tempo antes que seja feito o diagnóstico ⁽³²⁾. Estima-se que este tempo seja de 4 a 7 anos, e por isto, a análise desta variável torna-se, de certa maneira, questionável. Sabe-se, entretanto, que quanto maior a duração do DM, maior a prevalência de complicações ⁽²⁶⁾.

O grupo de pacientes DM II com NA tinha maior prevalência de retinopatia e de macroangiopatia em comparação com os sem NA, na faixa de 10 a 15 anos de doença, quando feita a estratificação. Apesar da maior prevalência de retinopatia, a acuidade visual destes pacientes estava preservada, não representando, provavelmente, a causa da diminuição de memória na área visual.

Sabendo-se que a doença macrovascular é acelerada no DM, poder-se-ia indagar se a maior prevalência de macroangiopatia seria responsável pela disfunção cognitiva.

Entretanto, isto parece pouco provável, já que a presença de doença cerebrovascular definida ou história de episódio isquêmico transitório foram fatores de exclusão inicial dos pacientes.

O controle metabólico é outro fator que tem sido analisado em estudos semelhantes. No presente trabalho, a glicemia de jejum e a frutossamina, e não a hemoglobina glicosada, foram significativamente mais elevadas no grupo de pacientes com NA. Estes resultados provavelmente refletem o pior controle metabólico do DM neste grupo. O fato da hemoglobina glicosada estar em desacordo, possivelmente reflete variabilidade das dosagens laboratoriais e não um melhor controle a longo prazo.

Perlmutter et alii ⁽⁵⁷⁾ observaram maior nível de HbA1c e não de glicemia de jejum, correlacionado com o pior desempenho cognitivo nos pacientes diabéticos. Reaven et alii ⁽⁶²⁾ também relataram correlação entre HbA1c (e glicemia de jejum) e disfunção cognitiva. Entretanto, Mooradian et alii ⁽⁵⁴⁾ não encontraram tais resultados, enquanto U'Ren et alii ⁽⁷⁸⁾ não analisaram o fator controle metabólico.

Quanto aos efeitos da hipoglicemia sobre a função cognitiva, há inúmeros relatos na literatura que demonstram os efeitos agudos dos baixos níveis de glicose sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). Cronicamente, apenas episódios hipoglicêmicos severos, prolongados ou recorrentes em crianças com menos de 5 anos de idade têm efeito deletério e persistente sobre a função cognitiva ^(30, 66). Além disto, os resultados do DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ⁽⁷⁵⁾, onde pacientes DM I apresentaram um aumento de 3 vezes na frequência de episódios hipoglicêmicos sem afetar a função cognitiva, vêm confirmar estas observações. Neste estudo, nenhum paciente estava hipoglicêmico por ocasião da aplicação dos testes. Além disto, estes pacientes não referiam ocorrência de

hipoglicemias freqüentes ou severas. Portanto, a hipoglicemia não deve estar correlacionada à disfunção cognitiva observada.

Na comparação entre os 2 grupos de diabéticos quanto ao tratamento do DM (insulina x outro), não houve diferença significativa, embora a prevalência de uso de insulina tenha sido maior no grupo com NA.

É de se entender que, com a maior duração do DM (provável), a falência secundária ao hipoglicemiante oral e o uso de insulina tornem-se mais freqüentes.

A associação de disfunção cognitiva com a presença de neuropatia autonômica em pacientes diabéticos não havia sido relatada na literatura.

Perlmutter et alii⁽⁵⁷⁾ observaram associação da disfunção cognitiva com a presença de neuropatia periférica e inferiram uma possível anormalidade paralela no SNC. Em seu trabalho, não observaram associação com NA. Entretanto, a avaliação da NA foi feita através da análise da variação do R-R à inspiração e expiração profundas, que, embora seja um teste bastante sensível, foi o único realizado. No presente estudo, foram utilizados 5 testes para avaliação da NA, e esta foi considerada presente quando 2 ou mais testes eram anormais. Este fato poderia talvez explicar a diferença nos resultados quanto a esta variável.

A depressão, mais prevalente neste grupo de pacientes, poderia estar associada à disfunção cognitiva⁽¹⁷⁾. Embora a escala de Montgomery-Asberg não tenha sido elaborada para o diagnóstico de depressão, ela tem sido utilizada na prática clínica, considerando como ponto de corte o grau 14, acima do qual os pacientes podem ter algum grau de depressão. Em um estudo de correlação entre depressão e memória⁽²²⁾, os pacientes com diagnóstico de depressão maior e grau de depressão acima de 30 na escala de Montgomery-

Asberg tenderam a se separar dos outros indivíduos em testes de maior esforço cognitivo e no teste de Mini-Mental.

Neste estudo, todos os indivíduos testados eram portadores de doenças crônicas, ainda que o grupo DM II com NA tivesse mais complicações. No entanto, não havia depressão em grau moderado ou severo nestes pacientes, já que todos tinham grau igual ou menor a 14, o que torna pouco provável o efeito desta variável no desempenho cognitivo.

Após a análise dos vários fatores que poderiam estar correlacionados à gênese da disfunção cognitiva em pacientes diabéticos, os resultados deste trabalho apontam para a neuropatia autonômica como fator significativo.

Definindo-se a presença de neuropatia autonômica periférica em um paciente diabético, é justificado supor-se que esta reflita o estado do SNA como um todo e que, por conseqüência, haja uma disfunção paralela no nível dos centros autonômicos localizados no hipotálamo, mesencéfalo, tronco cerebral e córtex.

Considerando-se a diversidade anatômica e funcional do SNC e a complexidade do SNA, com suas interconexões com áreas vinculadas aos circuitos de memória mesencefálicas e telencefálicas, parece possível e muito provável que uma disfunção autonômica central possa resultar em disfunção cognitiva.

Um aspecto a se discutir é quanto à disfunção estar relacionada à área de memória visual e não verbal. Sabe-se que na metade posterior do lobo temporal há um córtex sensorial e de associação, especialmente da área visual, auditiva e olfatória ⁽⁵⁰⁾.

Os testes utilizados neste trabalho, em sua maioria, envolviam aspectos auditivos, já que eram apresentados oralmente ao paciente. Entretanto, a área de memória verbal não se superpõe exatamente à área auditiva, incluindo, além da audição, a capacidade de

compreensão, de elaboração e de resposta verbal. Estes aspectos também devem estar envolvidos na área de memória visual.

Pode-se especular, conseqüentemente, que a área de memória mais afetada quando se supõe uma disfunção autonômica central seja a área visual, o que poderia, então, justificar os resultados encontrados neste trabalho.

Estes dados representam conhecimentos novos, que ampliam o espectro de manifestações clínicas da NA. O seu melhor entendimento permitirá que se utilizem medidas apropriadas para vencer esta limitação e, assim, aprimorar o manejo do paciente como um todo.

As evidências sugerem que o impacto do diabetes melito no Sistema Nervoso Central é substancial, embora mais sutil do que outras complicações crônicas. Respostas definitivas sobre a patogênese destes eventos ainda não existem. Pesquisas básicas e clínicas necessitam ser continuadas para que se possa compreender melhor as anormalidades fisiológicas que ocorrem no diabetes melito e se alcançar o melhor meio de prevenir ou retardar o dano cerebral crônico nestes pacientes.

CONCLUSÕES

Pacientes com DM II apresentam disfunção cognitiva na área de memória visual associada à presença e ao grau de neuropatia autonômica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACK, M.; MILLER, I. & WEILL, W.B. Intelligence of children with diabetes mellitus. *Pediatrics*, Nov 1961, 28:764-770.
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Consensus Statement - Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*, 1992, 15:62-67
3. BALE, R.N. Brain damage in diabetes mellitus. *Br J Psychiat*, 1973, 122(568):337-341.
4. BENDTSON, I.; GADE, J.; THEILGAARD, A. & BINDER, C. Cognitive function in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after nocturnal hypoglycaemia. *Diabetologia*, 1992, 35:898-903.
5. BLACKMAN, J.D.; TOWLE, V.L.; LEWIS, G.F.; SPIRE, J. & POLONSKY, K.S. Hypoglycemic thresholds for cognitive dysfunction in humans. *Diabetes*, 1990, 39:828-835.

6. BLACKMANN, J.D.; TOWLE, V.L.; STURIS, J.; LEWIS, G.F.; SPIRE, J. & POLONSKY, K.S. Hypoglycemic thresholds for cognitive dysfunction in IDDM. *Diabetes*, 1992, 41:392-399.
7. BURSTEIN, M. et al. Rapid method for the isolation of lipoprotein from human serum by precipitation with polyanion. *J Lipid Res*, 1970, 11:583-595.
8. CHAVES, M.L. & IZQUIERDO, I. Previous exposure to a novel experience enhances performance in two simple memory tests in humans. *Braz J Med Biol Res*, 1986, 19:211-219.
9. CHAVES, M.L.F. Tratamentos pós-treino e pré-teste e suas influências sobre processamento de informação em humanos e algumas implicações clínicas. Tese de doutorado. UFRGS. 1989.
10. CHAVES, M.L. & IZQUIERDO, I. Differential diagnosis between dementia and depression :a study of efficiency increment. *Acta Neurol Scand*, 1992, 85:378-382.
11. CLARKE, B.F.; EWING, D.J & CAMPBELL, I.W. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia*, 1979, 17:195-212.
12. DE JONG, R.N. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. *J Nerv Ment Dis*, 1950, 111:181-206.
13. DICK, P.J.; SHERMAN, W.R.; HALLCHER, LM. et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. 1980. *Ann Neurol* 8:590-596.

14. DRACTU, L.; RIBEIRO, L.C. & CALIL, H.M. Escalas de avaliação da depressão e sua utilidade clínica: Hamilton, Montgomery-Asberg e Visual Análoga do Humor. *Rev Ass Bras Psiq*, 1985, 7(25):59-65.
15. EEG-OLOFSSON, O. & PETERSEN, I. Childhood diabetic neuropathy. *Acta Paediatr Scand*, 1966, 55:163-176.
16. EEG-OLOFSSON, O. Hypoglycemia and neurological disturbances in children with diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand*, 1977, Suppl 270:91-96.
17. EMERY, V.O.; OXMAN, T.E. Update on the dementia of depression. *Am J Psychiatry*, 1992, 149:305-317.
18. EWING, D.J. & CLARKE, B.F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J*, Oct, 1982, 285:916-918.
19. EWING, D.J.; MARTYN, C.N.; YOUNG, R.J. & CLARKE, B.F. The value of cardiovascular autonomic tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 1985, 8(5):491-498.
20. EWING, D.J. Which battery of cardiovascular autonomic function tests? *Diabetologia*, 1990, 33:180-181.
21. FABINY, D.L. & ERTINGSHAUSEN, G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with Centrifichem. *Clin Chem*, 1971, 17:696-700.
22. FLECK, M.P.A. Depressão e deficit de memória: um estudo de correlação. Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Medicina - Clínica Médica. UFRGS. Maio, 1991.

23. FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E. & McHUGH, P.R. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res*, 1975, 12:189-198.
24. FRANCESCHI, M.; CECCHETTO, R.; MINICUCI, F.; SMIZNE, S.; BAIIO, G. & CANAL, N. Cognitive processes in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care*, 1984, 7(3):228-231.
25. GOLDEN, M.P.; INGERSOLL, G.M.; BRACK, C.J.; RUSSELL, B.A.; WRIGHT, J.C. & HUBERTY, T.J. Longitudinal relationship of asymptomatic hypoglycemia to cognitive function in IDDM. *Diabetes Care*, 1989, 12(2):89-93.
26. GROSS, J.L.; EIZIRIK, D.L. & KRUTER, R.H.E. Duração do diabete melito e complicações microangiopáticas. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 1982, 28(4-5):140-142.
27. GUELSI, J.D. L'évaluation clinique standardisée en Psychiatrie. Tomo 1. Édition Medicales Pierre Fabre. 1993. Cap. J. Pellet-L'échelle de dépression de Montgomery Asberg. pg.203-208.
28. GUTMAN, I. & BERGMAYER, H.U. *Methoden der enzymatischen analyse*, 1974 3a ed., vol. II.
29. HAERER, A.F. De Jong's *The Neurologic Examination*. 1992, 5th edition J.B. Lippincott Company. Philadelphia, Pennsylvania.
30. HAGEN, J.W.; BARCLAY, C.R.; ANDERSON, B.I.; FEEMAN, D.J.; SEGAL, S.S.; BACON, G e GOLDSTEIN, W. Intellective functioning and strategy use in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Child Dev*, 1990 , 61(6):1714-1727.

31. HALONEN, H.; HIEKKALA, H.; HUUPPONEN, T. & HÄKKINEN, V.K. A Follow-up EEG study in diabetic children. *Annals Clin Res*, 1983, 15:167-172.
32. HARRIS, M.I.; KLEIN, R.; WELBÖRN, T.A. & KNUIMAN, M.W. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992, 15(7):815-819.
33. HAUMONT, D.; DORCHY, H. & PELC, S. EEG abnormalities in diabetic children. *Clinical Pediatrics*, 1979, 18(12):750-753.
34. HEROLD, K.C.; POLONSKY, K.S.; COHEN, R.M.; LEVY, J. & DOUGLAS, F. Variable deterioration in cortical function during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes Care*, 1985, 34:677-685.
35. HOFFMAN, R.G.; SPEELMANN, D.J.; HINNEN, D.A.; CONLEY, K.L.; GUTHRIE, R.A. & KNAPP, R.K. Changes in cortical functioning with acute hypoglycemia and hyperglycemia in Type I diabetes. *Diabetes Care*, 1989, 12(3):193-197.
36. HOFFMANN, R. & VIEIRA, S. *Análise de Regressão - uma introdução à econometria*. Ed. Hucitec. São Paulo. 1983. 2a edição.
37. HOLMES, C.; HAYFORD, J.T.; GONZALES, J.L. & WEYDERT, J.A. A survey of cognitive functioning at different glucose levels in diabetic persons. *Diabetes Care*, 1983, 6(2):180-185.
38. HOLMES, C.H.; KOEPKE, K.M.; THOMPSON, R.G.; GYVES, P.W. & WEIDERT, J.A. Verbal fluency and naming performance in Type I diabetes at different blood glucose concentrations. *Diabetes Care*, 1984, 7(5):454-459.

39. HOLMES, C. Neuropsychological profiles in men with insulin-dependent diabetes. *J Consult Clin Psychology*, 1986, 54(3):386-389.
40. JOHNSON, R.N. et al. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycoprotein. An index of diabetic control. *Clin Chim Acta*, 1982, 127:87-95.
41. KHARDORI, R.; SOLER, N.G.; GOOD, D.C.; DEVLESHOWARD, A.B.; BROUGHTON, D. & WALBERT, J. Brainstem auditory and visual evoked potencial in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 1986, 29:362-365.
42. KOSTNER, G.M. Enzymatic determination of cholesterol in high-density lipoprotein fraction prepared by polianion precipitation. *Clin Chem*, 1976, 22:695.
43. KRUTER, R.H.E.; ELZIRIK, D.L. & GROSS, J.L. Relationship of the Valsalva ratio to autonomic neuropathy and other complications of diabetes mellitus. *Brazilian J Med Biol Res*, 1982, 15:35-41.
44. LANGAN, J.S.; DEARY, I.J.; HEPBURN, D.A. & FRIER, B.M. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1991, 34:337-344.
45. LAWSON, J.S.; ERDAHL, D.L.W.; MONGA, T.N.; BIRD, C.E.; DONALD, M.W.; SURRIDGE, D.H.C. & LETEMENDIA, F.J.J. Neuropsychological function in diabetic patients with neuropathy. *Br J Psych*, 1984, 145:263-268.
46. LILLY, R.; CUMMINGS, J.L.; BENSON, F. & FRANKEL, M. The Human Kluver-Bucy syndrome. *Neurology*, 1983, 33:1141-1145.

47. LINGENFELSER, T.; OVERKAMP, D.; RENN, W.; HAMSTER, W.; BOUGHEY, J.; EGGSTEIN, M. & JAKOBER, B. Cognitive and psychomotor function during severe insulin-induced hypoglycaemia in insulin-dependent diabetic patients. *Neuropsychobiology*, 1992, 25(3):161-165.
48. LUSTMAN, P.J.; GRIFITH, L.S.; GAVARD, J.A. & CLOUSE, R.E. Depression in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 1992, 15(11):1631-1639.
49. MARKOWITSCH, H.J. Can amnesia be caused by damage of a single brain structure? *Cortex*, 1984, 20:27-45.
50. MARKOWITSCH, H.J. & PRITZEL, M. The Neuropathology of Amnesia. *Progress in Neuropathology*, 1985, 25(3):189-412.
51. McCALL, A.L. The impact of diabetes on the CNS. *Diabetes*, 1992, 41:557-570.
52. McGOWAN, M.W. et al. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem*, 1983, 29:538-542.
53. MILES, W.R. & ROOT, H.F. Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch Int Med*, 1922, 30:767-777.
54. MOORADIAN, A.D.; PERRYMAN, K.; FITTEN, J.; KAVONIAN, G.D. & MORLEY, J.E. Cortical function in elderly non-insulin dependent diabetic patients. *Arch Int Med*, 1988, 148:2369-2372.
55. MOORADIAN, A.D. Diabetic complications of the Central Nervous System. *Endocrine Reviews*. 1988, 9(3):346-356.

56. NEUMANN, C. Testes cardiovasculares para avaliação de neuropatia autonômica (NA): critérios de normalidade. Anais do VII Congresso Brasileiro de Diabetes. 1989. Guarapari.
57. PERLMUTER, L.C.; HAKAMI, M.K.; HODGSON-HARRINGTON, C.; GINSBERG, J.; KATZ, J.; SINGER, D.E. & NATHAN, D.M. Decreased cognitive function in aging non-insulin dependent diabetic patients. *Am J Med*, 1984, 77:1043-1048.
58. PERLMUTER, L.C. Choice enhances performance in non-insulin dependent diabetic and controls. *J Gerontology*, 1991, 46(5):218-223.
59. POZZESSERE, G.; VALLE, E.; CRIGNIS, S.; CORDISCHI, V.M.; FATTAPPOSTA, F.; RIZZO, P.A.; PIETRAVALLE, P.; CRISTINA, G.; MORANO, S. & MARIO, U. Abnormalities of cognitive functions in IDDM revealed by P300 event-related potencial analysis. *Diabetes*, 1991, 40:952-958.
60. PRAMMING, S.; THORSTEINSSON, B.; THEILGAARD, A.; PINNER, E.M. & BINDER, C. Cognitive function during hypoglycaemia in Type I diabetes mellitus. *Br Med J*, 1986, 292:647- 650.
61. PRESCOTT, J.H.; RICHARDSON, T.E. & GILLESPIE, C.R. Cognitive function in diabetes mellitus: the effects of duration of illness and glycaemic control. *Br J Clin Psychology*, 1990, 29:167-175.
62. REAVEN, G.; THOMPSON, L.W.; NAHUM, D. & HASKINS, E. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care*, 1990, 13(1):16-21.

63. REICHARD, P.; BERGLUND, A.; BRITZ, A.; LEVANDER, S. & ROSENQUIST, U. Hypoglycaemic episodes during intensified insulin treatment: increased frequency but no effect on cognitive function. *J Int Med*, 1991, 229:9-16.
64. RESKE-NIELSEN, E; LUNDBEEK, K. & RAFAELSEN, O.I. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics. *Diabetologia*, 1965, 4:233-241.
65. ROSAT, R.M.; CHAVES, M.L.; RIBEIRO, J.P. & IZQUIERDO, I. The use of a new non-verbal test in the evaluation of recent memory. *Braz J Med Biol Res*, 1990, 23:805-809.
66. ROVET, J.F.; ERLICH, R.M. & HOPPE, M. Intellectual deficits associated with early onset of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *Diabetes Care*, 1987, 10(4):510-515.
67. RYAN, C.M.; VEGA, A.; LONGSTREET, C. & DRASH, A. Neuropsychological changes in adolescents with insulin-dependent diabetes. *J Consul Clin Psychology*, 1984, 52(3):335-342.
68. RYAN, C.M.; LONGSTREET, C. & MORROW, L. The effects of diabetes mellitus on the school attendance and school achievement of adolescents. *Child Care Health Dev* 1985, 11:229-240.
69. RYAN, C.M. Neurobehavioral complications of Type I diabetes. *Diabetes Care*, 1988, 11(1):86-93.

70. RYAN, C.M.; ATCHISON, J.; PUCZYNSKI, S.; PUCZYNSKI, M.; ASLANIAN, S. & BECKER, D. Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*, 1990, 117 (1 Pt 1):32-38.
71. RYAN, C.M.; WILLIAMS, T.M.; ORCHARD, T.J. & FINEGOLD, D.N. Psychomotor slowing is associated with distal symmetrical polyneuropathy in adults with diabetes mellitus. *Diabetes*, 1992, 41:107-113.
72. SCHRIEVER, H. & GAMBINO, S.R. Protein turbidity produced by trichloroacetic acid and sulfosalicylic acid at varying temperatures and varying ratios of albumin and globulin. *Am J Clin Pathol*, 1965, 44(6):667-672.
73. SHIMAMURA, A.P.; SALMON, D.P.; SQUIRE, L.R. & BUTTERS, N. Memory dysfunction and word priming in dementia and amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 1987, 101(3):347-351.
74. SQUIRE, L.R. Mechanisms of memory. *Science*, 1986, 232:1612-1619.
75. The DCCT - The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications. *N Engl J Med*, 1993, 329(14):977-986.
76. TRINDER, P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a noncarcinogenic chromogen. *J Clin Path* 1969, 22:158-161.
77. TRIVELLI, L.A. et al. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1971, 284:353- 357.

78. U'REN, R.C.; RIDDLE, M.C.; LEZAK, M.D.; & BENNINGTON-DAVIS, M. The mental efficiency of the elderly person with Type II diabetes mellitus. *J Am Geriatric Soc*, 1990, 38(5):505-510.
79. WECHSLER, D. *Manual of Memory Scale*. New York. Psychological Corporation. 1973.
80. WING, R.R.; MARCUS, M.D.; BLAIR, E.M.; EPSTEIN, L.H. & BURTON, L.R. Depressive symptomatology in obese adults with Type II diabetes. *Diabetes Care*, 1990, 13(2):170-172.
81. WREDLING, R.; LEVANDER, S.; ADAMSON, U. & LINS, P.E. Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in man. *Diabetologia*, 1990, 33:152-157.
82. ZIEGLER, D.; HÜBINGER, A.; MÜHLEN, H. & GRIES, F.A. Effects of previous glycaemic control on the onset and magnitude of cognitive dysfunction during hypoglycaemia in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992, 35:828-834.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

QUESTIONÁRIO PARA APLICAÇÃO DA ESCALA DE MONTGOMERY-ASBERG

1. TRISTEZA APARENTE

* Ele parece abatido?

* Se anima com alguma coisa?

0 - Ele não aparenta tristeza.

2 - Parece abatido?

4 - Parece triste e infeliz o tempo todo?

6 - Parece triste e desanimado de forma persistente e extrema?

2. TRISTEZA RELATIVA

* O Sr.(a) tem se sentido triste?

* Em que circunstâncias?

0 - Ocasional?

2 - Predominante? Em alguma ocasião se anima?

4 - Persistente? Algo de fora interfere com sua tristeza?

6 - Persistente? um desânimo extremo?

3. TENSÃO INTERIOR

(distinguir de tristeza, preocupação e tensão muscular)

- * O Sr.(a) tem se sentido nervoso?
- * Como é o seu nervosismo?
- 0 - O Sr.(a) se sente tranquilo?
- 2 - O que o Sr.(a) sente é uma irritação, um desconforto?
- 4 - Uma tensão por dentro ou chega a ser uma sensação de pânico?
- 6 - Uma angústia insuperável ou um pânico incontrolável?

4. ALTERAÇÃO DO SONO

- * Como é sua dificuldade com o sono?
- 0 - O Sr.(a) dorme como sempre fez?
- 2 - O Sr.(a) concilia seu sono com dificuldade leve, ou ele está um pouco reduzido ou interrompido?
- 4 - O Sr.(a) está com seu sono reduzido ou interrompido por pelo menos 2 horas?
- 6 - O Sr.(a) tem tido menos que 2 ou 3 horas de sono?

5. DIMINUIÇÃO DO APETITE

- 0 - O seu apetite está normal ou aumentado?
- 2 - O seu apetite está um pouco reduzido?
- 4 - O Sr.(a) está sem apetite? A comida tem sabor? Precisa esforçar-se para comer?
- 6 - O Sr.(a) precisa ser forçado a comer? Recusa comer?

6. DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO

(distinguir de falhas de memória e distúrbios formais do pensamento)

* O Sr.(a) tem sentido dificuldade de prestar atenção ou organizar seu pensamento?

0 - Não

2 - As suas dificuldades de organizar o próprio pensamento são eventuais?

4 - As suas dificuldades de concentração e articulação do pensamento interferem com a leitura ou a conversação?

6 - O Sr.(a) considera sua falta de concentração incapacitante?

7. INIBIÇÃO MOTORA

(distinguir de indecisão e fadigabilidade)

O Sr.(a) vem se sentindo meio devagar para iniciar ou desempenhar suas atividades cotidianas?

0 - Daria para dizer que raramente tem dificuldade para iniciar e não tem lentificação?

2 - Há dificuldade para iniciar as atividades?

4 - Há dificuldade para iniciar as atividades? Tarefas rotineiras exigem muito esforço?

6 - Sente uma inércia completa? Incapaz de iniciar qualquer atividade sem auxílio?

8. INCAPACIDADE DE SENTIR

(distinguir de inibição motora)

* Como está o seu interesse e as suas reações em relação ao que está à sua volta?

0 - O seu interesse é normal pelo ambiente e pelas pessoas?

2 - O Sr.(a) tem apreciado menos seus interesses habituais? A sua capacidade de sentir raiva diminuiu?

4 - O seu interesse pelo ambiente diminuiu? Houve perda dos seus sentimentos pelos amigos ou conhecidos?

6 - Sente-se emocionalmente paralisado? Sente incapacidade de sentir raiva ou pesar e uma falta de sentimentos por parentes próximos e amigos?

9. PENSAMENTOS PESSIMISTAS

* O Sr(a) tem tido pensamentos negativos (pessimistas) do tipo culpa, inferioridade, pecado, auto-reprovação, remorso, ruína?

0 - Não.

2 - O Sr.(a) tem tido idéias de que falhou? Tem se auto-reprovado ou auto-depreciado?

4 - O Sr.(a) tem se auto-acusado de forma persistente? Tem idéias de culpa ou pecado (ainda racionais para o entrevistador)?

6 - O Sr.(a) tem idéias de que tudo está acabado, que está falido (delírio de ruína)? Sente remorso e pecado irredimível? Fica se auto-acusando (de forma absurda para o entrevistador)?

10. PENSAMENTOS SUICIDAS

- 0 - O Sr.(a) tem apreciado e aceitado a vida como ela é?
- 2 - O Sr.(a) se sente cansado da vida? Lhe ocorre eventualmente a idéia de se matar?
- 4 - O Sr.(a) acha que seria melhor se o Sr.(a) morresse? O Sr.(a) tem freqüentemente pensado em se matar? O Sr.(a) acha que o suicídio seria uma solução? (sem planos específicos)
- 6 - O Sr.(a) fez um plano para se matar quando houver oportunidade? O Sr.(a) prepara ativamente seu suicídio?

APÊNDICE 2

“MINI-MENTAL STATE”

ORIENTAÇÃO

5 () Qual o (ano) (estação) (dia da semana) (dia do mês) e (mês)?

5 () Onde estamos (estado) (cidade) (bairro) (hospital) (andar)?

REGISTRO

3 () Nomear 3 objetos. Perguntar os 3 nomes posteriormente. 1 ponto para cada resposta correta. Repetir até que aprenda.

ATENÇÃO E CÁLCULO

5 () Subtração seriada de 7 a partir de 100. 1 ponto para cada resposta correta até 5 tentativas. Se não souber, repetir uma sequência de números (7 5 2 4 3 1).

EVOCAÇÃO

3 () Perguntar pelos 3 objetos nomeados acima.

1 ponto para cada resposta correta.

LINGUAGEM

9 () Nomear um relógio e uma caneta. (2p)

Repetir o seguinte: "Nem aqui, nem ali, nem lá". (1p)

Seguir o comando de 3 estágios: "Pegue o papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o sobre a mesa. (3p) Ler e executar a ordem: "Feche os olhos". (1p)

"Escreva uma frase". (1p)

"Copie o desenho". (1p)

30 () Escore Total:

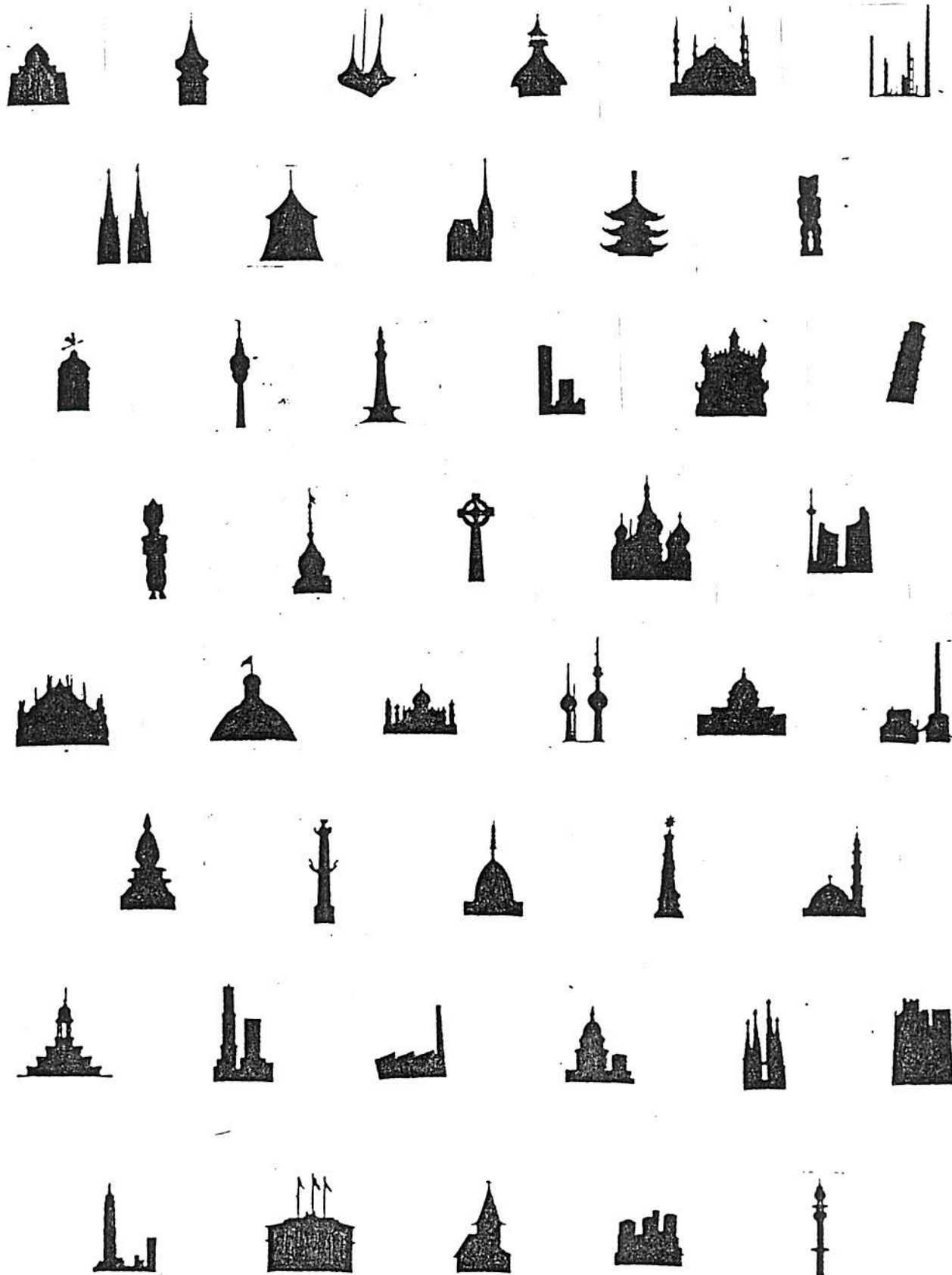
APÊNDICE 3

SPAN DE PALAVRAS

Ler em seqüência as palavras. Pedir para repetir na ordem. Anotar a ordem dada pelo paciente. Pontuar o número de palavras corretas, independente da ordem. Repetir até que aprenda (até 5 tentativas).

	1	2	3	4	5
HOMEM					
CARRO					
FLOR					
LIVRO					
CASA					
PANELA					
RUA					
JARDIM					
CADEIRA					
ESTRELA					
TOTAL					

APÊNDICE 4 - SILHUETAS DE TORRES



APÊNDICE 5

SPAN DE DÍGITOS

Ler os números em série. Dar 1 ponto para cada seqüência correta (máximo = 14 pontos). Interromper após 2 falhas consecutivas.

1. 5 - 8 - 2 ()
6 - 9 - 4 ()
2. 6 - 3 - 4 - 9 ()
7 - 2 - 8 - 6 ()
3. 4 - 2 - 7 - 3 - 1 ()
7 - 5 - 8 - 3 - 6 ()
4. 6 - 1 - 9 - 4 - 7 - 3 ()
3 - 9 - 2 - 4 - 8 - 7 ()
5. 5 - 9 - 1 - 7 - 4 - 2 - 8 ()
4 - 1 - 7 - 9 - 3 - 8 - 6 ()
6. 5 - 8 - 1 - 9 - 2 - 6 - 4 - 7 ()
3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4 ()
7. 2 - 7 - 5 - 8 - 6 - 2 - 5 - 8 - 4 ()
7 - 1 - 3 - 9 - 4 - 2 - 5 - 6 - 8 ()

TOTAL: ()

APÊNDICE 6

TESTE DAS FACES FAMOSAS

Mostrar as fotos de faces famosas.

Se desconhece totalmente : 0

Não nomeia, mas conhece a profissão: 1

Nomeia corretamente : 2

1. José Sarney ()
2. Roberto Carlos ()
3. Tancredo Neves ()
4. Pedro Simon ()
5. Pelé ()
6. Delfim Neto ()
7. Papa Jo-o Paulo II ()
8. Ronald Reagan ()
9. Cid Moreira ()
10. Regina Duarte ()
- TOTAL ()

APÊNDICE 7

TESTE DE EVENTOS IMPORTANTES

Orientar o paciente a dizer o ano do evento, mesmo que aproximadamente. Ler o evento sem dar mais dados (máximo = 30 pontos).

Se o ano estiver correto : 3 p

Se o erro for para mais ou para menos 1 ano: 2 p

Se o erro for para mais ou para menos 2 anos: 1 p

Se o erro for maior que 2 anos: 0 p

() (1976) Ano do incêndio das Lojas Renner.

() (1985) Ano da morte de Tancredo Neves.

() (1980) Ano da vinda do Papa João Paulo II ao Brasil, Porto Alegre.

() (1986) Ano da explosão da nave Challenger.

() (1988) Ano da apresentação da novela "Vale Tudo", da Globo.

() (1978) Ano da Copa do Mundo na Argentina - futebol.

() (1986) Ano do Plano Cruzado I.

() (1988) Último ano bissexto.

() (1982) Ano da Guerra das Malvinas - Inglaterra x Argentina.

() (1983) Ano em que o Grêmio foi Campeão do Mundo, no Japão.

TOTAL ()