

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

IARA SENEM

**Funções cognitivas em pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante
crônica (PIDC)**

Ribeirão Preto

2019

IARA SENEM

**Funções cognitivas em pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante
crônica (PIDC)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – departamento de neurociências e Ciências do comportamento para a obtenção do título de mestre em Ciências.

Área de concentração: Neurologia
Opção: Neurociências

Orientadores:

Prof. Dr. Amilton Antunes Barreira (*In memoriam*)

Prof. Dr. Wilson Marques Junior

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial desse trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Senem, Iara

Funções cognitivas em pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC)

p. 119 fl: il.color ;

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Barreira, Amilton Antunes.

Marques Júnior, Wilson.

1.PIDC. 2. Cognição.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: SENEM, Iara

Título: Funções cognitivas em pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título em mestre em neurociências.

Aprovado em:

Banca examinadora

Professor Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Professor Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Professor Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Amilton Antunes Barreira (*in memoriam*) pela oportunidade, aprendizado e incentivo que contribuiu para meu crescimento pessoal e profissional.

Ao professor Dr. Wilson Marques Jr, que num momento inesperado, me acolheu como sua orientada e desde então tem me ensinado e contribuído para o meu crescimento.

Aos professores Dr. Antônio Carlos dos Santos e Geraldo Cassio Reis pela disponibilidade e contribuição nesse trabalho.

Aos familiares que me incentivaram e forneceram apoio em todos os momentos, em especial a minha irmã caçula Janaína Senem.

Aos pacientes e voluntários que permitiram o desenvolvimento dessa pesquisa.

Aos amigos e amigos que fiz durante a pós-graduação pelo suporte emocional e aprendizado, em especial Andreza Lage, Renata Padula Weckerlin, Tatiane Scalon, Flavia Nitolo Tatiana Fusco, Rodrigo Melo Conde, Valéria Toniolli e Sirlene Ferreira.

Aos colegas Dra. Carina Tellaroli Spedo e Dr. Danilo Assis Pereira pela oportunidade e aprendizado.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e tecnológico, CNPq pela concessão de bolsa de estudos.

EPÍGRAFE

“...é melhor, mais elegante e muito mais profundo ser o que somos e como somos, deixando que os outros também o sejam.”

Clarissa Pinkola Estés

RESUMO

SENEM, I. **Funções cognitivas em pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC)**. 2019. 119 f. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

A polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) é uma condição com critérios diagnósticos estabelecidos, caracterizada por fraqueza simétrica distal e proximal. A patogênese da doença é desconhecida e a resposta ao tratamento sugere mecanismos autoimunes. A PIDC é considerada uma doença do sistema nervoso periférico (SNP), mas tem sido referenciado o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) em alguns casos. O envolvimento do SNC na PIDC é incomum. Testes neuropsicológicos são usados para avaliar o funcionamento cognitivo em pacientes neurológicos e psiquiátricos. Cognição e velocidade de processamento têm sido associadas com a substância branca. Em alguns casos de PIDC é encontrado lesões desmielinizantes no exame de Ressonância Magnética (RM). **OBJETIVO:** O objetivo do presente estudo foi avaliar aspectos cognitivos na PIDC e compará-los estatisticamente com o grupo controle. Nesse estudo é considerado PIDC atípica qualquer alteração vista na RM. **MÉTODO:** 14 pacientes (10 homens e 4 mulheres, média de idade de 44,71 anos) com critérios diagnósticos para PIDC fizeram avaliação neuropsicológica e exame de RM. A avaliação neuropsicológica incluiu o mini exame do estado mental segunda edição (MMSE-2), o teste de aprendizagem verbal de Rey (RAVLT), teste de memória visual (BVMT-R), teste dos cinco dígitos (FDT) e a escala de inteligência Weschler abreviada (WASI). O estado emocional foi avaliado pela escala hospitalar para sintomas de ansiedade e depressão (HADS). A fadiga foi avaliada pela escala modificada de impacto a fadiga (MFIS). A escala global de incapacidade construída pelo método Rash (ROD-S) foi usada para avaliar incapacidade. O dinamômetro Jamar e o teste dos nove pinos e nove buracos foram usados para avaliar os membros superiores. O exame de RM classificou os pacientes em dois grupos: PIDC atípica (N = 9, 66,7% homens, média de idade 46,22 DP 12,18) e PIDC típica (N = 5, 80% homens, média de idade 42, DP 13,45). O grupo controle foi recrutado da comunidade (N = 24, 12 mulheres, média de idade 40,08, DP = 11,89). Análises estatísticas foram realizadas pelo programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) versão 13.0. **RESULTADOS** Disfunção cognitiva foi vista nas duas formas da doença. PIDC típica e atípica apresentaram desempenho inferior na tarefa de velocidade de processamento. PIDC atípica apresentou déficits em controle inibitório e flexibilidade cognitiva, enquanto PIDC típica manteve o desempenho equivalente aos controles na tarefa de flexibilidade cognitiva. As duas formas da doença apresentaram desempenho inferior em tarefas de conteúdo auditivo verbal. **CONCLUSÃO:** o presente estudo evidenciou que existe alteração na velocidade de processamento nas duas formas de PIDC. Não foi somente a caracterização de envolvimento no SNC que impactou na medida. Além disso, alterações no funcionamento executivo encontradas nesses pacientes sugerem disfunção no córtex pré-frontal.

Palavras-chave: Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica. Velocidade de processamento. Cognição.

ABSTRACT

SENEM, I. **Cognitive functions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients (CIDP)**. 2019. 119 f. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

The Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) is a disease with diagnosis criteria established and characterized by distal and proximal symmetrical weakness. The pathogenesis is unknown and the response to treatment suggests autoimmune mechanisms. The CIDP is a Peripheral Nervous System (PNS) disease, but the involvement in Central Nervous System (CNS) is reported in some cases. The CNS involvement in CIDP is uncommon. Neuropsychological tests are used to assess the cognitive functioning in neurologic and psychiatric patients. The cognition and the processing speed have been associated with white matter. In some CIDP cases is found demyelinating lesions in magnetic resonance image exam (MRI). **OBJECTIVE:** The aim of this study was to assess cognitive aspects in CIDP and to compare statistically with healthy control group. In this study atypical CIDP is considered by any alteration seen by MRI. **METHOD:** 14 patients (10 male and 4 female, mean age 44,71 years) with diagnosis criteria to CIDP performed neuropsychological assessment and MRI. The neuropsychological assessment included the Mini Mental State Examination – second edition (MMSE-2), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMT-R), Five Digit Test (FDT) and the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). The mood state was assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The fatigue was assessed by Modificates Fatigue Impact Scale (MFIS). The Rasch-built Overall Disability Scale (ROD-S) was used to assess disability. The Jamar dynamometer and the Nine Hole Peg Test was used to evaluate upper limbs. The MRI classified the patients in two groups: atypical CIDP (N = 9, 66,7% male, mean age 46,22, SD 12,18) and typical CIDP (N = 5, 80% male, mean age = 42, SD 13,45). The control group was recruited from community (N = 24, 12 female, mean age = 40,08, SD = 11,89). The statistical analyzes was performed by Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) 13.0. **RESULTS:** Cognitive dysfunction was seen in the both disease forms. Typical and atypical CIDP presented low performance in processing speed task. Atypical CIDP presented deficits in inhibitory control and cognitive flexibility, whereas typical CIDP have the performance equivalent to controls in cognitive flexibility task. The both forms to CIDP presented low performance in verbal tasks. **CONCLUSION:** This study showed low performance in processing speed in both typical and atypical CIDP. The measure was not impacted only due to involvement in CNS. Besides that, changes in executive performance were found in this patients and it could suggest prefrontal dysfunction.

Keywords: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. Processing speed. Cognition.

LISTA DE ABREVIATURAS

9-HPT	Nine Hole Peg Test
AB	Áreas de Brodmann
ALT	Aprendizagem ao longo das tentativas
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test – Revised
CB	Subteste cubos da WASI
CMT	Doença de Charcot-Marie-Tooth
DM	Diabete melito
DTI	Diffusion tensor imaging
EFNS	European Federation of the Neurological Societies
PIDC	Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica
EM	Esclerose múltipla
FDT	Five Digit Test
GC	Grupo controle
Gc	Inteligência cristalizada
Gf	Inteligência fluída
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IL-2	Interleucina-2
INCAT	Inflammatory neuropathy cause and treatment
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LTP	Long term potentiation
MFIS	Modificates Fatigue Impact Scale
MGUS	Gamopatia monoclonal de significado indeterminado
MMSE-2	Mini Mental State Examination – second edition
NDADS	Neuropatia desmielinizante distal simétrica adquirida
NMM	Neuropatia motora multifocal
NMADSM	Neuropatia multifocal adquirida desmielinizante sensitivo motora
QI	Quociente de inteligência
PFIT	Parieto-frontal integration theory
PNS	Peripheral Nerve Society

RM	Ressonância magnética
RMa	Subteste raciocínio matricial da WASI
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SM	Subteste semelhanças da WASI
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
TC	Tomografia computadorizada
TCE	Traumatismo crânio encefálico
TCL	Transtorno cognitivo leve
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VC	Subteste vocabulário da WASI
VEP	Visual Evoked Potential
VPI	Velocidade de processamento de informação
WASI	Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVO	17
PARTE I	
3 POLINEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA	18
3.1 Doenças associadas	21
3.2 Diagnóstico e prognóstico	21
3.3 Tratamento	22
3.4 Patogenia	22
3.5 Envolvimento do SNC na PIDC	23
PARTE II	
4. CONSIDERAÇÕES DA NEUROPSICOLOGIA	24
4.1 Velocidade de processamento de informação	25
4.1.1 Velocidade de processamento de informação e correlatos neuroanatômicos	26
4.2 Memória	27
4.2.1 Considerações históricas sobre estudos da memória	28
4.2.2 Sistemas de memória	30
4.2.3 Memória implícita e explícita	30
4.2.4 Memória implícita e correlatos neuroanatômicos	30
4.2.5 Memória explícita e correlatos neuroanatômicos	31
4.2.6 Memória de curto e de longo prazo	31
4.2.7 Memória de curto prazo	32
4.2.8 Memória explícita de curta duração e correlatos neuroanatômicos	32
4.2.9 Memória operacional	32
4.2.10 Memória de longo prazo	33
4.2.11 Memória explícita de longo prazo e seus correlatos neuroanatômicos	34
4.2.12 Aspectos neuroanatômicos da memória episódica	34
4.2.13 Aspectos neuroanatômicos da memória semântica	34
4.2.14 Outras questões relevantes para a memória	35
4.3 Inteligência	37
4.3.1 Inteligência e seus correlatos neuroanatômicos	37
4.5 Funções executivas	41

4.5.1	Concepções teóricas das funções executivas.....	44
4.5.2	Funções executivas e correlatos neuroanatômicos	47
PARTE III		
5.	PIDC E COGNIÇÃO	40
6.	MATERIAIS E MÉTODOS	51
6.1	Materiais	51
6.1.1	Entrevista de anamnese	51
6.1.2	Mini exame do estado mental – 2ª edição	51
6.1.3	Escala de Inteligência Wechsler abreviada	52
6.1.4	Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey	53
6.1.5	Teste dos cinco dígitos	54
6.1.6	Teste de memória visuoespacial breve – revisado.....	56
6.1.7	Teste dos nove pinos e nove buracos.....	56
6.1.8	Teste de força de preensão manual.....	56
6.1.9	Escala hospitalar de ansiedade e depressão	56
6.1.10	Escala de gravidade a fadiga	57
6.1.11	Escala global de incapacidade construída pelo método Rash.....	57
6.1.12	Exame por RM.....	57
6.2	Método.....	57
6.2.1	Tipo de estudo	57
6.2.2	Diagnóstico de PIDC	58
6.2.3	Participantes.....	58
6.2.4	Procedimentos	59
6.2.5	Análise estatística	63
7.	RESULTADOS	64
7.1	Estatística descritiva e diferenças entre os grupos.....	68
7.1.1	Características gerais	68
7.1.2	Teste dos nove pinos e nove buracos e teste de força de preensão manual.....	70
7.1.3	Teste de memória visuoespacial breve	71
7.1.4	Teste de aprendizagem auditiva verbal de Rey	72
7.1.5	Escala de Inteligência Wechsler abreviada	77
7.1.6	Teste dos cinco dígitos	79
7.1.7	Desempenho cognitivo entre grupos	81

7.2 Análises de correlação	84
7.2.1 Associação entre velocidade de processamento e testes neuropsicológicos	84
7.2.2 Associação entre medida de incapacidade e testes neuropsicológicos	85
8. DISCUSSÃO	86
8.1 Considerações gerais	86
8.2 Funções motoras dos membros superiores	87
8.3 Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey	88
8.4 Escala de Inteligência Wechsler abreviada	89
8.5 Teste dos cinco dígitos	91
8.5.1 Tarefa de velocidade de processamento: leitura e contagem	91
8.5.2 Tarefa de funcionamento executivo: escolha e alternância	91
8.6 Considerações finais	92
9. CONCLUSÃO.....	96
REFERÊNCIAS.....	97
ANEXOS	109

1. INTRODUÇÃO

A polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) é uma neuropatia inflamatória desmielinizante que afeta os nervos, as raízes e os plexos nervosos (REYNOLDS; SACHS; STAVROS, 2016). Trata-se de poliradiculoneuropatia simétrica, proximal e distal, geralmente de predomínio motor, cujos sinais e sintomas se apresentam por pelo menos dois meses. Há fraqueza simétrica distal e proximal com comprometimento sensitivo (discreto ou moderado). Os reflexos tendinosos profundos estão ausentes ou diminuídos (BARREIRA, 2013; MATHEY e POLLARD, 2013). O início pode ser insidioso ou agudo e passar à curso progressivo (LATOV, 2007).

Alterações crônicas na bainha de mielina e infiltrados inflamatórios são vistos na doença. Por vezes, pode haver alterações nos nervos cranianos (MATHEY; POLLARD, 2013). Apresenta elevada concentração de proteínas no líquido (LCR, líquido cefalorraquidiano) e estudos de condução nervosa mostram lesão da mielina. (KÖLLER et al., 2005; LATOV, 2007).

Há sugestão de que as células T possam invadir o sistema nervoso periférico (SNP) e ativam processos inflamatórios que, por consequência, destroem a bainha de mielina (KÖLLER et al., 2005). Biomarcadores ainda não foram encontrados. Recentemente, estudos tem objetivado encontrar anticorpos para o nodo de Ranvier (DELMONT et al., 2017). A patogênese da doença é desconhecida. A resposta ao tratamento à imunossuppressores e imunomoduladores sugere natureza autoimune. (CHIMELLI et al., 1993; DYCK et al., 1993).

Há um considerável número de doenças que podem associar-se à PIDC. A mais comum é o diabete melito (DM) (BARREIRA, 2013). Outras doenças referidas são tireotoxicose, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), gamopatias monoclonais, mieloma osteosclerótico, hepatite C, doença de Hodgkin e linfomas (SAPERSTEIN, 2001; VAN SCHAIR et al., 2006).

Na ausência de tratamento específico os pacientes nessa condição podem progredir para tetraplegia. A progressão pode também envolver os músculos somáticos do eixo corporal, podendo, em etapa final, conduzir a óbito por insuficiência respiratória e suas complicações (BAIG, KNOPP, RAJABALLY, 2012; ALVES, 2018). A progressão ocorre pela persistência e somatória das lesões desmielinizantes do nervo periférico e principalmente das lesões axonais secundárias àquelas (KÖLLER et al., 2005; REYNOLDS et al., 2013). Essas lesões axonais se fazem progressivamente mais extensas impossibilitando ou limitando

a reversibilidade dos efeitos da reinervação muscular, em particular distalmente. (PARAMANATHAN, 2016).

É considerada uma doença de baixa prevalência. Estima-se em cerca de 1 a 9 casos entre 100.000 adultos (KÖLLER et al., 2005; KAMM; ZETTL, 2012; MATHEY et al., 2015). Tende a ser mais prevalente no sexo masculino (SAID, 2006).

A PIDC na sua forma típica é considerada uma doença do SNP. Entretanto, estudos tem encontrado evidência de envolvimento no SNC em alguns casos. Nesses estudos, há relatos de alteração na substância branca e achados semelhantes à esclerose múltipla (EM) (DICK et al., 1993). Essa tem se considerado como uma forma atípica de PIDC (BAROHN et al., 1989; FEASBY et al., 1990; HAWKE; HALLINANE; MCLEOD, 1990; ORMEROD et al., 1990; UNCINI et al., 1991).

A realização de estudos de substância branca do SNC e sua correlação com cognição tem sido feitos. A mielina regula a velocidade de condução dos impulsos entre as diversas regiões corticais. A cognição vem sendo estudada na EM, na qual o comprometimento da mielina do SNC é reconhecido. Além disso, tem-se estudado a contribuição da substância branca em transtornos psiquiátricos e outras doenças neurológicas. Estudos sugerem o envolvimento da substância branca no processamento da informação e na aprendizagem (FIELDS, 2008).

Foram encontrados dois estudos sobre déficits cognitivos na PIDC. Os dois estudos encontraram deficiências nas funções executivas desses pacientes (CHANSON et al., 2008, SLOTWINSKI et al., 2016). O funcionamento executivo envolve a capacidade de controle inibitório, flexibilidade mental, planejamento e tomada de decisão. O comportamento adaptativo resulta da integridade das funções executivas. Além disso, há indicações de comprometimento na qualidade de vida desses pacientes (SANTOS et al., 2014).

Nenhum desses estudos objetivou analisar a cognição separando os pacientes PIDC com e sem envolvimento no SNC. Nesse trabalho, os termos PIDC atípica e típica são usados para referir à PIDC com envolvimento no SNC e PIDC sem envolvimento no SNC, respectivamente. O presente estudo procura investigar o perfil cognitivo geral desses pacientes. O desempenho dos pacientes foi comparado com o desempenho do grupo controle.

2. OBJETIVO

O objetivo da presente pesquisa foi investigar o desempenho cognitivo em pacientes diagnosticados com PIDC nas suas formas típica e atípica.

3. POLINEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA

A primeira descrição publicada por Eichhorst foi em 1890 como neurite recorrente. Dyck e Anarson propuseram o termo “polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica” em 1984 (DICKY et al., 1993; SOLIVEN; ROOS, 2006). Nesse trabalho é referido como polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica, termo em maior uso no atual contexto. Os termos polineuropatia e neuropatia periférica descrevem alterações decorrentes de lesões difusas nos nervos periféricos (LATOV, 2007).

A PIDC é uma disfunção imunomediada caracterizada por neuropatia inflamatória desmielinizante que afeta nervos, plexos e raízes nervosas (MATHEY; POLLARD, 2013; MATHEY et al., 2015; SAID, 2006; REYNOLDS, SACHS; STAVROS, 2016). É uma polineuropatia sensitiva motora, simétrica, proximal e distal, e geralmente de predomínio motor, cujos sinais e sintomas evoluem por pelo menos dois meses. A condição acarreta em distúrbio motor de mais de um membro, com comprometimento sensitivo (discreto ou moderado) e reflexos tendinosos profundos ausentes ou diminuídos (KÖLLER et al., 2005; BARREIRA, 2013; MATHEY; POLLARD, 2013). O curso pode ser progressivo ou recorrente-remitente com fraqueza simétrica distal e proximal (ORMEROD et al., 1990; KÖLLER et al., 2005; SOLIVEN; ROOS, 2006; MATHEY; POLLARD, 2013; SAID, 2006). O início pode ser insidioso ou agudo passando a ter evolução crônica ou recorrente-remitente (LATOV, 2007).

O envolvimento dos nervos cranianos não é regra (MATHEY; POLLARD, 2013; SOLIVEN; ROOS, 2006). Aumento na concentração de proteínas no LCR, estudos de condução nervosa mostrando desmielinização, e biópsia do nervo mostrando desmielinização e remielinização estão entre os achados comuns (KÖLLER et al., 2005; LATOV, 2007).

É considerada uma doença rara e pouco diagnosticada, com prevalência de 1 a 9 casos entre 100.000 adultos (KÖLLER et al., 2005; KAMM; ZETTL, 2012; MATHEY et al., 2015) e de 0.5 para 100.000 em crianças (KÖLLER et al., 2005). Há relato de maior prevalência no sexo masculino (SAID, 2006).

A heterogeneidade da doença dificulta o diagnóstico e indica a necessidade da distinção entre PIDC e suas variantes para a escolha do melhor tratamento (SAID, 2006; LATOV, 2007). Ainda não está claro se são variantes ou doenças distintas (KÖLLER et al., 2005). O quadro 01 mostra resumidamente algumas dessas variantes. Além das descritas no

quadro seguinte há: polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica axonal, PIDC puramente sensitiva e PIDC puramente motora (KÖLLER et al., 2005).

Quadro 01 – Principais variantes da PIDC

CARACTERÍSTICAS	PIDC¹	NDADS²	NMADSM	NMM
Sintomas clínicos	Sensitivo e motor	Predomínio sensitivo, mas inclui motor	Sensitivo e motor. No início afeta as extremidades superiores.	Predomínio motor
Fraqueza muscular	Proximal + distal simétrica	Distal, fraqueza discreta ou ausente	Assimétrica, distal > proximal > nos MMSS que nos MMII	Assimétrica, distal > proximal MMSS > que MMII
Déficit sensitivo	Simétrico	Simétrico	Multifocal (de acordo com nervos)	Ausente
Reflexos	Ausentes ou reduzidos simetricamente	Reduzidos simetricamente ou ausentes	Reduzidos ou ausentes (multifocais ou difusos)	Reduzidos ou ausentes (multifocais ou difusos)
Achados de desmielinização	Usualmente simétricos	Usualmente simétricos	Assimétricos (multifocais)	Assimétricos (multifocais)
Resposta ao tratamento				
Prednisona	Sim	Pobre	Sim	Não
Plasmaférese	Sim	Pobre	Possível (necessidade de mais estudos)	Não
IgIV	Sim	Pobre	Sim	Sim
Ciclofosfamida	Sim	Pobre	Possível (necessidade de mais estudos)	Sim

PIDC = Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica. NDADS = neuropatia desmielinizante distal simétrica e adquirida. NMADSM = neuropatia multifocal adquirida desmielinizante sensitivo motora ou síndrome de Lewis Summer; NMM = neuropatia motora multifocal. 1 = Além da PIDC típica descrita no quadro há formas de PIDC puramente motora, puramente sensitivo, PIDC com início agudo, PIDC com envolvimento no SNC e PIDC de apresentação focal. 2 = é uma neuropatia que é subclassificada em NDADS-M (aquelas com gamopatia monoclonal IgM e glicoproteína anti-mielina ou anticorpos MAG) e DAD-I (neuropatia DADS idiopática).

Fonte: Modificado de SAPERSTEIN et al., 2001 (MATHEY; POLLARD, 2013; MATHEY et al., 2015; LATOV, 2000).

3.1 Doenças associadas

A PIDC pode se manifestar de forma isolada ou associada a outras doenças. A doença de Hodgkin, síndrome de Sjogren, doença inflamatória intestinal, hepatite crônica, distúrbios da glândula tireóide, síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA), gamopatia monoclonal, diabetes melito (DM), melanoma, linfoma são comorbidades associadas à PIDC. Há casos da condição se associar a polineuropatia hereditária como a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) (KÖLLER et al., 2005; BARREIRA, 2013).

3.2 Diagnóstico e prognóstico

O diagnóstico é realizado com a combinação de exames clínico e eletroneuromiografia (LATOV, 2007, QUEROL et al., 2017). Exames complementares como a punção lombar, biópsia de nervo e exame por ressonância magnética (RM) colaboram para o diagnóstico. Do ponto de vista eletrofisiológico, os critérios aceitos por sociedades de investigadores em neuropatia periférica tais como “*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)*” da Federação Europeia da Sociedade Neurológica (EFNS, do inglês, “*European Federation of the Neurological Societies*”), associada a “*Peripheral Nerve Society (PNS)*” e Academia Americana de Neurologia podem ser considerados. Assim, o clínico neurologista pode estabelecer o diagnóstico de PIDC como sendo provável ou definitivo. (KÖLLER et al., 2005; MATHEY et al., 2015).

O diagnóstico eletrofisiológico permite a demonstração de lesão da mielina, tais como diminuição na velocidade de condução (McCOMBE; POLLARD; McLEOD, 1987; SAID, 2006). No LCR é observado aumento da concentração das proteínas sem alteração da celularidade (BARREIRA, 2013; MATHEY; POLLARD, 2013). Na biópsia do nervo são observados, em combinação diversas, desmielinização, remielinização, inflamação e formação de bulbos de cebola (KÖLLER et al., 2005; SAID, 2006). Exames de neuroimagem mostram aumento de gadolínio na raiz espinal e no plexo braquial (SOLIVEN; ROOS, 2006; SAID, 2006).

O diagnóstico diferencial é essencial para a identificação das doenças associadas e das variantes da PIDC. A diferenciação da Síndrome de Guillain-Barré (SGB), por exemplo, que se dá por diferença no tempo de progressão (BARREIRA, 2013).

O prognóstico depende da extensão do dano axonal, podendo levar à fraqueza permanente, atrofia muscular e perda de sensibilidade (LATOV, 2007). Curso progressivo, envolvimento do SNC, desmielinização ativa e perda axonal estão relacionados à prognóstico desfavorável (SOLIVEN; ROOS, 2006).

3.3 Tratamento

O tratamento atual é feito com corticosteróides, imunoglobulina humana intravenosa em altas doses ou plasmaférese (BARREIRA, 2013; SAID, 2006). O tratamento de escolha na maioria dos centros que tratam PIDC é a imunoglobulina humana em altas doses (MATHEY; POLLARD, 2012; BARREIRA, 2013). Imunossupressores são usados se não houver resposta aos demais tratamentos, porém sua eficácia não é comprovada (MATHEY; POLLARD, 2013; BARREIRA, 2013). Há sugestão de que a recuperação do paciente é facilitada por meio de fisioterapia e, ocasionalmente, por terapia ocupacional (BARREIRA, 2013).

3.4 Patogenia

Embora de patogênese desconhecida, a resposta ao tratamento indica o envolvimento do sistema imune na PIDC (ORMEROD et al., 1990; KÖLLER et al., 2005). A busca por biomarcadores é de longa data. A principal característica é a desmielinização. Ocasionalmente o processo inflamatório resulta em desmielinização segmentar e perda axonal (LEWIS, 2007).

O sistema imunológico é regulado por uma rede de células e fatores solúveis que sustentam sua integridade. Na PIDC parece haver interação das respostas imuno mediadas por células humorais contra antígenos dos nervos periféricos (KÖLLER et al., 2005). A perda axonal é então secundária. Há sugestão de que linfócitos T ativados invadem o SNP através de uma disfunção na barreira hemato-neural. Dentro do SNP, as células T ativadas geram uma cascata inflamatória de citocinas que atuam contra a mielina. Muitas proteínas da bainha de mielina estão sendo estudadas como possível resposta a anticorpos na PIDC. (MATHEY; POLLARD, 2013; REYNOLDS, SACHS; STAVROS, 2016).

Há evidência da ativação das células T, porém o antígeno é desconhecido. O elevado nível de moléculas de adesão no líquido indicam que células T ativadas migram através da barreira sangue nervo. As células T podem sofrer expansão clonal dentro do SNP. Em seguida, há a expressão de citocinas como o fator de necrose tumoral, o Interferon- γ e

interleucina-2 (IL-2). As células T ativadas no endoneuro ativam macrófagos. As moléculas neurotóxicas podem atacar a mielina e as células de Schwann (KÖLLER et al., 2005).

Um estudo mostrou que IgG purificado do soro de pacientes induz o bloqueio de condução e desmielinização em nervos de animais experimentais (KÖLLER et al., 2005). A heterogeneidade da doença demonstra que não há um padrão específico de reatividade de IgG e IgM, o que dificulta a identificação dos biomarcadores (QUEROL et al., 2017). Estudos tem focado na tentativa de encontrar anticorpos para o nodo e paranodo de Ranvier. Modelos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que anti-CNTN1 e IgG4 são patogênicos, reforçando a concepção da doença ser mediada por anticorpos (MATHEY et al., 2015; QUEROL et al., 2017; DELMONT et al., 2017).

Desmielinização, formação de bulbo de cebola e edema são comumente observados nas biópsias do nervo de pacientes com PIDC. As alterações axonais são prevalentes na forma progressiva da doença. A perda de axônio ou alteração no seu funcionamento é vista na PIDC pela reinervação compensatória (BARNETT, 2016; PARAMANATHAN et al., 2016).

Em estudo recente, Joshi e colaboradores (2016) encontraram que as células de Schwann condicionadas para PIDC tiveram menor contribuição na regeneração dos axônios quando comparadas à dos controles. Os autores associaram o menor nível de estimulação de granulócitos e macrófagos e alteração na expressão c-Jun e p57kip2. O que por sua vez ocasionou a expressão alterada de neurotrofinas (BDNF, GDNF e NGF) nas células de Schwann condicionadas para PIDC *in vitro*.

É sugerido o envolvimento de diferentes mecanismos imunopatológicos devido à variabilidade no espectro clínico da PIDC (MATHEY et al., 2015).

3.5 Envolvimento do SNC na PIDC

Considerada uma doença do SNP, o envolvimento do SNC na PIDC é raro e considerado atípico (ORMEROD et al., 1990; KÖLLER et al., 2005; KAMM; ZETTL, 2012). Estudos usando técnicas de RM têm encontrado anormalidades consistentes com processo de desmielinização. Trata-se de pacientes com desmielinização simultânea, combinada ou sequencial do SNC e SNP (CARMO, 2014; STOJKOVIC et al., 2000; THOMAS et al., 1987; FEASBY et al., 1990; KÖLLER et al., 2005; KAMM; ZETTL, 2012). Como exemplo, em um estudo no Reino Unido, o SNC estava envolvido em nove de 28 pacientes; além disso, o

envolvimento dos nervos cranianos foi visto em mais da metade desses pacientes (ORMEROD et al., 1990).

O comprometimento do SNC na PIDC tem sido referido em 5 a 50% das RM (BAROHN et al., 1989; FEASBY et al., 1990; HAWKE; HALLINANE; MCLEOD, 1990; ORMEROD et al., 1990; UNCINI et al., 1991). Adicionalmente, a evidência clínica de lesões desmielinizantes no SNC na PIDC típica é incomum, porém o envolvimento subclínico poderia estar presente em uma parcela de pacientes (KAMM; ZETTL, 2012; CARMO, 2014).

Hipóteses de explicação para o envolvimento do SNC tem sido levantadas: (1) a desmielinização poderia afetar o SNP e o SNC como uma reação autoimune comum contra antígenos da mielina que estão presentes no SNC e SNP; (2) a suscetibilidade para doença autoimune que pode ter sido ampliada ou gerada pelo tratamento imunomodulador; (3) pode ser uma coincidência a coocorrência (KAMM e ZETTL, 2012).

Nas condições em que há processo desmielinizante simultâneo do SNC e SNP é possível que as células T e/ou anticorpos possam cruzar a barreira hematoencefálica e/ou a barreira sangue-nervo, e ativar um processo inflamatório após ter sido exposto novamente ao antígeno, mas não foi encontrado o antígeno alvo comum ao SNC e SNP (KAMM; ZETTL, 2012).

Os antígenos envolvidos na PIDC estão presentes no nervo periférico. É desconhecido se o acometimento do SNC está relacionado a um mecanismo imunopatogênico comum aos SNC e SNP ou se ocorre de forma secundária decorrente da doença ou desregulação imune ou ainda se é decorrente do tratamento. Sabe-se que outras doenças atingem o SNC e SNP, como a Síndrome de Guillain-Barré (GBS). Acredita-se que a PIDC e SGB são entidades diferentes, mas que podem compartilhar uma base comum (KAMM; ZETTL, 2012).

4. CONSIDERAÇÕES DA NEUROPSICOLOGIA

A neuropsicologia é a ciência que estuda a expressão do comportamento nas disfunções cerebrais (LEZAK et al., 1995). O termo funções cognitivas é entendido como a integração de habilidades de percepção, linguagem, memória, pensamento e ação. (MCCARTHY; WARRINGTON, 1990). Dessa forma, o exame neuropsicológico busca avaliar as funções cognitivas por meio de técnicas qualitativas e quantitativas que abrangem esses aspectos (MALLOY-DINIZ et al., 2010).

As disfunções cognitivas são interpretadas com a ótica dos conhecimentos acumulados das funções e seus correlatos neuroanatomofuncionais (MALLOY-DINIZ et al., 2010). Testes psicométricos são ferramentas usadas para mensurar processos psicológicos que são expressos em comportamento (PASQUALI, 2001).

Adiante está descrito os principais domínios cognitivos avaliados na pesquisa: velocidade de processamento da informação (VPI), memória, inteligência e funções executivas.

4.1 Velocidade de processamento de informação

A velocidade de processamento de informação (VPI) é a velocidade mental para operações cognitivas (STROBER et al., 2009). A velocidade se refere ao tempo para processar as informações do meio externo. Quanto mais hábil o sujeito é no processamento, maior é seu nível de desempenho e, quanto mais rápido a VPI, maior a capacidade para acompanhar a quantidade de estímulo apresentado (SALTHOUSE, 1996; BRYAN; LUSZCZ, 1996). A VPI impacta no comportamento adaptativo do sujeito (KAIL; SALTHOUSE, 1994, FOONG, 2018).

De acordo com a suposição teórica, as alterações na comunicação de redes neuronais devem diminuir a VPI (SALTHOUSE, 1996). A rápida comunicação de redes neurais estaria integrando e usando mais centros de associação. Mais centros ativos simultaneamente podem depender da velocidade dos impulsos nervosos (LEMMON, 1927 *apud* SALTHOUSE, 1996).

É reconhecido que a VPI medeia outras funções cognitivas tais como memória e inteligência (SALTHOUSE 1996; PENKE et al., 2010, KUZNETSOVA et al., 2016; FELLOWS et al., 2014; SALTHOUSE, 1995), memória operacional, a qual é considerada um importante componente para a inteligência fluída (FRY; HALE, 1996), raciocínio indutivo e memória de curto prazo (KAIL; SALTHOUSE, 1994), significado verbal, orientação espacial e fluência verbal (CHAIE, 1989), recordação (BRYAN; LUSZCZ, 1996) e cognição global (FOONG et al., 2018).

Em acordo com o declínio fisiológico natural, a idade é um componente importante na VPI. A teoria postula que o aumento na idade é acompanhado pela diminuição da VPI (BIRREN, 1974; SALTHOUSE, 1996; CHAIE, 1989). Um estudo examinando quatro grupos de idade (10, 12, 15 e 19 anos) encontrou que adultos são mais velozes que crianças na faixa etária de 10 e 12 anos. O grupo de 15 anos foi tão rápido quanto os adultos (HALE, 1990).

Em outro estudo comparando o desempenho em adultos foi verificado que adultos mais jovens são mais velozes que adultos mais velhos (BRYAN; LUSZCZ, 1996). A VPI tende aumentar na adolescência atingindo um pico na fase adulta e declina com o envelhecimento (KAIL; SALTHOUSE, 1994).

Tem sido relatado alterações na VPI em alguns transtornos psiquiátricos (esquizofrenia, depressão, transtorno bipolar, transtorno obsessivo compulsivo e estresse pós-traumático) e do neurodesenvolvimento (autismo, dislexia e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade) (FIELDS, 2008). Além disso, alteração na medida de VPI na doença de Parkinson (LIN et al., 2018), no vírus da imunodeficiência humana (HIV) e vírus da hepatite C (DE ALMEIDA et al., 2018), psicose (MATHIAS et al., 2017), transtorno cognitivo leve (TCL) (HAWORTH et al., 2016) e na esclerose múltipla (EM). Na EM, por exemplo, a VPI é o déficit central, muitas vezes acompanhado do declínio em outras funções cognitivas tais como funções executivas e memória (VAN SCHEPENDOM et al., 2014). O humor é outro componente que afeta negativamente a medida de VPI (BRAND; JOLLES, 1987; FONG, 2018).

Muitas das doenças citadas apresentam alterações no trato da substância branca ou genes de mielina, apoiando a hipótese de que anormalidades na mielina afetam VPI (FIELDS, 2008). Há proposição de que a VPI envolve circuitaria difusa (SALTHOUSE, 1995), número reduzido de dendritos e perda de mielinização, o que resultaria na lentidão na transmissão da informação (FELMINGHAM; BAGULEY; GREEN, 2004).

4.1.1 Velocidade de processamento de informação e correlatos neuroanatômicos

Estudos usando técnicas de RM tem referenciado a substância branca e a cinzenta.

O declínio da VPI ao longo dos anos é relacionado com a alteração na substância branca (KUZNETSOVA et al., 2016). Em estudo recente a VPI foi mediada por substância branca (WISEMAN et al., 2018). Outro estudo usando RM funcional observou aumento na conectividade na rede fronto-parietal e fronto-ocipital, sugerindo que a informação se desloca entre diferentes regiões corticais (FORN et al., 2013).

A integridade da substância branca tem sido relacionada à VPI (PENKE et al., 2010; GAWRYLUK et al., 2014). Nesse último estudo, a ativação da substância branca no corpo caloso e na cápsula interna foi correlacionado ao teste de VPI. A ativação da substância cinzenta se deu nas regiões occipital, parietal, temporal e frontal, e cerebelo. Entretanto, o

teste para mensurar VPI nesse estudo usou demanda motora (SDMTw) (GAWRYLUK et al., 2014).

Do ponto de vista evolutivo, a substância branca está expandindo, mostrando-se importante na organização de redes neuronais que servem de base para o comportamento. A característica mais importante de dano na substância branca é a lentidão cognitiva vista como consequência da lentidão na transmissão de impulsos no cérebro decorrente de dano na mielina e/ou nos axônios (FILLEY, FIELDS, 2016).

A função da mielina no processamento e na cognição tem sido estudada por imagem por tensor de difusão (DTI, do inglês, *Diffusion Tensor Images*). A mielina é fundamental para o neurodesenvolvimento e para a comunicação entre neurônios. O processo de mielinização transcorre do desenvolvimento fetal ao longo da vida e viabiliza as bases do comportamento e da cognição. Fatores ambientais e genéticos parecem estar implicados na mielinização (LIU et al., 2019). Alterações da substância branca em doenças psiquiátricas e neurológicas referem alteração na VPI.

Em termos neurofisiológicos, a diminuição na VPI pode estar associada a dano axonal difuso, o qual diminuiria as conexões entre redes levando à diminuição geral do processamento cognitivo (LEZAK, 1995; FELMINGHAM; BAGULEY; GREEN, 2004).

A VPI não é uma função cognitiva específica, mas é um traço que é subjacente à essas funções. Os testes para mensurar VPI devem ser simples evitando a influência de outros processos cognitivos (FORN et al., 2013). O tempo para processar estímulo, preparar e entregar uma resposta é importante no funcionamento do sujeito (FOONG et al., 2018).

4.2 Memória

A memória é uma habilidade cognitiva essencial ao comportamento adaptativo e ao aprendizado. Tem sido a função neuropsicológica mais estudada (ABREU et al., 2014). É amplamente conhecido que a experiência e os processos de aprendizagem modificam o sistema nervoso (PINEL, 2005; SQUIRE, 1986). O processo de aprendizagem, compreensão e raciocínio requer o funcionamento cognitivo da memória preservado (BADDELEY; HITCH, 1974).

A memória envolve processos de codificação, armazenamento (ou retenção) e resgate do material armazenado (recuperação) (ABREU; MATTOS, 2010; PURVES et al., 2010). O processo de codificação é o processamento da informação. O armazenamento registra a

informação por meio do fortalecimento das representações. A recuperação é lembrar o que foi armazenado por meio do resgate ou reconhecimento (ABREU; MATTOS, 2010).

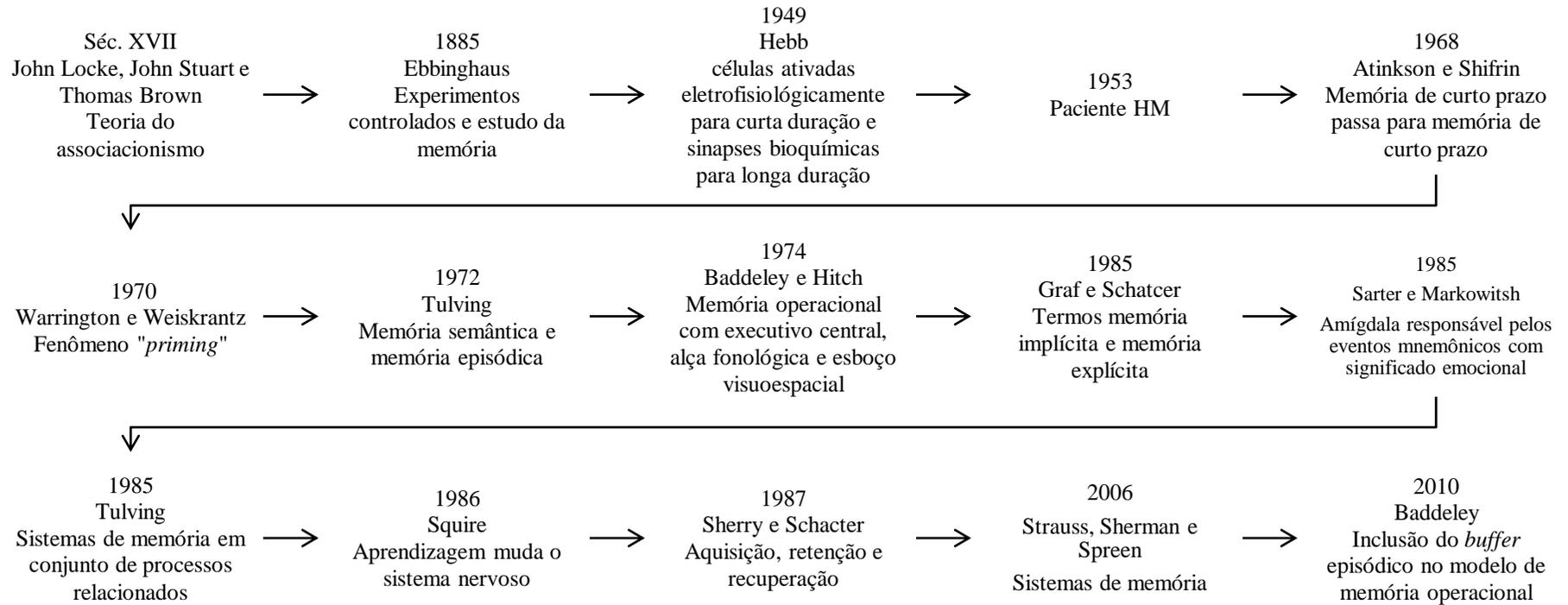
4.2.1 Considerações históricas sobre estudos da memória

Muitos modelos de estudo sobre memória foram desenvolvidos ao longo da história. Estudos amplamente conhecidos na literatura, como o paciente H.M, apoiaram a visão de memória de longo e de curto prazo (ABREU et al., 2014).

No modelo de Atkinson e Shiffrin (1968) a informação era armazenada primeiramente em uma espécie de armazenador sensitivo temporário. Depois iria para um sistema de curta duração e, posteriormente, ao de longa duração, sem limite de capacidade. A teoria foi questionada quando foi observado que pacientes com danos cerebrais e déficits na memória de curto prazo e memória de longo prazo intacta, ou o contrário. Baddeley e Hitch (1974) identificaram subsistemas específicos na memória de curto prazo. Nesse modelo, os sistemas de memória funcionam paralelamente e de forma distribuída.

Na página seguinte é apresentado um resumo dos principais autores ao longo da história dos estudos de memória.

Quadro 2 – Principais teóricos de estudos de memória



Fonte: quadro elaborado pela autora de acordo com as referências consultadas. A influência do associacionismo, com o empirismo era uma tentativa de explicar a mente humana associando-a à estímulos e respostas (PERGHER; STEIN, 2003). Herman Ebbinghaus (1850-1909) foi pioneiro nos estudos experimentais de memória e aprendizagem. O paciente H.M (Henry Molaison) é um caso de destaque em neurociências por ter feito uma cirurgia que o levou a perder a capacidade de memória recente com ablação de dois terços do hipocampo, amígdala e úncus (PURVES et al.,2010).

4.2.2 Sistemas de memória

A soma dos estudos e concepções teóricas a cerca do conceito de memória deu origem aos sistemas de memória. Esses sistemas podem ser divididos amplamente de acordo com sua qualidade (memória implícita e memória explícita) e seu tempo de duração (memória de curto e memória de longo prazo) (PURVES et al., 2010).

4.2.3 Memória implícita e explícita

A memória pode ser subdivida em memória explícita (ou declarativa) e memória implícita (não declarativa ou de procedimentos). A primeira envolve o armazenamento e evocação de maneira consciente geralmente de forma verbal. A memória implícita não exige resgate de forma consciente ou intencional (ABREU; MATTOS, 2010; PURVES et al., 2010; SCHACTER, 1987). A memória implícita depende de experiências anteriores em uma atividade que não requer a consciência dessas experiências (SCHACTER, 1987). O exemplo clássico é andar de bicicleta.

4.2.4 Memória implícita e correlatos neuroanatômicos

Acredita-se que a circuitaria envolva a entrada de informação sensitivo e motora em sítios do córtex frontal, núcleos da base, tálamo ventral, substância negra (ABREU; MATTOS, 2010), córtex pré-frontal (ABREU et al., 2014), amígdala, córtex associativo sensitivo e cerebelo (PINEL, 2005; PURVES et al., 2010).

Acredita-se que a informação é processada em curto prazo em áreas não conhecidas e posteriormente passa para o armazenamento de longo prazo envolvendo cerebelo, núcleos da base, córtex pré-motor e outras áreas demandadas para o comportamento motor (PURVES et al., 2010). Adicionalmente, em estudos com atividades de sequenciamento motor há indicações do envolvimento de regiões subcorticais (caudado, putâmen e hipocampo) e corticais (córtex pré-frontal dorsolateral, córtex frontal) (BENNETT et al., 2011).

4.2.5 Memória explícita e correlatos neuroanatômicos

Na memória explícita de curta duração há o envolvimento do hipocampo, diencéfalo mediano e estruturas a ele relacionadas. No armazenamento de longa duração é reconhecido o envolvimento da área de Wernicke, córtex temporal (PURVES et al., 2010, ABREU; MATTOS, 2010), córtex pré-frontal e tálamo medial (ABREU; MATTOS, 2010). A circuitaria envolve os neurotransmissores acetilcolina, serotonina e noradrenalina do tronco cerebral para as áreas corticais, conforme o esquema abaixo:

Figura 01 – Estruturas envolvidas na memória explícita

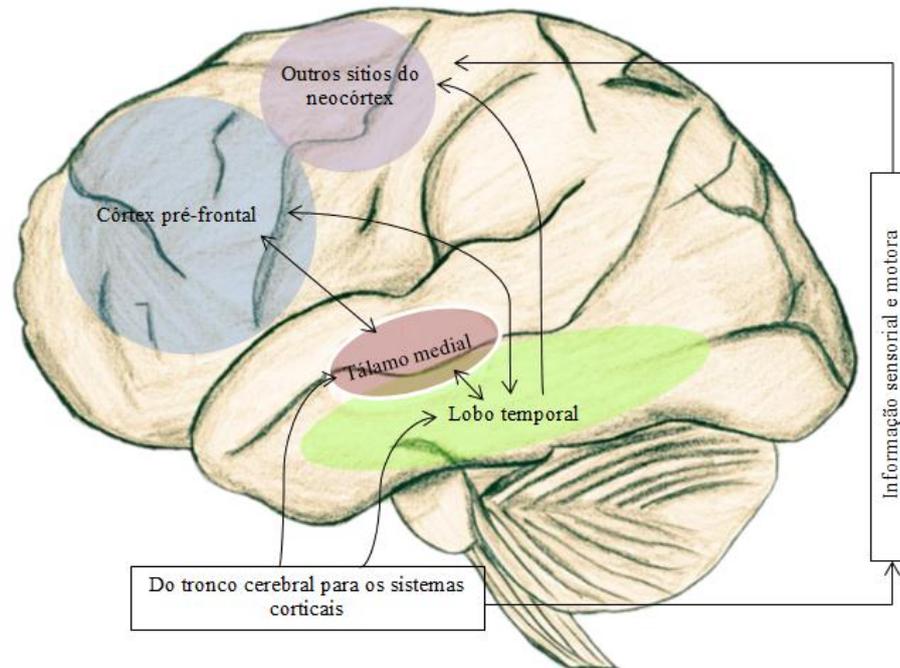


Figura elaborada pela autora com base em ABREU; MATTOS, 2010.

Outras estruturas que acredita-se estarem envolvidas na memória declarativa são o fórnix, tálamo, prosencéfalo basal, córtex pré-frontal, corpo mamilar, amígdala, córtex rinal e hipocampo (PURVES et al., 2010).

4.2.6 Memória de longo e curto prazo

Na categoria temporal, a memória é dividida em memória de longo prazo (ou de longa duração) e de curto prazo (memória imediata ou memória de curta duração). A memória de longo prazo é subdividida em episódica e semântica. A memória de curto prazo inclui o conceito atual de memória operacional.

4.2.7 Memória de curto prazo

Memória imediata ou memória de curto prazo é o armazenamento de informações de forma temporária (SQUIRE, 1986). Sua capacidade é limitada (COWAN, 2008) e é ampla para o registro em diversas modalidades (visual, verbal, tátil) (PURVES et al., 2010). O modelo atual é o modelo da memória operacional (ou memória de trabalho) (ABREU et al., 2014). A habilidade em arquivar temporariamente uma informação, manipular tal informação voltada para um objetivo ou meta, enquanto realiza outra tarefa cognitiva é a memória de operacional (HELENE; XAVIER, 2003; PURVES et al., 2010).

4.2.8 Memória explícita de curta duração e seus correlatos neuroanatômicos

O lobo temporal medial, especialmente na região do hipocampo é responsável por estabelecer novas memórias explícitas e transferir informação declarativa para a memória de longo prazo (PURVES, 2010).

4.2.9 Memória operacional

O termo memória operacional ou de trabalho (do inglês, “*working memory*”) criado por Miller, Galanter e Pribram na década de 60, usado por Atkinson e Shiffrin em 1968, adaptado por Baddeley e Hitch é o modelo mais atual de memória operacional (BADDELEY, 2010).

No modelo, a memória operacional é dividida em executivo central com dois subsistemas: alça fonológica e esboço visuoespacial. O executivo central supervisiona esses dois subsistemas. Para conectar com a memória de longo prazo e permitir que as informações sejam lembradas. A integração é feita pelo quarto componente: o retentor (do inglês, *buffer*) episódico (MALLOY-DINIZ et al., 2010; ABREU et al., 2010; BADDELEY, 2010).

As etapas que compõem o modelo de memória operacional atual são as seguintes:

Executivo central: exerce o controle atencional do comportamento (BADDELEY; HITCH, 1974).

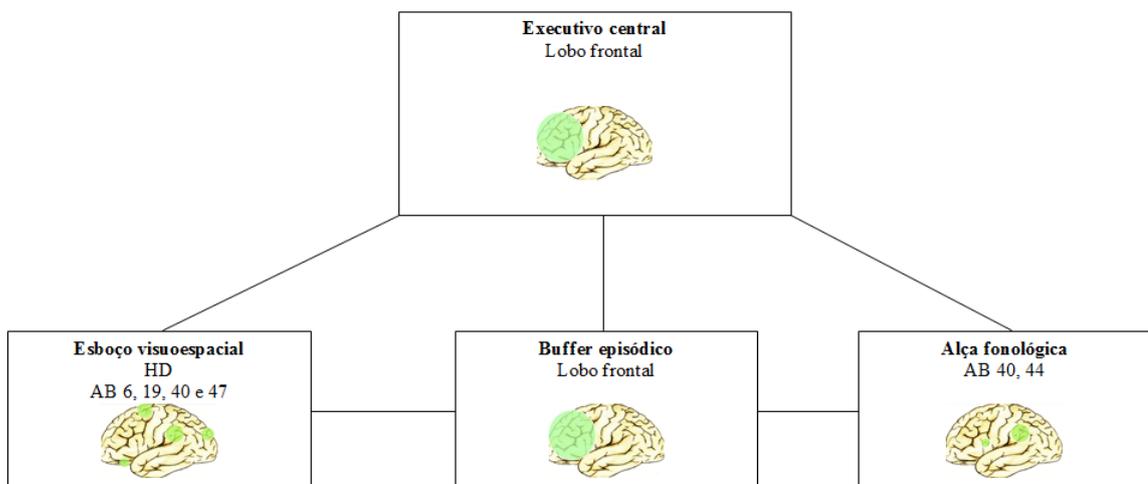
Esboço visuoespacial: armazena e manipula informações visuais através da percepção visual (BADDELEY; HITCH, 1974).

Alça fonológica: armazena e manipula informações de conteúdo verbal. Apresenta o componente fonológico (informação acústica e da fala) e o componente de controle articulatório. Permite o armazenamento de material verbal apresentado visualmente (ex.: palavras escritas), usando a subvocalização para armazenamento fonológico (BADDELEY; HITCH, 1974).

Buffer episódico: capacidade de manter episódios (partes, do inglês “*chuncks*”) que serão combinados com a informação auditiva e visual. Esses “*chuncks*” serão acessíveis à consciência e acredita-se que sua capacidade é limitada em quatro *chuncks* (BADDELEY, 2010).

A figura seguinte mostra o atual modelo:

Figura 02 – Modelo de memória operacional e sua neuroanatomia



Fonte: Figura elaborada pela autora a partir da literatura estudada (BADDELEY; HITCH, 1974; BADDELEY, 2000, 2010; PRABHAKARAN et al., 2000).

4.2.10 Memória de longo prazo

A memória de longo prazo envolve a recuperação e armazenamento de informações de dias, semanas e anos (PURVES et al., 2010). Ela é subdividida em episódica e semântica. A memória episódica se refere a recordações de eventos pessoais em determinado momento do tempo e é suscetível à perda ao longo da vida (ABREU; MATTOS, 2010; ABREU et al., 2014). A memória semântica se refere ao conhecimento de conceitos.

4.2.11 Memória explícita de longo prazo e seus correlatos neuroanatômicos

É consenso de que todo o encéfalo é envolvido na memória de longa duração (PINEL, 2005; PURVES et al., 2010). Estudos em animais e em seres humanos, fazendo uso de imagem de RM funcional tem mostrado que o armazenamento é realizado em áreas corticais especializadas dependendo do tipo de informação que é apresentada. Acredita-se que a tarefa de lembrar possa envolver o lobo temporal medial e áreas corticais frontais (PURVES et al., 2010).

4.2.12 Aspectos neuroanatômicos da memória episódica

Estudos usando técnicas de imagem do encéfalo somados à testes neuropsicológicos de conteúdo verbal sugerem o envolvimento da região temporal medial do hemisfério esquerdo ou hemisfério dominante (MALLOY-DINIZ et al., 2010; ADOPHS; CAHILL; SCHUL; BABINSKY, 1997; ABREU et al., 2014).

Para a aquisição de novas informações no processo de aquisição, armazenamento e resgate da informação o hipocampo e regiões temporais mediais são essenciais (SIMONS; SPIERS, 2003; ABREU et al., 2014). Para aquisição da informação processos perceptivos são essenciais. O sujeito pode aplicar estratégias de categorização da informação recebida (associação da informação com outras já armazenadas, agrupamento em partes, entre outras). A região frontal parece ser crucial para esse processo embora não haja conexão direta com o hipocampo (SIMONS; SPIERS, 2003; THIERRY et al., 2000; ABREU et al., 2014). A região frontal auxilia na codificação, no processo de resgate da informação e seu monitoramento (ABREU et al., 2014).

4.2.13 Aspectos neuroanatômicos da memória semântica

O envolvimento do córtex perirrinal do lobo temporal medial parece ser importante no processamento de conteúdo semântico (ABREU et al., 2014). De acordo com Simons e Spiers (2003), a codificação semântica ativa o córtex pré-frontal ventrolateral posterior para ser associado com o processamento fonológico/léxico posteriormente.

4.2.14 Outras questões relevantes para a memória

É de conhecimento que o registro de informações é influenciado por aspectos emocionais e motivacionais (PURVES et al., 2010; SIMONS; SPIERS, 2003). O registro é facilitado quando há conteúdo emocional envolvido (COELHO DE OLIVEIRA et al., 2013; MCGAUGH, 2004, ABREU et al., 2014). Porém, ao mesmo tempo em que as emoções facilitam a retenção, elas também induzem a falsas memórias (SANTOS; STEIN, 2008).

A memória é comumente afetada no envelhecimento. Idosos com maior recurso cognitivo podem postergar o declínio no processamento através da compensação do tecido cortical menos usado (PURVES et al., 2010).

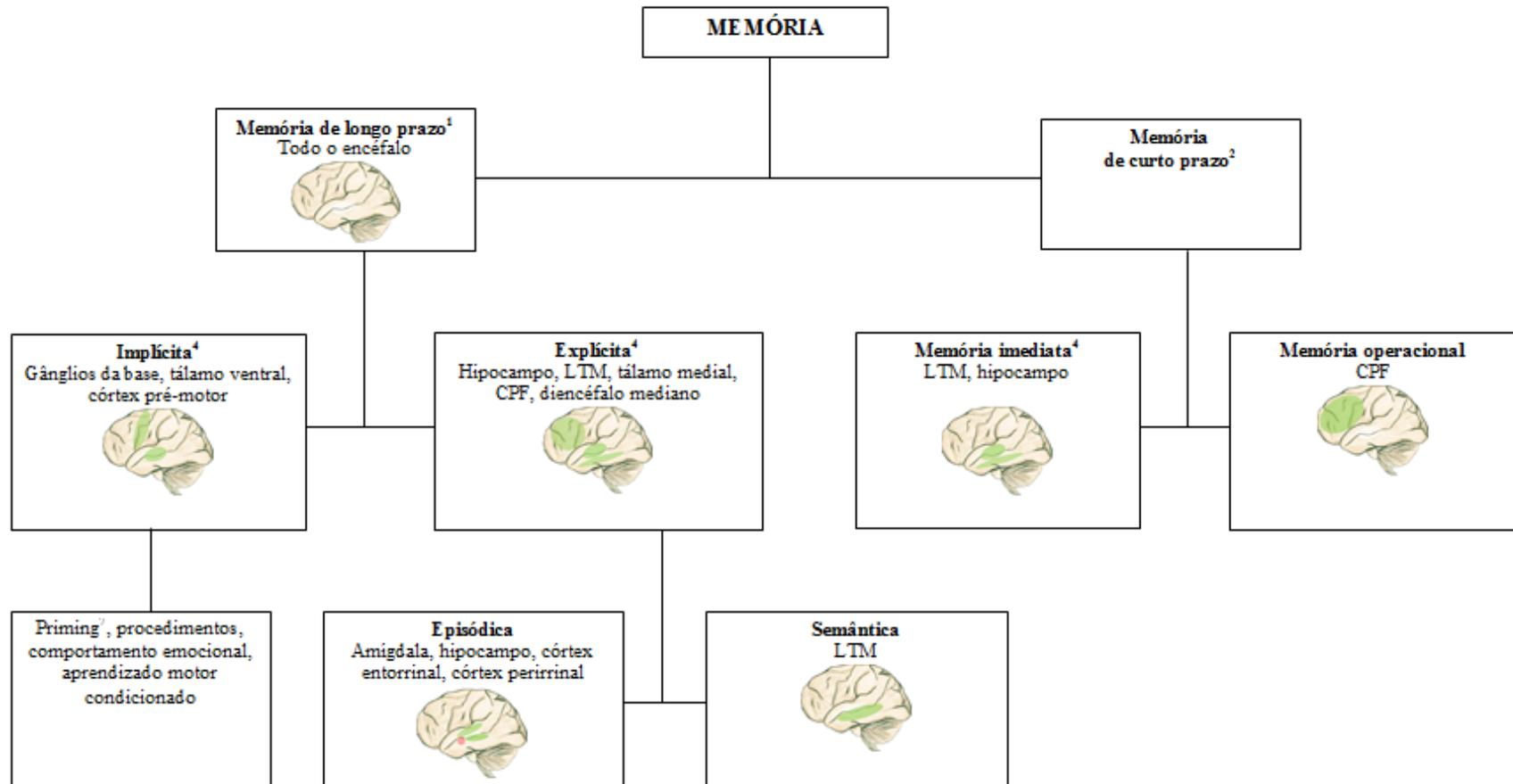
As interações entre áreas cerebrais podem envolver transmissão da informação em uma única direção ou podem ser bidirecionais. Podem ser interações do tipo *top-down* (cima para baixo) ou *bottom-up* (de baixo para cima). Supõe-se que os tipos de interações sejam definidas de acordo com o tipo do material da tarefa (visual ou verbal). Ativação na área frontal esquerda e temporal medial está relacionada à tarefa verbal e uma rede semelhante para estímulo não verbal no hemisfério direito (KELLEY et al., 1998; WAGNER et al., 1998; SIMONS; SPIERS, 2003).

A codificação da informação é processada e transmitida para o lobo temporal medial que interage com o córtex pré-frontal que executa o controle *top-down* de acordo com a meta e objetivo da tarefa. As representações são elaboradas para o armazenamento de longo prazo (WAGNER et al., 1998; HENSON et al., 1999; SIMONS; SPIERS, 2003).

Entende-se que as interações do córtex pré-frontal e lobo temporal medial são essenciais para a memória. Na codificação essas regiões fornecem representações que podem ser armazenadas a longo prazo. Na recuperação, as interações auxiliam em pistas de lembrança por meio da reativação e monitoramento do material já armazenado (SIMONS; SPIERS, 2003).

Na página seguinte (figura 03), pode-se observar um resumo dos sistemas de memória e suas áreas relacionadas.

Figura 03 - Sistemas de memória e seus correlatos neuroanatômicos



LTM = Lobo temporal medial. CPF = córtex pré-frontal. 1. Memória de longo prazo ou memória de longa duração. 2. Memória de curto prazo ou memória de curta duração. 3. Memória explícita ou memória declarativa. 4. Memória implícita, memória não declarativa ou de procedimentos. 5. Memória operacional ou memória de trabalho. 6. Retentor episódico ou buffer episódico. 7. Pré-ativação ou priming.
 Fonte: figura elaborada pela autora conforme literatura estudada. (ABREU et al., 2014, P.109; ABREU; MATTOS, 2010, P.78, P.80. STRAUSS, SHERMAN, SPREEN, 2006; SQUIRE, 1986).

4.3 Inteligência

Diferente de conhecimento acadêmico, a inteligência é uma habilidade mental geral que envolve habilidades de raciocínio, planejamento, resolução de problemas, pensamento abstrato e aprendizagem (MALLOY-DINIZ et al., 2010; DALGALARRONDO, 2008; TONIETTO et al., 2014). É inegável a importância desse constructo no comportamento adaptativo e na qualidade de vida das pessoas (LUBINSKI, 2007 *apud* MALLOY-DINIZ et al., 2010).

Em meados do século XX, Charles Spearman propôs o fator g como medida de inteligência geral e fatores específicos (fatores s), os quais seriam ativados pelo fator g em tarefas que dependem da aprendizagem (ALMEIDA, 2002). Na perspectiva de Spearman o processo envolve tomada de informação, dedução de relações e criação de novas ideias a partir da dedução de relações (HECK; TRENTINI, 2014).

Posteriormente, Raymond Cattell e John Horn, na década de 40 apresentaram os conceitos de inteligência cristalizada (Gc) e inteligência fluida (Gf). A primeira refere-se aos conhecimentos educacionais e culturais adquiridos ao longo da vida. A Gf envolve conhecimentos não verbais e raciocínio indutivo e dedutivo (SCHELINI, 2006; HECK; TRENTINI, 2014).

4.3.1 Inteligência e correlatos neuroanatômicos

Estudos de neuroimagem estrutural e funcional, de imagem por tensor de difusão (DTI do inglês, *Diffusion Tensor Imaging*) tem correlacionado dados de imagem com escores de quociente de inteligência (QI). Andreasen et al. (1993) estão entre os pioneiros no estudo de correlação entre QI e volume da substância cinzenta. A substância cinzenta é um indicador da densidade de neurônios e expansão dendrítica, daí a relação com o QI. De forma geral os estudos tem evidenciado a importância da substância cinzenta nas regiões frontais e parietais (FRANGOU et al., 2004; HAIER et al., 2004; GONG et al., 2005; HAIER et al., 2009; COLOM et al., 2009; BASTEN et al., 2015), occipitais (HAIER et al., 2004; COLOM et al., 2009) e temporais (HAIER et al., 2004; COLOM et al., 2009).

Poucos estudos tentaram correlacionar as áreas cerebrais com Gf e Gc. Gong e colaboradores (2005) evidenciaram a importância do córtex pré-frontal na Gf. Em uma amostra de cinquenta e cinco participantes (média de idade de 40 anos) foi demonstrado

Quadro 03 – Resumo de estudos correlacionando escores de QI e áreas cerebrais

Autores	Ano do estudo	Amostra (N) saudável	Idade	Medida de inteligência	Áreas positivamente correlacionadas com testes de inteligência (QI)
Wilke et al.	2003	N = 146 M = 68 F = 78	5 – 18.87 Média = 11.7 (DP = 3.5)	WPPSI, WISC-III, WAIS	Volume da substância cinzenta Substância cinzenta no cíngulado Córtex frontal AB 32
Frangou et al.	2004	N = 40 F = 20 M = 20	12 - 21 anos Média M = 14.9 (DP= 2.6) Média F = 15.2 (DP = 1.5)	WISC-III WAIS-R	Córtex pré-frontal incluindo córtex orbitofrontal, giro cíngulado. Cerebelo e tálamo. AB 5, 7, 9, 11, 24, 31, 32 47
Haier et al.	2004	N1=23 (F=14; M=9) N2=24 (F=11, M=13)	18 - 84 anos Média de N1= 27 (DP= 5.9). Média de N2: 59 (DP=15.9).	WAIS	Na substância cinzenta AB 10, 46, 9 (frontal); AB 21, 37, 22, 42 (temporal); AB 43, 3 (parietal), AB 19 (occipital). Na substancia branca AB 39.
Gong et al.	2005	N = 55 M=25 F = 30	Média = 40 (DP = 12)	WAIS-R Cattell's Culture Fair Test	Na substancia cinzenta no córtex pré-frontal medial BA 32, 10, 11
Haier et al.	2009	N = 40 M=21 F = 19	18 - 35 anos Média = 26.6 (DP = 4.9)	JOCRf	Substância cinzenta foi correlacionada com toda a bateria: AB 9, 10, 39, 18, 19, 20 e partes do mesencéfalo, tálamo e globo palido.
Colom et al.	2009	N= 100 M = 44 F= 56	18 – 27 anos Média = 19.9 (DP = 1.7)	APM, subteste de raciocínio indutivo da PMA, raciocínio abstrato DAT-5	AB 5, 6, 8,9, 10, 11, 45, 46 e 47 (frontal); AB 3 e 7 (parietal); AB 20, 21, 22, 36, 39 e 42 (temporal); AB 18 e 19 (occipital).
Othani et al.	2014 2017	N = 26 pessoas M=26	19 – 55 anos Média = 38.62 (DP 10.61)	WAIS-III TMT WCST	Volume da substância cinzenta no córtex frontal orbital medial e no córtex cíngulado anterior rostral. Substância branca no HE do Córtex frontal orbital-medial Substância brana no HE do córtex cíngulado anterior rostral

N = amostra. QI = Quociente de Inteligência. M = Masculino. F = Feminino. AB = Áreas de Brodmann. WPPSI = do inglês, *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence revised*. WISC-III = Escala de Inteligência Wechsler para crianças (do inglês, *Wechsler Intelligence Scale for Children-III*). WAIS-III = Escala de Inteligência Wechsler para adultos – revisada (do inglês, *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*). WAIS = Escala de Inteligência para adultos (do inglês *Wechsler Adult Intelligence Scale*). JOCRF = Teste da bateria da Fundação de Pesquisa Johnson O'Connoer (do inglês, *Johnson O'Connor Research Foundation Battery Test*). APM = Teste de matrizes progressivas avançado (do inglês, *Advanced Progressive Matrices Test*). PMA = Bateria de habilidades mentais primárias (do inglês *Primary Mental Ability Battery*). DAT-5 = Teste de aptidão diferencial (do inglês, *Differential Aptitude Test*). TMT = Teste das trilhas (do inglês, *Trail Making Test*). WCST = Teste de Classificação de Cartas de Wisconsin (do inglês, *The Wisconsin Card Sorting Test*). HE = hemisfério esquerdo. Fonte: elaborado pela autora de acordo com a literatura estudada.

A elaboração de uma nova teoria acerca da inteligência foi elaborada por Jung e Haier em 2007. A partir da revisão de estudos no período de 1988 a 2005, os autores encontraram regiões cerebrais relacionadas à medidas de cognição em comum. Vinte e um estudos apontavam para o lobo parietal nas áreas de Brodmann (AB 40, 39, 7), dezenove estudos para o lobo frontal (AB 9, 46, 45 e 47). Além dessas, áreas de associação envolvidas com o lobo temporal (AB 21, 22, 37) e no lobo occipital (AB 18 e 19). A teoria da integração parieto-frontal (PFIT do inglês, *Parieto-frontal Integration Theory*) (JUNG; HAIER, 2007) é considerada a mais atual no que diz respeito a base neural da inteligência (BASTEN et al., 2015).

A PFIT postula fases de processamento de informação (JUNG; HAIER, 2007):

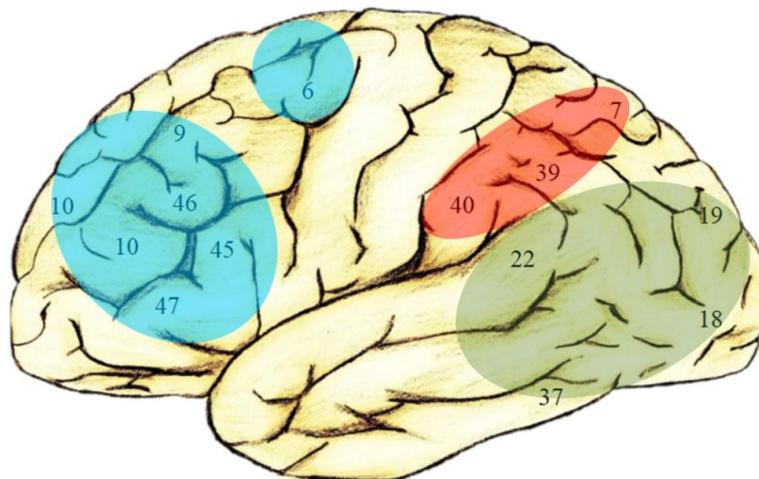
1ª O processamento sensitivo da informação é realizado por áreas occipitais e temporais: AB 18 e 19; AB 37 (inputs visuais) e AB 22 (área de Wernicke).

2ª Integração e abstração da informação (área parietal) pelas áreas AB 39, 40 e 7.

3ª Interação da área parietal com áreas frontais permitindo resolução de problemas e testagem de hipóteses. Envolvendo AB 6, 9, 10, 45, 46 e 47.

4ª Seleção da resposta e inibição de outras, mas a melhor solução já foi determinada pelo estágio anterior. Envolve o cíngulo anterior AB 32.

Figura 05 – Teoria PFIT e suas áreas correlacionadas



Fonte: desenho elaborado pela autora identificando as áreas de Brodmann da teoria PFIT (JUNG; HAIER, 2007). Desenhada a mão a partir do modelo de Jones (2011) e adaptada pelo Photoshop express.

De acordo com a PFIT, a inteligência geral está mais fortemente associada com áreas do córtex pré-frontal dorsolateral (AB 9, 45, 46 e 47) e com o córtex parietal (AB 7 e 40) (JUNG; HAIER, 2007).

Outros estudos trouxeram apoio a teoria (COLOM et al., 2009). O estudo de Colom e colaboradores (2009) com foco em Gf, Gc e inteligência espacial contou com amostra de cem sujeitos saudáveis. Os achados e em acordo com a teoria PFIT mostraram que a inteligência geral envolve várias áreas corticais em especial o córtex pré-frontal dorsolateral, áreas de Broca e de Wernicke, córtex de associação somatossensitivo e o córtex de associação visual.

Na PFIT a substância branca tem um papel importante, visto que é responsável pela comunicação da informação (COLOM et al., 2009). Haier e colegas (2004) encontraram correlações significativas nas diferenças de volume da substância branca temporal (BA 39) e QI.

Estudo recente usando técnica de DTI constatou que conexões do córtex frontal órbito medial esquerdo e do córtex cingulado anterior rostral esquerdo tem papel na inteligência. Os autores sugeriram que as conexões da substância branca dessas regiões auxiliam no desempenho de funções executivas, controle atencional e inteligência (OHTANI et al, 2017).

A soma desses e de outros estudos tem atribuído o volume total cerebral como preditor para inteligência geral (RITCHIE et al, 2015). Não há consenso sobre a base neuroanatômica da inteligência (MALLOY-DINIZ et al, 2010). Segundo Haier e colaboradores (2009) as áreas cerebrais não estão somente na área frontal, mas sim distribuídas em todo o encéfalo (HAIER et al, 2009). É aceito que a inteligência é produto de grande interação das regiões cerebrais especialmente as regiões frontal e parietal; além disso diferenças individuais na ativação cerebral devem ser consideradas (BASTEN et al, 2015).

4.5 Funções executivas

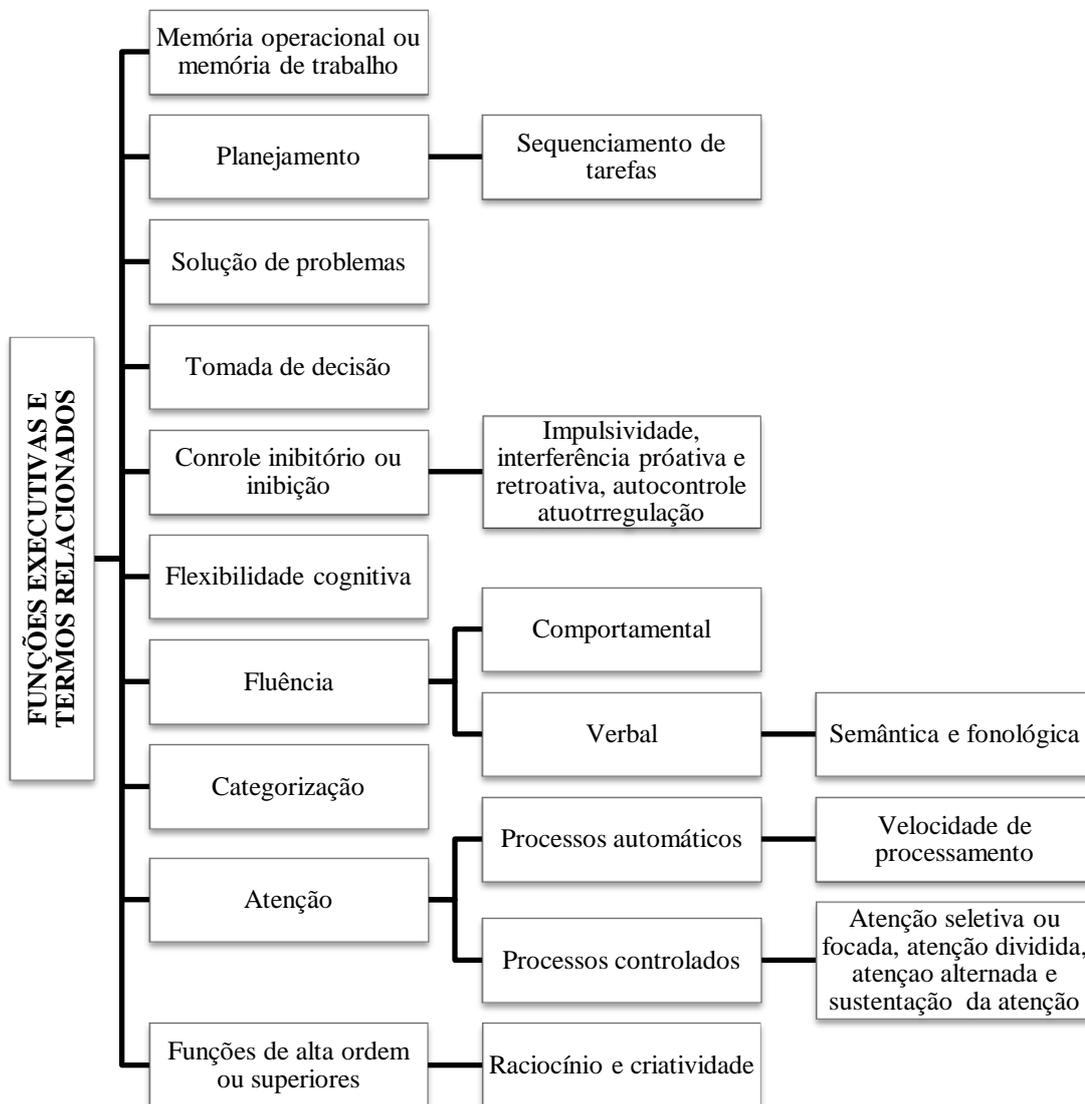
Funções executivas é o termo designado para o conjunto de capacidades que permite o comportamento direcionado à metas (GUNNING-DIZON; RAZ, 2000; ARNSTEN; LI, 2005; MALLOY-DINIZ et al., 2010, 2014). Seu papel é fundamental no comportamento social, na criatividade e no comportamento independente (LEZAK, 1995).

É considerado um termo do tipo “guarda-chuva” por envolver diferentes processos. Diante de muitas teorias e divergências na nomenclatura considera-se que os processos são os seguintes: memória operacional, planejamento, solução de problemas, tomada de decisão, controle inibitório, flexibilidade cognitiva, fluência comportamental.

categorização (MALLOY-DINIZ et al., 2008, 2010, 2014), atenção e criatividade (LEZAK, 1982).

A literatura mostra que são muitos os termos relacionados às funções executivas. Na figura seguinte é mostrada a dimensão dos termos usados. Posteriormente os termos serão descritos brevemente.

Figura 06 – Termos relacionados a funções executivas em neuropsicologia



Fonte: figura elaborada pela autora com base na literatura estudada.

Memória de operacional

É um componente das funções executivas complexas, tais como raciocínio, e criatividade, os quais são impossibilitados sem a memória operacional. (DIAMOND, 2013)

Tomada de decisões

Consiste na eficiência em escolher dentre opções considerando os referenciais moral, social e individual. Portanto, envolve a capacidade de análise do tipo custo-benefício (MALLOY-DINIZ et al., 2010).

Controle inibitório

Habilidade que supõe uma predisposição interna para controlar comportamento, atenção, pensamento e emoção. É a capacidade em inibir a interferências proativa e retroativa (DIAMOND, 2013).

Autocontrole/Autorregulação

Ambos estão relacionados ao controle inibitório e à impulsividade. A autorregulação é definida como comportamento direcionado a meta. O autocontrole é o termo usado para se referir em inibição de respostas indesejadas. (HOFMANN, SCHMEICHEL e BADDELEY, 2012). O termo autorregulação vem de suposições teóricas e difere entre autores, para efeitos práticos serão considerados sinônimos.

Impulsividade

Indica comportamento não planejado. Em tarefas cognitivas a impulsividade motora é mensurada por meio de erros perseverativos. A impulsividade decorrente de falta de regulação da atenção pode ser mensurada por tarefas de atenção sustentada (MALLOY-DINIZ et al., 2010).

Flexibilidade cognitiva

Habilidade em direcionar ou mudar ações ou pensamentos de acordo com a exigência do meio (MALLOY-DINIZ et al., 2010). Eficiência em alterar as perspectivas diante de uma situação. No modelo de Diamond (2013) a flexibilidade abrange o controle inibitório. Desse modo, a inibição de perspectivas anteriores e o uso da memória operacional permite uma nova perspectiva (DIAMOND, 2013).

Fluência

Habilidade em eliciar comportamentos dentro de uma demanda de regras. Pode ser verbal quando solicitado a produção de palavras e pode ser comportamental (MALLOY-DINIZ et al., 2010). A fluência verbal pode ainda ser subdividida em fonêmica e semântica de acordo com a categoria da tarefa.

Categorização

Se refere a habilidade de uma pessoa colocar elementos em uma categoria. (MALLOY-DINIZ et al., 2010).

Atenção

Em avaliação neuropsicológica costuma ser referida como um componente das funções executivas (COUTINHO; MATTOS; ABREU, 2010). Divide-se em processos automáticos e controlados.

Processos atencionais automáticos ativam rapidamente o SNC ao captar um estímulo que não requer controle ativo (HELENE; XAVIER, 2003; MALLOY-DINIZ et al., 2014).

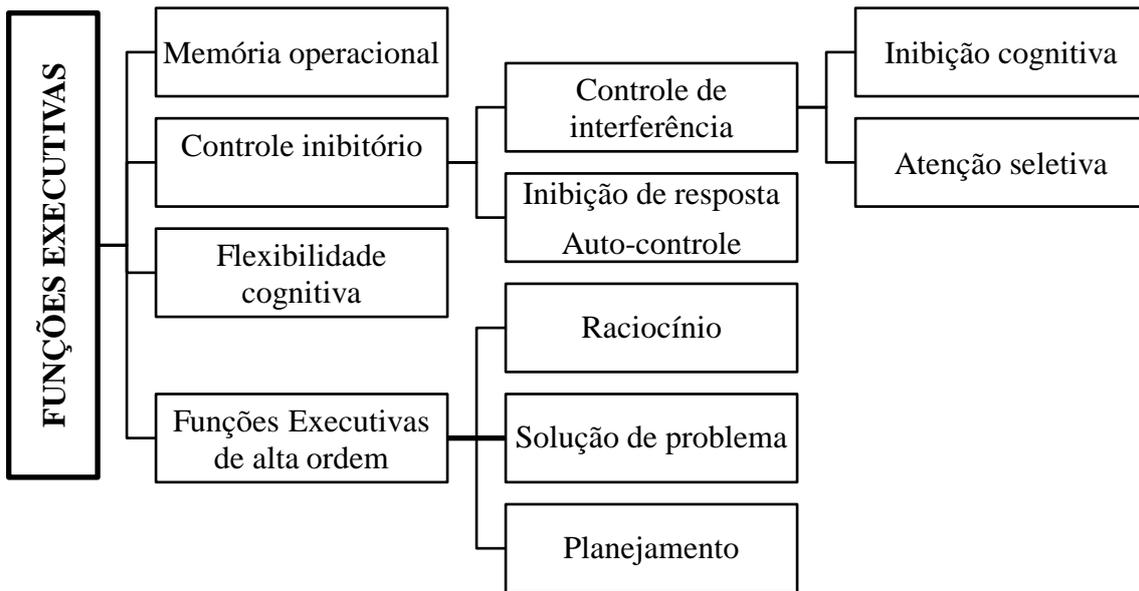
Os processos controlados requerem a consciência e o controle voluntário da atenção. Portanto, demandam mais tempo. No planejamento de uma tarefa, na tomada de decisão, na solução de um problema e em situações novas são alguns exemplos em que é necessário processos controlados de atenção (MALLOY-DINIZ et al., 2014; HELENE; XAVIER, 2003). Os subtipos desses processos são: (a) atenção sustentada: manter a atenção por um tempo e usar mais recursos atencionais para uma atividade específica; (b) atenção seletiva: é direcionar os recursos atencionais para um estímulo diante de outros; (c) atenção dividida: dividir os recursos atencionais (COUTINHO; MATTOS; ABREU, 2010; LARNER, 2013); (d) atenção alternada: habilidade em alternar a atenção entre estímulos de forma sucessiva (COUTINHO; MATTOS; ABREU, 2010).

4.5.1 Concepções teóricas das funções executivas

A existência desses termos advém de diferentes percepções teóricas. Adiante há um resumo das principais teorias (figura 06).

O modelo atual é de Diamond (2013). No modelo, funções executivas são processos de controle superior do tipo *top-down* necessário ao comportamento dirigido a uma meta. Os componentes de funcionamento executivo desse modelo são: controle inibitório, controle de interferência (atenção e inibição seletiva), memória operacional e flexibilidade cognitiva. A seguir o resumo do modelo adaptado de seu artigo (figura 06).

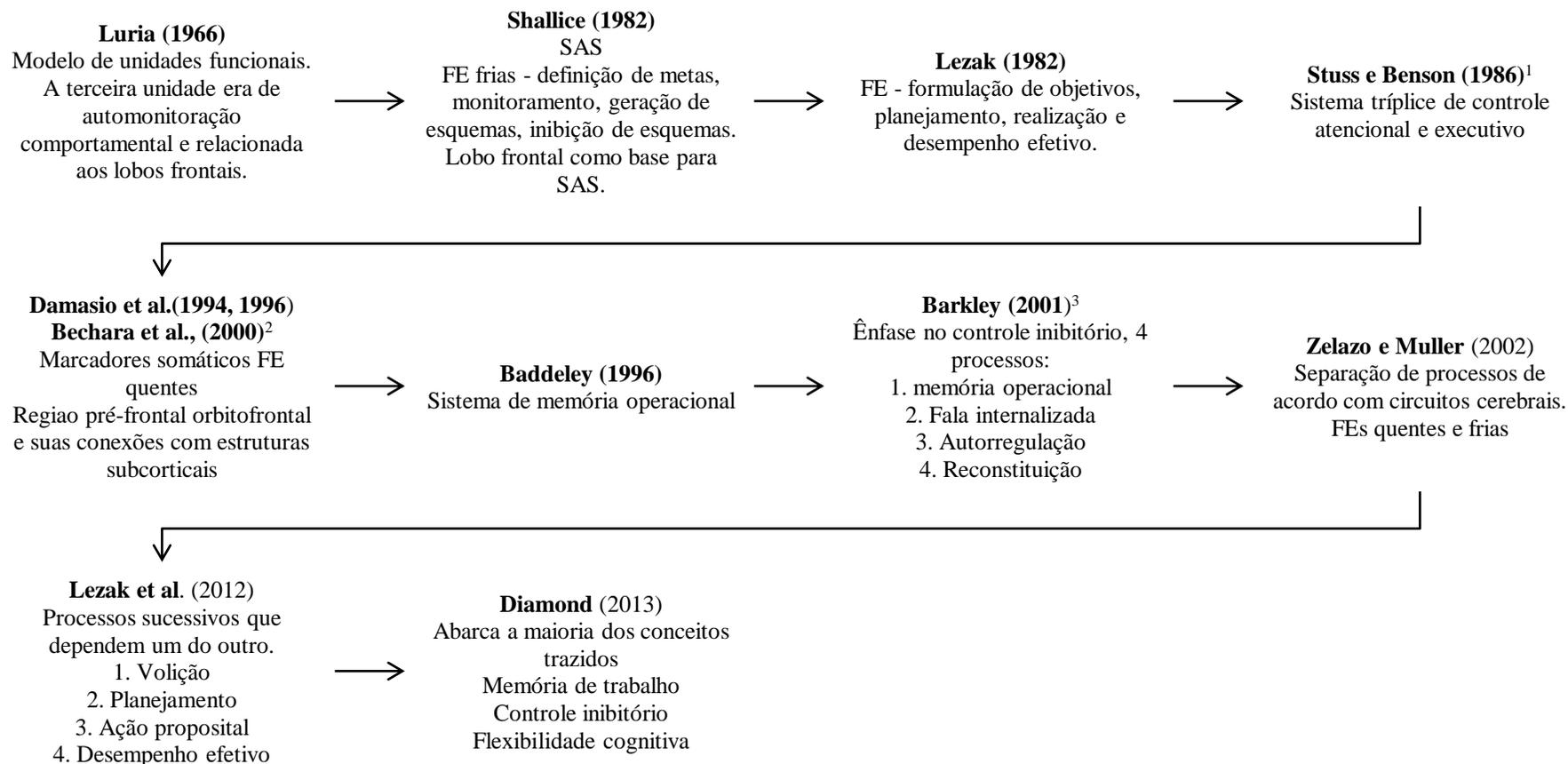
Figura 07 – Modelo de função executiva de Diamond



Fonte: figura adaptada Diamond (2013).

O controle inibitório e memória operacional ocorrem simultaneamente. É preciso manter a meta mentalmente, e inibir distrações internas e externas para o funcionamento executivo. O controle inibitório falho pode resultar em divagações por exemplo. Há discordâncias entre investigadores entre a memória operacional ser ou não um componente do funcionamento executivo. No modelo de Diamond há manutenção do termo, porem referindo-se somente a segurar uma determinada informação e trabalhar com ela (DIAMOND, 2013).

Figura 08 – Autores importantes para os conceitos de funções executivas



FE = Funções executivas. SAS = Sistema atencional supervisor. 1. FEs monitoradas por sistemas neurais independentes (sistema reticular, sistema de projeções talâmicas e sistema tálamo-frontal. 2. Sensações corporais atuam como sinalizadores para tomada de decisão, pois sinalizam risco ou vantagem. 3. Os quatro processos assim se definem: (1) memória operacional: manter as informações em representações mentais; (2) fala internalizada: autoinstrução a partir de conceitos definidos (moral), análise do comportamento que está sendo executado; (3) autorregulação: controle sobre emoções e motivação com base na concepção social e na direção à objetivos e (4) reconstituição: fluência comportamental, criatividade e treinos mentais. Fonte: figura elaborada pela autora com base na literatura estudada.

4.5.2 Funções executivas e correlatos neuroanatômicos

As funções executivas resultam da interação de diversos circuitos cerebrais. Estudos apontam para o envolvimento dos lobos frontais e córtex pré-frontal de forma integrada (GOLDBERG, 2002). É conhecido o papel do córtex frontal em aspectos da personalidade e autoconsciência (STUSS; ALEXANDER, 2000).

Circuito dorsolateral

Esse circuito envolve o núcleo caudado, globo pálido, substância negra reticular, núcleos talâmicos, córtex pré-frontal dorsolateral e áreas associativas. Esse circuito parece mediar o planejamento, solução de problemas, fluência, categorização, memória operacional, atenção, flexibilidade, abstração, autorregulação, julgamento e tomada de decisão (BRANDSHAW, 2001 *apud* MALLOY-DINIZ et al., 2014).

Circuito orbitofrontal

Nesse circuito o córtex pré-frontal lateral inferior e ventral anterior projetam para o núcleo caudado. O núcleo caudado recebe informações do giro temporal superior e inferior e da formação reticular. Envolve o globo pálido, núcleos talâmicos, substância reticular. O circuito está implicado no comportamento social e controle inibitório (BRANDSHAW, 2001 *apud* MALLOY-DINIZ et al., 2014).

Circuito do cíngulo anterior

Envolve o estriado ventral, amígdala, hipocampo, córtex entorrinal, pálido ventral e substância negra rostradorsal. Está relacionado à monitoração dos comportamentos, atenção em processos controlados e motivação (MALLOY-DINIZ et al., 2014).

No próximo quadro (quadro 04) são exibidos referenciais sobre o funcionamento executivo e áreas cerebrais em estudos baseados em RM e lesões.

A maturação das funções executivas se dá ao final da adolescência e tende a ser menos eficiente no envelhecimento. É comum o declínio em funções de categorização, organização, planejamento, solução de problemas, memória operacional durante o envelhecimento (MALLOY-DINIZ et al., 2014). As funções executivas também são sensíveis à alterações no humor (DIAMOND, 2013; HOFMANN; SCHMEICHEL; BADDELEY, 2012).

Quadro 04 – Estudos relacionando domínios de funções executivas com áreas cerebrais

Ano	Autor(es)	Região/Regiões envolvidas	Domínio da função executiva
1972	Fonberg	Amígdala	Comportamento emocional
1982	Lezak	Córtex frontal	Seleção, planejamento e execução do comportamento
1990	Posner e Petersen	Ativação reticular ascendente no tronco cerebral, o tálamo e CPF no hemisfério direito	Atenção
1996	Godefroy e Rousseaux	CPF superior esquerdo	Atenção dividida
1998	Troyer et al.	Lobo temporal esquerdo	Fluência semântica
1999	Konishi et al.	CPF direito	Inibição em tarefas <i>go-no-go</i>
2000	Stuss e Alexander	Lobo frontal direito	Junção de aspectos cognitivos e afeto
2002	Manes et al.	CPF dorsolateral	Mudança de contexto
2003	Rogers et al	Vias serotoninérgicas	Controle inibitório e tomada de decisão afetiva
		Vias dopaminérgicas	Planejamento, memória operacional, controle inibitório, flexibilidade cognitiva e tomada de decisão
2004	Aron et al.	CPF direito	Inibição , desempenho em tarefas <i>go-no-go</i> .
2005	Arnsten e Li	CPF + córtices motor e sensitivo + caudado + cerebelo	Comportamento direcionado a objetivos
2010	Purves et al.,	Lobo parietal inferior	Atenção
2010	Malloy-Diniz et al.	CPF dorsolateral	Elaborar metas, planejamento, solução de problemas, memória operacional, monitoração da aprendizagem, atenção, flexibilidade cognitiva, abstração e julgamento
		CPF orbitofrontal	Inibição e tomada de decisões
2013	Larner	CPF dorsolateral	Planejamento e estratégia
		Tratos colinérgicos e dopaminérgicos	Atenção
2016	Bettcher et al.	Substância cinzenta do CPF FA do corpo caloso	Memória de trabalho e rapidez

CPF = córtex pré-frontal. FA = anisotropia fracionária (do *inglês*, fractional anisotropy). Fonte: quadro elaborado pela autora de acordo com a literatura estudada.

5. PIDC E COGNIÇÃO

Há indicações de que a PIDC impacta a vida do paciente, ocasionando limitações nas suas atividades diárias, sem que haja déficits no teste de rastreio cognitivo. Embora alguns pacientes tenham referido dificuldades de memória, isso não foi objetivado. Para os autores os achados não indicam que as limitações funcionais e físicas que interferem na qualidade de vida dos pacientes sejam necessariamente o reflexo de déficits cognitivos (SANTOS et al, 2014).

Em um estudo (CHANSON et al., 2008) que avaliou cognição na PIDC, a velocidade de processamento de informação e as funções executivas foram avaliadas em 10 pacientes. Este estudo mostrou comprometimento na velocidade de processamento. Adicionalmente foi verificado que havia comprometimento das funções executivas. Ambas as funções estavam comprometidas em cinco dos pacientes.

Em um resumo foi identificado menor desempenho cognitivo em pacientes com PIDC, havendo prejuízo nas funções executivas e na atenção. O perfil neuropsicológico encontrado sugere uma disfunção no córtex pré-frontal em pacientes com PIDC. É importante salientar que o estudo contou com sete pacientes e teve um desenho transversal, apontando para a necessidade de novos estudos com uma amostra maior e acompanhamento longitudinal para que se obtenham maiores detalhes sobre a evolução e o perfil cognitivo nesta doença (SLOTWINSKI et al., 2016).

Há poucos achados na literatura sobre o desempenho cognitivo na PIDC. Esses achados permitem observar as semelhanças no desempenho cognitivo entre PIDC e EM. Se as alterações da cognição na EM são bem conhecidas, há necessidade de estudos mais amplos dessas funções na PIDC. Tanto a EM como a PIDC são doenças autoimunes, todavia a desmielinização na EM ocorre no SNC – o que facilita o entendimento das razões do comprometimento cognitivo. Na PIDC, a desmielinização envolve o SNP e, como já visto, eventualmente o SNC, sugerindo que pode haver um padrão subclínico de comprometimento cognitivo.

Não há estudos com avaliação neuropsicológica detalhada para caracterização do funcionamento cognitivo em pacientes com PIDC. A suposição de déficit na velocidade de processamento de informação na PIDC e as incapacidades físicas da PIDC poderiam se associar a menor aquisição de informação e menor solicitação intelectual com impacto sobre o desempenho cognitivo do paciente. É possível que haja comprometimentos encefálicos

subclínicos na PIDC, embora apenas em alguns casos sejam objetivadas lesões do SNC como referido anteriormente. Na presente revisão não encontramos estudos que diferenciem o comprometimento cognitivo em PIDC típica e atípica.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Materiais

6.1.1 Entrevista de anamnese

Para levantar dados pessoais foi usado o roteiro de anamnese resumido e adaptado de SPREEN et al. (2006). (ANEXO B).

6.1.2 Mini exame do estado mental – 2ª edição (Folstein et al., 1975)

O mini exame do estado mental (MMSE, do inglês *Mini Mental State Examination*) é uma ferramenta de rastreio cognitivo. A versão usada na pesquisa é a adaptada para o contexto brasileiro (SPEDO et al., 2018). O teste examina orientação temporal e espacial, memória de curto prazo e de evocação, cálculo, praxia, habilidades de linguagem e habilidades visuoespaciais. Foi aplicado a forma padrão, na qual a pontuação máxima é de 30. As questões estão agrupadas em categorias (registro, orientação temporal, orientação espacial, recuperação, atenção e cálculo, nomeação, repetição, compreensão, leitura, escrita e desenho).

Registro - o examinador solicita que o sujeito repita três palavras e as memorize por um tempo.

Orientação temporal – o examinando deve responder em que dia, mês, ano e horário aproximado em que está.

Orientação espacial – solicita-se ao examinado que responda em que local está, estado, cidade, bairro e andar do prédio.

Recuperação – o sujeito deve lembrar as três palavras ditas na fase de registro. O examinador não deve fornecer qualquer dica.

Atenção e cálculo – pede-se aos ao sujeito que subtraia 7 de 100 e continue subtraindo até segunda ordem. A tarefa termina quando o examinado realiza 5 operações.

Nomeação – o examinador aponta para o olho e orelha e pede ao examinado que os nomeie.

Repetição – o examinador lê uma frase, e, em seguida, o examinando deve repeti-la.

Compreensão – o examinador mostra figuras geométricas (triângulo, quadro e círculo). Pede-se que aponte para as figuras com a instrução: “Olhe para estas figuras e aponte o círculo, depois aponte o quadrado e em seguida aponte o círculo.”

Leitura – pede-se que o sujeito faça o que está escrito na folha (“Feche seus olhos”).

Escrita – pede-se ao sujeito que escreva uma frase.

Desenho – pede-se ao sujeito que copie dois pentágonos que se cruzam.

A maior pontuação é correspondente a maior competência cognitiva.

6.1.3 Escala de Inteligência Wechsler abreviada (Wechsler, 2014)

A escala de inteligência Wechsler abreviada (WASI, do inglês, *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*) foi desenvolvida para ser uma medida breve de inteligência. É uma escala comercializada e de uso restrito a psicólogos (§ 1º do Artigo 13 da Lei nº 4.119/62). É indicada para faixa etária de 6 a 89 anos. O tempo de aplicação é de trinta minutos. A WASI é composta por quatro subtestes: vocabulário, cubos, semelhanças e raciocínio matricial. Os subtestes avaliam aspectos cognitivos, como conhecimento verbal, processamento de informação visual, raciocínio espacial e não verbal, inteligência fluída e cristalizada. Esses quatro subtestes fornecem o quociente de inteligência (QI) da escala total, os subtestes de vocabulário e semelhanças fornecem o QI verbal e, os subtestes de cubos e raciocínio matricial, o QI de Execução (WECHSLER, 2014). Todos os subtestes tem itens de treino para verificar a compreensão da tarefa.

Vocabulário (VC) – o examinador solicita que o examinando dê o significado de algumas palavras. Por ex.: “O que é um animal de estimação?”. O examinador anota a resposta no protocolo. Para atribuir a pontuação é consultado o manual. A pontuação varia de 0 a 2 pontos dependendo do nível de elaboração da resposta.

Cubos (CB) – o material utilizado são cubos que apresentam lados na cor vermelha, na cor branca e lados com metade vermelho e metade branco. No sítio <https://www.valordoconhecimento.com.br/produto/cubos-wisc-wais-e-wasi-86578> pode ser visto parte do material. Em seguida, o examinador constrói um modelo com quatro cubos e pede que o examinando faça um modelo igual ao construído. Anota-se o tempo de execução e se a execução foi correta. Depois, é mostrado modelos impressos, os quais o examinando deve executar um a um trabalhando o mais rápido possível. A pontuação é dada de acordo com o manual e dependente do tempo em que o examinando executa a tarefa.

Semelhanças (SM) – o examinador instrui para que o sujeito encontre o que há em comum entre duas palavras. O examinador pergunta e o sujeito responde. A resposta é anotada no protocolo e avaliada de acordo com as instruções do manual. A pontuação varia de 0-2 para cada questão. Exemplo: “O que tem em comum biscoito e balas?”.

Raciocínio matricial (RMa) – é apresentado um conjunto de figuras variadas e um espaço com um ponto de interrogação. Abaixo há cinco alternativas numeradas. O sujeito deve encontrar, dentre as alternativas, qual delas melhor se encaixa no ponto de interrogação e dizer qual a resposta. O examinador anota a resposta. A pontuação varia de 0-1.

6.1.4 Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (Rey, 1958)

O teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey (RAVLT do inglês, *Auditory Verbal Learning Task*) mede memória com base nos sistemas de memória. O teste foi validado e adaptado para o contexto brasileiro por Malloy-Diniz e De Paula (2018). O teste é comercializado e de uso restrito para psicólogos. O teste consiste de duas listas de palavras (lista A e lista B). O aplicador lê a lista A cinco vezes consecutivas, cada uma seguida por um teste de evocação imediata. A seguir é apresentada a lista de interferência (lista B). O sujeito deve evocar a lista B e depois novamente a lista A. Após 20 minutos solicita-se que o sujeito evoque a lista A (veja tabela 1). O reconhecimento pode ser testado ao ler uma lista de cinquenta palavras, nas quais o examinando deve dizer se estava ou não na lista A. Nesse trabalho o teste de reconhecimento não foi aplicado. O teste mensurou: memória de curto prazo verbal, memória de longo prazo episódica verbal, índices de aprendizagem, velocidade de esquecimento, interferência proativa e retroativa (MALLOY-DINIZ; DE PAULA, 2018).

Tabela 1 – Exemplo didático que simula o RAVLT

Lista A	A1	A2	A3	A4	A5	Lista B	B1	A6	A7
Palavra 1						Palavra 1			
Palavra 2						Palavra 2			
Palavra 3						Palavra 3			
Palavra 4						Palavra 4			
Palavra 5						Palavra 5			
Palavra 6						Palavra 6			
Palavra 7						Palavra 7			
Palavra 8						Palavra 8			
Palavra 9						Palavra 9			
Palavra 10						Palavra 10			
Palavra 11						Palavra 11			
Palavra 12						Palavra 12			

Palavra 13						Palavra 13			
Palavra 14						Palavra 14			
Palavra 15						Palavra 15			

Nota: O examinador lê a lista A pela primeira vez, o examinado evoca as palavras que lembrar e o examinador anota as respostas no espaço apropriado (coluna A1). O examinador lê a lista A novamente, o examinado fala as palavras que lembrar, o examinador anota no espaço a segunda evocação (coluna A2). O examinador lê a terceira vez, o examinado responde e o examinador anota a terceira evocação na coluna A3 e assim sucessivamente até a quinta evocação (coluna A5). O examinador lê a lista B e solicita ao examinado que recorde as palavras recém lidas. O examinador anota as respostas no espaço apropriado (coluna B1). O examinador solicita que o sujeito lembre as palavras lidas na lista A. Anota as respostas correspondentes na coluna A6 (evocação pós-interferência). Após vinte minutos o examinador solicita que o examinado lembre as palavras da lista A, anota as respostas na coluna A7 (evocação tardia). A soma das evocações A1+A2+A3+A4+A5 é igual ao escore total.

6.1.5 Teste dos Cinco Dígitos (Sedó, 2007)

O teste dos cinco dígitos (FDT do inglês, *Five Digit Test*) foi desenvolvido por Manuel Sedó, com a intenção de avaliar em qualquer idioma a velocidade de processamento, as funções executivas e o funcionamento atencional. O teste pode ser usado em uma ampla faixa etária (6-90 anos). O teste é baseado no efeito *Stroop*¹. O teste envolve as rotinas de leitura e contagem de números. É um teste multilíngue baseado em conhecimentos linguísticos mínimos:

- leitura dos dígitos de 1 a 5;
- contagem de quantidades de 1 a 5;
- capacidade em ignorar uma rotina de processamento automática (leitura dos números) para uma controlada (contagem dos números) com estímulos incongruentes e
- capacidade de alternar dinamicamente entre processos de leitura e contagem.

O FDT possui quatro etapas: leitura, contagem, escolha e alternância. As duas primeiras são medidas de velocidade de processamento (processos automáticos) e, as duas últimas, de atenção controlada, atenção executiva. Nas quatro etapas há itens de treino para verificar a compreensão da tarefa. A seguir será apresentado as quatro etapas do teste. Cada uma delas é medida em segundos.

Etapa 1 Leitura. É solicitado ao sujeito que leia os números que estão nos quadros no tempo mais rápido que puder. É um processo automático de nomeação de estímulos. Ao terminar, o examinador registra o tempo e os erros.

Etapa 2 Contagem. Solicita-se ao sujeito que conte os asteriscos de cada quadro. É um processo automático. O examinador anota o tempo e os erros.

¹ Efeito Stroop é o nome que se dá a interferência diante da incongruência entre os estímulos apresentados.

Etapa 3 Escolha. O sujeito deve usar o controle inibitório, o que demanda esforço cognitivo. O sujeito deve contar os números, para isso ele precisa inibir a leitura. O examinador anota o tempo e os erros.

Etapa 4 Alternância. Mistura-se controle inibitório e flexibilidade. É um processo que requer controle. Aqui o examinando continua a contar os números, porém quando o quadro tem uma borda mais grossa ele deve mudar a regra e ler o número. O examinador deve anotar o tempo de execução e os erros.

Figura 9 – Simulação do teste FDT

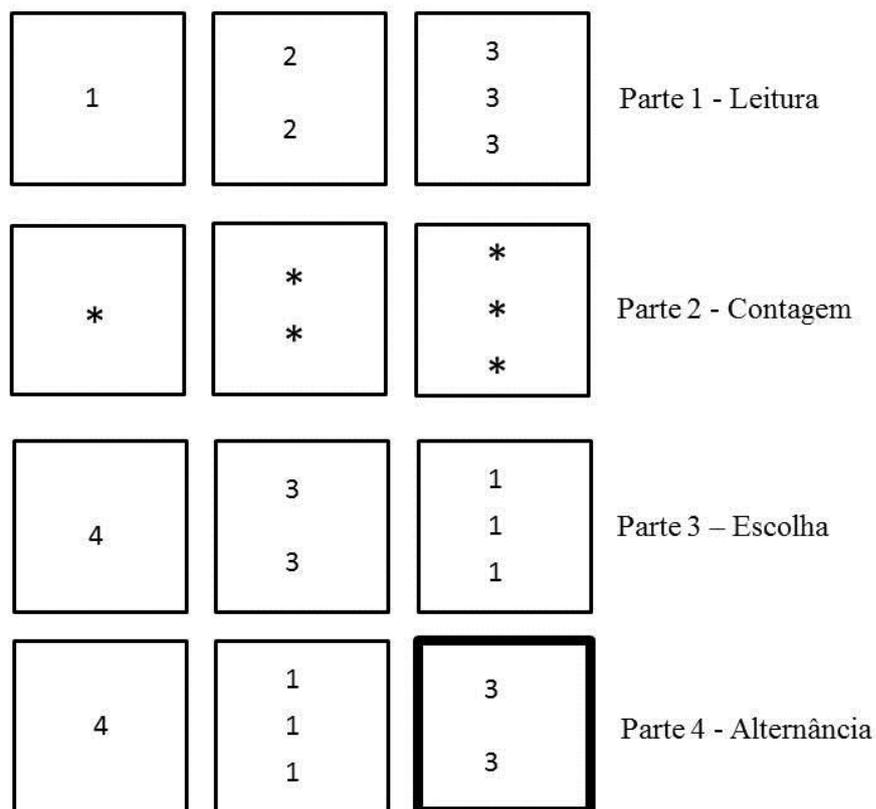


Figura elaborada pela autora. O desenho simula o teste FDT com finalidade didática e não configura uma cópia do teste.

Em todas as etapas do teste é instruído ao respondente a trabalhar o mais depressa que puder. O instrumento também traz medida de inibição e flexibilidade, que são medidas sem a interferência da velocidade de processamento. O teste é comercializado e foi adaptado ao contexto brasileiro por De Paula e Malloy-Diniz (2015).

6.1.6 Teste de memória visuoespacial breve revisado – forma 1 (Benton, 1997)

O teste de memória visuoespacial breve revisado (BVMT-R, do inglês, *Brief visuspatial Memory Test – Revised*) é uma tarefa cognitiva que não está validada e adaptada para o contexto brasileiro. O BVMT-R foi adaptado para estudo clínico dentro da BICAMS no Brasil (SPEDO et al., 2015).

São mostrados aos participantes seis figuras geométricas por dez segundos. Em seguida eles são convidados a reproduzir o maior número de desenhos que puderem lembrar. Esse procedimento é feito três vezes. O teste completo inclui: recordação imediata dos três ensaios de aprendizagem, uma recordação tardia (após 25 minutos) e um teste de reconhecimento. A pontuação é dada a cada desenho (0-2 pontos) que representam a precisão e localização. Nessa pesquisa foi desempenhado somente os três ensaios de aprendizagem.

6.1.7 Teste dos nove pinos e nove buracos (Mathiowetz et al., 1985)

O teste dos nove pinos e nove buracos (9-HPT, do inglês *Nine Hole Peg Test*) é um teste de função da extremidade superior. É uma tarefa na qual o examinando procura encaixar nove pinos em nove buracos o mais rápido possível. Dois ensaios consecutivos com a mão dominante são imediatamente seguidos por dois ensaios consecutivos com a mão não-dominante. A pontuação para o 9-HPT é a média de tempo. O teste permite avaliar a destreza manual e velocidade de execução de movimentos finos. O teste tem publicação com normas para saudáveis (N=91) dentro da padronização de uma escala específica para EM (TILBERY, 2005).

6.1.8 Teste de força de preensão manual

O dinamômetro manual Jamar modelo 5030J1 (calibrado em 21/06/2018) foi usado para avaliar a força de preensão manual.

6.1.9 Escala hospitalar de ansiedade e depressão (Zigmond e Snaith, 1983)

A escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS, do inglês “*Hospital Anxiety and Depression Scale*”) é uma escala de auto-relato de quatorze itens em escala do tipo Likert. A

escala foi traduzida e adaptada (BOTEGA et al., 1995) e tem ponto de corte para a população brasileira (FARO, 2015).

6.1.10 Escala de gravidade da fadiga

A escala modificada de impacto a fadiga (MFIS-BR, do inglês “*Modificates Fatigue Impact Scale*”) é composta por vinte e uma questões em domínios físico, cognitivo e psicossocial. É uma escala do tipo Likert (0-4), na qual maior pontuação reflete maior impacto da fadiga. O valor de corte é de 38 (PAVAN et al., 2007).

6.1.11 Escala global de incapacidade construída pelo método Rasch

R-ODS (do inglês, Rasch-built Overall Disability Scale) é uma escala neurológica de funcionalidade considerada adequada para polineuropatias. Essa escala está de acordo com Classificação Internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde (CIF, “*International Classification of Functioning Disability and Health*”). Quanto maior a pontuação menor a incapacidade.

6.1.12 Exame por RM

A aquisição das imagens de RM do presente estudo foram executadas com equipamento 3.0T (Achieva 3T Philips). O serviço de RM do HC-FMRP colaborou na aquisição de dados para esse trabalho. O protocolo incluiu as sequências: 3DT1, FLAIR-VISTA, DTI, MTR e RELAX5TE20. O protocolo foi definido pelo especialista da área. De acordo com os laudos dos exames os pacientes foram divididos em dois grupos: com e sem comprometimento no SNC (PIDC atípica e típica).

6.2 Método

6.2.1 Tipo de estudo

Estudo transversal observacional e caso-controle, realizado em pacientes com PIDC e um grupo de controles pareados (GC).

6.2.2 Diagnóstico da PIDC

O diagnóstico da PIDC foi feito pelos neurologistas da Divisão de Doenças Neuromusculares do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) e do Hospital das Clínicas (HC). Os critérios diagnósticos adotados foram pelo “Consenso de Neuropatias Inflamatórias do Departamento de Neuropatias Periféricas da Academia Brasileira de Neurologia”. Esses critérios são os mesmos adotados pela Sociedade do Nervo Periférico e pela Federação Europeia de Sociedades Neurológicas (PNS, do *inglês*, *Peripheral Nerve Society* e EFNS, do *inglês* “*European Federation of Neurological Societies e Peripheral Nerve Society*”).

6.2.3 Participantes

Casuística

Todos os pacientes e controles assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO C). Todos participantes foram informados sobre os procedimentos a serem submetidos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC da FMRP. CAAE 72762517.2.0000.5440 (ANEXO A).

Participaram desse estudo 19 pacientes (7 mulheres e 12 homens) com idade entre 24 e 58 anos (média de idade = 45,1, DP = 11,65) e 24 controles saudáveis (12 mulheres e 12 homens) com idade entre 24 e 59 anos (média de idade = 40,08, DP = 11,89). Todos os pacientes estavam em acompanhamento no HC-FMRP da USP. Os voluntários saudáveis foram recrutados da comunidade.

Pacientes

Após um estudo de prontuários foi selecionado o máximo de pacientes diagnosticados com PIDC.

Critérios de inclusão

- Diagnosticado de PIDC
- Idade entre 20 e 59 anos

Critérios de Exclusão:

- Doenças degenerativas, traumáticas ou infecciosas do SNC.
- Quadro de afasia grave, que impeça a realização dos testes.
- Transtornos psiquiátricos diferentes de ansiedade e depressão.
- Dependência em álcool ou drogas ilícitas.

Grupo controle

Foram selecionados da comunidade voluntários saudáveis, sem qualquer tipo de acometimento motor ou que não se enquadre nos critérios de exclusão descritos abaixo.

Critérios de inclusão

- Idade entre 20 e 59 anos

Critérios de exclusão do grupo controle

- Recusa na obtenção do termo de consentimento.
- Deficiência visual ou auditiva não tratada.
- Abuso atual de substância ou álcool.
- Histórico de transtornos psicóticos, doenças psiquiátricas.

6.2.4 Procedimentos

A partir de uma listagem de pacientes com diagnóstico para PIDC foi realizado o estudo dos prontuários. Nesse estudo foram selecionados os pacientes que se encaixavam nos critérios. Foi feito contato telefônico convidando os pacientes para o estudo. Os pacientes que concordaram participar do estudo vieram até o HC-FMRP e passaram pela avaliação neuropsicológica. A avaliação foi realizada na enfermaria e no ambulatório. O tempo de avaliação variou entre uma hora e meia à três horas. Nenhum paciente relatou dificuldades visuais.

A lista dos 21 pacientes avaliados foi entregue ao médico neurologista para confirmar o diagnóstico. O diagnóstico foi confirmado pelo médico em 19 pacientes. Os pacientes restantes foram contatados para fazer um exame de RM do encéfalo. Dos 19 pacientes que fizeram a avaliação neuropsicológica, 16 concordaram em participar do exame de RM. Desses, uma paciente foi excluída por não conseguir concluir o exame e um paciente foi excluído por apresentar traumatismo crânio encefálico (TCE). A amostra final foi de 14

pacientes que fizeram os dois exames: RM e avaliação neuropsicológica (para mais informações ver o anexo D).

Para recrutar o grupo controle foi realizada a divulgação por meio do setor de comunicação da USP. Após contato, foram avaliados 25 voluntários que vieram até o HC-FMRP para realizar a avaliação neuropsicológica. Um sujeito do sexo feminino foi excluído por apresentar histórico psiquiátrico e neurológico (depressão e enxaqueca). Nesse grupo, o tempo da avaliação variou de uma hora a uma hora e meia. Esse grupo não passou por exame de RM. A amostra final de controles foi de 24 voluntários.

Os testes foram administrados individualmente pela pesquisadora principal. O protocolo estruturado da coleta dos dados encontra-se no quadro 05. O anexo E mostra um quadro com os estudos de adaptação ao contexto brasileiro dos testes usados (quadro 06).

Quadro 05 – Protocolo estruturado da coleta de dados da pesquisa

INSTRUMENTOS	OBJETIVO	PONTUAÇÃO
TCLE	Explicar a pesquisa e coletar assinatura se o participante concordar.	Não se aplica
Entrevista de anamnese	Coletar dados sociodemográficos.	Não se aplica
MMSE-2 SV	Avaliar, orientação temporal e espacial, memória imediata e de evocação, memória operacional e atenção, linguagem e habilidade visuoespacial. No contexto geral avalia processamento do aprendizado verbal, retenção e memória verbal.	Varia de 0 - 30
RAVLT A1-A6	A1 = memória de curto prazo verbal A2-A5 = curva de aprendizagem auditivo-verbal. B1 = memória operacional A6 = memória de curto prazo – capacidade de lembrar da lista de palavras após a exposição de novo conteúdo.	Score total = Soma de A1-A5 (0-75) B1 = 0-15 A6 = 0-15
FDT	Avaliar velocidade de processamento de informação, reorientação de atenção e capacidade de lidar com interferências.	Tempo em segundos e total de erros
BVMT-R	Avaliar memória visual de curto prazo	Total de acertos
9-HPT	Avaliar destreza manual	Tempo em segundos
Dinamômetro Jamar	Força de apreensão das mãos	Média de força de cada mão
RAVLT evocação tardia	A7 = memória de longo prazo episódica verbal	A7 = 0-15 QI total 40-160
WASI	Mensurar QI* total, QI de execução e QI verbal.	QI de execução 45-155 QI verbal 45-155
WASI subteste VC	Verificar o conhecimento verbal, inteligência cristalizada. Abrange memória, habilidade de aprendizado e desenvolvimento de conceitos e de linguagem.	
WASI subteste CB	Organização perceptual e inteligência geral	PB é transformada em Escore T.
WASI subteste SM	Formação de conceito verbal, raciocínio verbal abstrato e habilidade intelectual geral	
WASI subteste RMa	Raciocínio fluído não verbal e habilidade intelectual geral	<i>Continua na próxima página</i>

<i>HADS</i>	Mensurar sintomas de ansiedade e depressão.	Varia de 0 – 28 pontos para ansiedade e 0 – 28 pontos para depressão.
MFIS- BR	Avalia fadiga	Maior pontuação maior tendência a fadiga
R-ODS	Funcionalidade?	Maior pontuação

TCLE = Termo de consentimento livre e esclarecido. MMSE-2 SV = Mini exame do estado mental segunda edição versão padrão (do inglês, “*Mini Mental State Examination Second Edition standard version*”). RAVLT = Teste de aprendizagem verbal de Rey (do inglês, “*Rey Auditory Verbal Learning Test*”). FDT = teste dos cinco dígitos (do inglês, “*Five Digit Test*”). BVMT-R = teste de memória visual (do inglês, “*Brief Visuospatial Memory Test-Revised*”). 9-HPT = teste dos nove pinos e nove buracos (do inglês, “*Nine Hole Peg Test*”). WASI = Escala Wechsler abreviada de inteligência (do inglês, “*Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*”). VC = vocabulário. CB = cubos. SM = semelhanças. RMa = Raciocínio matricial. QI = quociente de inteligência. PB = pontuação bruta. HADS = Escala hospitalar de ansiedade e depressão (do inglês, Hospital “*Anxiety and Depression Scale*”). MFIS-BR = Escala modificada do impacto de fadiga (do inglês, “*Modificates Fatigue Impact Scale*”). R-ODS = Escala global de incapacidade construída pelo método Rash (do inglês, “*Rasch-built Overall Disability Scale*”).

* Estudos de idade mental foram inicialmente introduzidos por Simon e Binet. O QI resultava do quociente entre a idade mental (obtido por testagem) e idade cronológica. Pessoas com QI 100 teriam idade mental correspondente à faixa etária enquanto que QI acima de 100 teriam idade mental superior a idade cronológica. O QI é um valor derivado de testagem psicológica. Ele expressa o nível da habilidade do sujeito em relação a uma amostra (grupo normativo). (HUTZ, BANDEIRA e TRENTINI, 2015). O QI total avalia o nível geral do funcionamento intelectual. QI verbal avalia processos verbais e de conhecimento adquirido relacionado a inteligência cristalizada. QI de execução mede organização perceptual sendo mais relacionado a inteligência fluída. A noção de QI nas escalas Wechsler abrangem resultados padronizados dentro de uma curva normal (HECK e TRENTINI, 2014).

6.2.5 Análise estatística

De acordo com os resultados dos exames de RM, 14 pacientes foram divididos em dois grupos: PIDC típica e atípica. PIDC típica foi considerado os pacientes sem o envolvimento no SNC de acordo com o laudo da RM. A forma atípica foi considerada aquela com envolvimento no SNC. Foram analisados os dois grupos: PIDC atípica (N = 9) e típica (N = 5) e posteriormente foram comparados ao grupo controle (N = 24).

Os resultados foram analisados pelo programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS®)* versão 13.0. Foram calculados medidas de média e desvio padrão para todas as escalas e para os testes neuropsicológicos. Para comparar os resultados das variáveis qualitativas entre os grupos PIDC atípica, PIDC típica e GC foi usado o teste exato do qui-quadrado (X^2). Para comparar os resultados das variáveis quantitativas entre os grupos foi usado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Quando houve diferença significativa foi aplicado o teste *post hoc* de Dunn para identificar aonde ocorreram as diferenças. Análises de correlação de Spearman entre variáveis de velocidade de processamento, R-ODS e testes neuropsicológicos foram realizadas. Para analisar os ensaios de aprendizagem no RAVLT foi usado análise de regressão linear com intervalo de confiança de 95%.

7. RESULTADOS

A partir da lista de pacientes com PIDC foram avaliados 21 pacientes. Após análise do médico neurologista foram confirmados 19 pacientes com PIDC. A tabela abaixo (tabela 2) mostra a frequência das principais características do grupo de pacientes e controles.

Tabela 2 – Tabela de frequência

		PIDC	Controles
		N = 19	N = 24
Sexo	Feminino	7	12
	Masculino	12	12
Tabagista		3	1
Dominância manual	Destro	18	20
Economicamente ativos		9	23

Dos 19 pacientes diagnosticados com PIDC, 14 fizeram o exame de RM com a finalidade de especificar as formas típica e atípica de PIDC. A forma atípica foi definida por envolvimento do SNC por alteração na RM e a forma típica foi caracterizada por RM sem envolvimento no SNC.

A descrição dos resultados da RM para os pacientes de PIDC atípica está na tabela 3. Dentre esses pacientes, apenas um não apresentou atrofia cerebelar. Espessamento do nervo trigêmeo foi visto em dois exames. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) estiveram presentes em três pacientes, como descrito na tabela. No grupo de atípicos nenhum paciente relatou ser tabagista.

Tabela 3 – Descrição das alterações encontradas na RM para os pacientes atípicos
PIDC atípica (N = 9)

	Laudo da RM	Nervos cranianos	Comorbidades
Paciente 01	Atrofia cerebelar	-	HAS
Paciente 02	Atrofia cerebelar discreta e redução da espessura do corpo caloso	-	-
Paciente 03	Atrofia cerebelar	Espessamento de trigêmeo à direita	MGUS
Paciente 04	Focos de desmielinização periarteriolar, discreta atrofia cerebelar	-	-
Paciente 05	Foco de desmielinização occipital, atrofia cerebelar	Espessamento de trigêmeo	-
Paciente 06	Atrofia cerebral e cerebelar, microangiopatia	-	-
Paciente 07	Atrofia cerebelar	-	-
Paciente 08	Parênquemia cerebral com microangiopatia	-	MGUS
Paciente 09	Atrofia cerebelar	-	-

HAS = Hipertensão arterial sistêmica. MGUS = Gamopatia monoclonal de significado indeterminado.

A tabela 4 descreve os resultados dos exames para os pacientes típicos. Apenas um paciente apresentou espessamento de trigêmeo. Um paciente era tabagista (paciente 1). As comorbidades nos pacientes típicos foram as mesmas vistas nos atípicos, sendo um com HAS (paciente 4) e outro com MGUS (paciente 5).

Tabela 4 – Descrição dos pacientes típicos

	Nervos cranianos	Comorbidades
Paciente 1	-	-
Paciente 2	Espessamento de trigêmeo à direita	-
Paciente 3	-	-
Paciente 4	-	HAS
Paciente 5	-	MGUS

HAS = Hipertensão arterial sistêmica. MGUS = Gamopatia monoclonal de significado indeterminado.

A amostra para PIDC atípica foi de 23,7% (N = 9). A amostra para PIDC típica foi de 13,2% (N = 5). O GC foi composto de 24 pessoas saudáveis (63,2%). A tabela 5 mostra a frequência das principais características.

Dentre os pacientes, quatro estavam em uso de antidepressivo. Quatro pacientes, todos com a forma típica de PIDC, estavam sem tratamento (10,5%). Dois estavam fazendo tratamento com corticóide (5,3%), seis com imunoglobulina (15,8%) e dois com anticonvulsivantes (5,3%).

O grupo PIDC atípica foi composto por três mulheres e seis homens (33,3% e 66,7% respectivamente). Dos nove pacientes com lesões vistas pelo exame de RM, apenas três estavam economicamente ativos. Quatro homens e uma mulher fizeram parte do grupo de pacientes sem alterações na RM. Desses, 80% estavam economicamente ativos.

A média de idade de PIDC atípica foi de 46,22 (DP = 12,18) e de PIDC típica foi de 42 (DP = 13,65) anos. A média do tempo de doença para PIDC atípica foi de 11,67 (DP = 10,61) e para PIDC típica foi de 9,20 (DP = 5,21) anos. Não houve diferença estatística entre o tempo de doença entre esses dois grupos ($p = 0,76$).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos nos aspectos de lateralidade ($p = 0,82$), tabagismo ($p = 0,30$) e sexo ($p = 0,45$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes no comprometimento dos nervos cranianos ($p = 1$), na presença de outras doenças ($p = 0,58$) e no uso de antidepressivo ($p = 0,22$).

Diferença estatística foi vista na variável categórica “estar ativo profissionalmente” ($p = 0,001$), sendo que o GC foi estatisticamente superior ao grupo PIDC atípica (95,8% > 33,3%).

Tabela 5 – Frequência estatística das principais características nos grupos

	Sexo		Lateralidade		Ativo profissionalmente	Uso de antidepressivo	Corticóide	Tratamento atual		
	F	M	Destro	Canhoto				Imunoglobulina	Anticonvulsivante	Nenhum
PIDC atípica (N = 9)	33,3% (N = 3)	66,7% (N = 6)	88,9% (N = 8)	11,1% (N = 1)	33,3% (N = 3)	44,4% (N = 4)	22,2% (N = 2)	55,6% (N = 5)	22,2% (N = 2)	
PIDC típica (N = 5)	20% (N = 1)	80% (N = 4)	100% (N = 5)		80% (N = 4)			20% (N=1)		80% (N = 4)
GC (N = 24)	50% (N = 12)	50% (N = 12)	83,3% (N = 20)	16,7% (N = 4)	95,8% (N = 23)					
Total (N = 38)	42,1 % (N = 16)	57,9% (N = 22)	86,8% (N = 33)	13,2% (N = 5)	78,9% (N = 30)	10,5% (N = 4)				

F = feminino. M = masculino. GC = grupo controle.

7.1 Estatística descritiva e diferença entre os grupos

7.1.1 Características gerais

A tabela 6 de estatística descritiva geral exhibe as medidas de média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo para as principais características e medidas de fadiga, incapacidade e cognição geral. A cognição geral é dada pelo MMSE-SV.

A média de idade não teve variações relevantes entre os grupos ($p = 0,46$). Na HADS também não houve diferenças entre os grupos. A escala de avaliação da fadiga (MFIS-BR) também não apresentou diferença estatística entre os pacientes e GC ($p = 0,76$). A ausência de diferença para essas medidas poderiam indicar: (1) que o acompanhamento dos pacientes nos serviços de saúde está sendo eficiente; (2) o grupo controle, em sua maioria, foi constituído por profissionais da área da saúde, o que poderia envolver condições insalubres que poderiam afetar essas medidas; e (3) alguma limitação desconhecida dessas escalas. Os dados são mostrados na tabela 6.

A cognição geral, avaliada pelo MMSE-SV não apresentou diferença estatística significativa (tabela 6). Na medida de incapacidade (R-ODS) houve diferença significativa ($p < 0,001$), com o GC maior que PIDC atípica ($p = 0,001$) e típica ($p = 0,05$). A diferença estatística vista na escala R-ODS era esperada, visto que na PIDC há limitações nas atividades de vida diárias (SANTOS et al., 2014).

Houve diferença estatística significativa para os anos de educação formal ($p = 0,003$). O GC foi estatisticamente superior à PIDC atípica. Essa é uma variável que pode influenciar nesse trabalho e, portanto, deve ser considerada.

Tabela 6 – Estatística descritiva para as características gerais

Variável	PIDC atípica	PIDC típica	GC	Total	Diferença entre grupos*	p
Média (DP)						
Mediana	N = 9	N = 5	N = 24	N = 38		
[Mínimo – Máximo]						
Idade	46,22 (12,18) 53 [24-58]	42 (13,95) 46 [24-56]	39,88 (11,67) 35,5 [24-59]	41,66 (12,04) 38,5 [24-59]	p = 0.46	-
Escolaridade (anos)	11,11 (4,04) 11 [4-15]	11 (4,90) 11 [3-15]	16,33 (3,32) 15,50 [11-24]	14,39 (4,42) 15 [3-24]	p = 0.003	GC > PIDC atípica 0.009
Tempo de doença (anos)	11,67 (10,61) 11 [2-38]	9,20 (5,21) 8 [2-16]	-	-	p = 0.89	-
HADS A	8,67 (3,61) 7 [5-14]	7 (3,67) 5 [4-11]	6,08 (3,16) 6 [1-14]	6,82 (3,41) [1-14]	p = 0.17	
HADS D	5,11 (4,04) 3 [0-12]	5 (3,46) 4 [2-10]	4,83 (3,33) 4 [1-13]	4,92 (3,42) 4 [0-13]	p = 0.10	
Fadiga	37,11 (18,92) 40 [6-67]	25,4 (7,32) 28 [15-32]	21,83 (16,02) 16,5 [5-59]	25,92 (18,82) 22 [5-67]	p = 0,76	-
R-ODS	42,0 (7,38) 45 [29-50]	48,0 (2,55) 49 [44-50]	49,83 (0,38) 50 [49-50]	47,74 (4,84) 50 [29-50]	p <0.001	GC > PIDC atípica: 0.001 GC > PIDC típica: 0.05
MMSE-SV	28,56 (1,94) 29 [24-30]	26,80 (1,92) 26 [25-30]	28,83 (1,31) 29 [26-30]	28,5 (1,65) 29 [24-30]	p = 0.10	-

DP = desvio-padrão. HADS = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. A = questões de ansiedade da HADS. D = questões de depressão da HADS. MFIS-BR = Escala modificada do impacto de fadiga (do inglês, “*Modificates Fatigue Impact Scale*”). R-ODS = Escala global de incapacidade construída pelo método Rash (do inglês, “*Rasch-built Overall Disability Scale*”). MMSE-SV = Mini exame do estado mental.

* Para analisar as diferenças foi usado o teste Kruskal-Wallis devido ao tamanho da amostra. Quando houve diferença foi usado o *post hoc* de Dunn.

7.1.2 Teste dos nove pinos e nove buracos e teste de força de preensão manual

A tabela 7 mostra o desempenho dos grupos nas tarefas de avaliação dos membros superiores. O resultado do 9-HPT é o tempo (em segundos). São apresentadas as médias de cada mão e a média das duas mãos. O teste de força de preensão manual medido pelo dinamômetro é dado por kg/força. No 9-HPT maior pontuação denota mais dificuldade e no dinamômetro maior pontuação denota mais força.

Tabela 7 – Estatística descritiva dos testes de função motora superior

		Teste dos nove pinos e nove buracos ¹			Força de preensão manual ²	
		MD	MND	Média	MD	MND
PIDC atípica (N = 9)	Média	33.74	32	32.87	24	22.39
	Mediana	26.7	35.5	31.20	22	21.30
	DP	16.35	7.14	11.09	12,59	12.72
	Mínimo	21	23.5	22.25	5.60	3.30
	Máximo	74	41.30	57,65	42.00	40.7
PIDC típica (N = 5)	Média	22.7	24,40	23.55	26.9	31.98
	Mediana	22.50	25,50	24	26.7	30
	DP	1.68	3,94	2.76	2.79	4.35
	Mínimo	20,50	18,50	19.50	22.6	28.7
	Máximo	25	28	26.25	30	39,3
Controle (N = 24)	Média	17.85	19.29	18.57	32.77	33.39
	Mediana	17.50	19.50	18.50	30	33.00
	DP	1.64	1.62	1.36	9.43	10.45
	Mínimo	15.50	15.50	16.50	19.30	15.30
	Máximo	22.50	22.50	21.25	61.70	61.70
Total (N = 38)	Média	22,25	22,97	22,61	29,92	30,60
	Mediana	18,25	20	19,50	29,35	31,30
	DP	10,22	6,57	8,05	10,27	11,25
	Mínimo	15,50	15,50	16,50	5,60	3,30
	Máximo	74	41,30	57,65	56,30	61,70

MD = mão dominante; MND = mão não dominante. 1 = medida dada em segundos. 2 = medida dada em kg/força.

No 9-HPT, a análise estatística mostrou diferenças significativas tanto para a mão dominante ($p < 0,001$) quanto para mão não dominante ($p < 0,001$). Os pacientes foram estatisticamente mais lentos que o grupo controle. Não há indicação de dados normativos ou de déficits no 9-HPT para PIDC.

Os dados de diferença estatística estão apresentados na tabela 8.

Tabela 8 Comparação entre grupos para as tarefas de avaliação dos membros superiores

Variáveis		PIDC atípica x controle	PIDC típica x controle
9-HPT	Mão dominante	$p < 0,001$	$p < 0,003$
	Mão não dominante	$p < 0,001$	$p = 0,05$
	Média das duas mãos	$p < 0,001$	$p = 0,006$
Dinamômetro	Mão dominante	$p = 0,07$	
	Mão não dominante	$p = 0,12$	

* Para analisar as diferenças foi usado o teste Kruskal-Wallis devido ao tamanho da amostra. Quando houve diferença foi usado o *post hoc* de Dunn.

7.1.3 Teste de memória visuoespacial breve revisado – forma 1

A tabela 9 mostra o desempenho dos pacientes e controles no BVMT-R. Estão descritos os três ensaios (E1, E2 e E3) e o escore total para memória visual imediata. O teste de memória visual não apresentou diferença estatística entre os grupos ($p = 0,07$). Esse resultado está em acordo com os estudos anteriormente publicados sobre cognição e PIDC, nos quais não foi referido déficits em memória visual (CHANSON et al., 2008; SLOTWINSKI et al., 2015).

Tabela 9 – Descrição dos resultados do BVMT-R

Variável	PIDC atípica	PIDC típica	Controle	Total	Diferença*
Média (DP)					
Mediana	N = 9	N = 5	N = 24	N = 38	
[Mínimo – Máximo]					
E1	6,89 (2,93) 7 [3-12]	4,6 (3,05) 4 [1-9]	7,41 (2,57) 8 [2-12]	6,92 (2,80) 7 [1-12]	p = 0.16
E2	8,89 (3,65) 10 [2-12]	7,8 (3,35) 9 [2-10]	10,37 (1,97) 11 [4-12]	9,68 (2,73) 10,5 [2-12]	p = 0.08
E3	9,78 (2,9) 11 [4-12]	8,20 (4,26) 10 [1-12]	11,12 (1,11) 11,5 [8-12]	10,42 (2,38) [1-12]	p = 0.10
Total	25,55 (9,04) 29 [9-36]	20,6 (10,16) 21 [4-31]	28,91 (4,98) 31,5 [15-36]	27,02 (7,25) 11 [1-12]	p = 0.07

BVMT-R = Teste de memória visual revisado (do inglês, “*Brief Visual Memory Test – revised*”). E1 = ensaio 1. E2 = ensaio 2. E3 = ensaio 3.

* Para analisar as diferenças foi usado o teste Kruskal-Wallis devido ao tamanho da amostra.

7.1.4 Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey

A tabela 10 mostra o desempenho dos grupos no teste RAVLT e suas respectivas diferenças estatísticas entre os três grupos. O teste RAVLT inclui muitas etapas. Foram analisadas as seguintes: primeiro ensaio da lista A (A1), o escore total (soma dos cinco primeiros ensaios), a lista de interferência (B1), a evocação pós-interferência (A6) e a evocação tardia (A7). Além dessas medidas e de acordo com as instruções no manual foram calculadas as medidas: aprendizagem ao longo das tentativas (ALT), velocidade de esquecimento, interferência proativa, interferência retroativa, intrusões e repetições (tabela 11).

No ensaio A1 (corresponde a evocação imediata) o GC foi superior à PIDC atípica. Durante as etapas de aprendizagem foi encontrada diferença estatística nos ensaios A3 e A4. Em A3 o GC foi estatisticamente superior à PIDC atípica e típica e em A4 foi superior à PIDC típica. O grupo de PIDC típica também foi inferior no escore total de memória episódica (A1-A5). No primeiro ensaio (A1) PIDC típica desempenhou de forma equivalente ao GC. Após os repetidos ensaios, esses pacientes foram estatisticamente inferiores. Na

evocação tardia (A7) o GC foi significativamente superior à forma atípica. Esses pacientes foram capazes de aprender o conteúdo, entretanto no momento de evocar após o tempo de vinte minutos eles apresentaram desempenho inferior comparado ao GC.

Foi elaborado um quadro com o perfil de desempenho no RAVLT dos pacientes típicos e atípicos considerando as diferenças estatísticas encontradas em relação ao grupo controle (quadro 7).

Quadro 7 – Diferenças estatísticas significantes no teste do RAVLT

	A1	A2	A3	A4	A5	A1-A5	B1	A6	A7
PIDC atípica	■		■						■
PIDC típica			■	■		■	■	■	

Note que as diferenças para o grupo de PIDC típica podem denotar falha no funcionamento executivo uma vez que em A7 os pacientes são capazes de recordar.

Tabela 10 – Estatística descritiva para o teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey – RAVLT

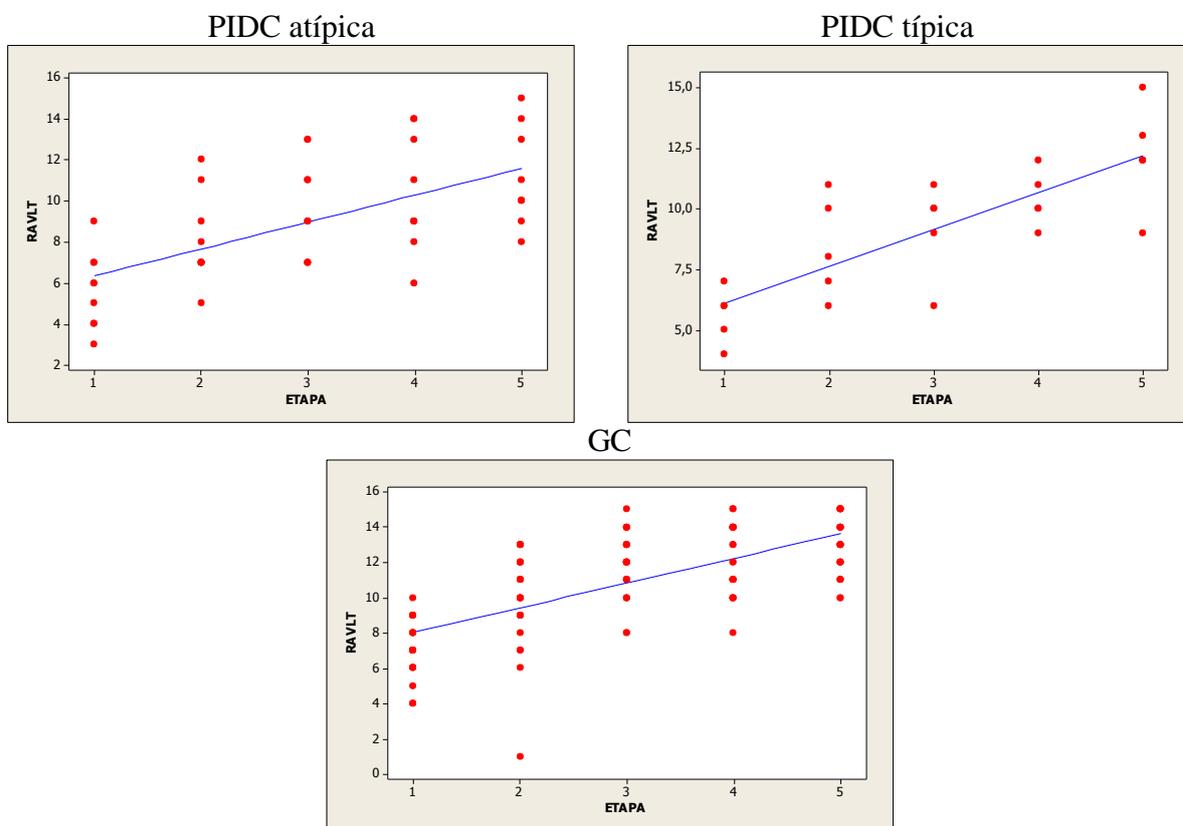
Variável	PIDC atípica	PIDC típica	GC	Total	Diferença entre grupos	d
Média (DP)						
Mediana	N = 9	N = 5	N = 24	N = 38		
[Min - Max]						
A1	5,67 (1,87) 6 [3-9]	5,6 (1,14) 6 [4-7]	7,12 (1,54) 7 [4-10]	6,58 (1,70) 7 [3-10]	p = 0,03	GC > PIDC atípica: 0,05
A2	8,11 (2,2) 7 [5-12]	8,4 (2,07) 8 [6-11]	9,96 (2,78) 10 [1-13]	9,32 (2,65) [1-13]	p = 0,06	-
A3	9,67 (2,45) 9 [7-13]	9,2 (1,92) 10 [6-11]	11,87 (1,82) 12 [8-15]	11,0 (2,27) 11 [6-15]	p = 0,01	GC > PIDC atípica 0,05 GC > PIDC típica 0,03
A4	10,33 (2,83) 9 [6-14]	10,4 (1,14) 10 [9-12]	12,29 (1,94) 12,5 [8-15]	11,58 (2,26) 11 [6-15]	p = 0,04	GC > PIDC típica 0,05
A5	11,11 (2,37) 10 [8-15]	12,2 (2,16) 12 [9-15]	12,96 (1,60) 13 [10-15]	12,42 (1,98) 13 [8-15]	p = 0,10	-
B1	5,33 (1,73) 6 [3-8]	4,44 (1,51) 5 [2-6]	6,37 (1,47) 7 [4-8]	5,87 (1,66) 6 [2-8]	p = 0,04	GC > PIDC típica: 0,05
A6	9,89 (3,21) 10 [5-14]	8 (2,91) 7 [5-12]	11,25 (2,07) 11,5 [7-14]	10,5 (2,67) 10 [5-14]	p = 0,06	-
A7	9,33 (2,69) 8 [6-14]	8,6 (3,36) 9 [4-13]	11,37 (2,1) 12 [6-14]	10,53 (2,62) 11 [4-14]	p = 0,05	GC > PIDC atípica: 0,05
A1-A5	44,89 (10,19) 42 [33-59]	45,8 (5,01) 44 [40-52]	54,2 (7,52) 56 [39-66]	50,89 (8,93) 52 [33-66]	p = 0,02	GC > PIDC típica: 0,05

RAVLT = Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey (do inglês, “Rey Auditory Verbal Learning Test”). PIDC = polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica. DP = desvio-padrão. GC – grupo controle.

As demais medidas fornecidas pelo RAVLT encontram-se especificadas na tabela 11. Não houve diferenças estatísticas significativas para ALT, velocidade de esquecimento e interferência proativa. Estranhamente, O GC foi superior na interferência retroativa e intrusões. Uma explicação para as intrusões é que o GC foi recrutado da comunidade e agendavam horários após o trabalho, isso poderia ter influenciado.

As etapas de aprendizagem do RAVLT (A1-A5) foram analisadas por meio de análise de regressão linear. Os três grupos apresentaram desempenho dentro do esperado e não houve diferença estatística significativa. Na PIDC atípica a cada ensaio aumentou em média 1,31 pontos. O aumento de 1,52 pontos a cada ensaio foi verificado na PIDC típica. O grupo controle aumentou em média 1,40 na escala. Os gráficos apresentam os resultados (figura 10).

Figura 10 – Ensaio de aprendizagem A1-A5 no RAVLT



PIDC atípica = Equação estimada = $5,04 + 1,31x$, $p < 0,001$, $R^2 = 38,2\%$ Intervalo de confiança 95% para a taxa (0,81 – 1,81). PIDC típica = Equação estimada $4,60 + 1,52x$, $p < 0,001$, $R^2 = 62,1\%$, intervalo de confiança 95% para a taxa (1,03 – 2,02). GC = Equação estimada $6,64 + 1,40x$, $p < 0,001$, $R^2 = 47,6\%$ Intervalo de confiança 95% para a taxa (1,13 – 1,67).

Não há diferença significativa entre as taxas dos grupos, verificado através do teste do paralelismo.

Tabela 11 – RAVLT – medidas calculadas a partir do desempenho

Variável	PIDC atípica	PIDC típica	GC	Total	Diferença entre grupos	d
Média (DP)						
Mediana	N = 9	N = 5	N = 24	N = 38		
[Min – Max]						
ALT	16,55 (6,65) 17 [7-29]	17,8 (0,25) 19 [10-23]	18,58 (5,77) 19 [6-28]	18 (5,79) 19 [6-29]	p = 0.52	-
Velocidade de esquecimento ^b	0,98 (0,26) 0,92 [0,7-1,6]	1,06 (0,22) 1,16 [0,8-1,3]	1,02 (0,17) 1 [0,7-1,5]	1,02 (0,2) 1 [0,7-1,6]	p = 0.46	-
Interferência proativa ^c	0,96 (0,26) 1 [0,60-1,5]	0,77 (0,22) 0,71 [0,5-1]	0,91 (0,24) 0,85 [0,6-1,7]	0,91 (0,25) 0,90 [0,5-1,7]	p = 0.40	-
Interferência retroativa ^d	0,87 (0,18) 0,87 [0,55-1,2]	0,63 (0,16) 0,58 [0,5-0,9]	0,86 (0,12) 0,83 [0,7-1,1]	0,84 (1,61) 0,80 [0,5-1,2]	p = 0.03	Controle > PIDC típica: 0,03
Intrusões	1 (2,29) 0.000 [0-7]	1,4 (1,51) 1 [1-9]	3,92 (2,3) 4,5 [0-9]	2,89 (2,55) 2 [0-9]	p = 0.001	Controle > PIDC atípica: 0,006 Controle > PIDC típica 0,05
Repetições	-	4,8 (10,01) 0 [1-9]	0,79 (0,88) 1 [0-3]	2,76 (3,56) 1 [0-13]	p < 0.001	PIDC típica > controles: 0,01

RAVLT = Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey (do inglês, “Rey Auditory Verbal Learning Test”). PIDC = polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica. DP = desvio-padrão. a. Aprendizagem ao longo das tentativas compreende o cálculo: Escore total – (5xA1). Esse cálculo está no manual do teste. b. A velocidade de esquecimento é calculada pela divisão A7/A6. c. A interferência proativa é dada pelo cálculo B1/A1. d. A interferência retroativa é dada pelo cálculo A6/A5.

7.1.5 Escala de inteligência Weschler abreviada

A tabela 12 descreve os resultados estatísticos no teste. De acordo com a classificação internacional de doenças (CID-10), QI abaixo de 69 pode caracterizar déficit intelectual. Os dois grupos de pacientes apresentaram QI abaixo de acordo com essa classificação. Para a análise dos subtestes foi considerado a pontuação bruta nos subtestes VC, CB, SM e RM. O valor de QI foi considerado para as análises de QIV, QIE e QIT.

Diferenças estatísticas entre os grupos foram encontradas nos dois subtestes verbais VC ($p < 0,001$) e SM ($p < 0,001$). No subteste VC o grupo controle foi estatisticamente superior do que PIDC atípica ($p = 0,003$) e PIDC típica ($p = 0,003$). Em SM o grupo controle foi superior aos pacientes atípicos ($p = 0,006$) e típicos ($p = 0,003$). Considerando esses resultados nos subtestes verbais não foi surpresa que o QIV foi inferior para os pacientes (diferença estatística de $p < 0,001$ para PIDC atípica e $0,003$ para PIDC típica).

No subteste de execução CB o grupo controle foi estatisticamente superior à PIDC atípica e típica ($p = 0,003$ e $p = 0,03$, respectivamente). Em QIE os controles foram superiores aos dois grupos de pacientes atípico ($p = 0,04$) e típico ($p = 0,02$).

O QIT apresentou diferença estatística significativa somente entre o grupo controle e PIDC atípica ($p = 0,003$). Tal resultado poderia ser explicado pelas alterações vistas no exame de RM. Entretanto, é preciso considerar esses dados devido a diferença de escolaridade entre os grupos. Os dados estão apresentados na tabela 10.

Tabela 12 – Estatística descritiva e diferenças entre grupos para WASI

Variável	PIDC atípica	PIDC típica	GC	Total	p value	d
Média (DP)	N = 9	N = 5	N = 24	N = 38		
Mediana						
[Min – Max]						
WASI – Subtestes Verbais						
VC	45,56 (11,01) 47 [25-57]	40,20 (10,01) 44 [24-50]	60,87 (6,87) 63 [48-72]	54,52 (11,83) 55 [24-72]	p < 0,001	GC > PIDC atípica p = 0,003 GC > PIDC típica p = 0,003
SM	25,55 (7,97) 25 [11-37]	20,2 (7,08) 20 [13-30]	35,62 (5,63) 35 [21-45]	31,21 (8,70) 33 [11-45]	p < 0,001	GC > PIDC atípica: p = 0,006 GC > PIDC típica: p = 0,003
Wasi Subtestes de Execução						
CB	24,89 (13,1) 47 [8-43]	27,2 (9,83) 24 [14-37]	42,83 (11,14) 42 [16-64]	36,53 (13,98) 37 [8-64]	p = 0,001	GC > PIDC atípica p = 0,003 GC > PIDC típica p = 0,03
RMa	23 (6,52) 21 [12-36]	16,4 (10,5) 16 [2-27]	24,78 (4,57) 25 [13-31]	23,22 (6,52) 25 [2-36]	p = 0,13	-
Wasi – QIs						
QIV	84,44 (12,86) 86 [55-104]	77,8 (10,69) 74 [66-93]	105,62 (11,35) 107 [85-129]	96,95 (16,47) 98,5 [55-129]	p < 0,001	GC > PIDC atípica: p = 0,001 GC > PIDC típica p = 0,003
QIE	91,56 (12,86) 96 [71-106]	78,2 (23,09) 87 [45-103]	104,37 (8,9) 104 [88-124]	97,90 (15,24) 99 [45-124]	p = 0,003	GC > PIDC atípica p = 0,04 GC > PIDC típica p = 0,02
QIT	86,67 (12,26) 90 [61-100]	91,4 (46,79) 85 [48-170]	105,7 (10,34) 108,5 [88-124]	99,32 (20,24) 98,5 [48-170]	p = 0,001	GC > PIDC atípica p = 0,003

WASI = Escala de inteligência Weschler abreviada (do inglês, *Weschler Abreviated Scale Intelligence*). DP = desvio-padrão. PIDC = polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica. VC = vocabulário. CB = cubos. SM = semelhanças. RMa = raciocínio matricial. QIV = Quociente de inteligência verbal. QIE = quociente de inteligência execução. QIT = quociente de inteligência total.

7.1.6 Teste dos cinco dígitos

A tabela descritiva seguinte (tabela 13) mostra o desempenho no FDT. Na tabela só estão presentes os erros que apresentaram diferença estatística significativa.

Nas medidas de processamento automático houve diferença estatística quando comparado o grupo de pacientes com os controles. Na primeira parte da tarefa (leitura) houve diferença ($p = 0,001$), na qual PIDC típica e PIDC atípica apresentaram pontuação (segundos) estatisticamente maior que o GC ($p = 0,05$ e $p = 0,006$, respectivamente). Isso significa que na habilidade de ler números, os pacientes com e sem lesão vista na RM foram estatisticamente mais lentos que os controles. Na segunda tarefa (contagem de asteriscos) os pacientes também apresentaram diferença em relação ao GC ($p < 0,001$). Na contagem do FDT, PIDC atípica e PIDC típica apresentaram tempo significativamente maior que os GC ($p < 0,001$, $p = 0,02$, respectivamente).

Na tarefa de escolha do FDT houve diferença estatística entre pacientes e GC ($p = 0,005$). Em relação aos pacientes atípicos a diferença foi de $p = 0,03$, enquanto que para PIDC típica a diferença foi de $p = 0,03$. Nessa tarefa, o sujeito deve inibir a resposta automática de ler os números e deve contar os números. Assim, o sujeito deve usar o controle inibitório e controle atenção. Tarefa essa, na qual os pacientes foram estatisticamente mais lentos.

Na parte de alternância do FDT somente encontramos diferença estatística entre o grupo controle e o grupo de pacientes atípicos ($p = 0,03$). Nessa tarefa que requer flexibilidade cognitiva, somente os pacientes com alterações vistas na RM foram estatisticamente mais lentos que o GC.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que se refere aos erros na parte da leitura, contagem e escolha. Somente houve diferença nos erros na parte de alternância ($p = 0,03$). Pacientes com a forma atípica da doença apresentaram mais erros em alternância ($p = 0,05$). Tais erros, somados ao resultado no FDT alternância poderiam indicar rigidez mental.

As medidas finais de inibição e flexibilidade são calculadas pelo examinador e nessas medidas é retirado a interferência da velocidade de processamento. Curiosamente nessas medidas não houve diferenças estatísticas significativas. Os dados estão apresentados na tabela 13.

Tabela 13 – Caracterização da amostra para o FDT

	PIDC atípica	PIDC típica	GC	Total	Diferenças entre grupos	p
<i>N</i>	9	5	24	38	-	-
<i>Média (DP)</i>						
<i>Mediana</i>						
<i>[Min-Max]</i>						
FDT leitura	29.22 (6.06) [24-44]	31.8 (7.5) [22-39]	22.08 (4.54) [13-28]	25.05 (6.55) [13-44]	$X^2 = 13.21, p = 0.001$	Atypical CIDP > CG: 0.006 Typical CIDP > CG: 0.05
FDT contagem	33.89 (7.02) [27-46]	30.4 (2.97) [26-33]	24.0 (3.88) [17-32]	27.18 (6.31) [17-46]	$X^2 = 18.41, p < 0.001$	Atypical CIDP > CG: < 0.001 Typical CIDP > CG: 0.02
FDT escolha	49.67 (12.24) [32-69]	61.8 (28.92) [40-110]	37.83 (7.73) [24-52]	43.79 (15.34) [24-110]	$X^2 = 10.69, p = 0.005$	Atypical CIDP > CG: 0.03 Typical CIDP > CG: 0.05
FDT alternância	61.67 (17.76) [41-99]	76.4 (42.58) [45-148]	49.75 (11.76) [29-77]	56.08 (20.97) [29-148]	$X^2 = 6.21, p = 0.05$	Atypical CIDP > CG: 0.03
FDT Inibição	20.44 (9.19) [8-38]	30 (23.91) [15-72]	15.79 (7.18) [2-29]	18.76 (11.64) [2-72]	$X^2 = 3.55, p = 0.16$	-
FDT Flexibilidade	32.44 (15.52) [17-70]	44.6 (37.6) [19-110]	27.67 (11.45) [14-52]	31.03 (17.87) [14-110]	$X^2 = 1.81, p = 0,40$	-
Erros FDT alternância	2.33 (2.64) [0-8]	2.2 (3.19) [0-7]	0.37 (0.71) [0-2]	1.08 (1.95) [0-2]	$X^2 = 6.7, p = 0.03$	Atypical CIDP > CG: 0.05

FDT = Teste dos cinco dígitos (do inglês, "Five Digit Test"). GC = grupo controle.

Os erros na leitura, contagem e escolha não estão apresentados. Erros na leitura, contagem e escolha não apresentaram diferenças estatísticas significativas.

7.1.7 Desempenho cognitivo entre os grupos

Os principais resultados a respeito do funcionamento cognitivo nos grupos estão descritos no quadro a seguir (quadro 8).

Quadro 8 – Resumo dos principais resultados no domínio de funcionamento cognitivo

INSTRUMENTOS	OBJETIVO	CORRELATOS NEUROANATÔMICOS	RESULTADOS
RAVLT A1	Memória de curto prazo	Circuito fronto-temporo-parietal	GC > PIDC atípica
RAVLT escore total	Memória episódica	Armazenamento associado a sistemas sensoriais	GC > PIDC típica
RAVLT B1	Memória de curto prazo (envolve função executiva)	Lobo frontal	GC > PIDC típica
RAVLT A6	Memória de curto prazo episódica verbal	Regiões límbicas e circuitos pré-frontais (recuperação)	Não houve diferenças
RAVLT A7	Memória de longo prazo episódica verbal	Regiões límbicas e circuitos pré-frontais	GC > PIDC atípica
FDT Leitura e Contagem	Processo automático de nomeação de estímulos, velocidade de processamento	Substância branca, tronco encefálico, tálamo, regiões posteriores e frontais, circuito temporoparietal, lobo parietal superior	Leitura PIDC atípica e PIDC típica > GC Contagem PIDC atípica e PIDC típica > GC
FDT escolha	Controle inibitório (função executiva)	Córtex pré-frontal e cíngulo anterior	PIDC típica > GC PIDC atípica > GC
FDT alternância	Controle inibitório e flexibilidade cognitiva (função executiva)	Córtex pré-frontal e cíngulo anterior, circuito frontoestriatocerebelar	PIDC atípica > GC
BVMT-R	Memoria visuoespacial	Lobo parietal, córtex visual, hipocampo e lobo frontal	Não houve diferença
WASI	Eficiência intelectual.	Todo o encéfalo	-
WASI subteste VC	Verificar o conhecimento verbal,	Córtex temporal (memória	GC > PIDC atípica

	inteligência cristalizada, linguagem, memória semântica	semântica), córtex frontal	GC > PIDC típica
WASI subtteste CB	Organização perceptual e inteligência geral	Frontal e parietal, occipital e conexões	GC > PIDC atípica GC > PIDC típica
WASI subtteste SM	Raciocínio verbal abstrato e habilidade intelectual geral	Frontal, parietal e conexões	GC > PIDC atípica GC > PIDC típica
WASI subtteste RMa	Raciocínio fluído não verbal e habilidade intelectual geral	Frontal, parietal e conexões	Não houve diferença

Fonte: Adaptado de Fuentes et al. (2014). PIDC = polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica. Cont = contagem. Lei = leitura. BVMT-R = Teste de memória visual de Benton (do inglês, "Brief Visual Memory Test – revised"). RAVLT = teste de aprendizagem verbal de Rey (do inglês, "Rey Auditory Verbal Learning Test"). WASI = Escala Wechsler de inteligência abreviada (do inglês, "Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence"). VC = vocabulário. CB = cubos. SM = semelhanças. RMa = raciocínio matricial. QIV = quociente de inteligência verbal. QIE = Quociente de inteligência execução. QIT = quociente de inteligência total. FDT = Teste dos cinco dígitos (do inglês, *Five Digit Test*).

7.2. Análises de correlação

7.2.1 Associação entre velocidade de processamento e testes neuropsicológicos

É reconhecido na literatura o papel da velocidade de processamento no funcionamento cognitivo. A análise da relação entre velocidade de processamento (leitura e contagem do FDT) e os testes neuropsicológicos realizada por meio de correlação de Spearman demonstrou associações significativas para alguns testes.

Como esperado as correlações encontradas foram todas negativas. Mais tempo para executar o FDT leitura/contagem representa menor desempenho em alguns testes neuropsicológicos. O BVMT total correlacionou com contagem ($p = 0,05$), o RAVLT total correlacionou com contagem ($p < 0,001$), RAVLT A6 correlacionou com contagem ($p = 0,01$), RAVLT A7 correlacionou com contagem ($p = 0,02$). Os subtestes da escala de inteligência também apresentaram correlações negativas. VC correlacionou com leitura e contagem ($p < 0,001$ para ambos), CB correlacionou com leitura e contagem ($p < 0,001$ para ambos), SM correlacionou com leitura e contagem ($p < 0,001$ para ambos) e RMa correlacionou com contagem ($p = 0,01$). As medidas de QI estimado também foram correlacionadas. QIV correlacionou-se negativamente com leitura e contagem ($p < 0,001$ para ambos), QIE correlacionou-se negativamente com leitura ($p = 0,01$) e contagem ($p < 0,001$) e QIT correlacionou-se negativamente com leitura ($p = 0,01$) e contagem ($p < 0,001$). Os dados estão descritos na tabela 14.

Tabela 14 – Correlação entre leitura e contagem do FDT e o desempenho nos testes neuropsicológicos

Variável	FDT leitura	FDT contagem
<i>N</i> = 38	<i>r</i>	<i>r</i>
BVMT total	-0,20	-0,32*
RAVLT total (A1-A5)	-0,26	-0,51*
RAVLT A6	-0,09	-0,40*
RAVLT A7	-0,07	-0,36*
WASI subtestes		
VC	-0,55*	-0,72*
CB	-0,57*	-0,74*
SM	-0,52*	-0,67*
RMa	-0,19	-0,40*
WASI QIs		
QIV	-0,54*	-0,68*
QIE	-0,42*	-0,58*
QIT	-0,41*	-0,62*

* $p < 0,05$

7.2.2 Associação entre medida de incapacidade e testes neuropsicológicos

Análises de correlação entre a medida de incapacidade R-ODS e os testes neuropsicológicos foram realizadas. Correlações positivas significativas entre R-ODS e alguns componentes da WASI. R-ODS correlacionou com os subtestes VC ($p < 0,001$), com CB ($p < 0,001$) e SM ($p = 0,03$). Também houve correlação positiva com as medidas de QIV ($p = 0,005$) e QIT ($p = 0,005$). Também foram encontradas associações negativas. O teste FDT leitura correlacionou negativamente com R-ODS ($p = 0,001$). Outras medidas do FDT também apresentaram correlações significativas, como FDT contagem ($p < 0,001$), escolha ($p < 0,001$) e alternância ($p < 0,001$). Os dados estão descritos na tabela 15.

Tabela 15 – Correlação entre a R-ODS e testes neuropsicológicos

Variável	R-ODS
	r
BVMT total	0,05
RAVLT total	0,31
RAVLT A6	0,04
RAVLT A7	0,18
WASI subtestes	
VC	0,47*
CB	0,50*
SM	0,36*
RMa	0,03
WASI QIs	
QIV	0,45*
QIE	0,30
QIT	0,32*
FDT leitura	-0,50*
FDT contagem	-0,68*
FDT escolha	-0,65*
FDT alternância	0,60*
FDT inibição	-0,15
FDT flexibilidade	0,02

* $p < 0,05$

8. DISCUSSÃO

Poucos estudos tem caracterizado o funcionamento cognitivo na PIDC. A heterogeneidade da doença, a associação à outras morbidades e a possibilidade ou não de envolvimento do SNC dificultam esta caracterização. A busca de evidências de comprometimento subclínico pode ser uma ferramenta auxiliar para os estudos dessas doenças. Nos dois estudos encontrados há relato de comprometimento do funcionamento executivo e de velocidade de processamento (CHANSON et al., 2008; SLOTWINSKI et al., 2016). Embora o comprometimento cognitivo esteja associado à disfunção do SNC, nesses estudos não foi avaliado o envolvimento do SNC associado à doença. Não há consenso sobre o funcionamento cognitivo nessa doença. Do ponto de vista clínico, os estudos cognitivos podem ser relevantes para a compreensão da doença, a adesão ao tratamento e para a qualidade de vida desses pacientes.

8.1 Considerações gerais

Os grupos foram equivalentes nos aspectos de idade, sexo, lateralidade, tabagismo e tempo de doença. Houve diferença estatística significativa para escolaridade, sendo o grupo controle estatisticamente mais escolarizado do que os pacientes de PIDC atípica. Os grupos foram equivalentes nas medidas de levantamento de sintomas de ansiedade e depressão, na pontuação da escala de fadiga e no escore total do MMSE.

A fadiga impacta nas atividades diárias e é comumente presente nas neuropatias imunomediadas (BOUKHRIS et al., 2005; MERKIE; FABER, 2012). Na amostra do presente estudo não houve diferença estatística na pontuação da escala da fadiga entre pacientes e controles. A fadiga não tem sido relatada de forma determinante na PIDC (BOUKHRIS et al., 2005). O uso da escala de fadiga adaptada para EM pode ter contribuído para o resultado.

Também não houve diferenças estatísticas na escala HADS entre PIDC e controles. Na literatura estudada não foram encontrados estudos que descrevessem detalhadamente sintomas de ansiedade e depressão na PIDC. O MMSE também não apresentou diferença estatística. Em estudo anterior e em acordo com os resultados da presente pesquisa, Santos et al. (2014) não encontraram alteração cognitiva na PIDC quando avaliados pelo MMSE.

No que diz respeito a estar ativo profissionalmente, o grupo controle foi significativamente superior ao grupo PIDC atípica. Essa diferença não foi vista em relação à

PIDC típica. É reconhecido que o envolvimento no SNC na PIDC reflete pior prognóstico. Embora não tenha sido objetivado nesse estudo, o envolvimento no SNC poderia estar impactando nas atividades laborais desses pacientes. Por consequência, esses pacientes podem necessitar de auxílio previdenciário. Entretanto, na escala de medida de incapacidade (R-ODS) o grupo controle foi superior às duas formas da doença: PIDC atípica e típica como esperado.

8.2 Funções motoras dos membros superiores

Diferente de estudos já publicados, a amostra avaliada de pacientes não apresentou diferença estatística na avaliação de força de preensão manual. O trabalho publicado por Rajabally e Narasimhan (2013) indica que o dinamômetro Jamar é uma medida confiável para pacientes com PIDC. No estudo dos referidos autores, os pacientes quando comparados aos dados normativos, tiveram um desempenho deficitário (RAJABALLY; NARASIMHAN, 2013). Outro estudo objetivou comparar as medidas de força fornecidas pelo dinamômetro Jamar e pelo vigorímetro. Os autores concluíram que os dois exames são medidas confiáveis para neuropatias imunomediadas (DRAAK et al., 2015). Uma hipótese de explicação para o achado no presente estudo poderia ser o efeito do tratamento. Investigações em estudos longitudinais poderiam contribuir para justificar esse resultado.

O 9-HPT avalia o movimento fino e destreza manual, habilidade necessária para manipular objetos pequenos. Os pacientes foram estatisticamente mais lentos para completar a tarefa quando comparado aos controles. A literatura não indica dados normativos desse teste para PIDC. Em estudo de Markvardsen e colegas (2016) foi indicado que o uso de imunoglobulina subcutânea na PIDC manteve o desempenho no teste dos nove pinos e nove buracos. Em estudo mais recente não houve correlação entre o desempenho no teste e a medida do nível de imunoglobulina G no plasma. Dessa forma, o tratamento usado e as alterações no plasma durante o tratamento não estiveram correlacionados com habilidades no desempenho motor medida pelo teste dos nove pinos e nove buracos (MARKVARDSEN et al., 2019). É possível que as limitações e incapacidades da doença possam explicar a lentidão na tarefa. Do ponto de vista prático, a destreza manual desses pacientes poderia dificultar nas atividades diárias como escrever, abotoar, entre outras avaliadas pela R-ODS.

8.3 Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey

No ensaio A1 (corresponde a evocação imediata) o GC foi superior à PIDC atípica. A PIDC atípica envolve o SNC e, portanto, pode ser uma explicação para a diferença encontrada. Os dois estudos encontrados sobre cognição e PIDC (CHANSON et al., 2008; SLOTWINSKI et al., 2015) não fizeram referência à alteração na memória imediata. Considerando os exames de RM e os pacientes atípicos, a maioria dos pacientes apresentaram atrofia cerebelar e, isoladamente, um deles apresentou atrofia cerebral e um outro desmielinização occipital. De acordo com a literatura, a memória imediata é associada ao lobo temporal medial e hipocampo (PURVES et al., 2010). Entretanto, o cerebelo tem sido implicado no processamento auditivo, localização sonora e memória auditiva (SENS; DE ALMEIDA, 2007). Ademais, estudos tem implicado o papel do cerebelo na cognição. Lesões cerebelares resultam em déficits em funções executivas, processamento visuoespacial e habilidades linguísticas (SCHMAHMANN, 2019). Portanto, o envolvimento no SNC poderia explicar essa diferença. O resultado encontrado visto no estudo poderia ser explicado à luz dessas informações, entretanto mais investigações são necessárias.

Durante as etapas de aprendizagem foi encontrado diferença estatística nos ensaios A3 e A4. Em A3 o GC foi estatisticamente superior à PIDC atípica e típica e em A4 foi superior à PIDC típica. Para PIDC com alteração vista na RM é compreensível essa diferença. Na PIDC típica, uma hipótese a ser considerada é que durante a aprendizagem esses pacientes podem ter apresentado uma falha no funcionamento executivo, ocasionando uma oscilação em manter a atenção na tarefa. Essa explicação estaria de acordo com os achados do grupo de Slotwinski que identificou desempenho inferior em atenção seletiva em uma pequena amostra de pacientes com PIDC (SLOTWINSKI et al., 2015).

Colaborando com a hipótese anterior, o grupo de PIDC típica também foi inferior no escore total de memória episódica (A1-A5). No primeiro ensaio (A1) PIDC típica desempenhou de forma equivalente ao GC. Após os repetidos ensaios, esses pacientes foram estatisticamente inferiores. A explicação anterior em falha na sustentação da atenção somada à possibilidade de fadiga mental poderia explicar esse resultado. Adicionalmente, esses pacientes não apresentaram dificuldades nos ensaios A6 e A7, corroborando para a hipótese de déficit no funcionamento executivo. Além disso, o GC foi estatisticamente superior a pacientes típicos em B1. A apresentação de mais estímulos nessa etapa à esses pacientes, poderia novamente suscitar numa dificuldade em selecionar e manter a atenção.

O escore total de aprendizagem do ensaio A1 até A5 corresponde à memória episódica. Nesse aspecto o grupo controle foi estatisticamente superior a PIDC típica. Na PIDC atípica o primeiro ensaio foi prejudicado por falha na memória imediata, porém houve melhora ao longo das repetições. Na PIDC típica não houve déficit no primeiro ensaio (A1), mas houve falha na evocação do conteúdo aprendido ao longo das repetições. Não foi indicado em estudos anteriores um possível déficit em memória episódica na PIDC (CHANSON et al., 2008; SLOTWINSKI et al., 2015). Porém, Slotwinski e colaboradores (2015) relataram falha na atenção seletiva e dividida em uma amostra de pacientes de PIDC, tal fato corrobora para a inferência de falha na sustentação da atenção durante as etapas da aprendizagem no RAVLT.

Na lista B1 o respondente deve inibir a lista aprendida na lista A e lembrar a nova lista apresentada. O desempenho em B1 esteve estatisticamente superior no GC quando comparado a pacientes de PIDC típica. Pode-se sugerir que esse desempenho reflete dificuldade no funcionamento executivo. Outra suposição é que diante da quantidade aumentada de estímulos, o paciente poderia apresentar dificuldade em selecionar o que é relevante.

Na medida de memória auditiva de longo prazo (A7) o grupo controle foi superior a PIDC atípica. Embora a pacientes típicos tenham demonstrado dificuldade na etapa de aprendizagem, os pacientes foram capazes de armazenar e acessar a informação retida na memória de longo prazo. Enquanto a PIDC atípica teve sucesso nas etapas da aprendizagem e não conseguiu acessar a informação armazenada ou perdeu essa informação ao longo do tempo. O teste de reconhecimento do RAVLT poderia ter avaliado essa questão, entretanto não foi aplicado.

As repetições foram maiores em PIDC típica, as quais poderiam indicar novamente disfunção executiva.

8.4 Escala de inteligência Weschler abreviada

A WASI estima dados de QI que são calculados baseados nos subtestes da escala. São dois subtestes para QI verbal: VC e SM; e dois subtestes para QI de execução: CB e RMa. Considerado os quatro subtestes, a escala fornece o QI total.

No subteste VC o GC foi superior a PIDC típica e PIDC atípica. A tarefa de VC exige capacidade de memória semântica e conhecimento verbal. No subteste SM, o grupo controle também foi superior aos pacientes PIDC atípica e típica. O subteste SM demanda raciocínio

verbal abstrato. O estudo de Chanson e colaboradores (2005) usou um subteste de VC, entretanto não descreveram diferenças nessa medida em seus resultados. No referido estudo a tarefa de geração de palavras semânticas da escala de inteligência para adultos (WAIS-R) esteve comprometida. O achado do presente estudo envolvendo conteúdo verbal poderia ser considerado um achado comum aos achados de Chanson e colegas (2005).

O subteste CB avalia organização perceptual, função correlacionada neuroanatomicamente com lobos frontal, parietal e occipital (FUENTES et al., 2014). O GC foi estatisticamente superior ao grupo de PIDC atípica e PIDC típica. É importante considerar que o desempenho do paciente nesse subteste necessita de agilidade e destreza manual. Assim, se no teste dos nove pinos e nove buracos os pacientes foram inferiores em relação ao controle, este pode ser um viés.

O subteste RMa não envolve demanda de vocabulário ou semântica e não requer comportamento de destreza manual. A tarefa envolve a apresentação visual de figuras. No subteste RMa não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Somado a isso, não houve diferença estatística no teste de memória visual (BVMT-R).

Na medida de QIV o grupo de pacientes atípicos e típicos foram inferiores ao GC. Na medida de QIE os controles foram superiores aos dois grupos de pacientes atípico e típico. O subteste CB é usado para estabelecer o QIE. Essas diferenças encontradas devem ser observadas com cuidado, visto que no referenciado subteste há demanda motora. Da mesma forma, o QIV é composto dos subtestes SM e VC, medidas as quais podem se relacionar a escolaridade, a qual apresentou diferença nessa amostra.

Na medida de QIT houve diferença significativa somente entre o GC e PIDC atípica. Esses mesmos dois grupos apresentaram diferença em relação à escolaridade. Na literatura, a escolaridade e o meio social são indicados como influenciadores em medidas de QI (MATARAZZO, HERMAN, 1984; BRODY, 1997). Não havia sido referenciado na literatura medidas de QI na PIDC.

Os resultados sugerem que o funcionamento intelectual geral somente teve diferença entre controles e PIDC atípica. O QIV que avalia conhecimento adquirido relacionado a inteligência cristalizada foi estatisticamente menor nos pacientes do que nos controles. O QIE que avalia organização perceptual, manipulação de estímulos visuais e está relacionado à inteligência fluída foi significativamente inferior nos dois grupos de pacientes quando comparados ao GC (YATES et al., 2006).

8.5 Teste dos cinco dígitos

8.5.1 Tarefas de velocidade de processamento: leitura e contagem

A parte de leitura e contagem são as partes iniciais do teste, as quais avaliam velocidade de processamento de informação sem demanda motora. Não houve diferença estatística entre pacientes e controles nos erros em leitura e contagem. As duas medidas de velocidade de processamento (leitura e contagem) apresentaram diferenças significativas, sendo o grupo controle superior em velocidade quando comparado aos dois grupos: PIDC típica e PIDC atípica. Esses dados em conjunto, sugerem que nas tarefas de velocidade mental os pacientes são estatisticamente mais lentos que o GC. Esse resultado está em acordo com o grupo de Chanson e colaboradores (2005), no qual foi encontrado prejuízo em velocidade de processamentos naquela amostra, embora tenha sido utilizado outro teste.

Em suposições teóricas tarefas de velocidade de processamento tem sido associadas a substância branca (PENKE et al., 2010; GAWRYLUK et al., 2014; KUZNETSOVA et al., 2016). No presente estudo, os pacientes com e sem envolvimento no SNC (de acordo com exame de RM) apresentaram desempenho estatisticamente inferior na tarefa de velocidade de processamento medida pelo FDT.

Há indicação de que a velocidade de processamento medeia outras funções cognitivas (STROBER et al., 2009). De acordo com esse pressuposto, as tarefas de velocidade de processamento estiveram correlacionadas com as medidas de cognição quando considerado a amostra total. Essas correlações foram mais evidente na parte de contagem do FDT. Todas as correlações foram negativas, indicando que mais lentidão nas tarefas do FDT menor pontuação em testes neuropsicológicos (BVMT, RAVLT e WASI).

8.5.2 Tarefas de funcionamento executivo: escolha e alternância

No item escolha é necessário o uso do controle inibitório. Em escolha os pacientes nas duas formas típica e atípica tiveram um desempenho prejudicado quando comparado a controles. A tarefa exige funcionamento executivo em inibir uma resposta em prol de outra que é a solicitada. Os pacientes de PIDC tiveram pior desempenho, o que está em acordo com estudos anteriores que verificaram déficit em função executiva na doença (CHANSON et al., 2008; SLOTWINSKI et al., 2016).

A outra medida de disfunção executiva é a tarefa de alternância. Nesta, o sujeito deve ser capaz de atenção alternada, incluindo controle atencional e flexibilidade. O presente estudo verificou que somente os pacientes com envolvimento do SNC tiveram diferença significativa quando comparado aos controles. Além disso, esses pacientes apresentaram significativamente mais erros. Nos estudos publicados por Chanson et al. (2008) e Slotwinski et al. (2016) não havia sido descrito essa diferenciação. Interessante notar que na última tarefa (alternância), a qual exige um domínio executivo um pouco mais complexo que nas etapas anteriores, somente o grupo PIDC atípica apresentou diferença estatística. De acordo com literatura estudada, os substratos neuroanatômicos correlacionados ao funcionamento executivo em especial ao controle inibitório (tarefa de escolha) envolvem o córtex frontal e cíngulo anterior. Quando consideramos a capacidade de flexibilidade cognitiva somados ao controle inibitório há sugestão do envolvimento do circuito frontoestriatocerebelar (FUENTES et al., 2014), o que poderia justificar as diferenças encontradas na parte de alternância do teste.

Após o sujeito realizar as quatro tarefas do teste (leitura, contagem, inibição e alternância) é possível calcular com base nesses resultados duas medidas: inibição e flexibilidade. No presente estudo, nessas medidas, não houve diferença estatística significativa entre os grupos.

8.6 Considerações finais

O presente estudo é o primeiro a avaliar cognição na PIDC com envolvimento do SNC visto na RM nomeadas nesse estudo de PIDC típica e atípica. Considerar aspectos cognitivos e comportamentais na PIDC pode contribuir tanto para o prognóstico e adesão do paciente ao tratamento como para um melhor entendimento da complexidade fisiopatológica da própria PIDC. Nesse trabalho os pacientes apresentaram lentidão para receber informações do ambiente, e estiveram especificamente dificuldades em tarefas com solicitação auditiva. A conduta médica e especificação sobre o tratamento é fornecida ao paciente por meio da fala. Esse estudo indica que o acompanhamento de um familiar ou cuidador pode ser essencial durante o fornecimento de informações ao paciente. Além disso, considera-se importante fornecer informações sobre o funcionamento cognitivo do paciente ao cuidador.

Nesse trabalho foram usadas três tarefas com demanda visual: BVMT-R, e os subtestes da WASI: CB e RMa. Os pacientes apresentaram desempenho equivalente aos

controles no BVMT-R e no subteste RMa. No subteste CB, os pacientes apresentaram desempenho inferior, entretanto a tarefa exige agilidade psicomotora, a qual esteve alterada nos pacientes. Esse é um viés, o qual restringe a análise e não permite afirmar que os pacientes apresentaram alteração visuoespacial. Desconsiderando o subteste CB, pode-se inferir que as atividades de demanda visual parecem não estar comprometidas na PIDC.

Pacientes de PIDC típica e atípica apresentaram desempenho inferior nas tarefas de velocidade de processamento. As tarefas de velocidade de processamento estiveram associadas a outros testes neuropsicológicos, dentre eles o RAVLT e BVMT. No BVMT-R houve correlação, mas os pacientes não diferiram dos controles nessa tarefa. Os resultados mostraram que não há comprometimento em memória visual e processamento de informações visuais (subteste RMa). É possível inferir que o processamento visual preservado pode ser usado como recurso compensatório e beneficiar os pacientes de PIDC nessa amostra.

Interessante notar que quando há um aumento da complexidade no FDT, passando a envolver o funcionamento executivo, os pacientes de PIDC atípica apresentaram maior dificuldade. Portanto, há sugestão de comprometimento no funcionamento executivo nesses pacientes, especialmente no que se refere à controle inibitório e flexibilidade cognitiva.

No RAVLT os resultados foram heterogêneos entre os grupos de pacientes. Foi indicado dificuldade para recordação tardia na PIDC atípica. Entretanto, não ficou claro se é dificuldade em acessar a informação ou se é perda da informação. A dificuldade em acessar a informação poderia estar associada as lesões cerebelares encontradas nesses pacientes. Na PIDC típica foi observado déficits relacionados a manutenção da atenção. Assim, o paciente é capaz de recordar e acessar a informação quando lhe é solicitado na evocação tardia, mas na aprendizagem e evocação após apresentação do distrator, esses pacientes apresentaram dificuldade. Esse dado sugere que nessa amostra, os pacientes de PIDC típica demonstraram comprometimento em funções executivas, funções essas que estão associadas a áreas pré-frontais e frontais (GOLDBERG, 2002). Outra sugestão é que diante da quantidade aumentada de estímulos, o paciente poderia apresentar dificuldade em selecionar o que é relevante. Assim o déficit na velocidade de processamento vista no FDT poderia explicar o resultado no RAVLT para pacientes típicos.

A perseveração vista nos pacientes é mais um indicativo de comprometimento no funcionamento executivo. A perseveração poderia ser inferida pelas repetições no RAVLT na PIDC típica. Estudos complementares seriam necessários para observar a evolução do

comprometimento cognitivo e da evolução da doença e/ou se a doença passa a envolver o SNC ao longo do tempo.

Tanto PIDC típica como atípica apresentaram desempenho inferior em tarefas que exigem domínio auditivo verbal. Em estudo com neuroimagem funcional, o processamento auditivo semântico esteve associado à ativação cerebelar e córtex temporal posterior esquerdo, córtex frontal inferior esquerdo, córtex pré-frontal e área motora suplementar (SENS; DE ALMEIDA, 2007). Em artigo de revisão foi identificado o envolvimento vestibular em neuropatias periféricas (BUETTI; LUXON, 2014). Em um estudo de caso publicado por Frohman e colegas (1996), uma paciente com resposta ao tratamento para PIDC apresentou sintomas vestibulares, entretanto na RM desta foi visto alteração no oitavo nervo craniano. Em nossa amostra apenas três pacientes tiveram alteração no nervo do trigêmeo.

Nesse estudo os pacientes apresentaram alterações cognitivas quando avaliados por meio de material de cunho auditivo e verbal. A avaliação do processamento auditivo central poderia ser um dado complementar que não foi objetivado nesse estudo. Esse tipo de avaliação poderia complementar a interpretação dos dados nas tarefas cognitivas.

A dificuldade vista nos mecanismos automáticos de velocidade de processamento pode refletir em lentidão em adquirir informação do ambiente, principalmente de cunho auditivo verbal. Na prática pode indicar que diante de mais estímulos esses pacientes tenham dificuldade em processá-los e por isso não consigam captar com eficiência todas informações vindas do ambiente. Tal déficit parece se estender para domínios de funções executivas, as quais impactaram mais os pacientes com envolvimento no SNC.

O prejuízo visto em velocidade de processamento poderia indicar distúrbio cognitivo sutil nesses pacientes. Estudos longitudinais poderiam contribuir para o estabelecimento de uma ferramenta de avaliação cognitiva em PIDC que poderia auxiliar na determinação de comprometimento cognitivo e funcional. Além disso, estudos associando velocidade de processamento e processamento auditivo central nesses pacientes poderiam auxiliar para a indicação de comprometimento subclínico.

As limitações do estudo vislumbradas até o presente momento incluem:

- tamanho da amostra;
- não aplicação do teste de reconhecimento do RAVLT;
- exame de RM realizado posteriormente à avaliação neuropsicológica;
- GC com escolaridade significativamente maior que um grupo de pacientes; e
- falta de um teste de span de dígitos.

Há sugestão de estudos que estão descritos abaixo:

- Avaliar velocidade de processamento e funções cognitivas em estudos longitudinais;
- Usar dados normativos dos testes ao invés de grupo controle;
- Estudos de processamento auditivo central.

9. CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo evidenciou que existe alteração na velocidade de processamento nas duas formas de PIDC. Não foi somente a caracterização de envolvimento no SNC que impactou nessa medida.

REFERÊNCIAS

- ABREU, N. et al., Neuropsicologia da aprendizagem e memória. In: FUENTES, Daniel et al. **Neuropsicologia-: Teoria e Prática**. Artmed Editora, 2014.
- ABREU, N.; MATTOS, P. Memória. In: MALLOY-DINIZ, L. F et al. **Avaliação Neuropsicológica**. Artmed editora, 2010.
- ADOLPHS, Ralph et al. Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. **Learning & Memory**, v. 4, n. 3, p. 291-300, 1997.
- ALMEIDA, Leandro S. As aptidões na definição e avaliação da inteligência: o concurso da análise fatorial. **Paidéia**, v. 12, n. 23, 2002.
- ANDREASEN, Nancy C. et al. Intelligence and brain structure in normal individuals. **American Journal of Psychiatry**, v. 150, p. 130-130, 1993.
- ARNSTEN, Amy FT; LI, Bao-Ming. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. **Biological psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1377-1384, 2005.
- ARON, Adam R.; ROBBINS, Trevor W.; POLDRACK, Russell A. Inhibition and the right inferior frontal cortex. **Trends in cognitive sciences**, v. 8, n. 4, p. 170-177, 2004.
- ATKINSON, Richard C.; SHIFFRIN, Richard M. Human memory: A proposed system and its control processes. In: **Psychology of learning and motivation**. Academic Press, 1968. p. 89-195.
- ALVES, João Paulo Elias. **Alterações na sensibilidade superficial no eixo corporal nas polineuropatias desmielinizantes adquiridas**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- BADDELEY, Alan D.; HITCH, Graham. Working memory. In: **Psychology of learning and motivation**. Academic press, 1974. p. 47-89.
- BADDELEY, Alan. Working memory. **Current biology**, v. 20, n. 4, p. R136-R140, 2010.
- BAIG, Fahd; KNOPP, Michael; RAJABALLY, Yusuf A. Diagnosis, epidemiology and treatment of inflammatory neuropathies. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 73, n. 7, p. 380-385, 2012.
- BAREA, Karla Shimura; MANSUR, Leticia Lessa. Knowledge of semantic categories in normal aged: Influence of education. **Dementia & neuropsychologia**, v. 1, n. 2, p. 166-172, 2007.
- BARREIRA, A.A. Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica. In: Editor: Sebastião Eurico de Melo-Souza. Co-editores: Eliseu Paglioli Neto; Fernando Cendes.,

(Org.). Tratamento das doenças neurológicas. 3ª ed.; Rio de Janeiro; Editora Guanabara Koogan, 2013, v.1, p.615-619.

BARNETT, Michael H. et al. Axonal damage in central and peripheral nervous system inflammatory demyelinating diseases: common and divergent pathways of tissue damage. **Current opinion in neurology**, v. 29, n. 3, p. 213-221, 2016.

BAROHN, Richard J. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. **Archives of Neurology**, v. 46, n. 8, p. 878-884, 1989.

BASTEN, Ulrike; HILGER, Kirsten; FIEBACH, Christian J. Where smart brains are different: A quantitative meta-analysis of functional and structural brain imaging studies on intelligence. **Intelligence**, v. 51, p. 10-27, 2015.

BENNETT, Ilana J. et al. White matter integrity correlates of implicit sequence learning in healthy aging. **Neurobiology of aging**, v. 32, n. 12, p. 2317. e1-2317. e12, 2011.

BETTCHER, Brianne M. et al. Neuroanatomical substrates of executive functions: beyond prefrontal structures. **Neuropsychologia**, v. 85, p. 100-109, 2016.

BIRREN, J. E. (1974). Translations in gerontology: From lab to life: Psychophysiology and speed of response. *American Psychologist*, 29(11), 808.

BOUCHARD C, LACROIX C, PLANTÉ V, et al; Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Neurology**. 1999 Feb;52(3):498-503.

BOUKHRIS, Sami et al. Fatigue as the main presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a study of 11 cases. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 10, n. 3, p. 329-337, 2005.

BRAND, Nico; JOLLES, Jellemer. Information processing in depression and anxiety. **Psychological Medicine**, v. 17, n. 1, p. 145-153, 1987.

BRODY, Nathan. Intelligence, schooling, and society. **American Psychologist**, v. 52, n. 10, p. 1046, 1997.

BRUCKI, Sonia M. Dozzi *et al.* Normative data: category verbal fluency. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 55, n. 1, p. 56-61, 1997.

BRYAN, Janet; LUSZCZ, Mary A. Speed of information processing as a mediator between age and free-recall performance. **Psychology and aging**, v. 11, n. 1, p. 3, 1996.

BUETTI, Belinda; LUXON, Linda M. Vestibular involvement in peripheral neuropathy: a review. **International journal of audiology**, v. 53, n. 6, p. 353-359, 2014.

CARMO, S. S. Características do envolvimento do Sistema Nervoso Central na polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica: um estudo mediante técnicas quantitativas de Imagem por Ressonância Magnética. Tese de doutorado em medicina (neurologia), opção neurociências – Faculdade de Medicina de R P Da Universidade de SP, 2014.

CHAIE, K. Warner. Perceptual speed in adulthood: cross-sectional and longitudinal studies. **Psychology and Aging**, v. 4, n. 4, p. 443, 1989.

CHANSON, Jean-Baptiste, et al. "Cognitive functions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy." *NEUROLOGY*. Vol. 70. No. 11. TWO COMMERCE SQ, 2001 MARKET ST, PHILADELPHIA, PA 19103 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2008.

CHIMELLI L.; OLIVEIRA AD, NASCIMENTO O, FREITAS MRG.; BARREIRA AA. Patologia da polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC). Análise de 23 casos. **Rev Bras Neurol** 29(5): 156-161, 1993.

COLOM, Roberto et al. Gray matter correlates of fluid, crystallized, and spatial intelligence: Testing the P-FIT model. **Intelligence**, v. 37, n. 2, p. 124-135, 2009.

COUTINHO, G.; MATTOS, P.; ABREU, N. Atenção. In ABREU et. al. **Avaliação neuropsicológica**. 1 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 86-94. ISBN 978-85-363-2210-0.

COWAN, Nelson. What are the differences between long-term, short-term, and working memory?. *Progress in brain research*, v. 169, p. 323-338, 2008.

D'ESPOSITO, Mark et al. Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. **Brain and cognition**, v. 41, n. 1, p. 66-86, 1999.

DALGALARRONDO, Paulo. **Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

DE ALMEIDA, Sérgio Monteiro et al. Neurocognitive impairment with hepatitis C and HIV co-infection in Southern Brazil. **Journal of NeuroVirology**, v. 24, n. 3, p. 339-349, 2018.

DE OLIVEIRA COELHO, Cesar Augusto et al. Hippocampal NMDA receptor blockade impairs CREB phosphorylation in amygdala after contextual fear conditioning. **Hippocampus**, v. 23, n. 7, p. 545-551, 2013.

DELMONT, Emilien et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Brain**, 2017.

DESROSIERS, Johanne et al. Normative data for grip strength of elderly men and women. **The American journal of occupational therapy**, v. 49, n. 7, p. 637-644, 1995.

DIAMOND, Adele. Executive functions. **Annual review of psychology**, v. 64, p. 135-168, 2013.

DRAAK, Thomas HP et al. Grip strength comparison in immune-mediated neuropathies: Vigorimeter vs. Jamar. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 20, n. 3, p. 269-276, 2015.

DYCK, Peter J. et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. In: **Mayo Clinic Proceedings**. 1975. p. 621-637.

DYCK PJ, PRINEAS J, POLLARD J. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In **Peripheral Neuropathy**. Eds. Dyck PJ, Thomas PK. Vol II, 3o. ed, 1498-1517, 1993.

- FARO, André. Confirmatory Factor Analysis and Standardization of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 31, n. 3, p. 349-353, 2015.
- FELMINGHAM, Kim L.; BAGULEY, Ian J.; GREEN, Alisa M. Effects of diffuse axonal injury on speed of information processing following severe traumatic brain injury. **Neuropsychology**, v. 18, n. 3, p. 564, 2004.
- FIELDS, R. Douglas. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. **Trends in neurosciences**, v. 31, n. 7, p. 361-370, 2008.
- FILLEY, Christopher M.; FIELDS, R. Douglas. White matter and cognition: making the connection. **Journal of neurophysiology**, v. 116, n. 5, p. 2093-2104, 2016.
- FEASBY, T. E. et al. Central lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an MRI study. **Neurology**, v. 40, n. 3 Part 1, p. 476-476, 1990.
- FELLOWS, Robert P.; BYRD, Desiree A.; MORGELLO, Susan. Effects of information processing speed on learning, memory, and executive functioning in people living with HIV/AIDS. **Journal of clinical and experimental neuropsychology**, v. 36, n. 8, p. 806-817, 2014.
- FOONG, Hui F. et al. Information processing speed as a mediator between psychosocial stress and global cognition in older adults. **Psychogeriatrics**, v. 18, n. 1, p. 21-29, 2018.
- FORN, Cristina et al. Task-load manipulation in the Symbol Digit Modalities Test: an alternative measure of information processing speed. **Brain and cognition**, v. 82, n. 2, p. 152-160, 2013.
- FRANGOU, Sophia; CHITINS, Xavier; WILLIAMS, Steven CR. Mapping IQ and gray matter density in healthy young people. **Neuroimage**, v. 23, n. 3, p. 800-805, 2004.
- FROHMAN, Elliot M. et al. Vestibular dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Annals of neurology**, v. 39, n. 4, p. 529-535, 1996.
- FRY, A. F., & HALE, S. (1996). Processing speed, working memory, and fluid intelligence: Evidence for a developmental cascade. *Psychological science*, 7(4), 237-241.
- GARSSSEN, M. P. J. et al. Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain–Barré syndrome and CIDP. **Neurology**, v. 63, n. 12, p. 2393-2395, 2004.
- GAWRYLUK, Jodie R. et al. Functional MRI activation in white matter during the Symbol Digit Modalities Test. **Frontiers in human neuroscience**, v. 8, p. 589, 2014.
- GODEFROY, Olivier; ROUSSEAU, Marc. Divided and focused attention in patients with lesion of the prefrontal cortex. **Brain and cognition**, v. 30, n. 2, p. 155-174, 1996.
- GOLDBERG, Elkhonon. **The executive brain: Frontal lobes and the civilized mind**. Oxford University Press, USA, 2002.
- GONG, Qi-Yong et al. Voxel-based morphometry and stereology provide convergent evidence of the importance of medial prefrontal cortex for fluid intelligence in healthy adults. **Neuroimage**, v. 25, n. 4, p. 1175-1186, 2005.

GUNNING-DIXON, Faith M.; RAZ, Naftali. Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: a prospective MRI study. **Neuropsychologia**, v. 41, n. 14, p. 1929-1941, 2003.

HAIER, Richard J. et al. Structural brain variation and general intelligence. **Neuroimage**, v. 23, n. 1, p. 425-433, 2004.

HAIER, Richard J. et al. The neuroanatomy of general intelligence: sex matters. **NeuroImage**, v. 25, n. 1, p. 320-327, 2005.

HALE, Sandra. A global developmental trend in cognitive processing speed. **Child development**, v. 61, n. 3, p. 653-663, 1990.

HAWORTH, Judy et al. Measuring information processing speed in mild cognitive impairment: Clinical versus research dichotomy. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 51, n. 1, p. 263-275, 2016.

HAWKE, S. H.; HALLINAN, J. M.; MCLEOD, J. G. Cranial magnetic resonance imaging in chronic demyelinating polyneuropathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 53, n. 9, p. 794-796, 1990.

HELENE, André Frazão; XAVIER, Gilberto Fernando. A construção da atenção a partir da memória Building attention from memory. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 25, n. Supl II, p. 12-20, 2003.

HECK, V.S.; TRENTINI, C.M. Breve histórico acerca da concepção psicométrica da inteligência. In: WESCHLER, David. **Escala Wechsler abreviada de inteligência – WASI: manual**. Adaptação e padronização brasileira de Clarissa Marcelli Trentini, Denise Balem Yates, Vanessa Stumpf Heck. (Tradução Ana Lucia Leitao Carraro, Flávia Wagner). 1 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2014.

HENSON, Richard NA et al. Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. **Journal of neuroscience**, v. 19, n. 10, p. 3962-3972, 1999.

HOFMANN, Wilhelm; SCHMEICHEL, Brandon J.; BADDELEY, Alan D. Executive functions and self-regulation. **Trends in cognitive sciences**, v. 16, n. 3, p. 174-180, 2012.

HUTZ, C.S; BANDEIRA, D.R; TRENTINI, C.M (org.). **Psicometria**. 1ed. Porto Alegre, Artmed, 2015.

MACHADO, Thais Helena *et al.* Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task-FAS. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 3, n. 1, p. 55-60, 2009.

IRIKI, Atsushi et al. Long-term potentiation in the motor cortex. **Science**, v. 245, n. 4924, p. 1385-1387, 1989.

JARDIM DE PAULA, J.; MALLOY-DINIZ, L.F. Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT): livro de instruções. 1 ed. São Paulo: Vetor, 2018.

- JOSHI, Abhijeet R. et al. Loss of Schwann cell plasticity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). **Journal of neuroinflammation**, v. 13, n. 1, p. 255, 2016.
- JUNG, Rex E.; HAIER, Richard J. The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. **Behavioral and Brain Sciences**, v. 30, n. 2, p. 135-154, 2007.
- KAIL, Robert; SALTHOUSE, Timothy A. Processing speed as a mental capacity. **Acta psychologica**, v. 86, n. 2-3, p. 199-225, 1994.
- KELLEY, William M. et al. Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. **Neuron**, v. 20, n. 5, p. 927-936, 1998.
- KAMM, Christoph; ZETTL, Uwe K. Autoimmune disorders affecting both the central and peripheral nervous system. **Autoimmunity reviews**, v. 11, n. 3, p. 196-202, 2012.
- KÖLLER, Hubertus et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 13, p. 1343-1356, 2005.
- KONISHI, Seiki et al. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. **Brain**, v. 122, n. 5, p. 981-991, 1999.
- KUZNETSOVA, Ksenia A. et al. Brain white matter structure and information processing speed in healthy older age. **Brain Structure and Function**, v. 221, n. 6, p. 3223-3235, 2016.
- LARNER, A.J. **Neuropsychological Neurology: the neurocognitive impairments of neurological disorders**. 2 ed. Cambridge, 2013.
- LATOV, N. Considerações gerais. IN: MERRIT, **Tratado de Neurologia**. Editoria de Lewis P. Rowland. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- LEZAK, Muriel D. The problem of assessing executive functions. **International journal of Psychology**, v. 17, n. 1-4, p. 281-297, 1982.
- LEWIS, Richard Alan. Neuropathies associated with conduction block. **Current opinion in neurology**, v. 20, n. 5, p. 525-530, 2007.
- LIN, Meng-Ting et al. Quality of life in polyneuropathy: association with biomarkers of small fiber impairment. **Health and quality of life outcomes**, v. 13, n. 1, p. 169, 2015.
- LIU, Shu et al. Genetic influences on cortical myelination in the human brain. **Genes, Brain and Behavior**, v. 18, n. 4, p. e12537, 2019.
- MAGUIRE, Eleanor A.; MUMMERY, Catherine J.; BÜCHEL, Christian. Patterns of hippocampal-cortical interaction dissociate temporal lobe memory subsystems. **Hippocampus**, v. 10, n. 4, p. 475-482, 2000.
- MALLOY-DINIZ et al. Exame das funções executivas. In: ABREU et al. **Avaliação neuropsicológica**. 1 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 94-111. ISBN 978-85-363-2210-0.

MALLOY-DINIZ et al. Neuropsicologia das funções executivas. In: FUENTES et al.. **Neuropsicologia – teoria e prática**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 115-139. ISBN 978-85-8271-956-2

MANES, Facundo et al. Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. **Brain**, v. 125, n. 3, p. 624-639, 2002.

MARKVARDSEN, Lars Høj et al. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in drug-naïve patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a randomised, single-blind, cross-over trial. In: **2nd Congress of the European Academy of Neurology**. 2016.

MARKVARDSEN, Lars Kjøbsted et al. Retrospective correlation analysis of plasma Immunoglobulin G and clinical performance in CIDP. **PeerJ**, v. 7, p. e6969, 2019.

MARTINS, K.M. **Adaptação transcultural e propriedades psicométricas da Escala de Incapacidade Geral construída pelo método Rasch (Rasch-built Overall Disability Scale – RODS) no contexto brasileiro**, 2017. 142f. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

MATARAZZO, Joseph D.; HERMAN, David O. Relationship of education and IQ in the WAIS—R standardization sample. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v. 52, n. 4, p. 631, 1984.

MATHEY, Emily K. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, p. jnnp-2014-309697, 2015.

MATHEY, Emily K.; POLLARD, John D. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Journal of the neurological sciences**, v. 333, n. 1-2, p. 37-42, 2013.

MATHIAS, Samuel R. et al. The processing-speed impairment in psychosis is more than just accelerated aging. **Schizophrenia bulletin**, v. 43, n. 4, p. 814-823, 2017.

MATHIOWETZ, Virgil et al. Adult norms for the nine hole peg test of finger dexterity. **The Occupational Therapy Journal of Research**, v. 5, n. 1, p. 24-38, 1985.

McCOMBE, P.A., POLLARD, J.D., McLEOD, J.G. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 92 cases. **Brain** (1987).

MCGAUGH, James L. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 27, p. 1-28, 2004.

MENGEL, David et al. Costs of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Germany. **Muscle & nerve**, v. 58, n. 5, p. 681-687, 2018.

MERKIES, I. S. J. et al. Quality of life complements traditional outcome measures in immune-mediated polyneuropathies. **Neurology**, v. 59, n. 1, p. 84-91, 2002.

MERKIES, Ingemar SJ; FABER, Catharina G. Fatigue in immune-mediated neuropathies. **Neuromuscular Disorders**, v. 22, p. S203-S207, 2012.

- MORAES, André Luiz et al. Effect of aging, education, reading and writing, semantic processing and depression symptoms on verbal fluency. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 26, n. 4, p. 680-690, 2013.
- MORENO, Arlinda B. et al. Propriedades psicométricas do Instrumento Abreviado de Avaliação de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde no estudo pró-saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, p. 2585-2597, 2006.
- NETTELBECK, Ted; RABBITT, Patrick MA. Aging, cognitive performance, and mental speed. **Intelligence**, v. 16, n. 2, p. 189-205, 1992.
- OLIVEIRA, Maria Gabriela Menezes; BUENO, Orlando FA. Neuropsicologia da memória humana. **Psicologia USP**, v. 4, n. 1-2, p. 117-138, 1993.
- O'KEEFE, John; DOSTROVSKY, Jonathan. The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. **Brain research**, 1971.
- OHTANI, Toshiyuki et al. Medial frontal white and gray matter contributions to general intelligence. **PloS one**, v. 9, n. 12, p. e112691, 2014.
- OHTANI, Toshiyuki et al. Exploring the neural substrates of attentional control and human intelligence: diffusion tensor imaging of prefrontal white matter tractography in healthy cognition. **Neuroscience**, v. 341, p. 52-60, 2017.
- ORMEROD, I. E. et al. Involvement of the central nervous system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 53, n. 9, p. 789-793, 1990.
- PASQUALI, Luiz. Técnicas de exame psicológico–TEP: manual. **São Paulo: Casa do Psicólogo**, v. 23, 2001.
- PARAMANATHAN, Sansuthan et al. Axonal loss in patients with inflammatory demyelinating polyneuropathy as determined by motor unit number estimation and MUNIX. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 1, p. 898-904, 2016.
- PAVAN, Karina et al. Esclerose múltipla: adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 65, n. 3-A, p. 669-73, 2007.
- PENKE, Lars et al. A general factor of brain white matter integrity predicts information processing speed in healthy older people. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 22, p. 7569-7574, 2010.
- PERGHER, Giovanni Kuckartz; STEIN, Lilian Milnitsky. Compreendendo o esquecimento: teorias clássicas e seus fundamentos experimentais. **Psicologia USP**, v. 14, n. 1, p. 129-155, 2003.
- PINEL, J.P.J. Biopsicologia. 5 ed. – Porto Alegre, Artmed, 2005
- POSNER, Michael I.; PETERSEN, Steven E. The attention system of the human brain. **Annual review of neuroscience**, v. 13, n. 1, p. 25-42, 1990.
- PURVES, D. et. al. Neurociências, 4a ed. Artmed editora, 2010.

RITCHIE, Stuart J. et al. Beyond a bigger brain: Multivariable structural brain imaging and intelligence. **Intelligence**, v. 51, p. 47-56, 2015.

QUEROL, Luis et al. Antibodies against peripheral nerve antigens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Scientific Reports**, v. 7, p. 14411, 2017.

RAJABALLY, Yusuf A.; NARASIMHAN, Manisha. Jamar hand-held grip dynamometry in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Journal of the neurological sciences**, v. 325, n. 1-2, p. 36-38, 2013.

REYNOLDS, JACQUES; SACHS, GEORGE; STAVROS, KARA. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP): Clinical Features, Diagnosis, and Current Treatment Strategies. **Rhode Island medical journal (2013)**, v. 99, n. 12, p. 32-35, 2016.

ROBERTS, Helen C. et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. **Age and ageing**, v. 40, n. 4, p. 423-429, 2011.

ROGERS, Robert D. et al. Tryptophan depletion alters the decision-making of healthy volunteers through altered processing of reward cues. **Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 1, p. 153, 2003.

RUGG, Michael D. et al. The role of the prefrontal cortex in recognition memory and memory for source: An fMRI study. **Neuroimage**, v. 10, n. 5, p. 520-529, 1999.

RYMAN, Sephira G. et al. Fronto-Parietal gray matter and white matter efficiency differentially predict intelligence in males and females. **Human brain mapping**, v. 37, n. 11, p. 4006-4016, 2016.

SAID, Gerard. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Neuromuscular disorders**, v. 16, n. 5, p. 293-303, 2006.

SALTHOUSE, Timothy A. Processing capacity and its role on the relations between age and memory. **Memory performance and competencies: Issues in growth and development**, p. 111-125, 1995.

SALTHOUSE, Timothy A. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. **Psychological review**, v. 103, n. 3, p. 403, 1996.

SANTOS PL, ALMEIDA-RIBEIRO GAN, SILVA DMD, MARQUES-JUNIOR W, BARREIRA, AA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: quality of life, sociodemographic profile and physical complaints. **Arq Neuropsiquiatr**, 2014.

SAPERSTEIN, David S. et al. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. **Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine**, v. 24, n. 3, p. 311-324, 2001.

SCHACTER, Daniel L. Implicit memory: History and current status. **Journal of experimental psychology: learning, memory, and cognition**, v. 13, n. 3, p. 501, 1987.

SCHMAHMANN, Jeremy D. The cerebellum and cognition. **Neuroscience letters**, v. 688, p. 62-75, 2019.

SCHELINI, Patrícia Waltz. Teoria das inteligências fluida e cristalizada: início e evolução. **Estudos de Psicologia**, v. 11, n. 3, p. 323-332, 2006.

SCOVILLE, William Beecher; MILNER, Brenda. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 11, 1957.

SEDO, M. **O teste dos cinco dígitos**. JONAS JARDIM e MALLOY-DINIZ (traduzido). São Paulo, Hogrefe CETEPP, 2015.

SOLIVEN, Betty; ROOS, Raymond P. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **MedLink Neurology**, 2006.

SQUIRE, Larry R. Mechanisms of memory. **Science**, v. 232, n. 4758, p. 1612-1619, 1986.

SQUIRE, Larry R. Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of cognitive neuroscience*, v. 4, n. 3, p. 232-

243, 1992.

SIMONS, Jon S.; SPIERS, Hugo J. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. **Nature reviews neuroscience**, v. 4, n. 8, p. 637, 2003.

SLOTWINSKI, K. et al. Cognitive impairment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (Cidp)—preliminary report. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 357, p. e345-e346, 2015.

STOJKOVIC, T. et al. Visual evoked potentials study in chronic idiopathic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Clinical neurophysiology**, v. 111, n. 12, p. 2285-2291, 2000.

SPEDO, Carina T. *et al.* Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the BICAMS in Brazil. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 29, n. 6, p. 836-846, 2015.

STRAUSS, Esther; SHERMAN, Elisabeth MS; SPREEN, Otfried. **A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary**. American Chemical Society, 2006.

STROBER, L. et al. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 15, n. 9, p. 1077-1084, 2009.

STUSS, Donald T.; ALEXANDER, Michael P. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. **Psychological research**, v. 63, n. 3-4, p. 289-298, 2000.

THOMAS, P. K. et al. Chronic demyelinating peripheral neuropathy associated with multifocal central nervous system demyelination. **Brain**, v. 110, n. 1, p. 53-76, 1987.

TOLEDO, F. O. *et al.* PND66 Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Version of the Fatigue Severity Scale (FSS). **Value in Health**, v. 14, n. 7, p. A329-A330, 2011.

TILBERY, Charles P. *et al.* Padronização da multiple sclerosis functional composite measure (MSFC) na população brasileira. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63, n. 1, p. 127-132, 2005.

TONIETTO, L.; SPERB, T.M.; POGGERE, L.C. Inteligência e Desenvolvimento Humano. In: WESCHLER, David. **Escala Wechsler abreviada de inteligência – WASI: manual**. Adaptação e padronização brasileira de Clarissa Marcell Trentini, Denise Balem Yates, Vanessa Stumpf Heck. (Tradução Ana Lucia Leitao Carraro, Flávia Wagner). 1 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2014.

THIERRY, Anne-Marie *et al.* Hippocampo-prefrontal cortex pathway: Anatomical and electrophysiological characteristics. **Hippocampus**, v. 10, n. 4, p. 411-419, 2000.

TROYER, Angela K. *et al.* Clustering and switching on verbal fluency: The effects of focal frontal-and temporal-lobe lesions. **Neuropsychologia**, v. 36, n. 6, p. 499-504, 1998.

PRABHAKARAN, V. *et al.* (2000) Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. *Nat. Neurosci.* 3, 85–90

TULVING, Endel *et al.* Episodic and semantic memory. **Organization of memory**, v. 1, p. 381-403, 1972.

UNCINI, A. *et al.* CNS involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an electrophysiological and MRI study. **Electromyography and clinical neurophysiology**, v. 31, n. 6, p. 365-371, 1991.

VAN SCHAİK, I. N. *et al.* European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. **European journal of neurology**, v. 13, n. 8, p. 802-808, 2006.

VANNES, Sonja I. *et al.* Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. **Neurology**, v. 76, n. 4, p. 337-345, 2011.

VAN SCHEPENDOM, J. *et al.* The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. **European journal of neurology**, v. 21, n. 9, p. 1219-e72, 2014.

WAGNER, Anthony D. *et al.* Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. **Science**, v. 281, n. 5380, p. 1188-1191, 1998.

WAGNER, Anthony D. *et al.* Prefrontal contributions to executive control: fMRI evidence for functional distinctions within lateral prefrontal cortex. **Neuroimage**, v. 14, n. 6, p. 1337-1347, 2001.

WESCHLER, David. **Escala Wechsler abreviada de inteligência – WASI: manual**. Adaptação e padronização brasileira de Clarissa Marcell Trentini, Denise Balem Yates, Vanessa Stumpf Heck. (Tradução Ana Lucia Leitao Carraro, Flávia Wagner). 1 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2014.

WHEELER, Mark E.; PETERSEN, Steven E.; BUCKNER, Randy L. Memory's echo: vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 97, n. 20, p. 11125-11129, 2000.

WILKE, Marko et al. Bright spots: correlations of gray matter volume with IQ in a normal pediatric population. **Neuroimage**, v. 20, n. 1, p. 202-215, 2003.

WISEMAN, Stewart J. et al. Cognitive abilities, brain white matter hyperintensity volume, and structural network connectivity in older age. **Human brain mapping**, v. 39, n. 2, p. 622-632, 2018.

ZIMPRICH, Daniel; MARTIN, Mike. Can longitudinal changes in processing speed explain longitudinal age changes in fluid intelligence?. **Psychology and aging**, v. 17, n. 4, p. 690, 2002.

ANEXO A



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Ribeirão Preto, 04 de outubro de 2017.

Ofício nº 3029/2017
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 10333/2017

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado **“FUNÇÕES COGNITIVAS EM PACIENTES COM POLIRRADICULOPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA (PIDC)”, - Projeto de Pesquisa Versão 20/09/2017 [Versão 02]**, foi analisado “AD REFERENDUM” pelo Comitê de Ética em Pesquisa e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 22/09/2017 [Versão 02].

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
IARA SENEM

Orientadores: PROF. DR. AMILTON ANTUNES BARREIRA

DRª CARINA TELLAROLI SPEDO

Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

ANEXO B

ROTEIRO DE ANAMNESE

Resumido e Adaptado de SPREEN, O.; STRAUSS, E., et. al., 2006.

Identificação	
Nome:	Data:
Caso seja o acompanhante, complete esse item	
Relação com o cliente	
Profissão	Telefone:
Data de nascimento:	Idade:
	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Local de nascimento	Estado:
Mão usada para escrita (checar): <input type="checkbox"/> Direita <input type="checkbox"/> Esquerda	
História Pessoal	
Estado conjugal atual: <input type="checkbox"/> solteiro <input type="checkbox"/> casado <input type="checkbox"/> união estável <input type="checkbox"/> separado <input type="checkbox"/> divorciado <input type="checkbox"/> viúvo	
Anos de casamento com o parceiro (a) atual:	
Nome do cônjuge:	Idade:
Número de filhos	Quem mora com você?
Tem alguém da família que necessita de cuidados especiais? Quem?	
Escolaridade	
Quantidade de anos de ensino formal (sem repetência): <input type="checkbox"/> 2 a 4 <input type="checkbox"/> 5 a 8 <input type="checkbox"/> 9 ou mais	
Se houve repetências, quantas?	
História ocupacional	
Situação trabalhista:	<input type="checkbox"/> empregado <input type="checkbox"/> trabalho temporário <input type="checkbox"/> trabalho informal <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> desempregado <input type="checkbox"/> do lar <input type="checkbox"/> aposentado <input type="checkbox"/> pensionista
Profissão atual:	
Tempo de serviço:	
Sua situação é estável?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Algum afastamento do emprego?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Em caso de licença, qual motivo, o tempo de afastamento:	
Histórico médico	
Complicações médicas prévias e condições atuais:	
Em caso afirmativo, coloque a data e descrição:	
<input type="checkbox"/> Lesão cerebral	<input type="checkbox"/> Doença cardíaca
<input type="checkbox"/> Perda ou diminuição da consciência	<input type="checkbox"/> Câncer
<input type="checkbox"/> Acidente de carro	<input type="checkbox"/> doenças na garganta ou refluxo
<input type="checkbox"/> Queda, acidente esportivo ou no trabalho	<input type="checkbox"/> doenças sérias, desordens (pólio, paralisia cerebral,

<input type="checkbox"/> convulsão <input type="checkbox"/> Pancada, golpe <input type="checkbox"/> Arteriosclerose <input type="checkbox"/> Demência <input type="checkbox"/> Outras desordens ou infecções cerebrais (meningite, encefalite) <input type="checkbox"/> Diabetes	doenças autoimune). <input type="checkbox"/> envenenamento <input type="checkbox"/> Exposição à toxinas (chumbo, solventes) <input type="checkbox"/> Cirurgias _____ <input type="checkbox"/> Problemas psiquiátricos _____ <input type="checkbox"/> outros _____
---	--

Faz uso frequente de medicamento?

Nome	Dosagem	Início

Histórico de uso de substâncias

Bebe?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> há menos de 10 anos atrás <input type="checkbox"/> 10-15 anos <input type="checkbox"/> 16-19 anos <input type="checkbox"/> há mais de 20 anos
Bebe álcool	<input type="checkbox"/> Raramente ou nunca <input type="checkbox"/> 1-2 dias/semana <input type="checkbox"/> 3-5 dias/semana <input type="checkbox"/> diariamente
Fez uso de álcool e parou?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

<i>Assinale quais drogas usa ou usou</i>	<i>Usou no passado</i>	<i>Utiliza atualmente</i>
Anfetaminas (incluindo pílulas de dieta)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Barbitúricos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cocaína ou crack	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alucinógenos (LSD, ácido, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inalantes (cola, óxido nitroso, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maconha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Narcóticos opiáceos (heroína, morfina, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Você se considera dependente de algum tipo de droga ou substância?
 Sim Não Qual (is)?

Você se considera dependente de algum medicamento controlado?
 Sim Não Qual (is)?

Utiliza drogas para melhorar o desempenho no trabalho? Sim Não

Fuma? Sim Não Quantas vezes por dia?

Bebe café? Sim Não Quantas vezes por dia?

Questionário CAGE

- Alguma vez você sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber? Sim Não
- As pessoas o (a) aborrecem porque criticam seu modo de beber? Sim Não
- Você se sente culpado pela maneira com que costuma beber? Sim Não
- Você costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou para combater a ressaca? Sim

Não

Pontuação

2 a 4 SIM

POSITIVO para problemas quanto ao uso de álcool

Menor que 2 itens SIM

NEGATIVO



ANEXO C
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento
Av. Bandeirantes, 3900. Monte Alegre. Ribeirão Preto
Fone: 3602 2557 3602 2839

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a), como voluntário(a), a participar da pesquisa intitulada “Funções cognitivas em pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC)”

Justificativa, objetivos e procedimentos: Não há estudos que mostrem o funcionamento cognitivo global na PIDC. O objetivo do estudo é identificar o funcionamento cognitivo na PIDC através da avaliação neuropsicológica. Participarão dessa pesquisa 60 pessoas divididas em dois grupos: grupo 1 (pacientes PIDC) e grupo 2 (grupo controle constituído de pessoas saudáveis). A faixa etária dos participantes está entre 20-59 anos e 11 meses. Para o desenvolvimento do projeto, inicialmente será apresentado à você como se dará a pesquisa. Caso esteja de acordo e aceite participar desse estudo, será agendado o início da avaliação (que poderá ser no mesmo dia, conforme sua disponibilidade). Ao término da primeira avaliação será agendada a segunda e última sessão. A avaliação consiste na aplicação de instrumentos que tem por objetivo investigar suas habilidades cognitivas como, por exemplo, memória. Caso, o senhor(a) não tenha realizado o exame de Ressonância Magnética (RM) será solicitado ao senhor, com o objetivo de avaliar a existência/ausência de comprometimento no sistema nervoso central. As avaliações serão realizadas ao longo do período do seu atendimento e do tratamento da sua doença, tanto no período de internação hospitalar, quanto após a sua alta e nas consultas de rotina no ambulatório (conforme sua disponibilidade). Os dados coletados até a data da sua saída serão utilizados na pesquisa.

Desconfortos, riscos e benefícios: a avaliação neuropsicológica é extensa e pode durar até 90 minutos, sendo possível que você sinta algum desconforto durante a avaliação. Desse modo, caso queira interromper a atividade em qualquer momento bastará informar sua vontade. Caso sinta algum incômodo e queira levantar, andar um pouco e regressar assim que estiver pronto você pode solicitar e isso não oferecerá prejuízos na sua participação. Embora sejam adotadas todas as precauções e medidas para se minimizar, pode haver quebra de sigilo. No início, as informações auxiliarão a conduzir o seu tratamento, adequando-o mais especificamente às suas necessidades. Os resultados, após analisados, serão disponibilizados para as equipes dos centros e hospitais envolvidos, resultando em benefícios para o participante e para a equipe envolvida. Não há qualquer benefício imediato para os participantes da pesquisa, a não ser o desejo de contribuir para o conhecimento da PIDC, incluindo conhecimentos que podem conduzir a novos e mais eficazes tratamentos.

Forma de acompanhamento: durante a pesquisa, caso seja percebido quaisquer prejuízos psicológicos, você será encaminhado para acompanhamento e poderá desvincular da pesquisa se assim desejar.

Garantia de esclarecimento, liberdade de recusa e garantia de sigilo: você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para se recusar a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não trará qualquer prejuízo na sua relação com os pesquisadores ou com o Hospital das Clínicas e nem terá qualquer influência no seu tratamento.

Nós, pesquisadores, iremos tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e outra será fornecida a você.

Custos da participação, ressarcimento e indenização por eventuais danos: a participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. Caso o (a) senhor (a) se sinta prejudicado com a pesquisa tem direito a indenização conforme as leis vigentes no país.

Declaração do participante ou do (a) responsável pelo participante

Eu, _____ (ou nome do responsável) fui informado(a) dos objetivos especificados acima, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre o procedimento no qual estarei envolvido, de eventuais desconfortos, tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento através dos telefones (46) 99973-8219 ou (16) 3602-2557, com Iara Senem (pesquisadora responsável) e/ou Dr. Amilton Antunes Barreira (orientador da pesquisadora). Sei que as informações obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa em face dessas informações. Fui informado (a) de que as informações que fornecerei terão caráter confidencial.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .

Nome do participante: _____
RG: _____ Data de nascimento: _____ Sexo: () M () F
Nome do responsável (se necessário): _____
Natureza (grau de parentesco, tutor, cuidador): _____
RG: _____ Data de nascimento: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ UF: _____ Telefone: _____
Data: _____

Assinatura do participante (ou responsável)

Assinatura da pesquisadora

Contatos:

Iara Senem – iara.senem@usp.br (46) 99973-8219 - (16) 3602-2557
Professor Doutor Amilton Antunes Barreira - aabarrei@fmrp.usp.br Fone: (16) 36022557
Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - (16) 3602-2228



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento
Av. Bandeirantes, 3900. Monte Alegre. Ribeirão Preto
Fone: 3602 2557 3602 2839

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Grupo controle)

Você está sendo convidado(a), como voluntário(a), a participar da pesquisa intitulada “Funções cognitivas em pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC)”

Justificativa, objetivos e procedimentos: Não há estudos que mostrem o funcionamento cognitivo global na PIDC. O objetivo do estudo é identificar o funcionamento cognitivo na PIDC através da avaliação neuropsicológica. Participarão dessa pesquisa 60 pessoas divididas em dois grupos: grupo 1 (pacientes PIDC) e grupo 2 (grupo controle constituído de pessoas saudáveis). Você fará parte do grupo controle. Para participar dessa pesquisa você não poderá apresentar histórico de doenças que afetem o Sistema Nervoso Central. A faixa etária dos participantes está entre 20-59 anos e 11 meses. Para o desenvolvimento do projeto, inicialmente será apresentado à você como se dará a pesquisa. Caso esteja de acordo e aceite participar desse estudo, será agendada a avaliação (que poderá ser no mesmo dia, conforme sua disponibilidade). A avaliação consiste na aplicação de instrumentos que tem por objetivo investigar suas habilidades cognitivas como, por exemplo, memória.

Desconfortos, riscos e benefícios: a avaliação neuropsicológica é extensa e pode durar até 90 minutos, sendo possível que você sinta algum desconforto durante a avaliação. Desse modo, caso queira interromper a atividade em qualquer momento bastará informar sua vontade. Caso sinta algum incômodo e queira levantar, andar um pouco e regressar assim que estiver pronto você pode solicitar e isso não oferecerá prejuízos na sua participação. Embora sejam adotadas todas as precauções e medidas para se minimizar, pode haver quebra de sigilo. Os resultados serão pareados com o grupo de pacientes e, após analisados, serão disponibilizados para as equipes dos centros e hospitais envolvidos. Não há qualquer benefício imediato para os participantes da pesquisa, a não ser o desejo de contribuir para o conhecimento da PIDC.

Forma de acompanhamento: durante a pesquisa, caso seja percebido quaisquer prejuízos psicológicos, você será encaminhado para acompanhamento e poderá desvincular da pesquisa se assim desejar.

Garantia de esclarecimento, liberdade de recusa e garantia de sigilo: você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para se recusar a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não trará qualquer prejuízo.

Nós, pesquisadores, iremos tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e outra será fornecida a você.

Custos da participação, ressarcimento e indenização por eventuais danos: a participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação

financeira adicional. Caso o (a) senhor (a) se sinta prejudicado com a pesquisa tem direito a indenização conforme as leis vigentes no país.

Declaração do participante ou do (a) responsável pelo participante

Eu, _____ (ou nome do responsável) fui informado(a) dos objetivos especificados acima, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre o procedimento no qual estarei envolvido, de eventuais desconfortos, tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento através dos telefones (46) 99973-8219 ou (16) 3602-2557, com Iara Senem (pesquisadora responsável) e/ou Dr. Amilton Antunes Barreira (orientador da pesquisadora). Sei que as informações obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa em face dessas informações. Fui informado (a) de que as informações que fornecerei terão caráter confidencial.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .

Nome do participante: _____

RG: _____ Data de nascimento: _____ Sexo: () M () F

Nome do responsável (se necessário): _____

Natureza (grau de parentesco, tutor, cuidador): _____

RG: _____ Data de nascimento: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ UF: ____ Telefone: _____

Data: _____

Assinatura do participante (ou responsável)

Assinatura da pesquisadora

Contatos:

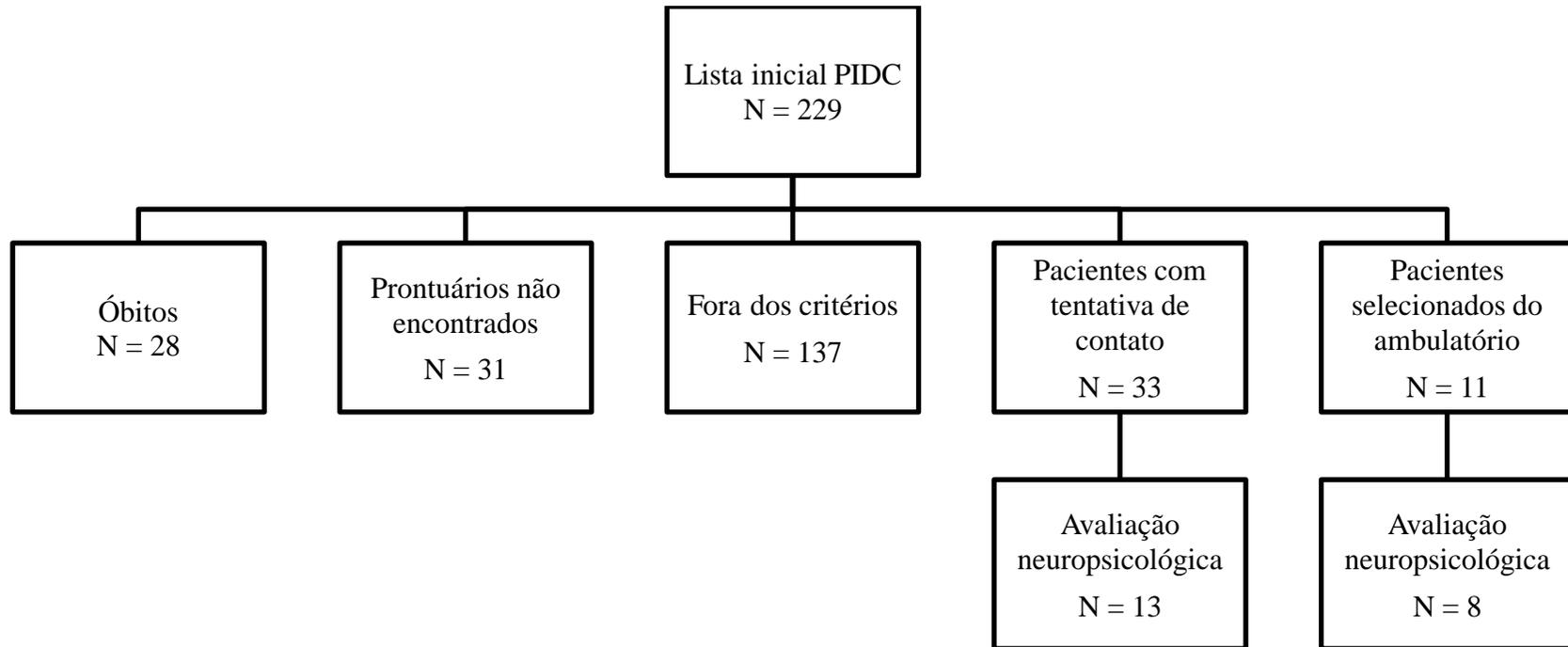
Iara Senem – iara.senem@usp.br (46) 99973-8219 - (16) 3602-2557

Professor Doutor Amilton Antunes Barreira - aabarrei@fmrp.usp.br Fone: (16) 36022557

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - (16) 3602-2228

ANEXO D

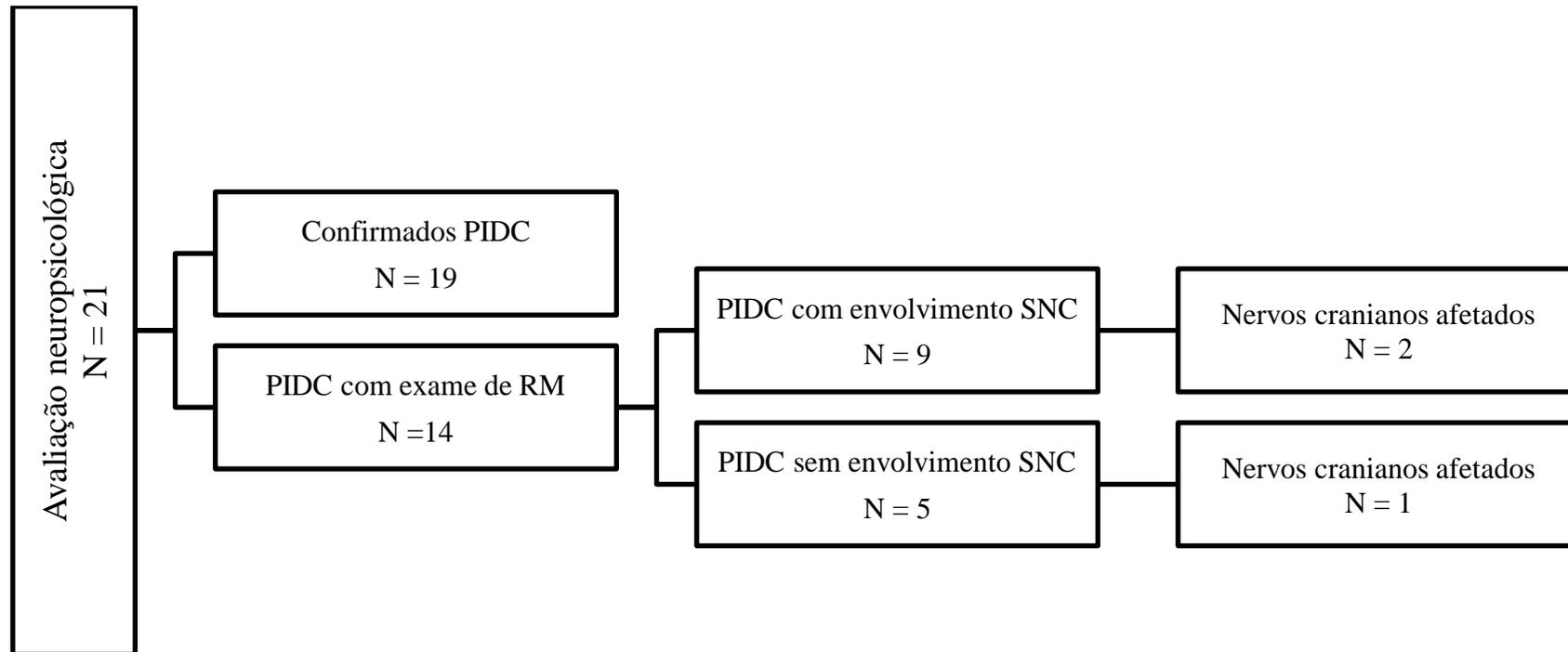
Procedimentos gerais da coleta



Nota: Os pacientes selecionados do ambulatório não constavam na lista inicial.

ANEXO D

Procedimentos gerais da coleta



Nota: pacientes com envolvimento no SNC foram considerados aqueles com qualquer atrofia de nível estrutural. A saber: todos pacientes com envolvimento no SNC apresentaram atrofia cerebelar. Desses, dois apresentaram desmielinização occipital e dois apresentaram focos de microangiopatia. Nervos cranianos afetados foram baseados nos achados dos exames de RM. Em todos os casos o nervo afetado se refere ao espessamento do nervo do trigêmeo.

ANEXO E

Quadro 06 – Testes usados na pesquisa e seus estudos para o contexto brasileiro

INSTRUMENTO	ESTUDO DE ADAPTAÇÃO NO CONTEXTO BRASILEIRO
MMSE-2	Teste comercializado e adaptado para o contexto brasileiro por Spedo et al (2012, 2018).
HADS	Estudo de Botega <i>et al.</i> (1995)
9-HPT	Estudo de padronização de uma escala para EM realizado por Tilbery <i>et al.</i> (2005).
BVMT-R	Teste com tabelas normativas dentro da padronização da BICAMS (SPEDO et al., 2015).
RAVLT	Teste comercializado, adaptado ao contexto brasileiro por De Paula e Malloy-Diniz (2018). Instrumento de uso restrito à psicólogos.
FDT	Teste comercializado e adaptado para o contexto brasileiro por Malloy-Diniz e De Paula (2015). Uso restrito à psicólogos.
WASI	Adaptação brasileira por Trentini et. al. (2014). Teste comercializado e de uso restrito à psicólogos.
R-ODS	Estudo adaptação transcultural e propriedades psicométricas por Martins (2017).
MFIS - BR	Estudo de Pavan et al. (2017).

MMSE-2 SV = MMSE-2 SV = Mini exame do estado mental segunda edição versão padrão (do inglês, “*Mini Mental State Examination Second Edition standard version*”). HADS = Escala hospitalar de ansiedade e depressão (do inglês, “*Hospital Anxiety and Depression Scale*”). 9-HPT = teste dos nove pinos e nove buracos (do inglês, “*Nine Hole Peg Test*”). BVMT-R = teste de memória visual (do inglês, “*Brief Visuospatial Memory Test-Revised*”). RAVLT = Teste de aprendizagem verbal de Rey (do inglês, “*Rey Auditory Verbal Learning Test*”). FDT = teste dos cinco dígitos (do inglês, “*Five Digit Test*”). WASI = Escala Wechsler abreviada de inteligência (do inglês, “*Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*”). R-ODS = Escala global de incapacidade construída pelo método Rash (do inglês, “*Rasch-built Overall Disability Scale*”). MFIS- BR = Escala modificada do impacto de fadiga (do inglês, “*Modificates Fatigue Impact Scale*”).

