Renata Areza-Fegyveres

**Perfil de alterações cognitivas em pacientes
com fibrose pulmonar idiopática**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Neurologia.

Área de concentração: Ciências
Orientador: Prof. Dr. Ricardo Nitrini

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Areza-Fegyveres, Renata

Perfil de alterações cognitivas em pacientes com fibrose pulmonar idiopática /
Renata Areza-Fegyveres. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Ricardo Nitrini.

Descritores: 1.Fibrose pulmonar 2.Cognição 3.Anóxia 4.Testes neuropsicológicos

USP/FM/SBD-129/09

Dedicatória

Dedico este manuscrito ao meu avô materno Isaac Roseblatt (*in memoriam*). Meu avô sempre foi extremamente incentivador da minha carreira médica e profissional em geral, tanto do ponto de vista emocional, quanto material. O último evento que participou foi a minha formatura de graduação. Acredito que, se ele estivesse presente hoje, estaria muito feliz e orgulhoso por eu estar atravessando mais uma das diversas etapas de minha vida profissional. Durante todo este tempo, desde seu falecimento em fevereiro de 2000, ele tem me iluminado espiritualmente e me dado forças para continuar sempre.

Meu muito obrigada.

Sua neta.

Agradecimento

Agradeço ao meu marido Alexandre Fegyveres que acompanhou toda a trajetória deste manuscrito de muito perto, desde seu projeto em pensamento até sua entrega. Sempre foi muito paciente e compreensivo, tanto em relação ao tempo gasto em sua confecção, quanto com a convivência comigo neste período peculiar, além de ter pessoalmente me auxiliado com a análise dos dados e revisões do texto durante madrugadas a fio.

Agradeço aos meus pais que investiram em mim tempo e recursos financeiros durante mais de duas décadas, me oferecendo oportunidades e *background* para que eu pudesse desenvolver este trabalho. Além disso, também sempre presentes durante a confecção deste manuscrito, fornecendo apoio, incentivando e estando sempre a par dos obstáculos, tentando me ajudar a contorná-los.

Agradeço imensamente ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo Nitrini, pessoa que admiro pelas suas capacidades como médico, pesquisador e líder. Sempre presente e disposto a me auxiliar e orientar, tanto em questões convencionais de dúvidas sobre o manuscrito e metodologia de trabalho, quanto em questões burocrático-sociais, me ajudando a contornar obstáculos que surgiram ao longo do estudo.

Agradeço ao Prof. Dr. Carlos R. R. Carvalho por tornar possível essa parceria juntamente com meu orientador, pela tranqüila e produtiva estadia no ambulatório de pneumologia durante o período de coleta de dados e por estar sempre presente e disponível desde o projeto do estudo até o seu término.

Agradeço ao Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento como um todo por seus comentários e sugestões a cada apresentação do trabalho nas reuniões semanais do

grupo. A experiência dos membros em diversas áreas de atuação foi fundamental, gerando valiosos *insights* para o trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

SUMÁRIO

Interesse pelo tema	1
Justificativa do estudo	4
1. INTRODUÇÃO.....	5
1.1. Primeiros relatos associando alterações cognitivas a doenças pulmonares quem cursam com hipoxemia crônica.....	5
1.2. Fisiopatologia da hipoxemia crônica no sistema nervoso central.....	7
1.2.1. Canais iônicos.....	10
1.2.1.1. Adaptação da sensibilidade ao O₂.....	11
1.2.2. Mecanismos vasculares.....	11
1.2.2.1. Adaptações cerebrovasculares à hipóxia crônica.....	12
1.2.2.1.1. Fluxo sanguíneo cerebral (FSC).....	12
1.2.2.1.2. Hematócrito.....	13
1.2.2.1.3. Angiogênese e volume sanguíneo cerebral.....	13
1.2.2.1.4. Tensão de oxigênio tecidual.....	14

1.2.2.1.5.	Tempo de trânsito médio.....	14
1.3.	As pneumonias intersticiais idiopáticas.....	16
1.3.1.	Fibrose pulmonar idiopática.....	18
1.3.1.1.	Avaliação clínica e diagnóstico.....	18
1.3.1.2.	Epidemiologia.....	19
1.3.1.3.	Exames complementares.....	20
1.3.1.4.	Evolução e prognóstico.....	23
1.3.1.5.	Patogênese.....	23
1.3.1.6.	Tratamento.....	25
1.4.	Achados cognitivos de doenças pulmonares que cursam com hipóxia crônica.....	26
2.	OBJETIVOS	29
3.	MÉTODOS	30
3.1.	Caracterização do local e do período do estudo.....	30
3.2.	Caracterização dos grupos e procedimento de coleta de dados.....	31
3.2.1.	Pacientes.....	31
3.2.1.1.	Triagem.....	31
3.2.1.2.	Avaliação.....	34
3.2.1.2.1.	Bateria de testes cognitivos.....	35
3.2.1.2.2.	Avaliação da função pulmonar.....	37
3.2.1.2.3.	Exames de sangue.....	37

3.2.1.2.4.	Tomografia de crânio.....	37
3.2.2.	Controles.....	38
3.2.2.1.	Triagem.....	38
3.2.2.2.	Avaliação.....	39
3.2.3.	Comitê de Ética e Consentimento pós-informação.....	40
3.3.	Descrição de métodos estatísticos utilizados.....	41
4.	APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	42
4.1.	Triagem.....	42
4.2.	Caracterização dos grupos.....	42
4.2.1.	Fatores de risco vascular e outras co-morbidades.....	45
4.2.2.	Testes cognitivos.....	46
4.2.3.	Uso do corticóide oral.....	50
4.2.4.	Parâmetros pulmonares X testes cognitivos.....	51
4.3.	Resumo dos resultados relevantes.....	53
5.	DISCUSSÃO	54
5.1.	Fisiopatologia.....	59
5.2.	Frequência e tipo de testes cognitivos alterados.....	60
6.	CONCLUSÕES.....	65
7.	ANEXOS.....	66
7.1.	Anexo A: protocolo de triagem de pacientes.....	66

7.2. Anexo B: protocolo de triagem de controles.....	69
7.3. Anexo C: protocolo de avaliação de pacientes.....	73
7.4. Anexo D: protocolo de avaliação de controles.....	82
7.5. Anexo E: descrição detalhada dos testes cognitivos que compõem a bateria de avaliação neuropsicológica.....	89
7.5.1. Mini-exame do estado mental.....	89
7.5.2. Bateria Cognitiva Breve: abrange três testes.....	89
7.5.2.1. Teste de memória de figuras.....	89
7.5.2.2. Fluência verbal semântica (categoria frutas e animais).....	90
7.5.2.3. Teste do desenho do relógio.....	91
7.5.3. Teste de extensão de dígitos.....	91
7.5.4. Teste dígito-símbolo.....	92
7.5.5. Teste de trilhas.....	93
7.5.6. Torre de Londres.....	94
7.5.7. Teste de cancelamento.....	95
7.5.8. Teste de organização visual de Hooper.....	96
7.5.9. Anexo F: aprovação da CapPesq	98
 8. REFERÊNCIAS.....	 99

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

ATP	Trifosfato de adenosina
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
Ca ²⁺	Íon cálcio
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDCO	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade vital forçada
DIP	Doenças do interstício pulmonar
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DSM –IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Distúrbios Mentais - IV
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FPI	Fibrose pulmonar idiopática
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
GDS	<i>Geriatric depression scale</i>
K ⁺	Íon potássio
Na ⁺	Íon sódio
NSE	Nível sócio-econômico
O ₂	Oxigênio
PA-aO ₂	Diferença de pressão de oxigênio alvéolo-arterial

PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PII	Pneumonias intersticiais idiopáticas
PIU	Pneumonia intersticial usual
rho, letra grega (ρ)	Coefficiente de correlação de Spearman
SaO ₂	Saturação de oxigênio
SAOS	Síndrome da apnéia obstrutiva do sono
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	<i>Statistical Package of Social Sciences</i>
TC	Tomografia computadorizada
TEM	Transformação epitelial-mesenquimal
VEF _{1s}	Volume expiratório forçado do primeiro segundo
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>

Lista de figuras

Figura 1. Aspectos da tomografia de tórax de alta resolução e exame anatomopatológico de espécime pulmonar.....	22
Figura 2. Diagrama de triagem e seleção de pacientes.....	32
Figura 3. Diagrama de triagem e seleção de controles.....	39

Lista de tabelas

Tabela 1. Critérios diagnósticos para fibrose pulmonar idiopática.....	19
Tabela 2. Testes neuropsicológicos utilizados na avaliação cognitiva.....	36
Tabela 3. Características clínicas da fibrose pulmonar idiopática.....	43
Tabela 4. Dados demográficos.....	44
Tabela 5. Parâmetros pulmonares.....	44
Tabela 6. Fatores de risco vascular.....	45
Tabela 7. Resultados de testes cognitivos.....	47
Tabela 8. Descrição do número de testes alterados em ambos os grupos.....	48
Tabela 9. Análise descritiva da frequência da alteração dos testes cognitivos para cada paciente.....	49
Tabela 10. Análise individual dos cinco pacientes com cinco testes alterados.....	49
Tabela 11. Análise dos subgrupos de pacientes quanto a fatores relevantes ao desempenho cognitivo.....	50
Tabela 12. Uso de corticóide e testes cognitivos.....	51

Resumo

Introdução: Pneumopatias que cursam com hipóxia crônica, como a doença pulmonar obstrutiva crônica, podem ser acompanhadas por alterações cognitivas secundárias a queda prolongada da saturação de oxigênio.

Objetivo: 1) Averiguar se existem alterações cognitivas nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática; 2) Caso estejam presentes, avaliar o seu perfil neuropsicológico e 3) Verificar se há correlação entre a gravidade da doença e desempenho cognitivo.

Métodos: Vinte e um pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática foram selecionados do Ambulatório de Doenças do Interstício Pulmonar da Divisão de Pneumologia do Hospital das Clínicas da USP e foram submetidos a exame neurológico convencional, testes laboratoriais, neuroimagem, avaliação neuropsicológica abrangente e prova de função pulmonar. O grupo controle consistiu de vinte indivíduos não dementes clinicamente saudáveis equiparados por sexo, idade, escolaridade e nível sócio-econômico com o grupo anterior.

Resultados: Os resultados do Mini-exame do estado mental, fluência verbal (categoria frutas), Teste de memória de figuras-aprendizado, Teste de dígito-símbolo e o Teste de trilhas parte B apresentaram diferença entre os dois grupos ($p < 0,05$).

Conclusões: O estudo mostrou que os pacientes com fibrose pulmonar idiopática apresentam desempenho pior que o grupo controle em testes de funções executivas e velocidade de processamento mental, o que vai ao encontro com a hipótese de uma encefalopatia do tipo subcortical, semelhante àquela encontrada em pacientes com outras

doenças pulmonares que cursam com hipóxia. É necessária a confirmação desses resultados com testes de tempo de reação mais precisos.

Palavras-chave:

Fibrose pulmonar, cognição, anóxia, testes neuropsicológicos

Summary

Title: Cognitive impairment profile of patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Background: Lung disease with hypoxaemia as chronic pulmonary obstructive disease may be associated with cognitive impairment caused by continuous fall in oxygen saturation.

Objective: 1) to identify if there is cognitive impairment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis; 2) if present, to evaluate the neuropsychological profile of these alterations and 3) to verify if there is correlation of disease severity and cognitive performance.

Methods: Twenty-one patients with idiopathic pulmonary fibrosis were selected from the Interstitial Lung disease Out-patient Clinic and were submitted throughout conventional neurological exam, blood lab, neuroimaging, broad neuropsychological and lung function evaluation. The control group consisted of twenty non-demented healthy subjects paired by gender, age, schooling and socio-economic level.

Results: The Mini-mental state examination, Semantic verbal fluency (fruit category), learning item of the Brief Cognitive Battery, Digit symbol test and Trail making part B results were different between both groups ($p < 0.05$).

Conclusions: This study showed that patients with IPF performed worse in tests of executive functions and mental speed, which is congruent with the hypotheses of encephalopathy of subcortical type similar to the one found in patients with other lung

hypoxaemic disease. These results should be confirmed with more accurate reaction time tests.

Key words:

Lung fibrosis, cognition, anoxia, neuropsychological tests

Interesse pelo tema

A Neurologia Cognitiva e do Comportamento sempre foi assunto do meu interesse. Por esta razão, optei por estudar um pouco mais sobre este vasto assunto, cursando a Especialização de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da USP, após a Residência Médica em Neurologia.

Durante a escolha do tema deste estudo, eu almejava fazer algo baseado em dados clínicos e, de preferência, em associação com a questão ocupacional ou com outro departamento da clínica médica, a fim de estudar as complicações neurológicas de jogadores de futebol ou pugilistas ou pacientes com alguma doença clínica.

As conseqüências cognitivo-comportamentais de doenças clínicas, em especial aquelas associadas à hipóxia, têm sido alvo de estudos experimentais e clínicos continuamente. Entretanto, a importância desse tema em simpósios, congressos e jornadas científicas específicas sobre cognição e envelhecimento cerebral tem sido relegada para segundo plano. Por conseguinte, acredito que profissionais que lidam com pacientes com comprometimento cognitivo e comportamental, especialmente na faixa senil, tendem a estudar e considerar mais freqüentemente diagnósticos que envolvam doenças degenerativas e doenças vasculares convencionais de grandes e pequenos vasos e suas subclassificações.

Durante o início do presente estudo, na fase de investigação da literatura sobre este tema, verifiquei que os artigos científicos estavam divididos em três tópicos principais: hipóxia por doenças pulmonares, hipóxia secundária a grandes altitudes, referente à questão desportiva, e hipóxia devido a doenças hematológicas. Com relação

às doenças pulmonares, havia inúmeros estudos sobre doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS). O interesse pela hipóxia isquêmica, cujo principal modelo é o acidente vascular isquêmico, sempre despertou curiosidade, resultando em vasta literatura que abrange desde a neurologia experimental até estudo sobre questões inerentes à prática clínica diária. Contudo, a hipóxia hipoxêmica (aquela onde não há diminuição do fluxo sanguíneo por obstrução de vaso, mas sim da concentração de oxigênio circulante) ficou restrita a estudos que avaliam predominantemente hipóxia/anóxia neonatal, pós-parada cardíaco-respiratória, modelos experimentais antigos e clássicos, além de DPOC e mais recentemente, hipóxia em alpinistas e na SAOS. A hipóxia pós-parada cardiorespiratória envolve a diminuição ou ausência de fluxo sanguíneo cerebral global, além do decréscimo ou ausência do aporte de glicose ao encéfalo, fatores que geram confusão quando se objetiva estudar apenas os efeitos da diminuição da concentração de oxigênio no cérebro. No que diz respeito ao estudo das repercussões cerebrais em alpinistas, além da dificuldade de reprodução deste cenário em nível experimental, a questão da pressão atmosférica constitui capítulo à parte a ser estudado (hipóxia hipobárica). O modelo da DPOC é um dos principais para se estudar hipóxia crônica, uma vez que todos os outros modelos citados se referem à hipóxia aguda. Contudo, frequentemente há comorbidades e complicações decorrentes da própria evolução da doença que dificultam os estudos experimentais e clínicos, tais como insuficiência cardíaca direita, hipertensão pulmonar, além da cascata inflamatória acionada pela própria condição. Essa cascata inflamatória evolve, por exemplo, interleucinas, resultando em consequências negativas sobre múltiplos órgãos distantes ao pulmão^{1,2}. Nas últimas décadas, após a difusão de

conhecimento acerca dos distúrbios de sono, a SAOS vem sendo estudada como modelo de hipóxia intermitente, cuja fisiopatologia cerebral difere das repercussões na hipóxia aguda e crônica (detalhados na introdução a seguir). Conseqüentemente, a fibrose pulmonar idiopática, doença restrita ao pulmão, poderia constituir um modelo para se estudar as conseqüências cerebrais da hipóxia crônica sem as dificuldades de uma enfermidade com repercussões sistêmicas. Já existem modelos de FPI que estudam a patogênese da doença do ponto de vista pulmonar³.

Objetivando expandir nosso conhecimento e melhorar a divulgação sobre as conseqüências cognitivo-comportamentais das doenças pulmonares que cursam com hipóxia entre estudiosos, pesquisadores do meio e profissionais que lidam com esse tipo de paciente, o Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, através do Prof.Dr.Ricardo Nitrini, buscou uma parceria com o Grupo de Doenças do Interstício Pulmonar do Hospital das Clinicas da FMUSP, sob responsabilidade do Prof.Dr. Carlos R. R. Carvalho.

Acredito que este seja o primeiro de vários estudos resultantes dessa parceria e o início de uma linha de pesquisa sobre este tema.

Justificativa do Estudo

A investigação de alterações cognitivas nas doenças intersticiais idiopáticas e a possível identificação de um padrão de declínio cognitivo podem ajudar a determinar se complicações cognitivas tardias são frequentes nesta doença. O conhecimento prévio do declínio cognitivo associado à fibrose pulmonar idiopática poderia, eventualmente, implicar em monitoração e medidas preventivas ao seu desenvolvimento.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Primeiros relatos associando alterações cognitivas a doenças pulmonares que cursam com hipoxemia crônica

O equilíbrio entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema ventilatório é delicado. Alterações neste equilíbrio podem causar várias consequências importantes. Disfunção respiratória aguda ou crônica pode resultar em diversas manifestações neurológicas e neuropsicológicas.

Os sintomas e sinais neurológicos vistos na insuficiência respiratória são causados por hipóxia e hipercapnia. A hipóxia pode ser resultante de doenças cardíacas, pulmonares ou hematológicas ou pode estar presente em indivíduos que estão temporariamente em aeronaves ou em altas altitudes, ao realizar alpinismo, por exemplo. Os efeitos da hipóxia dependem da gravidade da mesma, da duração, da velocidade de início e evolução. Portanto, pacientes hipoxêmicos crônicos terão sintomas diferentes daqueles sujeitos à insuficiência respiratória aguda^{4,5}. Além disso, pacientes que têm alteração no controle respiratório metabólico ou doenças neuromusculares podem hipoventilar, aumentando assim a concentração da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2).

Inicialmente, as descrições relacionando doenças respiratórias às manifestações neurológicas e de comportamento consistiam na observação de sinais e sintomas neurológicos bastante evidentes e que estavam presentes em estágios mais avançados destas doenças, como, por exemplo, papiledema e diminuição da acuidade

visual⁶, aumento da pressão intracraniana⁷, cefaléia, sonolência, tremor e *asterixis*⁸.

Foram relatados também irritabilidade, sonolência, ansiedade, confusão mental e sintomas psicóticos⁹⁻¹¹ nas fases avançadas dessas doenças.

1.2. Fisiopatologia da hipoxemia crônica no sistema nervoso central

O termo hipóxia é utilizado em diversas circunstâncias. Idealmente, deve ser definido previamente. Na maior parte dos estudos, corresponde a pressão de oxigênio abaixo do normal, geralmente inferior ao nível de oxigênio atmosférico. Essa situação pode ocorrer quando se decresce a porcentagem de oxigênio do ar inspirado, produzindo “hipóxia hipoxêmica”. Hipóxia também pode ser obtida diminuindo a pressão barométrica geral, resultando em “hipóxia hipobárica”. Esta última é naturalmente produzida ascendendo a altas altitudes. Não parece haver diferenças significativas na resposta fisiológica adaptativa aos vários métodos de produzir exposição contínua à hipóxia.

O grau de hipóxia é outro aspecto um tanto vago em muitos estudos. A maioria dos investigadores refere-se a três estágios: leve, moderado e grave, sem concordância em relação às fronteiras entre um nível e outro. Para a maior parte, hipóxia é considerada leve se a pressão parcial de oxigênio (PaO_2) não cair abaixo de 50 Torr (assumindo volume de hemácias normal). Neste nível há compensação quase completa e a função praticamente não é alterada. O equivalente a 10% de oxigênio normobárico ou uma altitude de 5.000 metros é o limite superior da hipóxia leve. Hipóxia moderada, PaO_2 entre 35 e 50 Torr, manifesta-se com alterações variáveis da cognição e abaixo de 35 Torr, ocorre perda de consciência. Hipóxia moderada e grave resultam em perda neuronal variável de acordo com tempo de exposição e gravidade.

O termo “crônica”, na maior parte dos estudos, é vago e corresponde ao intervalo de tempo necessário para que ocorra uma resposta fisiológica, podendo variar de semanas a meses¹². Entretanto, a definição de hipóxia crônica em relação à permanência da saturação de oxigênio (SaO₂) aferida abaixo dos níveis considerados normais é assunto que merece comentário. Parte dos estudos que se referem à hipóxia crônica envolve pacientes não obrigatoriamente hipoxêmicos no repouso. Sabe-se que estes pacientes apresentam períodos de hipoxemia freqüentes, principalmente quando realizam exercícios físicos^{13,14}, atividades de vida diária¹⁵ e durante o sono¹⁶⁻¹⁸. Embora o termo “hipóxia crônica” seja consagrado para DPOC, a aferição pontual da oximetria de pulso no momento da avaliação para estudo pode se enquadrar dentro dos limites considerados normais. A expressão será empregada da mesma forma ao longo do presente estudo.

A grande maioria dos neurônios encefálicos são “sensíveis” à concentração plasmática de oxigênio, ou seja, modificam sua atividade em resposta à hipóxia. Geralmente, a maioria dos neurônios responde à hipóxia diminuindo a demanda metabólica e, conseqüentemente, a necessidade de gerar trifosfato de adenosina (ATP) através de fosforilação oxidativa. O maior custo metabólico para os neurônios é manter o gradiente iônico, sendo diretamente relacionado ao nível de atividade neuronal. Por este motivo, devido ao fato de o cérebro ter reservas limitadas de oxigênio e habilidade reduzida para utilizar processos anaeróbicos, a maioria dos neurônios diminui sua demanda metabólica reduzindo sua atividade. No entanto, nem todos os neurônios diminuem suas atividades durante a hipóxia. Há populações de neurônios no cérebro que atuam de modo semelhante aos clássicos quimiorreceptores de oxigênio (O₂). Esses “sensores” de oxigênio no SNC

monitoram os níveis de O₂ cerebral e, quando ativados, coordenam funções críticas necessárias para o funcionamento de todo o organismo. Por se manterem “vigilantes”, esses quimiorreceptores são importantes tanto na adaptação da hipóxia a curto-prazo, quanto a longo-prazo¹².

Apesar de várias funções autonômicas modificarem sua atividade em resposta a hipóxia, a sobrevivência a partir de então está ligada fundamentalmente às mudanças nos sistemas cardiovascular e respiratório, visando manter o aporte de oxigênio aos tecidos. Os sítios sensíveis a oxigênio no sistema nervoso central que controlam as atividades simpática e respiratória são o tálamo, hipotálamo, ponte e bulbo¹⁹⁻²⁴. A ativação desses sítios sensíveis a O₂ produz aumento nas atividades respiratória e simpática.

A depressão respiratória durante período de hipóxia sustentada que ocorre no feto, no neonato e em adultos em graus variáveis, decorre da ativação dos circuitos inibitórios centrais. A maioria dos autores sugerem que as vias quimio-sensitivas estão na ponte e no tálamo¹⁹⁻²⁰. Além disso, há evidência que neurônios do núcleo rubro¹² e do núcleo parafascicular²⁵ são diretamente excitados pela hipóxia.

Os mecanismos que detectam hipóxia devem ser considerados em relação ao tempo de exposição: agudo, sustentado, crônico (por exemplo: alta altitude, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)), intermitente (síndrome de apnéia obstrutiva do sono (SAOS)), sendo que o último pode induzir a resposta adaptativa ou não. As respostas neurofisiológicas a hipóxia provavelmente refletem as modificações na função dos canais iônicos, sensores de oxigênio (por exemplo: proteínas do heme), vias sinalizadoras, neuromoduladores e processos genômicos²⁶⁻

1.2.1. Canais iônicos

Vários canais iônicos são modulados por hipóxia, resultando em despolarização e aumento da excitabilidade das células, incluindo canais de potássio (K^+), cálcio (Ca^{+2}) e sódio (Na^+). Isso sugere que existem inúmeros mecanismos de transdução de oxigênio de acordo com o tipo celular e os canais iônicos da célula. Conforme estudos sobre o glomo carotídeo, duas hipóteses principais de transdução de oxigênio estão envolvidas: “hipótese metabólica”, que propõe um papel principal à cadeia oxidativa mitocondrial e a “hipótese da membrana”, que alega uma atuação mais importante dos canais iônicos, os quais detectariam diretamente níveis de oxigênio ou através de proteínas de membrana²⁹.

A identificação dos canais de K^+ sensíveis a O_2 na membrana de um neurônio, por exemplo, é um aspecto importante a favor da hipótese da membrana. O estado de hipóxia (120 a 70 torr) produz diminuição de K^+ em células do glomo, as quais produzem despolarização, além da abertura dos canais de Ca^{+2} voltagem dependente, seguida de um aumento no Ca^{+2} intracelular e a ativação de nervos aferentes sensitivos.

Em contrapartida, os resultados do efeito da hipóxia crônica na expressão dos canais iônicos de Na^+ são variáveis. Além disso, a presença ou ausência de fatores neurotróficos podem ser importantes para explicar os efeitos distintos da hipóxia crônica, já que a regulação para cima dos canais de Na^+ pode depender desses fatores e alguns deles podem aumentar na hipóxia³⁰⁻³².

1.2.1.1. Adaptação da sensibilidade ao O₂

Assim como os sensores periféricos se adaptam em resposta à hipóxia crônica ou sustentada, os sensores do SNC também o fazem. Os efeitos em cascata dessas adaptações periféricas e centrais determinam, em última instância, as respostas respiratória e simpática à hipóxia crônica ou intermitente. A resposta de curto-prazo à hipóxia sustentada é a diminuição da respiração, seguido de aumento da atividade simpática e respiratória a qual se mantém por dias a anos. Se a hipóxia é intermitente, respostas variáveis ocorrem dependendo do grau e da frequência dos episódios. Aparentemente, os neurônios sensíveis aos níveis de O₂ adaptam-se à hipóxia sustentada ou crônica porque a sua sensibilidade aumenta após quatro ou cinco dias nestas condições³³. A natureza específica dessas adaptações envolve modificações nas vias de sinalização, nos neuromoduladores e em seus receptores (opiídeos, óxido nítrico, substância P, catecolaminas, glutamato e ácido gama-aminobutírico) e nos efeitos genômicos com regulação para cima e para baixo dos produtos dos genes sensíveis à hipóxia.

1.2.2. Mecanismos vasculares

A relação entre função cerebral e fluxo sanguíneo é estudada desde a publicação de Roy e Sherrington (1890)^{apud 34} no final do século dezenove. Os primeiros estudos eram desprovidos de métodos quantitativos. O primeiro estudo quantitativo³⁵ demonstrou aumento e depois diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em voluntários saudáveis que inicialmente respiravam ar atmosférico ao nível do mar e depois foram transferidos para um laboratório a 3810m de altitude na Califórnia, retornando posteriormente ao nível do mar. No entanto, apesar de mais de

100 anos de estudos, ainda há muitos aspectos sobre o controle do FSC que permanecem desconhecidos.

1.2.2.1. Adaptações cerebrovasculares à hipóxia crônica

A diminuição do aporte de oxigênio é considerada o estímulo ambiental que aciona as respostas adaptativas. Entretanto, ainda deverá ser determinada qual a exata contribuição de cada variável para os mecanismos de controle. Do ponto de vista da circulação sistêmica, a primeira variável é a PaO_2 . A segunda é a concentração de hemoglobina (carreadora de oxigênio), localizada nas hemácias e mensurada em miligramas por decilitro ou pelo hematócrito. O terceiro fator é a curva de saturação da hemoglobina, alterada por temperatura, pH, PaCO_2 e 2,3-difosfoglicerato. No SNC, o FSC e a densidade capilar (distância intercapilar) são fundamentais.

1.2.2.1.1. *Fluxo sanguíneo cerebral (FSC)*

Hipóxia leve aumenta o FSC em quase duas vezes apesar de uma queda na PaCO_2 ³⁶⁻³⁹. O mecanismo exato é desconhecido, mas sabe-se que há um componente neurogênico principal originado no tronco cerebral⁴⁰. Sinalizadores locais também têm influência, como por exemplo, o óxido nítrico vasodilatador, que aumenta de acordo com o decréscimo de oxi-hemoglobina. Fatores teciduais locais têm mais relação com a distribuição circulatória intracerebral do que o fluxo sanguíneo de todo o organismo. Apesar de fatores como K^+ , adenosina e óxido nítrico entre outros serem cada vez mais importantes com o aumento da gravidade da hipóxia⁴¹, o mecanismo principal responsável por pelo menos metade do aumento do FSC em resposta a hipóxia leve se dá através de vias neuronais que passam ou se originam no

tronco cerebral⁴²⁻⁴⁴ e estão fortemente relacionados com a quantidade de oxigênio sanguíneo⁴⁵⁻⁴⁷.

Quando a exposição à hipóxia é prolongada por mais de um dia, o FSC é atenuado^{48,49}, de modo que em três semanas de exposição o mesmo retorna aos níveis prévios.

1.2.2.1.2. Hematócrito

Uma das razões possíveis para a normalização do FSC é o conhecido fato de que há um aumento no volume de hemácias⁵⁰. Isso significa que o conteúdo de oxigênio é compensado de sua diminuição pelo aumento do carreador, fazendo com que o seu aporte aos tecidos volte ao estado pré-hipóxia.

1.2.2.1.3. Angiogênese e volume sanguíneo cerebral

Apesar do aporte de oxigênio ao cérebro estar relativamente compensado após exposição à hipóxia crônica, o mesmo não ocorre na mitocôndria. Há diminuição do aporte de oxigênio no parênquima, porque a força que guia a difusão do oxigênio do capilar ao tecido é a diferença da PaO₂ entre os dois. Conseqüentemente, há um aumento na densidade capilar através da angiogênese, que se completa após três semanas de exposição à hipóxia^{48, 51-55}.

A angiogênese ocorre através do mesmo fator-1-hipóxia-induzível que leva ao aumento da eritropoetina e aumento do hematócrito. O fator-1-hipóxia-induzível aumenta a produção de fator de crescimento vascular endotelial. Há também um componente independente do fator-1-hipóxia-induzível, a ciclooxigenase-2-angiopoetina-2 que contribui para angiogênese cerebral⁵⁶.

1.2.2.1.4. Tensão de oxigênio tecidual

Mesmo sob condições de normóxia, a tensão de oxigênio tecidual é baixa e a sua distribuição é heterogênea⁵⁷⁻⁵⁸. O tempo relativo das respostas é variável: o FSC inicialmente responde rápido e depois cai no quarto ou quinto dia⁴⁹. O hematócrito começa a aumentar no terceiro dia, chegando a 80% do máximo em sete dias. A angiopoetina-2 é aumentada na segunda semana na qual já ocorre a angiogênese e depois cai aos níveis prévios na terceira semana⁵⁵. O fator-1-hipóxia-induzível, indicativo de hipóxia tecidual, é inicialmente elevado, caindo pela metade após quatro dias e depois aos níveis prévios em três semanas⁵⁹. Essas informações mostram que a restauração da tensão de oxigênio tecidual cerebral não ocorre antes de duas a três semanas de exposição à hipóxia.

1.2.2.1.5. Tempo de trânsito médio

O fato de o FSC ter retornado a níveis prévios não significa que a circulação cerebral não passou por modificações relevantes. Sabe-se que o fluxo e o volume de sangue estão relacionados entre si, de modo que se o volume sanguíneo cerebral duplica após adaptação à hipóxia, o tempo de trânsito médio do oxigênio também aumenta consideravelmente. Isto significa que há também mais tempo para o “descarregamento” da glicose. O efeito da melhora do aporte de glicose em decorrência do aumento do trânsito pode ser verificado pelo acréscimo do influxo através da barreira hemato-encefálica após a adaptação à hipóxia crônica⁶⁰. Não há só um aumento da densidade capilar, mas também do número de moléculas transportadoras de glicose por miligrama de microvaso.

Em geral, os achados em estudos com humanos seguem a mesma linha daqueles com outros mamíferos⁶¹.

1.3. Pneumonias intersticiais idiopáticas

As pneumonias intersticiais idiopáticas (PII) correspondem a um grupo de doenças pulmonares parenquimatosas difusas, também descritas como doenças intersticiais do pulmão. É um grupo heterogêneo de enfermidades não neoplásicas, que resultam de dano no parênquima pulmonar por vários padrões de fibrose e inflamação. O interstício inclui o espaço entre as membranas basais do epitélio e do endotélio e corresponde ao sítio primário de lesão nas PII. No entanto, essas doenças às vezes não afetam somente o interstício, mas também os espaços aéreos, as vias aéreas periféricas e os vasos ao longo dos seus revestimentos epiteliais e endoteliais.

Algumas categorias de doenças pulmonares difusas parenquimatosas como aquelas associadas à exposição ocupacional e ambiental e/ou doença do colágeno, doenças pulmonares granulomatosas como sarcoidose e outro grupo composto de formas raras de doenças pulmonares parenquimatosas difusas com características clinicopatológicas específicas e bem definidas, como linfoangioleiomiomatose, histiocitose de células pulmonares de Langerhans e pneumonia eosinofílica, são também excluídas. As PII constituem um grupo de entidades clinicopatológicas, que são suficientemente diferentes entre si para serem classificadas separadamente. Como um grupo, as PII podem ser distinguidas de outras doenças parenquimatosas por história clínica, exame físico, radiografia de tórax, exames laboratoriais e patologia^{62,63}.

Idiopática indica causa desconhecida e *pneumonia intersticial* refere-se a envolvimento do parênquima pulmonar por combinações variáveis de fibrose e

inflamação, em contraste à doença predominante do espaço aéreo visto nas pneumonias bacterianas, por exemplo. As PII incluem as entidades: fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica, pneumonia criptogênica em organização, pneumonia intersticial aguda, bronquiolite respiratória associada à doença intersticial pulmonar, pneumonia intersticial descamativa e pneumonia intersticial linfocítica.

Tratam-se de doenças raras. A prevalência de doenças do interstício no Novo México é de 80,9 por 100.000 em homens e 67,2 por 100.000 em mulheres. A taxa anual de incidência é de 31,5 por 100.000 por ano em homens e 26,1 por 100.000 por ano em mulheres⁶⁴.

A biópsia pulmonar é necessária para confirmação do diagnóstico, exceto em casos que apresentam quadro clínico e radiológico típico de fibrose pulmonar idiopática (FPI)/pneumonia intersticial usual (PIU). A patologia é menos útil quando obtida tardiamente no curso da doença ou após início do tratamento. Há critérios diagnósticos da *American Thoracic Society* (ATS) e da *European Respiratory Society* (ERS) para FPI na ausência de biópsia pulmonar⁶³. De qualquer forma, apesar de diagnóstico altamente provável de FPI poder ser realizado sem biópsia pulmonar, o diagnóstico definitivo de FPI e de outras formas de PII só podem ser estabelecidos com a ajuda do anatomopatológico.

Na maioria dos casos a biópsia classifica definitivamente os pacientes em padrões histológicos reconhecidos como: PIU, pneumonia intersticial não específica, pneumonia em organização, lesão alveolar difusa, pneumonia intersticial descamativa, bronquiolite respiratória e pneumonia intersticial linfóide. Além disso, permite a confirmação ou exclusão de um diagnóstico alternativo como sarcoidose,

pneumonite por hipersensibilidade ou sugere a presença de doença ocupacional ou secundária a acúmulo de metal pesado.

1.3.1. Fibrose pulmonar idiopática (FPI)

1.3.1.1. Avaliação clínica e diagnóstico

De acordo com a definição atual, FPI é um tipo específico de pneumonia intersticial crônica fibrosante de causa desconhecida, limitada aos pulmões e associada a resultado de biópsia pulmonar compatível com PIU⁶².

O início dos sintomas é gradual, sendo os principais sintomas dispnéia e tosse não produtiva. Sintomas como emagrecimento, febre e anorexia são raros. A idade de início do quadro é geralmente acima de 50 anos, mais comum no sexo masculino. Crepitações finas bibasilares inspiratórias (também chamadas de crepitações tipo “velcro”) são o achado mais comum ao exame clínico e o baqueteamento das pontas dos dedos é encontrado em 25 a 50% dos pacientes. Características como insuficiência cardíaca direita e edema periférico desenvolvem-se tardiamente.

Os critérios para diagnóstico de FPI na presença de PIU encontrada na patologia são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para fibrose pulmonar idiopática.

Critérios principais (obrigatória a presença dos quatro critérios)

1. Exclusão de outras causas conhecidas de PII (tais como uso de certas drogas, exposições ambientais e doenças de tecido conjuntivo)
2. Evidência de restrição (tais como capacidade vital reduzida, frequentemente com uma razão VEF1/CVF aumentada) em estudos de função pulmonar e troca gasosa deficiente no repouso (aumento da $P[A-a]O_2$) e no exercício (CDCO diminuída)
3. Anormalidades reticulares bibasilares com opacidades em vidro-fosco não volumosas na tomografia de tórax de alta resolução
4. Biópsia pulmonar transbrônquica ou lavado broncoalveolar descartando outros diagnósticos

Critérios secundários (obrigatória a presença de 3 dos 4)

1. Idade > 50 anos
2. Início insidioso de dispnéia aos esforços sem outra explicação
3. Duração da doença > ou igual a 3 meses
4. Crepitações bibasilares (de qualidade seca ou semelhante a “velcro”)

VEF1= volume expiratório forçado do primeiro segundo; CVF= capacidade vital forçada; $PA-aO_2$ = diferença de pressão de oxigênio alvéolo-arterial; CDCO= capacidade de difusão do monóxido de carbono. Retirado de ATS e ERS, 2000.

1.3.1.2. Epidemiologia

A incidência e prevalência precisas são desconhecidas. Estimativas da prevalência variam de 3 a 6 casos por 100.000 na população geral⁶⁴. A FPI parecer ser a mais comum entre as PII e está associada ao pior prognóstico⁶⁵. A sobrevida é de três anos em média a partir do diagnóstico⁶⁵. A estimativa da incidência é de 10,7

casos por 100.000 por ano em homens e 7,4 casos por 100.000 por ano em mulheres⁶⁴.

Os fatores de risco em potencial para FPI são tabagismo^{66,67}, aspiração crônica secundária a doença do refluxo gastro-esofágico⁶⁸⁻⁶⁹, fatores ambientais como exposição a poeira de madeira e metais^{67,70} e solventes⁷¹. Há evidências de predisposição genética à doença, no entanto marcadores genéticos específicos ainda não foram identificados^{72,73}.

1.3.1.3. Exames complementares

Os testes de função pulmonar geralmente revelam alterações restritivas (volume pulmonar estático diminuído) (Tabela 1), redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (CDCO) e hipoxemia arterial que é acentuada com o exercício.

A análise da celularidade do lavado bronco-alveolar mostra aumento de neutrófilos e eosinófilos. Linfocitose é incomum.

A radiografia de tórax tipicamente revela opacidades reticulares difusas, porém sua especificidade é baixa. Além disso, correlaciona-se muito pouco com o padrão histopatológico, a distribuição anatômica da doença, a gravidade da doença, exceto o achado de aspecto em “favo de mel” que é específico para FPI. A tomografia computadorizada de alta resolução é significativamente mais sensível e específica para o diagnóstico da FPI e substituiu o exame de radiografia de tórax convencional como o método de imagem preferido. A presença de opacificações extensas em vidro-fosco, nódulos, predominância de achados nos lobos superiores ou médios e linfadenopatia hilar ou mediastinal significativa deve sugerir outro

diagnóstico que não a FPI. A tomografia computadorizada de alta resolução diagnóstica de modo confiável e específico FPI em metade a dois terços dos pacientes com PII⁷⁴. Veja a seguir Figura 1 (a e b).

Conforme mencionado acima, o diagnóstico definitivo da FPI requer o padrão histopatológico de PIU⁷⁵ encontrado na biópsia pulmonar cirúrgica⁶³, além dos critérios diagnósticos descritos na Tabela 1. Na ausência de biópsia pulmonar cirúrgica, o diagnóstico presuntivo de FPI pode ser feito baseado nos critérios clínicos, radiológicos e fisiológicos. No adulto imunocompetente, a presença de todos os critérios maiores e de pelo menos três dos quatro menores aumenta a probabilidade de um diagnóstico clínico correto de FPI.

A biópsia pulmonar cirúrgica continua necessária em pacientes com menos de 50 anos ou para aqueles com padrão atípico na tomografia de tórax de alta resolução⁷⁴. Quando a biópsia é realizada, a presença do padrão histopatológico de PIU em pelo menos um espécime é necessária para se fazer o diagnóstico definitivo de FPI (Figura 1c).

Figura 1. Aspectos da tomografia de tórax de alta resolução e exame anatomopatológico de espécime pulmonar.

A) Imagem de tomografia de tórax de alta resolução, mostrando aspecto típico em “vidro-fosco” da fibrose pulmonar idiopática (à direita); B) Macroscopia de fragmento pulmonar destacando cistos compatíveis com padrão em “favo de mel”, evidenciado nas imagens radiológicas (à esquerda acima); C) Lâmina de espécime proveniente de biópsia pulmonar corada com Hematoxilina & Eosina, mostrando transição entre aspecto pulmonar normal (da esquerda para a direita) para padrão histológico de pneumonia intersticial usual (400X) (à esquerda abaixo).

1.3.1.4. Evolução e prognóstico

A evolução clínica da FPI é descrita como uma queda lenta e progressiva da função pulmonar, embora na prática esta seja muito variável e alguns pacientes se mantêm estáveis por períodos extensos sem medicação, assim como outros têm declínio funcional pulmonar mais acelerado.

No momento do diagnóstico, algumas variáveis influenciam na sobrevida do paciente. Entre elas podemos destacar: idade, gravidade dos sintomas, duração da doença, características radiológicas e da fisiologia pulmonar e a queda da saturação de O₂ no teste dos seis minutos de caminhada⁷⁶. Além disso, também foi demonstrado que a resposta à terapia num período inicial de observação de três a seis meses (com base nos sintomas, radiologia e fisiologia pulmonar) está associada ao prognóstico⁷⁷.

1.3.1.5. Patogênese

Aparentemente a resposta inflamatória não tem papel importante na progressão da FPI, nem precede seu início⁷⁸. Alguns autores advogam que seria uma doença “epitelial-fibroblástica”^{78,79}, onde interações entre o dano celular epitelial alveolar e células mesenquimais resultam em mecanismos de reparo desregulados, com citocinas pró-fibróticas excessivas, superprodução de matriz extracelular e angiogênese desordenada.

- Células epiteliais alveolares: embora o fibroblasto seja reconhecido como uma célula chave na patogênese da FPI, há um interesse renovado no papel da célula epitelial alveolar. Na FPI as células epiteliais são lesadas e, em resposta, liberam várias citocinas. Esta liberação de citocinas resulta em

efeitos múltiplos, incluindo a ativação e a proliferação de fibroblastos⁷⁸.

Além dos efeitos que as citocinas têm nas células vizinhas, estas também desencadeiam o fenômeno de transformação epitelial-mesenquimal (TEM)⁷⁹.

Na TEM as células epiteliais se transdiferenciam em fibroblastos e fenótipos tipo miofibroblastos.

- Fibrócitos: vários estímulos são capazes de guiar a diferenciação dos fibroblastos em células miofibroblásticas produtoras de alfa actina de músculo liso e que parecem ser as promotoras da grande produção e armazenamento de colágeno observadas na FPI. Pensava-se erroneamente que os fibroblastos e miofibroblastos residiam no pulmão. No entanto, dados recentes sugerem que células circulantes originárias da medula óssea, os fibrócitos⁸⁰, transitam para o pulmão em resposta a lesões e também participam da evolução da fibrose em FPI⁸¹.
- Retículo fibroplasmático: No padrão de PIU as agregações subepiteliais de fibroblastos e miofibroblastos e os focos de fibroblastos, representam a principal borda de fibroproliferação⁸². Sabe-se que o número de focos de fibroblastos vistos na biópsia pulmonar cirúrgica está relacionado à progressão da doença⁸³ e ao prognóstico^{84,85}.

Achados recentes⁸⁶ sugerem que os focos de fibroblastos encontrados no padrão PIU correspondem na verdade, quando reconstruídos em três dimensões, o retículo complexo e interconectado.

1.3.1.6. Tratamento

Como a FPI não tem cura, o tratamento é realizado com o objetivo de melhorar os sintomas e diminuir a progressão da doença. O tratamento atualmente recomendado deve incluir se possível: corticosteróide (como por exemplo prednisona), associado ou não com imunossupressor (azatioprina ou ciclofosfamida) e sintomáticos para contenção da exacerbação de sintomas⁸⁷. O tratamento é efetivo em uma parcela de pacientes e a melhor resposta ocorre nos casos onde a doença está numa fase mais inicial. São necessários de 3 a 6 meses para avaliar se a eficácia da resposta.

Há estudos recentes com outras medicações como interferon gama 1b⁸⁸⁻⁹⁰, colchicina⁹⁰, pirfenidona⁹¹ e n-acetil-cisteína^{92,93} que mostraram resultados promissores.

A FPI continua sendo uma doença funcionalmente debilitante e fatal. Até o presente momento, não há tratamento que prolongue a sobrevida, estabilize a doença ou melhore a qualidade de vida.

1.4. Achados cognitivos de doenças pulmonares que cursam com hipóxia crônica

Nas últimas décadas, foram realizados diversos estudos demonstrando a presença de alterações cognitivas, resultantes da hipoxemia e/ou hipercapnia leve a moderada em DPOC⁹⁴⁻¹²⁰, síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS)¹²¹⁻¹³⁰, indivíduos com hipoxemia induzida artificialmente¹³¹⁻¹³³ ou decorrente de esportes em altas altitudes¹³⁴⁻¹³⁷. Alguns estudos que compararam indivíduos artificialmente submetidos à hipóxia de diversos níveis mostraram declínio significativo da velocidade de processamento de informação, evidenciado por baixas pontuações em testes como Teste de Trilhas¹³⁸ e testes de tempo de reação específicos¹³¹⁻¹³².

Foram encontradas alterações cognitivas moderadas a graves em 42% das pacientes (n=203) com DPOC e em 14% dos indivíduos controles. Pensamento abstrato e integração percepto-motora complexa foram os domínios mais afetados. Cinquenta por cento dos pacientes apresentaram alteração de velocidade motora, força e coordenação de membros⁹⁵.

Para alguns autores, a DPOC é vista como modelo de alterações cognitivas secundárias a doença pulmonar⁹⁸. Foram encontradas alterações de memória^{94,98,101}, linguagem verbal⁹⁸, atenção^{98,104,107,108,110,111}, funções executivas^{110,111,114,120} e pensamento abstrato⁹⁸, ao passo que a atenção visual estaria relativamente preservada. Outros autores argumentam que há declínio na atenção visual⁹⁹. Um padrão de alterações neuropsicológicas caracterizado por déficit em tarefas verbais e de memória verbal foi encontrado em 48,5% (n=36) dos pacientes DPOC em

comparação com grupo controle e grupo com diagnóstico de DA provável⁹⁸. Em outro estudo foi detectado padrão de alteração de memória verbal em 38,1% (n=42) dos pacientes com DPOC em virtude de dificuldade de acesso à memória e evocação tardia¹⁰¹. Baixos volumes expiratórios forçados do primeiro segundo (VEF1s) e capacidade vital forçada (CVF) são parâmetros preditivos de comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC¹⁰².

Recentemente, foram descritas alterações cognitivas em pacientes DPOC não hipoxêmicos. Estes pacientes tiveram resultados significativamente piores no Teste de Trilhas¹³⁸, Teste de Extensão de Dígitos - *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS)¹³⁸ e outros subtestes específicos, demonstrando principalmente comprometimento em velocidade de processamento de informações. Memória e flexibilidade mental mostravam-se relativamente preservadas. Não houve correlação significativa entre cognição e deterioração na qualidade de vida¹⁰⁸. Há trabalhos demonstrando o benefício do tratamento com oxigênio contínuo em relação à cognição¹⁰⁵.

A comparação entre os estudos é bastante dificultada pela variação do desenho do estudo, nível de gravidade da doença de base, seleção de pacientes e de grupo controle e seus respectivos critérios de inclusão e exclusão, além de outras variáveis como o uso ou não de O2 contínuo, escolha da bateria neuropsicológica e tratamento medicamentoso utilizado.

Com relação às alterações cognitivas decorrentes das doenças do interstício pulmonar, a sarcoidose é a mais citada¹³⁹⁻¹⁴⁵. No entanto, o envolvimento cerebral pela sarcoidose não ocorre somente pela hipóxia crônica e sim, principalmente, pelo acometimento direto dos granulomas inflamatórios no parênquima encefálico,

acarretando várias manifestações neurológicas, como paralisias de nervos cranianos, infarto isquêmico, envolvimento hipotalâmico, hidrocefalia e também alterações cognitivas. Portanto, os sinais e sintomas secundários à neurosarcoidose não são um bom exemplo de resultado de hipóxia crônica.

Há um estudo apresentado recentemente no Congresso Internacional de Pneumologia em Abril deste ano (2009), que avaliou oito pacientes com diagnóstico de FPI através de uma bateria cognitiva, comparando com dados normativos pré-existentes. Foi encontrada alteração significativa em um teste que acessa atenção visual sustentada¹⁴⁶. O achado de alterações cognitivas na FPI e a sua confirmação por vários estudos, além da identificação de um padrão de declínio cognitivo poderão ajudar a determinar complicações cognitivas tardias desse grupo de doenças.

2. OBJETIVOS

1. Averiguar se existem alterações cognitivas nos pacientes com fibrose intersticial idiopática;
2. Caso confirmadas, avaliar o perfil dessas alterações nesses pacientes;
3. E investigar associação dessas alterações com parâmetros de gravidade da doença.

3. MÉTODOS

3.1. Caracterização do local e do período do estudo

O estudo envolveu três departamentos: Clínica Médica – Divisão de Pneumologia, Neurologia e Radiologia. O desenho do método, a escolha dos testes neuropsicológicos e eventuais modificações na proposta do estudo foram realizadas no Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento no Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). A triagem e as avaliações de pacientes e controles foram realizadas no ambulatório de Doenças do Interstício Pulmonar do setor de Pneumologia, no 5º andar do Prédio dos Ambulatórios do HC-FMUSP. No mesmo setor, em sala especializada, foram realizadas as espirometrias de pacientes e controles. As tomografias computadorizadas foram executadas no setor de Radiologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da USP.

O período de coleta de dados estendeu-se de Junho de 2005 até Fevereiro de 2007.

3.2. Caracterização dos Grupos e procedimento de coleta de dados_____

3.2.1. Pacientes

3.2.1.1. Triagem

O Ambulatório de Doenças do Interstício Pulmonar (DIP) é heterogêneo, atendendo pacientes com pneumopatias intersticiais de diversas etiologias, como por exemplo, secundária a lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, esclerodermia, secundária a uso de amiodarona e outras medicações, secundária a doença do refluxo gastroesofágico e doenças ocupacionais de acúmulo. Foram pré-selecionados pacientes com diagnóstico de FPI (segundo o Consenso Internacional da ATS e ERS⁶³) com idades entre 50 e 75 anos de acordo com os prontuários, totalizando 352 pacientes. Estes foram submetidos a um protocolo de triagem estruturado (Anexo A). Maiores detalhes sobre o procedimento de triagem estão no diagrama da Figura 2.

Figura 2. Triagem e seleção de pacientes.

DSM-IV= Manual Diagnóstico e Estatístico de Distúrbios Mentais - IV
 PII=pneumonias intersticiais idiopáticas; FPI= fibrose pulmonar idiopática; PIU = pneumonia intersticial usual; TCE=trauma crânio-encefálico.

O protocolo estruturado de triagem (Anexo A) inclui dados de identificação, dados demográficos, antecedentes pessoais sobre doenças clínicas, dados sobre história e diagnóstico pneumológico, medicações utilizadas relacionadas ou não à doença, critérios de exclusão (detalhados abaixo), Escore

Isquêmico de Hachinski¹⁴⁷, condições ideais para avaliação e a Escala de Depressão Geriátrica (GDS)¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

Os **critérios de exclusão** estão detalhados a seguir:

- Dependência prévia ou atual de álcool e/ou outras drogas ilícitas;
- História de trauma crânio-encefálico com perda de consciência;
- História de doença neurológica e/ou psiquiátrica prévia ou atual, que possa interferir no desempenho cognitivo;
- História de doença cerebrovascular e/ou pontuação no Escore de Hachinski¹⁴⁷ maior ou igual a cinco pontos;
- Analfabetismo.

Condições para realização da avaliação neuropsicológica:

1. Não apresentar qualquer alteração metabólica (por exemplo: insuficiências hepática e renal) e/ou alterações endócrinas descompensadas (por exemplo: hipotireoidismo ou diabetes mellitus) com confirmação de exames de sangue;
2. Não estar infectado ou ter tido infecção de qualquer natureza até uma semana antes da avaliação com confirmação de exames complementares, quando necessário;
3. Não fazer uso regular de medicações que poderiam interferir nas funções cognitivas; tais como os grupos dos ansiolíticos benzodiazepínicos, neurolépticos, hipnóticos e anticonvulsivantes.

Caso o paciente houvesse utilizado eventualmente alguma medicação de um dos grupos citados acima, a avaliação somente foi realizada mediante abstinência de pelo menos duas semanas.

O rastreamento do alcoolismo foi inicialmente realizado diretamente com o paciente, pois este freqüentemente vinha à consulta desacompanhado. Entretanto, em entrevista com familiar, ficou evidente que alguns sujeitos negavam alcoolismo prévio indevidamente. Conseqüentemente foi acrescentada uma entrevista com informante ou familiar mais próximo para avaliar adição ao álcool seguindo os critérios do DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Distúrbios Mentais – IV)¹⁵¹, o que resultou na exclusão de seis pacientes que haviam sido previamente incluídos no estudo.

Em relação à presença de depressão, prosseguiu-se da seguinte forma: os pacientes que apresentavam critérios diagnósticos para depressão maior, segundo DSM-IV¹⁵¹ e/ou uma pontuação na GDS de 10 itens¹⁵⁰ superior a quatro pontos, foram tratados com antidepressivos. Tão logo os indivíduos se tornassem eutímicos e a pontuação do GDS fosse inferior a quatro pontos, estes eram re-introduzidos no estudo, se possível. O tratamento para depressão maior foi discutido e autorizado pelo médico assistente pneumologista de cada um dos pacientes. Foram utilizados nesse tratamento o cloridrato de sertralina ou citalopram.

3.2.1.2. Avaliação

Os pacientes que se enquadraram aos critérios de inclusão e exclusão foram submetidos a protocolo estruturado de avaliação (Anexo C) que inclui o Critério de Classificação Econômica Brasil¹⁵², dados sobre a saturação de oxigênio pré e pós-avaliação, uso de oxigênio contínuo, exame clínico e neurológico, avaliação neuropsicológica, avaliação da função pulmonar (detalhados abaixo) e resultados de exames complementares (sangue e neuroimagem detalhados abaixo).

O consentimento informado de todos os pacientes foi obtido após explicação detalhada sobre o estudo e esclarecimento de dúvidas.

3.2.1.2.1. Bateria de testes cognitivos

A bateria de avaliação neuropsicológica foi selecionada com ajuda de dois neuropsicólogos experientes com o objetivo de abranger os principais domínios cognitivos (memória, atenção, linguagem, habilidades visuo-espaciais, funções executivas e práxis), enfatizando atenção e funções executivas. Os testes escolhidos foram o Mini-Exame do Estado Mental^{153,154}, Bateria Breve de Rastreo Cognitivo^{155,156}, que inclui o Teste de Memória de Figuras^{155,156}, Fluência verbal semântica (categoria animais)^{157,158}; além do Teste do Desenho do Relógio¹⁵⁹; Fluência verbal semântica categoria frutas^{157,158}, Teste de Extensão de Dígitos - direto e indireto (WAIS)^{138,160,161}, Teste Dígitos-Símbolo (WAIS)¹³⁸, Teste de Trilhas partes A e B^{162,163}, Teste de Organização Visual de Hooper¹⁶⁴, Teste de Cancelamento¹³⁸ e a Torre de Londres¹⁶⁵. A avaliação funcional relacionada à cognição foi realizada com a Escala de Atividades Funcionais de Pfeffer¹⁶⁶, coletada com o acompanhante ou informante. Os testes neuropsicológicos utilizados estão apresentados na Tabela 2 e suas explicações detalhadas estão descritas no Anexo E.

Tabela 2. Testes neuropsicológicos utilizados na avaliação cognitiva.

Nome do teste	Principais funções cognitivas avaliadas
Mini-exame do estado mental ^{153,154}	Avaliação global breve: orientação temporal e espacial, linguagem, atenção, cálculo, praxia construtiva
Teste de memória de figuras ^{155,156}	Memória incidental, aprendizado e memória de curto prazo, reconhecimento
Fluência verbal semântica ^{157,158}	Funções executivas: atenção, resgate de informação armazenada
Teste do desenho do relógio ¹⁵⁹	Praxia construtiva, habilidade de desenho visuo-espacial
Teste de trilhas (partes A e B) ^{162,163}	Velocidade de processamento mental, rastreamento visual, habilidade motora, flexibilidade cognitiva
Teste de cancelamento ¹³⁸	Velocidade de processamento mental, atenção sustentada
Teste de extensão de dígitos ¹³⁸	Atenção auditiva, velocidade de processamento mental e memória de trabalho
Teste dígito-símbolo ¹³⁸	Velocidade de processamento mental, atenção sustentada
Teste de Organização visual de Hooper ¹⁶⁴	Organização e reconstrução visual
Torre de Londres ¹⁶⁵	Funções executivas: planejamento principalmente, execução, monitoramento de erros

3.2.1.2.2. Avaliação da função pulmonar

A espirometria simples foi realizada num intervalo de no máximo até 60 dias antes ou após a avaliação neuropsicológica de acordo com a normatização de Knudson e colaboradores¹⁶⁷ em todos os pacientes.

A saturação de O₂ foi aferida antes da avaliação neuropsicológica. Nos casos em que foi inferior ou igual a 93%, o paciente realizou os testes em uso de O₂ contínuo, para garantir uma saturação de O₂ ótima $\geq 94\%$ durante toda a avaliação, de modo a medir o efeito da hipóxia crônica e não da aguda.

3.2.1.2.3. Exames de sangue

Foram realizados exames de sangue de acordo com as recomendações propostas pelo Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Academia Brasileira de Neurologia¹⁶⁸ e com o último consenso americano sobre diagnóstico em demência¹⁶⁹ (função hepática e renal, glicemia, eletrólitos, hemograma completo, exame para sífilis, dosagem sérica de vitamina B12 e ácido fólico, hormônios de tireóide), de modo a descartar possíveis causas ou cofatores responsáveis pelo comprometimento cognitivo.

3.2.1.2.4. Tomografia de crânio

Foi empregado tomógrafo da marca *General Eletrics* e modelo *Hight Speed* para a realização de tomografia computadorizada (TC) de crânio. Cortes axiais sequenciais de 5 mm de espessura na fossa posterior e 10mm até o vértice, com inclinação das linhas cantomeatais foram realizados, sem injeção venosa do meio de contraste iodado. Cada imagem foi avaliada por um neurorradiologista experiente,

cego para a condição clínico-cognitiva do sujeito (paciente ou controle), com objetivo de descartar causas estruturais ou fatores potencialmente reversíveis que justifiquem comprometimento cognitivo.

3.2.2. Controles

3.2.2.1. Triagem

Sessenta e três familiares ou acompanhantes de pacientes foram pré-triados com o objetivo de selecionar sujeitos não dementes e saudáveis do ponto de vista pulmonar. Foi utilizado protocolo estruturado de triagem (Anexo B) que continha as mesmas informações incluídas no protocolo de triagem dos pacientes, porém com o seguinte acréscimo nos critérios de exclusão: ausência de queixas pulmonares e de declínio da função pulmonar, que foram asseguradas por um questionário estruturado sobre queixas respiratórias e espirometria simples. Caso o sujeito apresentasse uma ou mais respostas positivas no questionário e/ou a prova de função pulmonar considerada fora dos limites normais¹⁶⁷, foi excluído do estudo.

Detalhes sobre o processo de triagem de controles estão descritos na Figura 3.

Figura 3. Triagem e seleção de controles.

TCE= trauma crânio-encefálico; N=número de controles.

3.2.2.2. Avaliação

Ao final da etapa de triagem, caso incluído, sujeitos incluídos foram submetidos ao protocolo de avaliação estruturado dos pacientes (Anexo D), semelhante ao do grupo dos pacientes. Os exames complementares também foram os mesmos anteriormente descritos para os pacientes. O intervalo de tempo entre a

avaliação clínica e a espirometria simples foi de no máximo 60 dias, da mesma forma empregada no grupo dos pacientes.

3.2.3. Comitê de Ética e Consentimento pós-informação

O estudo foi avaliado e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (Anexo F), bem como pelos respectivos comitês de ética dos departamentos envolvidos (Pneumologia, Radiologia e Neurologia). Todos os pacientes e controles assinaram o termo de consentimento pós-informação.

3.3. Descrição de métodos estatísticos utilizados

Para a verificação da equiparação dos grupos em relação a dados categóricos (exemplo: sexo) foi aplicado o Teste Qui-quadrado. Para a verificação da equiparação dos grupos com relação a dados ordinais ou contínuos (exemplo: idade, escolaridade e pontuação ABIPEME) foi utilizado o teste U de Mann-Whitney para amostras independentes. Para verificar diferenças nos resultados de testes cognitivos entre grupos foi aplicado o teste U de Mann-Whitney para amostras independentes. Para correlacionar os resultados dos testes cognitivos com variáveis como os parâmetros pulmonares, número e presença de co-morbididades bem como outras variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman (ρ - rho).

Foi empregado programa para análise estatística SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 17.0. Admitiu-se nível de significância (α) igual a 0,05.

4. APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS_____

4.1. Triagem_____

Os procedimentos de triagem de pacientes e de controles foram descritos previamente e estão detalhados nas Figuras 2 e 3, respectivamente.

4.2. Caracterização dos grupos_____

Na Tabela 3 estão detalhadas as características da doença em relação a modo de diagnóstico, medicações e tempo de evolução. Três pacientes faziam uso de O₂ inalatório domiciliar (12,6% da amostra), durante 2, 8 e 24h por dia. Quatro pacientes necessitaram de suplementação de O₂ durante a avaliação, uma vez que suas aferições de SaO₂ foram iguais ou inferiores a 93% (85%, 86%, 86% e 90%). Nos dezoito pacientes submetidos à biópsia pulmonar a céu aberto o diagnóstico anatomopatológico foi PIU⁸².

Tabela 3. Características clínicas da fibrose pulmonar idiopática.

Características da doença	Pacientes (n=21)	
	n (%)	m (dp)
Procedimento diagnóstico:		
Biópsia pulmonar	18 (86)	
Clínico-radiológico	3 (14)	
Δ tempo início dos sintomas e avaliação, meses		78,76 (68,55)
Medicações:		
Corticóide oral	12 (50)	
Imunossupressores	4 (16,7)	

m=média; dp=desvio; n=número de pacientes; Δ tempo= intervalo de tempo.

Todos os pacientes e controles foram submetidos a exames de sangue descritos nos métodos. Nenhum resultado foi relevante clinicamente. Doze controles e nove pacientes foram submetidos à TC de crânio. Nenhum deles apresentou evidência que resultasse em exclusão do estudo.

Os dois grupos foram similares quanto a idade, escolaridade, gênero e nível sócio-econômico (Tabela 4).

Tabela 4. Dados demográficos.

		Pacientes (n=21)				Controles (n=20)				p
		m (dp)	med	mín-máx	n (%)	m (dp)	med	mín-máx	n (%)	
Sexo	M				11 (52)				8 (40)	0,85‡
	F				10 (48)				12 (60)	
Idade		64,10 (8,75)	65	50 - 75		61,85 (8,41)	66	52 - 75		0,48†
Escolaridade		7,67 (5,34)	6	1 - 16		8,00 (4,59)	6	4 - 17		0,51†
Nível sócio-econômico (ABIPEME*)		12,43 (5,13)	13	0 - 20		14,41 (3,29)	14	8 - 21		0,16†

n=número de pacientes/controles; m=média; dp=desvio padrão; med= mediana; p=nível de significância; mín=mínimo; máx=máximo; M=sexo masculino; F= sexo feminino.

*entre 11 e 16 pontos = classe C; †= Teste U de Mann-Whitney; ‡=Teste Qui-quadrado.

Os parâmetros pulmonares de pacientes e controles estão descritos na

Tabela 5 a seguir.

Tabela 5. Parâmetros pulmonares.

Parâmetros pulmonares	Pacientes m (dp)	Controles m (dp)	p
Saturação de O ₂ pré-avaliação não corrigida, %	94 (4)	98 (1)	
CVF, L	2,03 (0,51)	3,24 (0,19)	<0,05*
CVF prevista, %	73 (18)	109 (10)	
VEF1s, L	1,73 (0,43)	2,64 (0,25)	
VEF1s previsto, %	79 (21)	108 (11)	
VEF1s/CVF	0,86 (0,06)	0,81 (0,05)	
VEF1s/CVF prevista, %	107 (12)	99 (4)	
VEF25/VEF75, L/s	2,48 (0,97)	2,91 (0,99)	
VEF25/VEF75, %	112 (54)	108 (30)	

m=média, dp=desvio padrão, VEF 1s=volume expiratório forçado do primeiro segundo, CVF=capacidade vital forçada, VEF25=VEF dos 25% iniciais da expiração forçada, VEF75= VEF dos 75% finais da expiração forçada, L=litros, L/s=litros por segundo, p=nível de significância, *Teste U de Mann-Whitney.

4.2.1. Fatores de risco vasculares e outras co-morbidades

A maioria das comorbidades apresentadas, tanto pelos pacientes como pelo grupo dos controles, foram fatores de risco para doenças vasculares. Seis pacientes (29%) apresentavam doença do refluxo gastro-esofágico. História de ex-tabagismo também foi mais frequente em pacientes. Veja na Tabela 6 a seguir.

Os grupos foram equivalentes para seguintes fatores de risco vascular: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, insuficiência coronariana e diabetes mellitus. Com relação à quantidade de fatores de risco vascular, verificou-se diferença entre grupos apenas com a inclusão do fator ex-tabagismo, conforme indicado na Tabela 6.

Tabela 6. Fatores de risco vascular.

Fatores de risco vascular	Pacientes (n=21)		Controles (n=20)		p
	m (dp)	n (%)	m (dp)	n (%)	
Quantidade de fatores de risco vascular por pessoa	2,24 (1,04)		1,00 (1,03)		0,001*
Hipertensão arterial sistêmica		14 (67)		8 (40)	0,087†
Diabetes mellitus		2 (10)		1 (5)	0,578†
Dislipidemia		1 (5)		3 (15)	0,269†
Insuficiência coronariana		3 (14)		0	0,079†
Ex-tabagismo		12 (57)		3 (15)	0,005†

n=número de sujeitos; m=média; dp=desvio padrão; p=nível de significância;

*Teste U de Mann-Whitney; †Teste Qui-quadrado.

4.2.2. Testes cognitivos

Os dois grupos foram comparados por meio dos resultados dos testes neuropsicológicos. Houve diferença nos resultados de cinco testes: MEEM, Teste dígito-símbolo, Fluência verbal semântica (categoria frutas), Teste de trilhas parte B, Teste de memória de figuras – item aprendido. Conforme pode ser visto na Tabela 7.

Tabela 7. Resultados de testes cognitivos.

Testes cognitivos	Pacientes (n=21)			Controles (n=20)			p*
	m (dp)	mediana	mín - máx	m (dp)	mediana	mín - máx	
MEEM	27,60 (1,93)	28	23 - 30	29,25 (1,07)	30	26 - 30	0,001
Teste de memória de figuras							
Memória incidental	5,85 (1,27)	6	3 - 8	5,95 (1,28)	5,5	4 - 8	0,708
Memória imediata 1	7,95 (1,50)	8	3 - 10	8,30 (0,98)	8	6 - 10	0,468
Aprendizado	8,95 (0,94)	9	7 - 10	9,40 (0,68)	9,5	8 - 10	0,008
Memória tardia	8,35 (1,27)	8	6 - 10	8,45 (0,76)	8	8 - 10	0,505
Reconhecimento	9,90 (0,31)	10	9 - 10	10,00 (0)	10	10 - 10	0,162
Desenho do relógio	9,00 (0,32)	9	8 - 10	9,10 (0,45)	9	8 - 10	0,248
Fluência verbal semântica							
Frutas	13,20 (2,31)	13	9 - 18	15,40 (3,19)	15	10 - 21	0,012
Animais	15,85 (3,79)	16	8 - 23	16,40 (3,10)	16,5	10 - 23	0,387
Teste de extensão de dígitos							
Direto	6,50 (1,40)	7	4 - 9	7,15 (0,99)	7	6 - 9	0,125
Inverso	4,55 (1,36)	5	2 - 7	3,90 (1,21)	4	2 - 6	0,135
Total	11,05 (2,09)	12	6 - 14	11,05 (1,88)	11	8 - 14	0,958
Teste dígito-símbolo	34,30 (11,06)	34	14 - 56	44,05 (12,50)	42	21 - 73	0,009
Teste de trilhas							
Parte A (s)	63,20 (21,30)	63	29 - 114	54,70 (24,11)	44,5	23 - 97	0,103
Parte A (erros)							
Parte B (s)	156,40 (68,33)	138	84 - 404	116,80 (34,99)	110	74-187	0,005
Parte B (erros)	0,55 (0,60)	1	0 - 2	0,45 (0,76)	0	0 - 2	0,451
Teste de cancelamento							
Erros	1,55 (2,01)	1	0 - 7	3,05 (3,19)	2	0 - 15	0,41
Acertos	52,65 (15,91)	54	18 - 78	61,00 (12,53)	59	33 - 88	0,58
Omissões	12,81 (8,80)	12	2 - 36	12,30 (14,44)	9	2 - 52	0,296
Total	37,85 (20,73)	38	2 - 72	45,65 (19,73)	47,5	4 - 86	0,183
Teste de Organização							
Visual de Hooper	19,16 (5,56)	22	6 - 27	22,07 (3,87)	22,5	14 - 26	0,133
Torre de Londres	30,70 (2,56)	31	27 - 35	30,35 (2,62)	30	26 - 34	0,698

MEEM=Mini-exame do estado mental; s=segundos; m = média; dp = desvio padrão, mín = mínimo; máx = máximo; p= nível de significância; *Teste U de Mann-Whitney.

Os pacientes e controles foram analisados individualmente quanto à presença de alteração em cada um dos cinco testes.

Devido à ausência de normatização brasileira para parte dos testes, considerou-se “alterado” o resultado abaixo do percentil 25 dos controles nos testes onde, quanto mais alto a pontuação melhor o desempenho (MEEM, FV frutas, Teste

dígito-símbolo e item aprendido do Teste de Memória de Figuras), e acima do percentil 75 dos controles para o Teste de trilhas, no qual quanto maior o escore pior o desempenho. Os resultados que permaneceram fora desses intervalos foram considerados “normais”.

Quando pacientes e controles foram comparados, verificou-se que 11 controles não tinham alteração em nenhum teste e que nenhum controle tinha cinco testes alterados, enquanto apenas um paciente não tinha alteração em nenhum dos cinco testes e cinco pacientes tinham alteração nos cinco testes (Tabela 8).

Tabela 8. Quantidade de testes alterados em ambos os grupos.

Quantidade de testes alterados	Pacientes N (%)	Controles N (%)
0	1 (5)	11 (55)
1	4 (19)	5 (25)
2	5 (24)	1 (5)
3	4 (19)	1 (5)
4	2 (10)	2 (10)
5	5 (24)	0
N total	21 (100)	20 (100)

N=número de pacientes/controles.

Em relação ao grupo dos pacientes, verificou-se que o instrumento que apresentou mais freqüentemente alteração foi o MEEM (14 pacientes = 66,7%) Veja tabela 9.

Tabela 9. Análise descritiva da frequência da alteração dos testes cognitivos para cada paciente.

Pacientes/ testes analisados	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Frequência de alteração n (%)
MEEM	X		X	X	X	X	X		X		X	X	X				X		X	X	X	14 (66,7)
Aprendizado (BCB)		X		X					X			X	X							X	X	7 (33,3)
Fluência verbal (frutas)				X	X	X	X		X			X	X			X		X	X	X	X	12 (57,1)
Teste dígito-símbolo	X			X	X	X		X		X	X	X	X	X		X				X	X	13 (61,9)
Teste de trilhas parte B (s)	X		X	X	X	X				X		X	X	X		X		X		X	X	13 (61,9)
Total de testes alterados por paciente	3	1	3	5	4	4	1	1	3	2	2	5	5	2	0	3	1	2	2	5	5	

MEEM= Mini-exame do estado mental; s= segundos; BCB= Bateria cognitiva breve; n=número de vezes que dado teste encontra-se alterado no total de 21 pacientes; X=teste em questão alterado.

A análise individual dos cinco pacientes que apresentaram os cinco testes alterados está descrita na Tabela 10.

Tabela 10. Análise individual dos cinco pacientes com cinco testes alterados.

Pacientes	Escolaridade (anos)	Idade (anos)	Δ Tempo sintomas-avaliação (meses)	Número de comorbidades	Sa O2 (%)	CVF (%)	VEF1s (%)
Paciente 4	4	62	66	1	95	71	72
Paciente 12	4	66	18	2	86	67	73
Paciente 13	6	50	84	1	95	73	73
Paciente 20	3	73	72	3	96	90	103
Paciente 21	4	75	84	1	95	87	99
Mediana	4	66	72	2	95	73	73

Δ Tempo= intervalo de tempo; SaO2=saturação de oxigênio não corrigida; CVF=capacidade vital forçada; VEF1s=volume expiratório forçado do primeiro segundo.

A análise comparativa entre esses cinco pacientes com os demais pacientes é mostrada na Tabela 11. Foram avaliados fatores/co-fatores relevantes para o desempenho cognitivo: idade, escolaridade, intervalo entre início de sintomas e avaliação neuropsicológica, número de comorbidades e os parâmetros pulmonares (SaO₂ pré-avaliação, CVF, VEF1s). Nenhum dos cinco pacientes que obtiveram pior desempenho era O₂ dependente. Nenhuma das variáveis consideradas fatores/co-fatores relevantes para o desempenho cognitivo foi diferente entre os dois subgrupos.

Tabela 11. Análise dos subgrupos de pacientes quanto a fatores relevantes ao desempenho cognitivo.

Pacientes divididos em relação ao número de testes alterados		Idade, anos	Escolaridade, anos	ΔTempo sintomas - avaliação, meses	Número de comorbidades	SaO ₂ pré-avaliação, %	CVF, %	VEF1s, %
Menos de 5 (n=16)	m (dp)	63,75 (8,65)	8,75 (5,70)	83,13 (77,34)	2,44 (1,03)	94 (4)	73 (22)	79 (26)
	med	64,5	9	48	2	95,5	69	69
Cinco (n=5)	m (dp)	65,20 (9,98)	4,20 (1,10)	64,80 (27,30)	1,60 (0,89)	93 (4)	78 (10)	84 (16)
	med	66	4	72	2	95	73	73
	p*	0,679	0,169	0,967	0,112	0,473	0,43	0,331

n=número do pacientes; m=média; dp= desvio padrão; med=mediana; ΔT= intervalo de tempo; SaO₂=saturação de O₂; CVF=capacidade vital forçada; VEF1s=volume expiratório forçado no primeiro segundo; p=nível de significância, *Teste U de Mann-Whitney.

4.2.3. Uso do corticóide oral

Os pacientes foram divididos em dois subgrupos: usuários e não usuários de corticóide oral (prednisona). A análise quanto aos resultados de testes cognitivos encontra-se na Tabela 12 a seguir.

Tabela 12. Uso de corticóide e testes cognitivos.

Uso de corticóides		MEEM	Aprendizado, BCB	FV, frutas	Teste dígito-símbolo	Teste de trilhas parte B, s
Não (n=10)	Média (dp)	27,50 (2,07)	8,70 (0,95)	12,80 (3,43)	30,90 (11,57)	197,60 (109,65)
	Mediana	28	9	13	30,5	152,5
	Mín - máx	23 - 30	7 - 10	6 - 18	14 - 53	110 - 404
Sim (n=11)	Média (dp)	27,73 (1,79)	9,00 (1,10)	12,91 (2,12)	36,09 (10,83)	140,18 (38,97)
	Mediana	28	9	13	34	138
	Mín - máx	24 - 30	7 - 10	9 - 16	15 - 56	84 - 225
p*		0,857	0,462	0,943	0,231	0,275

n=número de sujeitos; dp=desvio padrão; p=nível de significância; s= segundos; Mín=mínimo; máx=máximo; MEEM= Mini-exame do estado mental; BCB=Bateria cognitiva breve; FV=fluência verbal; *Teste U de Mann-Whitney.

4.2.4. Parâmetros pulmonares X testes cognitivos

Para verificar a importância da intensidade da função respiratória, os parâmetros pulmonares de pacientes foram subdivididos em dois subgrupos, com valores inferiores à mediana e iguais ou superiores à mediana. Foram comparados os resultados dos testes cognitivos entre os subgrupos utilizando o Teste de Mann-Whitney. Quando subdivididos pela mediana da CVF, ocorreram diferenças significativas nos resultados para os seguintes testes: 1) Fluência Verbal semântica (frutas) ($p=0,017$); 2) Teste de Trilhas parte B ($p=0,024$); 3) item Memória Tardia do Teste de Memória de Figuras ($p=0,036$); 4) Teste de Extensão de Dígitos Inverso ($p=0,017$) e 5) Torre de Londres ($p=0,012$). Na subdivisão por meio da mediana do VEF1s, houve diferença significativa nos resultados a seguir: 1) item Memória Tardia do Teste de Memória de Figuras

($p=0,008$); 2) Teste de Extensão de Dígitos ($p=0,007$) e 3) item acertos de Teste de Cancelamento ($p=0,044$).

Na análise da correlação entre os parâmetros pulmonares e os resultados dos testes cognitivos no grupo dos pacientes houve associação significativa entre: CVF e FV frutas ($\rho=-0,510$ e $p=0,044$); VEF1s e FV frutas ($\rho=-0,527$ e $p=0,036$) e VEF1s e Testes de Trilhas parte B ($\rho=-0,537$ e $p=0,032$), sendo ρ (rho) igual a coeficiente de correlação de Spearman.

Não houve correlação significativa entre o intervalo de tempo transcorrido entre início dos sintomas à avaliação do estudo e os parâmetros pulmonares.

4.3. Resumo dos resultados relevantes_____

- Pacientes e controles diferiram nos resultados do MEEM, Fluência verbal (frutas), Teste de trilhas B, Teste dígito-símbolo e item aprendido do Teste de memória de figuras;
- Subgrupos de pacientes divididos por parâmetros pulmonares (CVF e VEF 1s) diferiram em relação a resultados de alguns testes cognitivos;
- Houve correlação significativa entre parâmetros pulmonares (CVF e VEF 1s) e resultados de alguns testes cognitivos.

5. DISCUSSÃO

O estudo demonstrou que os pacientes com FPI apresentaram desempenho inferior ao dos controles no MEEM, Fluência verbal (categoria frutas), item aprendido do Teste de memória de figuras, Teste dígito-símbolo e Teste de trilhas parte B. Excetuando-se o MEEM, que se trata de um teste que engloba avaliação superficial de diversas funções cognitivas, todos os demais examinam essencialmente atenção, funções executivas e velocidade de processamento mental.

Na literatura são encontradas, predominantemente, alterações de atenção, velocidade de processamento mental e funções executivas em pacientes com diagnóstico de DPOC e SAOS. Alguns estudos evidenciam também déficits de memória episódica, nomeação e processamento visual^{94, 98, 101, 170}. Nossos achados são congruentes com os observados na DPOC e SAOS, apoiando a hipótese da presença de comprometimento cognitivo do tipo subcortical ou frontal-subcortical.

O termo demência subcortical é atribuído a um conjunto de sintomas associados a doenças de estruturas subcorticais^{171,172} que incluem: 1) lentificação cognitiva (bradifrenia), com distúrbios de atenção, concentração e habilidades executivas, incluindo dificuldade de planejamento e uso de estratégias, alterações visuoespaciais e déficit de memória, que afeta o resgate de informações mais do que o aprendido; 2) ausência de afasia, apraxia e agnosia, sintomas clássicos de lesão cortical e 3) características emocionais ou psiquiátricas como apatia, depressão ou alteração de personalidade¹⁷¹. Essa síndrome também é chamada de demência frontal-subcortical, porque envolve circuitos frontais-subcorticais ou estruturas

subcorticais intimamente ligadas aos lobos frontais^{173,174}. Na prática clínica freqüentemente há superposição entre os padrões cortical e subcortical de déficit cognitivo e o mesmo ocorre em relação às alterações de humor. No entanto, essa categorização didática auxilia na distinção do padrão cognitivo-comportamental predominante e conseqüentemente, no respectivo diagnóstico diferencial. Conforme mencionado previamente, doenças sistêmicas como insuficiências cardíaca¹⁷⁵, hepática¹⁷⁶, paratireoidiana¹⁷⁷, DPOC⁹⁴⁻¹²⁰ e SAOS¹²¹⁻¹³⁰ constituem enfermidades que podem causar demência de padrão subcortical predominante. Antes de configurarem quadros demenciais propriamente ditos, esses pacientes atravessam uma fase de transição caracterizada por comprometimento leve, no qual freqüentemente o sintoma inicial é a diminuição da velocidade de processamento mental (bradifrenia)¹⁷⁸⁻¹⁷⁹.

A taxa de atividade mental (*mental activity rate*) se refere à velocidade com que as atividades mentais são desempenhadas, correspondendo na prática à velocidade das respostas motoras. O alentecimento da atividade mental é evidenciado claramente em testes onde o tempo de reação ou cumprimento da tarefa é medido pelo examinador ou por aparato especializado. Na bateria de avaliação neuropsicológica escolhida no presente estudo há quatro testes cronometrados (Fluência verbal semântica, Teste dígito-símbolo, Teste de trilhas e Teste de cancelamento). Dentre os cinco testes que apresentaram resultados alterados, três são cronometrados:

- **Teste de trilhas (TT)**, partes A e B (Anexo E): O TT é de fácil aplicação e amplamente utilizado para rastreamento visuomotor complexo e monitoramento de execução de tarefas, atenção dividida e flexibilidade

cognitiva. Apresenta um componente motor importante de modo que a velocidade motora e agilidade são fundamentais para o sucesso^{180,181}. Como a maior parte dos testes que envolvem velocidade motora e atenção, o TT é muito sensível a efeitos de lesões cerebrais em geral¹⁸². Quando o número de segundos necessários para completar a parte B é muito maior que os requeridos para finalizar a parte A, possivelmente há dificuldades no rastreamento conceitual complexo duplo, na alternância entre as seqüências (número e letras) ou alentecimento dos movimentos, com resultado qualitativo normal ou semelhante aos controles. Na parte B, os pacientes foram significativamente mais lentos que os controles, o que provavelmente pode ser explicado pela dificuldade de mudança de seqüência e diminuição da velocidade de processamento mental da tarefa dupla, completando o teste com quantidade e tipo de erro semelhante controles. A análise dos tipos de erros detectou padrão de omissão de uma letra e ligação dois números em seguida nos dois grupos.

- **Teste dígito-símbolo** (TDS) (Anexo E): Para a maioria dos adultos, o TDS é um teste de desempenho psicomotor relativamente não afetado pela capacidade intelectual de modo geral, memória e aprendizado^{183,184}. As habilidades específicas avaliadas são persistência motora, atenção sustentada, velocidade de resposta e coordenação visuomotora. O aprendizado das combinações dígito-símbolo não parece ser fator importante para a obtenção de resultado dentro da média normal para idade e escolaridade^{185,186}, apesar de memória incidental ser outro componente do teste. Estudos demonstram que o TDS é freqüentemente mais sensível a lesões cerebrais em geral do que

outros subtestes da bateria WAIS e é um dos primeiros testes a se mostrar alterado em quadros demenciais iniciais e comprometimento cognitivo leve¹⁸⁷⁻¹⁹⁰. No presente estudo a diferença dos resultados entre pacientes e controles é importante ($p=0,009$). No entanto, o TDS se mostra alterado independente do sítio de lesão¹⁹¹, ou seja, é inespecífico quando correlacionado às áreas lesadas, em virtude de seu desempenho resultar da interação de diferentes componentes cognitivos.

- **Fluência verbal (FV) semântica** por categoria (Anexo E): A FV depende de atenção concentrada, do resgate de informações e da capacidade de organização da saída de informações – o *output* - em grupos de palavras com significado relacionado. Indiretamente também envolve memória de curto-prazo, de modo que é preciso lembrar-se das palavras já mencionadas para não repetí-las. Indivíduos que apresentam essa capacidade intacta desenvolvem subcategorias para organizar facilmente o resgate das informações¹⁹². Na categoria animais, por exemplo, o sujeito pode criar subcategorias de animais domésticos, animais de fazenda, selvagens, marinhos, aves, etc. Outra estratégia envolve o emprego de subcategorias fonêmicas, como animais que se iniciam com determinado som ou letra, tais como, cachorro, carneiro e cavalo, começando com a letra C). Quando um grupo torna-se esgotado, o indivíduo deve mudar eficientemente para uma nova subcategoria. Desempenho ruim na FV semântica ocorre em lesões do sistema frontal subcortical, porém podem também ser encontradas em lesões do lobo parietal¹⁹³⁻¹⁹⁶. No presente estudo, houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes e controles da FV na categoria frutas,

corroborando a hipótese de comprometimento cognitivo do tipo subcortical. No entanto, não houve diferença nos resultados da FV para categoria animais, um teste talvez mais simples e que demonstra que a FV não foi tão comprometida nestes casos de FPI. Possivelmente, a utilização da FV fonêmica, na qual o sujeito deve falar palavras iniciadas com F, A e S, e que usualmente encontra-se mais alterada no comprometimento do tipo subcortical, poderia ter trazido alguma outra informação relevante.

O único outro teste cronometrado que não revelou diferença foi o Teste de cancelamento (Anexo E), que requer atenção visual seletiva e sustentada com resposta motora repetitiva preservadas para bom desempenho. Não envolve alternância entre seqüências ou cenários e a resposta motora necessária é tipicamente pobre, uma vez que os elementos estão muito próximos uns dos outros, contrariamente ao TT ou ao TDS, onde há linhas longas a serem desenhadas e cópias de símbolos, respectivamente. Por esse motivo diversas vezes o Teste de Cancelamento não é qualificado como avaliador de funções visuomotoras. Além disso, não requer alternância de seqüências ou cenários como o TT parte B. Possivelmente, estas são as justificativas para os resultados encontrados.

Outros dois testes não cronometrados que se mostraram alterados foram:

- **MEEM** (Anexo E): O MEEM é um instrumento de rastreamento para demência e avalia superficialmente os domínios de: orientação temporal e espacial, memória, atenção, cálculo, linguagem e praxia construtiva. A presença de diferença entre os grupos neste teste é de grande valia, por se tratar de é um teste de aplicação rápida e simples, podendo servir para

rastreamento de comprometimento cognitivo em pacientes com FPI, caso sua sensibilidade e valor preditivo positivo sejam altos e se este resultado for posteriormente confirmado por outros estudos. O MEEM é eficaz para rastreamento de déficit cognitivo nos pacientes com DPOC¹¹⁷.

- **Teste de Memória de Figuras** (TMF) - **item aprendido** (*encoding*) (Anexo E): O TMF avalia percepção visual, nomeação, memória imediata, aprendido e reconhecimento visual. O item aprendido do TMF corresponde a uma medida final do aprendizado das figuras anteriormente apresentadas por três vezes sucessivas. Já o item Memória Tardia (*delayed recall*), realizado após a aplicação de duas tarefas distratoras (Fluência verbal semântica e Teste do desenho do relógio), corresponde àquilo que é memorizado efetivamente. Neste estudo foi encontrada diferença significativa entre pacientes e controles nos resultados do aprendizado e não no desempenho do item Memória tardia, corroborando a hipótese de comprometimento cognitivo do tipo subcortical.

5.1. Fisiopatologia

Os circuitos atencionais e executivos englobam córtex pré-motor, tálamo, estriado, núcleo *accumbens*, associados à atenção sustentada, dividida e seletiva e o sistema reticular ativador ascendente, mais relacionado ao ciclo sono-vigília. Todas as áreas são conectadas aos córtices heteromodais frontal, parietal e occipital. O neurotransmissor principal nessas vias é a acetilcolina. Entretanto, também há vias serotoninérgicas e dopaminérgicas. A associação entre acetilcolina e hipóxia vem

sendo estudada há cerca de duas décadas, principalmente em animais. Há evidências da diminuição significativa deste neurotransmissor no neocórtex, hipocampo, estriado, hipotálamo e septo, bem como de dopamina no neocórtex e hipocampo de ratos submetidos às mesmas condições¹⁹⁷. Isto pode decorrer da redução na síntese da acetilcolina e outros aminoácidos proporcionalmente à oxidação de carboidratos durante a hipóxia leve crônica¹⁹⁷⁻²⁰², além do decréscimo dos gradientes de Na⁺ e K⁺ que ocorrem em condições de hipóxia crônica, prejudicando os mecanismos de transporte da acetilcolina através do neurônio e diminuindo sua captação pelo neurônio pós-sináptico²⁰³. Por conseguinte, a associação acetilcolina/déficit cognitivo/hipóxia crônica pode explicar em parte os resultados obtidos.

5.2. Frequência e tipo de testes cognitivos alterados

Na análise pormenorizada da quantidade e tipo de testes cognitivos alterados “caso a caso” (ou seja, análise de cada paciente e de cada controle), verifica-se que o MEEM foi o teste mais freqüentemente alterado dentre os pacientes (14 em 21, equivalendo a 66,7% do total), seguido da parte B do Teste de trilhas (13 em 21 ou 61,9%) e do Teste dígito-símbolo (13 em 21 ou 61,9%). A freqüência de alterações foi alta no grupo dos pacientes, ocorrendo apenas único caso com desempenho “normal” (resultados situados acima do quartil inferior para testes em que o desempenho é pior à medida que a pontuação decresce e abaixo do quartil superior para testes onde o crescimento da pontuação indica pior desempenho) em todos os testes analisados. Em contrapartida, 11 controles mostraram-se nessa

situação (55% do total de 20). Cinco pacientes (23,8%) apresentaram todos os testes alterados, contra nenhum do grupo controle.

Houve correlação significativa entre parâmetros pulmonares e testes cognitivos no grupo dos pacientes, ou seja, pacientes mais comprometidos do ponto de vista pulmonar tenderam a apresentar resultados piores em alguns testes cognitivos. Este achado corrobora a hipótese de que quanto maior a gravidade da doença mais intenso é o comprometimento cognitivo. A CVF e o VEF 1s foram os parâmetros pulmonares que melhor se correlacionaram com os testes cognitivos. Este dado é confirmado em diversos estudos da literatura internacional em pacientes com DPOC^{114,116,118}.

Há também evidências de que algumas das medicações frequentemente utilizadas por estes pacientes poderiam influenciar no seu estado cognitivo, como por exemplo, os corticosteróides²⁰⁴⁻²⁰⁷. Contudo, os efeitos do uso crônico do corticóide na cognição implicam em declínio da memória episódica (consolidação, aprendizagem e resgate de informações) e não da atenção e das funções executivas, como encontrado no presente estudo. Além disso, não foram relatadas alterações de comportamento nos pacientes, algo bem mais freqüente do que a perda cognitiva decorrente do uso dos corticóides²⁰⁸⁻²¹⁰. No presente estudo a análise de subgrupos de pacientes usuários e não usuários de corticóides mostrou que não houve diferença estatística nos resultados dos testes cognitivos entre os dois grupos. Ainda assim, não haveria como excluir esses pacientes, uma vez que na amostra todos utilizavam alguma droga que poderia causar alterações cognitivo-comportamentais. Em outros estudos, raramente são mencionadas a quantidade, o tipo e a dose das medicações utilizadas e o uso desse tipo de medicação não é critério de exclusão. Excluimos

apenas aqueles que utilizaram benzodiazepínicos, neurolépticos ou anticonvulsivantes de forma contínua ou de uso esporádico nas duas semanas anteriores a avaliação.

Como mencionado acima, cinco pacientes apresentaram alterações em todos os cinco testes que diferiram entre pacientes e controles. Dentre os fatores que poderiam explicar a maior frequência de testes alterados podemos citar: maior gravidade da doença demonstrada por pior função pulmonar através dos parâmetros pulmonares, maior tempo de doença, idade elevada, escolaridade baixa e maior número e comorbidades. Entretanto, apesar de bastante diferentes em números brutos, nenhum deles mostrou-se significativo quando os subgrupos foram comparados estatisticamente. Ou seja, a idade e a escolaridade não influenciaram no resultado quando analisados estatisticamente. Em relação aos dois controles que apresentaram quatro testes alterados (10% do grupo controle), também não foram significativas as diferenças entre suas idades, anos de escolaridade e número de comorbidades, quando comparados com o restante dos controles, descartando assim possibilidade dessas variáveis terem sido responsáveis pelo pior desempenho.

A questão sobre variáveis que poderiam influenciar no desempenho cognitivo é preocupação constante em estudos que avaliam performance cognitiva, especialmente em doenças não vasculares. Os fatores de risco vascular são frequentemente fonte de viés em pacientes na faixa etária estudada. Com o objetivo de minimizar o efeito dessas variáveis, não foram excluídos controles com hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, insuficiência coronariana e dislipidemia controlados, resultando numa amostra com “perfil vascular” semelhante ao dos pacientes, uma vez que neste último grupo ocorreram frequentemente estas

comorbidades. Com relação às comorbidades não vasculares, o encontro de alta frequência de doença do refluxo gastro-esofágico nos pacientes (6 pacientes, 29%) é congruente com a literatura, uma vez que essa condição é fator de risco para fibrose pulmonar e sua prevalência é alta em pacientes com FPI quando comparada à população⁶⁹.

Após a confirmação desses resultados demonstrando perda cognitiva em pacientes com FPI, um estudo que avaliasse o desempenho cognitivo antes e após a instituição precoce da oxigenoterapia seria de grande importância prática.

Alguns estudos demonstram melhora do desempenho nos testes cognitivos após utilização de oxigenoterapia em pacientes com diagnóstico de DPOC^{105, 211}, bem como após a utilização de CPAP (*continous positive airway pressure*) em pacientes com SAOS²¹²⁻²¹⁴.

Atualmente, as indicações da Secretaria de Saúde²¹⁵ e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)²¹⁶ para a utilização oxigenoterapia domiciliar prolongada são: a) $PaO_2 = 55$ mmHg ou $SaO_2 =$ ou menor que 88%, ou b) $PaO_2 = 56 - 59$ mmHg ou SaO_2 igual ou menor que 89%, associado a edema por insuficiência cardíaca; evidência de *cor pulmonale* ou hematócrito superior a 56%. Esses dados devem ser obtidos da gasometria arterial com o paciente em repouso, respirando ar ambiente, estável clinicamente e com terapêutica em seus níveis mais adequados. A indicação formal para utilização oxigênio contínuo ou CPAP pode ser questionada mediante a informação de melhora do desempenho cognitivo após o uso desses tratamentos, já que os índices de PaO_2 e SaO_2 preconizados para início do tratamento são muito baixos. A hipótese de que os pacientes com FPI melhoram o seu desempenho cognitivo após a utilização de oxigenoterapia contínua necessita ser

comprovada e constitui tema importante a ser estudado, com grandes repercussões práticas.

Futuramente, com o objetivo de aprimorar o estudo em relação ao aparato neuropsicológico utilizado, os testes de tempo de reação computadorizados serão de grande valia para uma mensuração mais precisa da velocidade de processamento mental, uma vez que esta se mostra aumentada com os testes utilizados. Os testes de tempo de reação computadorizados são mais acurados que testes cronometrados manualmente pelo examinador. Vários estudos que empregam este instrumento demonstram diminuição da velocidade de processamento mental e de execução motora de determinadas tarefas em diversas doenças^{106, 115, 126, 217}. Finalmente, um estudo com emprego dos inibidores da enzima acetil-colinesterase e a avaliação do desempenho cognitivo dos pacientes através de testes de tempo de reação poderiam revelar melhora cognitiva.

A importância dos resultados deste estudo reside no fato de que a FPI pode ser uma das doenças que também causam uma encefalopatia hipoxêmica crônica, assim como DPOC, SAOS e insuficiência cardíaca congestiva. Sendo assim, o profissional de saúde que assiste este paciente precisa estar atento ao fato de que ele pode vir a ter déficits cognitivos, que impliquem em maior dependência e menor qualidade de vida. Além disso, por ser uma doença com menor comprometimento sistêmico que outras doenças que cursam com hipoxemia crônica, pode ser um bom modelo para avaliar a repercussão sobre o sistema nervoso central e a cognição.

6. CONCLUSÕES

Este estudo permitiu as seguintes conclusões:

1. Pacientes com FPI apresentam alterações cognitivas.
2. O comprometimento cognitivo observado na FPI é do tipo frontal-subcortical.
3. Algumas das alterações cognitivas da FPI correlacionam-se com a gravidade da disfunção respiratória.

7. ANEXOS

7.1. Anexo A: Protocolo estruturado de triagem de pacientes

Cole etiqueta

Protocolo de Triagem de Pacientes

Nome:		Data:	
Sexo: F M	Idade:	Data de nascimento:	RG-HC:
Cor:	Procedência:		
Endereço:			
Telefone de contato:		escolaridade:	
Profissão:		ocupação:	
Nome acompanhante/cuidador:			
Parentesco:		escolaridade:	
Telefone de contato:			
Diagnóstico pneumológico:		médico assistente:	
Início dos sintomas (mês/ano):		data do diagnóstico:	
Confirmação do diagnóstico - anátomopatológico:			
() biópsia a céu aberto () biópsia transbrônquica () julgamento clínico-radiológico			
Antecedentes/comorbidades:			
() HAS		() insuf. coronariana	
() Tabagismo		() ex-tabagista: abstinente há: anos	
cigarros/d:	anos:	() _____	() _____

GDS

1. Está satisfeito com sua vida?	SIM	<u>NÃO</u>
5. É esperançoso em relação ao futuro?	SIM	<u>NÃO</u>
7. Sente-se animado a maior parte do tempo?	SIM	<u>NÃO</u>
9. Sente-se feliz a maior parte do tempo?	SIM	<u>NÃO</u>
15. Acha bom estar vivo?	SIM	<u>NÃO</u>
19. Acha a vida interessante?	SIM	<u>NÃO</u>
21. Sente-se cheio de energia?	SIM	<u>NÃO</u>
27. Sente-se bem ao levantar pela manhã?	SIM	<u>NÃO</u>
29. Tem facilidade para tomar decisões?	SIM	<u>NÃO</u>
30. Acha sua mente tão boa quanto antigamente?	SIM	<u>NÃO</u>

Total GDS:

Adequa-se aos critérios de exclusão e inclusão de pacientes? () sim () não _____

Consentimento informado assinado? () sim () não

Ultima espirometria anexada: () sim () não Data:

Observações:

7.2. Anexo B: Protocolo estruturado de triagem de controles_____

Protocolo de Triagem de Controles

Parte I_____

Nome: _____ Data: _____

Sexo: F M Idade: _____ Data de nascimento: _____ RG-HC: _____

Cor: _____ Procedência: _____ (cidade) _____ (estado) _____

Endereço: _____

Telefone de contato: _____ escolaridade: _____

Profissão: _____ ocupação: _____

Proveniente de: _____

Critérios de exclusão:

critério	sim	não
8. dependência de álcool prévia ou atual		
9. uso drogas ilícitas prévia ou atual		
10. história de trauma crânio-encefálico com perda de consciência		
11. história de doença neurológica prévia ou atual e/ou psiquiátrica, que possa interferir na performance cognitiva		
12. analfabeto		
13. idade 50 a 75 anos		
14. história de doença cerebrovascular e/ou escore de Hachinski acima de 5		
15. Presença de doença pulmonar que interfira na cognição		
16. Presença de doença clínica que interfira na cognição		
17. Presença de alteração no exame neurológico		

Escore de Haschinski:

Início abrupto	2	Queixas somáticas	1
Deterioração não linear(em degraus)	1	Incontinência emocional	1
Curso oscilante	2	História de hipertensão arterial	1
Confusão noturna	1	História de AVC	2
Conservação relativa da personalidade	1	Evidência de aterosclerose associada	2
Depressão	1	Sinais neurológicos focais	2
Total			

Antecedentes/comorbidades:

() HAS () insuf. coronariana

() Tabagismo () ex-tabagista: abstinente há: _____ anos

cigarros/d: _____ anos: () _____ () _____

Medicações:

Nome	Posologia	Dose total/dia	Início de uso

Condições ideais para realização da avaliação:

condição	OK
8. Não apresentar qualquer alteração metabólica e/ou endócrina descompensada;	
9. Não estar infectado ou ter tido infecção em qualquer sítio até uma semana antes da avaliação;	
10. Não fazer uso de medicações que possam interferir nas funções cognitivas; estas são do grupo dos ansiolíticos benzodiazepínicos, neurolépticos, hipnóticos e anticonvulsivantes;	
11. Caso o paciente faça uso crônico de alguma medicação de um dos grupos citados acima, terá que se abster da mesma por pelo menos uma semana previamente a avaliação.	

Questionário de queixas pulmonares:

O sr (sra) tem alguma doença pulmonar? () sim Qual? () não

Nos últimos 15 dias:

Queixas:	sim	não
1. O Sr.(a) tem sentido falta de ar?		
2. O Sr.(a) tem tido tosse?		
3. O Sr(a) tem tido catarro, expectoração?		
4. O Sr(a) tem tido chiado no peito?		
5. O Sr(a) tem sentido dor ao respirar fundo?		

Parte II

Dominância manual: () destro () canhoto

Utiliza marcapasso ou prótese metálica? () sim () não Claustrofobia?

Antecedentes familiares de demência (especificar o parentesco):

EXAME FÍSICO

Exame geral e nutricional: 0-Bom 1-Regular 2-Mau

Dados positivos: _____

Exame Neurológico

Dominância manual:

() direita () esquerda () ambidestro () indeterminada

NÍVEL DE CONSCIÊNCIA: 0- Normal 1-Alterado

descrição: _____

EQUILÍBRIO: 0- Normal 1- Alterado

descrição: _____

MARCHA: 0- Normal 1-Alterada

descrição: _____

FORÇA MUSCULAR: 0- Normal 1-Alterada

descrição: _____

CINESIA: 0- Normal 1-Alterada

descrição: _____

TONO: 0- Normal 1-Alterado

descrição: _____

MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS: 0-Ausentes 1-Prestes

descrição: _____

REFLEXOS PROFUNDOS: 0- Normais 1-Alterados

descrição: _____

SENSIBILIDADE: 0- Normal 1-Alterada

descrição: _____

CONTROLE ESFINCTERIANO: 0- Normal 1-Alterado

descrição: _____

DISTÚRBIOS DA VISÃO E DA MOTRICIDADE OCULAR:

0-Ausentes 1-Prestes

descrição: _____

DISARTRIA: 0-Ausente 1-Preste

DISFAGIA: 0-Ausente 1-Preste

REFLEXOS PRIMITIVOS

Nasopalpebral: 0- () Ausente 1-() Presente 2-() Exaltado

Oro-Orbicular: 0-() Ausente 1-() Presente 2-() Exaltado

Masseterino: 0-() Ausente 1-() Presente 2-() Exaltado

Palmo-mental: 0-() Ausente 1-() Presente 2-() Exaltado

Preensão: 0-() Ausente 1-() Presente,

descreva: _____

“Snouting”: 0-() Ausente 1-() Presente

Sucção: 0-() Ausente 1-() Presente

Presença de distúrbio visual ou auditivo que prejudique o exame. Quantifique de 1 a 4 cruzes.

1. visual: () sim () não ____ cruces
 2. auditivo: () sim () não ____ cruces

GDS

(Yesavage e cols, 1983)

O (a) senhor (a):

1. Está satisfeito com sua vida?	SIM	<u>NÃO</u>
5. É esperançoso em relação ao futuro?	SIM	<u>NÃO</u>
7. Sente-se animado a maior parte do tempo?	SIM	<u>NÃO</u>
9. Sente-se feliz a maior parte do tempo?	SIM	<u>NÃO</u>
15. Acha bom estar vivo?	SIM	<u>NÃO</u>
19. Acha a vida interessante?	SIM	<u>NÃO</u>
21. Sente-se cheio de energia?	SIM	<u>NÃO</u>
27. Sente-se bem ao levantar pela manhã?	SIM	<u>NÃO</u>
29. Tem facilidade para tomar decisões?	SIM	<u>NÃO</u>
30. Acha sua mente tão boa quanto antigamente?	SIM	<u>NÃO</u>

Total GDS:

Adequa-se aos critérios de exclusão e inclusão de controles? () sim

() não

Consentimento informado assinado? () sim () não

Agendamento do teste de função pulmonar: _____

Observações ou queixas gerais:

7.3. Anexo C: Protocolo estruturado de avaliação de pacientes _____

Cole etiqueta

Protocolo de Avaliação de Pacientes

Nome:

Data:

ABIPEME

Possui	0	1	2	3	4	5	6 ou +
Televisão em cores	0	2	3	4	5	5	5
Videocassete	0	2	2	2	2	2	2
Rádio	0	1	2	3	4	4	4
Banheiro	0	2	3	4	4	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5	5	5
Empregada mensal	0	2	4	4	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1	1	1

Geladeira e Freezer	Pontos
Não possui	0
Possui só geladeira sem freezer	2
Possui geladeira duplex ou freezer	2

Grau de Instrução	Pontos
Analfabeto/Primário incompleto	0
Primário completo/Ginasial incompleto	1
Ginasial completo/Colegial incompleto	2
Colegial completo/Superior incompleto	3
Superior completo	4

Dados clínicos da história pneumológica _____

Diagnóstico pneumológico:

Início dos sintomas (mês/ano):

Data do diagnóstico:

Confirmação do diagnóstico:

() biópsia a céu aberto () biópsia transbrônquica () julgamento clínico-radiológico

anatomopatológico:

Uso de O₂ contínuo? () não () sim Número de horas/dia:

SaO₂ agora: Preciso de O₂ contínuo durante av.?

SaO₂ após 10' O₂:

Data da última espirometria: anexada?

Exame clínico geral

PA: ____ X ____ mmHg FC: ____ bpm FR: ____ ipm

observações: _____

Exame Neurológico

Dominância manual:

() direita () esquerda () ambidestro () indeterminada

NÍVEL DE CONSCIÊNCIA: 0- Normal 1-Alterado

descrição: _____

EQUILÍBRIO: 0- Normal 1- Alterado

descrição: _____

MARCHA: 0- Normal 1-Alterada

descrição: _____

FORÇA MUSCULAR: 0- Normal 1-Alterada

descrição: _____

CINESIA: 0- Normal 1-Alterada

descrição: _____

TONO: 0- Normal 1-Alterado

descrição: _____

MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS: 0-Ausentes 1-Presentes

descrição: _____

REFLEXOS PROFUNDOS: 0- Normais 1-Alterados

descrição: _____

SENSIBILIDADE: 0- Normal 1-Alterada

descrição: _____

CONTROLE ESFINCTERIANO: 0- Normal 1-Alterado

descrição: _____

DISTÚRBIOS DA VISÃO E DA MOTRICIDADE OCULAR:

FECHE OS OLHOS

Teste de Memória de Figuras

Percepção correta: ____ **Nomeação correta:** ____

Memória Incidental, Memória Imediata 1, Memória Imediata 2

Teste de Fluência Verbal

Frutas: “Você deve falar todos os nomes de frutas que se lembrar, no menor tempo possível. Pode começar”. Anote o número de frutas lembrados em 1 minuto: ____

Animais: “Você deve falar todos os nomes de animais que se lembrar, no menor tempo possível. Vale animal grande, pequeno, que voa, que nada, de quatro patas. Quanto mais animais falar, melhor. Pode começar.”

Desenho do relógio

Dê uma folha de papel em branco e diga: “Desenhe um relógio com todos os números. Coloque ponteiros marcando 2h45”. (guarde o desenho com a ficha)

Avaliação 10-6 Relógio e número estão corretos.

10 - hora certa

- 9 - leve distúrbio nos ponteiros (p. ex.: ponteiro das horas sobre o 2)
- 8 - distúrbios mais intensos nos ponteiros (p. ex.: anotando 2:20)
- 7 - ponteiros completamente errados
- 6 - uso inapropriado (p. ex.: uso de código digital ou de círculos envolvendo números)

Avaliação: 5-1: desenhos do relógio e dos números incorretos

- 5 - números em ordem inversa ou concentrados em alguma parte do relógio
- 4 - números faltando ou situados fora dos limites do relógio
- 3 - números e relógio não mais conectados. Ausência de ponteiros
- 2 - alguma evidência de ter entendido as instruções mas com vaga semelhança com um relógio
- 1 - não tentou ou não conseguiu representar um relógio

Memória tardia (5 minutos), Reconhecimento

Folha de Respostas

	Mlnc	Mlm1	Mlm2	M5	Rec/o
Sapato	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Casa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Pente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Chave	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Avião	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Balde	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tartaruga	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Livro	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Colher	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Árvore	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Corretas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Intrusões	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Atenção: Para o Reconhecimento, o escore final é obtido pela subtração: corretas - intrusões.

Reconhecimento:

FV: Frutas: ___/ 1 min Animais: ___/1 min

Desenho do relógio:

___ptos

Digit Span (D/I) – WAIS-III () realizado

Digit Symbol - WAIS-III () realizado

Trail making A e B () realizado

Testes de cancelamento () realizado

Organização visual de Hooper () realizado

Torre de Londres () realizado

Testes de tempo de reação (computadorizados) () realizado

Pfeffer pontuação: Realizado com:

Exames Complementares

Laboratório

	___/___/___	___/___/___		___/___/___	___/___/___
Glicose			Col t		
uréia			LDL		
creat			HDL		
hem			VLDL		
HB			Trig		
HT			PSA t/l		
VCM			TGO		
HCM			TGP		
CHCM			gamaGT		
RDW			FAlc		
Plaq			Bil T		
Leuco			Bil D		
Neut			Bil I		
Linf			Urina I		
Mono			PTF		
Bast			alb		
Miel			Na		
Meta			K		
Vit B12			Mg		
Ac.fol			P		
VDRL			Ca		
TSH					
T4I					
T3					

Exames de Neuroimagem:**1. RM encéfalo ___/___/___:**

2. outros

___/___/___:

___/___/___:

Obs:

7.4. Anexo D: Protocolo estruturado de avaliação de controles_____

Protocolo de Avaliação de Controles

Número:

Data:

Identificação e dados sócio-demográficos_____

Nome:

ABIPEME

Sistema de Pontos

Possui	0	1	2	3	4	5	6 ou +
Televisão em cores	0	2	3	4	5	5	5
Videocassete	0	2	2	2	2	2	2
Rádio	0	1	2	3	4	4	4
Banheiro	0	2	3	4	4	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5	5	5
Empregada mensal	0	2	4	4	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1	1	1

Geladeira e Freezer	Pontos
Não possui	0
Possui só geladeira sem freezer	2
Possui geladeira duplex ou freezer	2

Grau de Instrução	Pontos
Analfabeto/Primário incompleto	0
Primário completo/Ginasial incompleto	1
Ginasial completo/Colegial incompleto	2
Colegial completo/Superior incompleto	3
Superior completo	4

Dados de função pulmonar _____

Data:

anexar

Avaliação Cognitiva_____

Preferência manual

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL - MEEM
(Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Orientação temporal	/5	Evocação	/3
dia da semana	/1	Linguagem	
dia do mês	/1	nomear relógio e caneta	/2
mês	/1	repetir: "Nem aqui, nem ali, nem lá."	/1
ano	/1	comando verbal: "Pegue este papel com sua mão direita, dobre ao meio e coloque no chão."	/3
hora aproximada	/1		
Orientação espacial	/5		
local específico (apartamento ou setor)	/1	ler e obedecer: "Feche os olhos".	/1
instituição (hosp., clínica)	/1	escrever uma frase (anexo)	/1
bairro ou rua próxima	/1	copiar desenho (anexo)	/1
cidade	/1	Pontuação total:	/30
estado	/1		
Memória imediata	/3		
vaso, carro, tijolo	/3	soletrar a palavra mundo de trás p/ frente: __, __, __, __, __	/5
Atenção e cálculo	/5	Pontuação total	/35
100 - 7 sucessivos: 93 - 86 - 79 - 72 - 65			

FECHE OS OLHOS

Teste de Memória de Figuras

Percepção e nomeação

Percepção correta: ____

Nomeação correta: ____

Memória Incidental

Memória Imediata 1

Memória Imediata 2

Teste de Fluência Verbal

Frutas

“Você deve falar todos os nomes de frutas que se lembrar, no menor tempo possível. Pode começar”.

Anote o número de frutas lembrados em 1 minuto: ____

Animais

“Você deve falar todos os nomes de animais que se lembrar, no menor tempo possível. Vale animal grande, pequeno, que voa, que nada, de quatro patas. Quanto mais animais falar, melhor. Pode começar.”

Desenho do relógio

(Sunderland et al., 1989)

Dê uma folha de papel em branco e diga: “Desenhe um relógio com todos os números. Coloque ponteiros marcando 2h45”. (guarde o desenho com a ficha)

Avaliação 10-6 Relógio e número estão corretos.

10 - hora certa

9 - leve distúrbio nos ponteiros (p. ex.: ponteiro das horas sobre o 2)

8 - distúrbios mais intensos nos ponteiros (p. ex.: anotando 2:20)

7 - ponteiros completamente errados

6 - uso inapropriado (p. ex.: uso de código digital ou de círculos envolvendo números)

Avaliação: 5-1: desenhos do relógio e dos números incorretos

5 - números em ordem inversa ou concentrados em alguma parte do relógio

4 - números faltando ou situados fora dos limites do relógio

3 - números e relógio não mais conectados. Ausência de ponteiros

2 - alguma evidência de ter entendido as instruções mas com vaga semelhança com um relógio

1 - não tentou ou não conseguiu representar um relógio

Memória tardia (5 minutos)

Reconhecimento

Folha de Respostas

	MInc	MIm1	MIm2	M5	Rec/o
Sapato	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Casa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Pente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Chave	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Avião	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Balde	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tartaruga	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Livro	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Colher	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Árvore	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Corretas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Intrusões	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Atenção: Para o Reconhecimento, o escore final é obtido pela subtração: corretas - intrusões.

Reconhecimento:

FV: Frutas: ___/ 1 min

Animais: ___/1 min

Desenho do relógio: ___ptos

Digit Span (D/I) – WAIS-III

() realizado

Digit Symbol - WAIS-III

() realizado

Trail making A e B

() realizado

Testes de cancelamento

() realizado

Organização visual de Hooper

() realizado

Torre de Londres

() realizado

Testes de tempo de reação (computadorizados)

() realizado

Avaliação Funcional _____

Pfeffer pontuação:

Realizado com:

Exames Complementares _____**Laboratório**

	__/__/__	__/__/__		__/__/__	__/__/__
Glicose			Col t		
uréia			LDL		
creat			HDL		
hem			VLDL		
HB			Trig		
HT			PSA t/l		
VCM			TGO		
HCM			TGP		
CHCM			gamaGT		
RDW			FAlc		
Plaq			Bil T		
Leuco			Bil D		
Neut			Bil I		
Linf			Urina I		
Mono			PTF		
Bast			alb		
Miel			Na		
Meta			K		
Vit B12			Mg		
Ac.fol			P		
VDRL			Ca		
TSH					
T4l					
T3					

Exames de Neuroimagem**1. RM encéfalo** __/__/__:

2. outros

7.5. Anexo E: Descrição detalhada dos testes cognitivos que compõem a bateria de avaliação neuropsicológica_____

7.5.1. Mini-exame do estado mental

Teste de aplicação rápida, com resultados bastante influenciados pelo nível de escolaridade e utilizado para rastreamento de demência mundialmente. É constituído de perguntas e ordens simples que abrangem superficialmente vários domínios cognitivos. Consiste em perguntas sobre orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), memória imediata (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação (3 pontos), nomeação (2 pontos), repetição de frase (1 ponto), cumprimento de ordem verbal (3 pontos), cumprimento de ordem escrita (1 ponto), escrita de frase (1 ponto) e desenho-praxia construtiva (1 ponto).

7.5.2. Bateria de rastreio cognitivo breve: abrange três testes

7.5.2.1. Teste de memória de figuras

Consiste em uma folha com dez figuras simples desenhadas a mão livre em preto. Esta é mostrada três vezes ao sujeito, sendo que na primeira vez lhe é perguntado os nomes das figuras e não enfatizado para memorizá-las (memória incidental). Nas próximas duas vezes lhe é pedido que as memorize e depois são novamente questionadas (memória imediata 1 e aprendizado). A seguir, são realizadas tarefas distratoras como a fluência verbal para animais e o desenho do relógio, sendo, posteriormente, perguntado uma quarta vez quais foram as 10 figuras

vistas anteriormente (memória tardia ou de 5 minutos). Na próxima etapa, é mostrada ao indivíduo uma nova folha com vinte figuras desenhadas da mesma forma que a anterior, contendo entre elas as figuras anteriores. Pergunta-se ao sujeito quais foram as figuras previamente mostradas (reconhecimento). Estudos demonstram que os resultados são semelhantes independentemente do nível de escolaridade do sujeito, o que facilita a comparação em países em desenvolvimento, onde ainda existe uma parcela da população pouco escolarizada (Nitrini *et al.*, 1994 e 2004). Veja figura A.

Figura A. Teste de memória de figuras.

7.5.2.2. *Fluência verbal semântica (categorias frutas e animais)*

É solicitado ao sujeito que fale todos os nomes de animais que ele conhece o mais rápido possível. É cronometrado um intervalo de tempo de um minuto e a pontuação é o número de animais ditos por minuto. No estudo, são utilizadas as categorias animais e frutas.

7.5.2.3. *Desenho do relógio*

É solicitado ao indivíduo que desenhe o mostrador de um relógio com todos os números e os ponteiros marcando 02:45h. A pontuação é dada através de uma escala com números de 1 a 10 de acordo com o tipo de erro.

7.5.3. *Teste de extensão de dígitos*

O examinador instrui o indivíduo a repetir os dígitos que o mesmo diz pausadamente (1 número/segundo). O número de dígitos aumenta progressivamente. A pontuação corresponde ao número de dígitos que o sujeito consegue repetir seqüencialmente (ordem direta). O mesmo é realizado a seguir, sendo que desta vez o indivíduo deve repetir os números na ordem inversa (ordem inversa). Durante a instrução do teste, o examinador dá um exemplo de como deve ser realizado. A pontuação se dá da mesma forma. Veja figura B.

Figura B. Teste de extensão de dígitos: direto e indireto.

A. DÍGITOS
Suspender após fracasso nas duas tentativas de um item. Pontuação: 0 ou 1 ponto para cada resposta. Item = tentativa 1 + tentativa 2.

T.	Item/Resposta	Pontos Na Tentativa (0 ou 1)	Pontos No Item (0, 1, 2)
1.	1-7		
2.	6-3		
2.	5-8-2		
3.	6-9-4		
3.	6-4-3-9		
2.	7-2-8-6		
4.	4-2-7-3-1		
3.	7-5-8-3-6		
5.	6-1-9-4-7-3		
2.	3-9-2-4-8-7		
6.	5-9-1-7-4-2-8		
3.	4-1-7-9-3-8-6		
7.	5-8-1-9-2-6-4-7		
2.	3-8-2-9-6-1-7-4		
8.	2-7-5-8-6-2-5-8-4		
2.	7-1-3-9-4-2-5-6-8		
TOTAL (Máximo = 16)			

T.	Item/Resposta	Pontos Na Tentativa (0 ou 1)	Pontos No Item (0, 1, 2)
1.	2-4		
2.	5-7		
2.	6-2-9		
2.	4-1-5		
3.	3-2-7-9		
2.	4-9-6-8		
4.	1-5-2-8-6		
2.	6-1-8-4-3		
5.	8-3-9-4-1-8		
2.	7-2-4-8-5-6		
6.	8-1-2-9-3-6-5		
2.	4-7-3-9-1-2-8		
7.	9-4-3-7-6-2-5-8		
2.	7-2-8-1-9-6-5-3		
TOTAL (Máximo = 14)			

Ordem Direta	+	Ordem Inversa	=	(Máximo = 20)	5 ex.
--------------	---	---------------	---	---------------	-------

7.5.4. Teste dígito-símbolo

O sujeito é apresentado a uma sequência de números de 0 a 9 com uma legenda correspondente em símbolos para cada número. O examinador instrui o indivíduo a colocar o símbolo correspondente abaixo de cada número consecutivamente, cronometrando dois minutos. A pontuação corresponde ao número de símbolos colocados corretamente sob os números correspondentes ao final do tempo. Após as instruções e antes de iniciar o teste, certifica-se de que o examinado entendeu as orientações com um exemplo. Veja figura C.

Figura C. Teste dígito-símbolo.

3. CÓDIGOS
Suspender: após 120 segundos (2 minutos).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	⊐	⊑	⊒	○	△	×	=

Exemplos

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4

5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3

7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4

6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7

9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5

7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6

Tempo de Execução	
Total (Máximo = 133 pontos)	

3 ~

7.5.5. Teste de trilhas

Consiste em duas etapas. Na etapa A o indivíduo é instruído a ligar os números de 1 a 23, dispostos em uma folha de papel de modo aleatório, em seqüência com um lápis, sem retirar o mesmo do papel, no menor tempo possível. O tempo é cronometrado em segundos. Na etapa B, há números e letras do alfabeto colocadas aleatoriamente numa folha e o sujeito é instruído a ligar com um lápis alternadamente um número e uma letra, iniciando pelo número 1 e depois pela letra A até 12 – L. Antes de iniciar cada etapa, há um exemplo para verificar se o sujeito entendeu as orientações corretamente. Caso o indivíduo erre a seqüência, o examinador pode assinalar o erro e apontar o caminho correto. Os erros também são computados. Veja figura D.

Figura D. Teste de trilhas A e B.

7.5.6. Torre de Londres

A Torre de Londres é composta por uma base de madeira com 3 hastes de tamanhos decrescentes e três bolas de cores vermelha, azul e verde. As bolas são colocadas nas hastes de modo que configurem uma posição inicial sempre igual. Há também 12 cartões com desenhos que mostram distribuições diferentes das bolas nas hastes com grau de dificuldade crescente. O sujeito é instruído a colocar as bolas na mesma posição indicada nos doze cartões, um de cada vez, com determinado número de movimentos pré-estabelecido pelo examinador, seguindo algumas regras básicas como, por exemplo, movimentar apenas uma bola de cada vez. O tempo não é

cronometrado. A pontuação é dada de acordo com o número de tentativas e erros realizados em cada cartão. Veja figura E.

Figura E. Torre de Londres.

À esquerda: a Torre de Londres. À direita: dois dos doze cartões mostrando as posições finais das bolas.

7.5.7. *Teste de cancelamento*

É apresentada ao indivíduo uma folha com três figuras de “setas” sutilmente diferentes entre si. Abaixo há uma série de setas dispostas em linhas mesclando os tipos apresentados acima. O sujeito é orientado a riscar as setas que não correspondem às apresentadas no modelo, sempre seguindo o sentido das linhas. É cronometrado um intervalo de tempo de cinco minutos e são considerados erros, acertos e omissões. A pontuação total se dá por: acertos – (erros + omissões). Veja figura F.

Figura F. Teste de cancelamento.

7.5.8. *Teste de organização visual de Hooper*

Apresenta-se ao sujeito 30 desenhos simples que estão repartidos em pedaços. O examinador orienta o sujeito a descobrir o que está representado na figura e nomeá-la. Tempo não cronometrado. A resposta pode se certa (1 ponto), totalmente errada (0 pontos) ou errada, mas guardando alguma relação com a correta (meio ponto). As respostas intermediárias estão previstas por uma tabela. Veja figura G.

Figura G. Parte do Teste de Organização Visual de Hooper.

peixe

serrote

mesa

7.6. Anexo F: Aprovação da CapPesq

CAPES/2005

APROVAÇÃO.

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08.02.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **850/05**, intitulado: "Perfil das alterações cognitivas em pacientes com pneumopatias intersticiais idiopáticas." apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX, 2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Ricardo Nitrini

Pesquisador (a) Executante: Dra. Renata Areza

CAPPesq, 08 de fevereiro de 2006.

Euclides Ayres de Castilho

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

8. REFERÊNCIAS

1. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
2. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, Wouters E, Sethi S, Cooper CB. COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008;5:235-56.
3. Parra ER, Boufelli G, Bertanha F, Samorano Lde P, Aguiar AC Jr, Costa FM, Capelozzi VL, Barbas-Filho JV. Temporal evolution of epithelial, vascular and interstitial lung injury in an experimental model of idiopathic pulmonary fibrosis induced by butyl-hydroxytoluene. *Int J Exp Pathol* 2008;89:350-7.
4. Blass JP, Gibson GE. Consequences of mild, graded hypoxia. *Adv Neurol* 1979;26:229-250.
5. Kirsch DB, Jozefowicz RF. Neurologic complications of respiratory disease. *Neurol Clin* 2002;20:247-264.
6. Freedmann BJ. Papilloedema, optic atrophy, and blindness due to emphysema and chronic bronchitis. *Br J Ophthalmol* 1963;47:290-4.
7. Tudor RM, Yun JH, Bhunia A, Fijalkowska I. Hypoxia and chronic lung disease. *J Mol Med* 2007;85:1317-24.
8. Austen FK, Carmichael MW, Adams R. Neurologic manifestations of chronic pulmonary insufficiency. *N Eng J Med* 1957;257:579-90.

9. Hamilton JD, Gross NJ. Unusual neurological and cardiovascular complication of respiratory failure. *B Med J* 1963;2:1092-96.
10. Kilburn K, Durham NC. Neurologic manifestations of respiratory failure. *Arch Intern Med* 1965;116:409-415.
11. Dulfano MJ, Ishikawa S. Hypercapnia: mental changes and extrapulmonary complications. An expanded concept of the "CO₂ intoxication" syndrome. *Ann Intern Med* 1965;63:829-41.
12. Ackland GL, Noble R, Hanson MA. Red nucleus inhibits breathing during hypoxia in neonates. *Respir Physiol* 1997;110:251-60.
13. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, Vassaux C, Celli BR. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008;134:746-52
14. Santos DB, Viegas CAA. Correlation of levels of obstruction in COPD with lactate and six-minute walk test. *Rev Port Pneumol* 2009;15:11-25.
15. Casanova C, Hernández MC, Sánchez A, García-Talavera I, de Torres JP, Abreu J, Valencia JM, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Twenty-four-hour ambulatory oximetry monitoring in COPD patients with moderate hypoxemia. *Respir Care* 2006;51:1416-23.
16. Mueller P de T, Gomes MD, Viegas CA, Neder JA. Systemic effects of nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease without obstructive sleep apnea syndrome. *J Bras Pneumol* 2008;34:567-74

17. Zanchet RC, Viegas CA. Nocturnal desaturation: predictors and the effect on sleep patterns in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant mild daytime hypoxemia. *J Bras Pneumol* 2006;32:207-12.
18. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Talamo S, Nocerino MC, Stefano A, Corvaglia G. Sleep related O₂ desaturation in COPD patients with normoxaemia and mild hypoxaemia. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1998;74:91-8.
19. Dawes GS, Gardner WN, Johnston BM, Walker DW. Breathing in fetal lambs: the effect of brain stem section. *J Physiol* 1983;335:535-53.
20. Martin-Body RL, Johnston BM. Central origin of the hypoxic depression of breathing in the newborn. *Respir Physiol* 1988;71:25-32
21. Sum M-K, Reis DJ. Hypoxia selectively excites vasomotor neurons of rostral ventrolateral medulla in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1994;266:245-56.
22. Horn EM, Waldrop TG. Oxygen-sensing neurons in the caudal hypothalamus and their role in cardiorespiratory control. *Respir Physiol* 1997;110:219-28.
23. Koos BJ, Chau A, Matsuura M, Punla O, and Kruger L. Thalamic locus mediates hypoxic inhibition of breathing in fetal sheep. *J Neurophysiol* 1998;79:2383-93.
24. Solomon IC, Edelman NH, Neubauer JÁ. The pre-Botzinger complex functions as a central hypoxia chemoreceptor for respiration in vivo. *J Neurophysiol* 2000;83:2854-68.
25. Kramer JM, Nolan PC, Waldrop TG. In vitro responses of neurons in the central gray to hypoxia and hipercapnia. *Brain Res* 1999;835:197-203.

26. López-Barneo J, Pardal R, Ortega-Sáenz P. Cellular mechanism of oxygen sensing. *Annu Rev Physiol* 2001;63:259-87.
27. Neubauer JÁ. Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2001;90:1593-99.
28. Patel AJ, Honore E. Molecular physiology of oxygen-sensitive channels. *Eur Respir J* 2001;18:227-233.
29. Prabhakar NR. Oxygen sensing by the carotid body chemoreceptors. *J Appl Physiol* 2000;88:2287-95.
30. Kalman D, Wong B, Horvai AE, Cline MJ, O'Lague PH. Nerve grow factor acts through camp-dependent protein kinase to increase the number of sodium channels in PC12 cells. *Neuron* 1990;2:355-66.
31. Pollok JD, Kremplin M, Rudy B. Differential effects of NGF, FGH, EGF, cAMP and dexametasone on neurite outgrowth and sodium channel expression in PC12 cells. *J Neurosci* 1990;10:2626-37.
32. Lesser SS, Lo DC. Regulation of voltage gated ion channels by NGF and ciliary neurotropic factor in SK-N-SH75 neuroblastoma cells. *J Neurosci* 1995;15:153:61.
33. Nolan PC, Waldrop TG. In vitro responses of VLM neurons to hypoxia after normobaric hypoxic acclimatization. *Respir Physiol* 1996;105:23-33.
34. Xu K, LaManna JC. Chronic hypoxia and cerebral circulation. *J Appl Physiol* 2006;100:725-30.

35. Severinghaus JW, Chiodi H, Eger EL, Brandstater B, Hornbein TF. Cerebral blood flow in man at high altitude. *Circ Res* 1966;19:274-82.
36. Bongstrom L, Johansson H, Siesjo BK. The relationship between arterial PO₂ and cerebral blood flow in hypoxic hypoxia. *Acta Physioll Scand* 1975;93:423-32.
37. Beck T, Krieglstein J. Cerebral circulation, metabolism and blood-brain barrier in rats in hypocapnic hypoxia. *Am J Psysiol Heart Circ Physiol* 1987;252:504-12.
38. Kissen I, Weiss HR. Cervical sympathectomy and cerebral microvascuular and blood flow responses to hypocapnic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1989; 256:460-67.
39. Dahlgren N. Local cerebral blood flow in spontaneously breathing rats subjected to graded isobaric hypoxia. *Acta Anesthesiol Scand* 1990;34:463-67.
40. Nakai M, Iadecola C, Ruggiero DA, Tucker LW, Reis DJ. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus increases cerebral cortical blood flow without change in local metabolism: evidence for an intrinsic system in brain for primary vasodilation. *Brain Res* 1983;260:35-49.
41. Phillips JW. Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cerebral blood flow: roll of acidosis, cell swelling, and KATP channels. *Crit Rev Neurobiol* 2004;16:237-277.
42. Underwood MD, Iadecola C, Resis DJ. Lesions of the rostral ventrolateral medulla reduce to hypoxia. *Brain Res* 1994;635:217-33.

43. Golanov EV, Reis DJ. Contribution of oxygen-sensitive neurons of the rostral ventrolateral medulla to hypoxic cerebral vasodilation in the rat. *J Physiol* 1996;495:201-16.
44. Golanov EV, Christensen JR, Reis DJ. Neurons of a limited subthalamic area mediate elevations in a cortical cerebral flow evoked by hypoxia and excitation of neurons of the rostral ventrolateral medulla. *J Neurosci* 2001;21:4031-41.
45. Jones MD jr, Traystman RJ, Simmons MA, Molteni RA. Effects of changes in arterial O₂ content on cerebral blood flow in the lamb. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1981;240:209-15.
46. Brown MM, Wade JPH, Marshall J. Fundamental importance of arterial oxygen content in the regulation of cerebral blood flow in man. *Brain* 1985;108:81-93.
47. Hudak ML, Koehler RC, Rosenberg AA, Traystman RJ, Jones MD. Effect of hematocrit on cerebral blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1986;251:H63-H70.
48. LaManna JC, Vendel LM, Farrel RM. Brain adaptation to chronic hypobaric hypoxia in rats. *J Appl Physiol* 1992;72:2238-43.
49. Xu K, Puchowicz MA, LaManna JC. Renormalization of regional brain blood flow during prolonged mild hypoxic exposure in rats. *Brain Res* 2004;1027:188-91.
50. Lenfant C e Sullivan K. Adaptation to high altitude. *N Eng J Med* 1971;284:1298-1309.

51. Miller AT Jr., Hale DM. Increased vascularity of brain, heart and skeletal muscle of polycytemic rats. *Am J Physiol* 1970;219:702-4.
52. Harik N, Harik SI, Kuo NT, Sakai K, Prybylsky RJ, LaManna JC. Time course and reversibility of the hypoxia-induced alterations in cerebral vascularity and cerebral capillary glucose transporter density. *Brain Res* 1996;737:335-38.
53. Patt S, Sampaolo S, Theallier-Janko A, Tschairkin I, Cervos-Navarro J. Cerebral angiogenesis triggered by severe chronic hypoxia displays regional differences. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:801-6.
54. Boero JÁ, Ascher J, Arregui A, Rovainen C, Woolsey TA. Increased brain capillaries in chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1999;86:1211-19.
55. Pichiule P, LaManna JC. Angiotensin-2 and rat brain capillary remodeling during adaptation and deadaptation to prolonged mild hypoxia. *J Appl Physiol* 2002;93:1131-39.
56. Pichiule P, Chavez JC, LaManna JC. Hypoxic regulation of angiotensin-2 expression in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004;279:12171-80.
57. Sick TJ, Lutz PL, LaManna JC, Rosenthal M. Comparative brain oxygenation and mitochondrial redox activity in turtles and rats. *J Appl Physiol* 1982;53:1354-59.
58. Lübbers DW e Baumgärt H. Heterogeneities and profiles of oxygen pressure in brain and kidney as examples of the PO₂ distribution in living tissue. *Kidney Int* 1997;51:372-80.

59. Chávez JC, Agani F, Pichiule P, LaManna JC. Expression of hypoxic inducible factor 1 α in the brain of rats during chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 2000;89:1937-42.
60. Harik SL, Behmand RA, LaManna JC. Hypoxia increases glucose transport at blood-brain barrier in rats. *J Appl Physiol* 1994;77:896-901.
61. Gilbert RD, Pearce WJ, Longo LD. Fetal cardiac and cerebrovascular acclimatization responses to high altitude, long term hypoxia. *High Alt Med Biol* 2003;4:203-13.
62. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
63. American Thoracic Society and the European Respiratory Society. ATS and ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Care Med* 2002;165:277-304.
64. Coultas DB, Zumwalt RE, Balck WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967-72.
65. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203.

66. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:670-5.
67. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996;347:284-9.
68. Tobin R W, Pope II CE, Pelligrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1804-8.
69. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE 2nd, Pellegrini CA. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136-42.
70. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, Stidley CA, Hunt WC, Colby TV, Waldron JA. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Collaborating Centers. *Am J Epidemiol* 2000;152:307-15.
71. Billings CG, Howard P. Hypothesis: exposure to solvents may cause fibrosing alveolitis. *Eur Respir J* 1994;7:1172-6.
72. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, Rosenblatt RL, Shay JW, Garcia CK. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:7552-7
73. Rosas IO, Ren P, Avila NA, Chow CK, Franks TJ, Travis WD, McCoy JP Jr, May RM, Wu HP, Nguyen DM, Arcos-Burgos M, MacDonald SD, Gochuico

- BR. Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:698-705.
74. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, Waldron J, Colby T, Müller N, Lynch D, Galvin J, Gross B, Hogg J, Toews G, Helmers R, Cooper JA Jr, Baughman R, Strange C, Millard M. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:193-6.
75. Visscher DW, Myers JL. Histological spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:322-9.
76. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch JP 3rd, Martinez FJ. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1084-90.
77. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980;35:593-9.
78. Selman M, Pardo A. The epithelial/fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:S93-7.
79. Willis BC, Liebler JM, Luby-Phelps K, Nicholson AG, Crandall ED, du Bois RM, Borok Z. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor beta-1: potential role in the idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2005;166:1321-32.

80. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leucocytes subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med* 1994;1:71-81.
81. Hashimoto N, Jin H, Liu T, Chensue SW, Phan SH. Bone-marrow derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2004;113:243-52.
82. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-15.
83. Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:173-7.
84. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, Flint A, Lynch JP, Martinez FJ. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1722-7.
85. King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron JA Jr, Flint A, Thurlbeck W, Cherniack RM. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1025-32.
86. Cottin V, Capron F, Grenier P, Cordier JF. Diffuse idiopathic interstitial pneumonias. International multidisciplinary consensus classification by the American Thoracic Society and the European Respiratory Society, principal clinico-pathological entities, and diagnosis. *Rev Mal Respir* 2004;21:299-318.

87. Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, Zotti M, Li BE, Serpilli M, Regimenti P, Cammarella I, Puglisi G, Schmid G. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12:105-11.
88. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE Jr; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med* 2004;350:125-33.
89. Bajwa EK, Ayas NT, Schulzer M, Mak E, Ryu JH, Malhotra A. Interferon-gamma1b therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a metaanalysis. *Chest* 2005;128:203-6
90. Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, Malagari K, Latsi P, Rapti A, Tzanakis N, Trigidou R, Polychronopoulos V, Bouros D. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;28:496-504.
91. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S. Double-blind placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040-7.
92. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, Nicholson AG, Verbeken EK, Verschakelen J, Flower CD, Capron F, Petruzzelli S, De Vuyst P, van den Bosch JM,

- Rodriguez-Becerra E, Corvasce G, Lankhorst I, Sardina M, Montanari M; IFIGENIA Study Group. High dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229-42.
93. Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, Sakamoto H, Iwasaki H. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005;10:449-55.
94. Huppert F. Memory impairment associated with chronic hypoxia. *Thorax* 1982;37:858-60.
95. Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, Adams KM, Timms RM. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982;142:1470-76.
96. Prigatano GP, Parsons O, Levin DC, Wright E, Hawryluk G. Neuropsychological test performance in mildly hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Consul Clin Psychol* 1983;51:108-16.
97. Fix AJ, Daughton D, Kass I, Bell CW, Golden CJ. Cognitive function and survival among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Inter J Neuroscience* 1985;27:13-17.
98. Incalzi RA, Gemma A, Marra C, Muzzolon R, Capparella O, Carbonin P. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:418-24.
99. Vos PJE, Folgering TM, van Herwaarden. Visual attention in patients with chronic OCPD. *Biol Psychol* 1995;41:295-305.

100. Fioravanti M, Nacca D, Amati S, Buckley AE, Bisetti A. Chronic obstructive pulmonary disease and associated patterns of memory decline. *Dementia* 1995;6:39-48.
101. Incalzi RA, Gemma A, Marra C, Capparella O, Fuso L, Carbonin PI. Verbal memory impairment in COPD. Its mechanisms and clinical relevance. *Chest* 1997;112:1506-13.
102. Incalzi RA, Chiappini F, Fuso L, Torrice MP, Gemma A, Pistelli R. Predicting cognitive decline in patients with COPD. *Respir Med* 1998;92:527-33.
103. Etnier J, Johnston R, Dagenbach D, Pollard RJ, Reseski J, Berry M. The relationship among pulmonary function, aerobic fitness and cognitive functioning in older COPD patients. *Chest* 1999;116:953-60.
104. Stuss DT, Peterkin I, Guzman DA, Guzman C, Troyer AK. Chronic obstructive pulmonary disease: effects of hypoxia on neurological and neuropsychological measures. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999;19:515-524.
105. Hjalmarssen A, Waterloo K, Dahl A, Jorde R, Viitanen M. Effect of long-term oxygen therapy on cognitive and neurological dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Neurol* 1999;42:27-35.
106. Kozora E, Filley CM, Julian LJ, Cullum CM. Cognitive functioning in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia compared with patients with mild Alzheimer disease and normal controls. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999;12:178-83.

107. Antonelli Incalzi R, Marra C, Giordano A, Calcagni ML, Cappa A, Basso S, Pagliari G, Fuso L. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease--a neuropsychological and spect study. *J Neurol* 2003;250:325-32.
108. Liesker JJ, Postma DS, Beukema RJ, ten Hacken NH, van der Molen T, Riemersma RA, van Zomeren EH, Kerstjens HA. Cognitive performance in patients with COPD. *Respir Med* 2004;98:351-6.
109. Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Pedone C, Trojano L, Acanfora D, Spada A, Izzo O, Rengo F. Drawing impairment predicts mortality in severe COPD. *Chest* 2006;130:1687-94.
110. Orth M, Kotterba S, Duchna K, Widdig W, Rasche K, Schultze-Werninghaus G, Duchna HW. Cognitive deficits in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Pneumologie* 2006;60:593-9.
111. Ozge C, Ozge A, Unal O. Cognitive and functional deterioration in patients with severe COPD. *Behav Neurol* 2006;17:121-30.
112. Ortapamuk H, Naldoken S. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment. *Ann Nucl Med* 2006;20:99-106.
113. Goldstein PC. Drawing impairment predicts mortality in severe COPD: a naive approach to COPD mortality prediction. *Chest* 2007;132:1411.
114. Lima OM, Oliveira-Souza R, Santos Oda R, Moraes PA, Sá LF, Nascimento OJ. Subclinical encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:1154-7.

115. Kirkil G, Tug T, Ozel E, Bulut S, Tekatas A, Muz MH. The evaluation of cognitive functions with P300 test for chronic obstructive pulmonary disease patients in attack and stable period. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:553-60.
116. Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Trojano L, Acanfora D, Spada A, Izzo O, Rengo F. Correlation between cognitive impairment and dependence in hypoxemic COPD. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007;21:1-10.
117. Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Trojano L, Pedone C, Acanfora D, Spada A, Izzo O, Rengo F. Screening of cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:264-70.
118. Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Trojano L, Acanfora D, Spada A, Izzo O, Rengo F. Correlation between cognitive impairment and dependence in hypoxemic COPD. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30:141-50.
119. Zheng GQ, Wang Y, Wang XT. Chronic hypoxia-hypercapnia influences cognitive function: a possible new model of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Hypotheses* 2008;71:111-3.
120. Favalli A, Miozzo A, Cossi S, Marengoni A. Differences in neuropsychological profile between healthy and COPD older persons. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:220-1.
121. Foley DJ, Monjan AA, Masaki KH, Enright PL, Quan SF, White LR. Associations of symptoms of sleep apnea with cardiovascular disease, cognitive impairment, and mortality among older Japanese-American men. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:524-8.

122. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep* 2003;26:298-307.
123. Sateia MJ. Neuropsychological impairment and quality of life in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 2003;24:249-59.
124. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:772-85.
125. Antonelli Incalzi R, Marra C, Salvigni BL, Petrone A, Gemma A, Selvaggio D, Mormile F. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome? *J Sleep Res* 2004;13:79-86.
126. Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep* 2004;27:685-93.
127. Morrell MJ, Twigg G. Neural consequences of sleep disordered breathing: the role of intermittent hypoxia. *Adv Exp Med Biol* 2006;588:75-88.
128. Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, Kuo TF, Kaszniak A, Boland LL, Caccappolo E, Bootzin RR. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med* 2006;7:498-507.

129. Spira AP, Blackwell T, Stone KL, Redline S, Cauley JA, Ancoli-Israel S, Yaffe K. Sleep-disordered breathing and cognition in older women. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:45-50.
130. Mathieu A, Mazza S, Décary A, Massicotte-Marquez J, Petit D, Gosselin N, Malo J, Montplaisir J. Effects of obstructive sleep apnea on cognitive function: a comparison between younger and older OSAS patients. *Sleep Med* 2008;9:112-20.
131. Noble J, Jones JG, Davis EJ. Cognitive function during moderate hypoxaemia. *Anaesth Intens Care* 1993;21:180-184.
132. van der Post J, Noordzij LAW, Kam ML, Blauw GJ, Cohen AF, van Gerven JMA. Evaluation of tests of central nervous system performance after hypoxaemia for a model for cognitive impairment. *J Psychopharmacol* 2002;16:337-343.
133. Zhang JX, Lu XJ, Wang XC, Li W, Du JZ. Intermittent hypoxia impairs performance of adult mice in the two-way shuttle box but not in the Morris water maze. *J Neurosci Res* 2006;84:228-35.
134. Regard M, Oelz O, Brugger P, Landis T. Persistent cognitive impairment in climbers after repeated exposure to extreme altitudes. *Neurology* 1989; 39:210-213.
135. Kida M, Imai A. Cognitive performance and event-related brain potentials under simulated high altitudes. *J Appl Physiol* 1993;74:1735-41.

136. Virués-Ortega J, Buéla-Casal G, Garrido E, Alcázar B. Neuropsychological functioning associated with high-altitude exposure. *Neuropsychol Rev* 2004;14:197-224.
137. Titus AD, Shankaranarayana Rao BS, Harsha HN, Ramkumar K, Srikumar BN, Singh SB, Chattarji S, Raju TR. Hypobaric hypoxia-induced dendritic atrophy of hippocampal neurons is associated with cognitive impairment in adult rats. *Neuroscience* 2007;145:265-78.
138. Lezak MD. Neuropsychological assessment. Terceira Ed. Nova York: Oxford University Press, 1995.
139. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985;42:909-17.
140. Valeyre D, Chapelon-Abric C, Belin C, Dumas JL. Sarcoidosis of the central nervous system. *Rev Med Interne* 1998;19:409-14.
141. Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol* 2001;248:363-72.
142. Stern BJ. Neurological complications of sarcoidosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:311-6.
143. Di Comite G, Sabbadini MG. Neurological involvement in rheumatological diseases. *Neurol Sci* 2005;26:S9-14.
144. Chapelon-Abric C. Neurosarcoidosis. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:1173-88.

145. Westhout FD, Linskey ME. Obstructive hydrocephalus and progressive psychosis: rare presentations of neurosarcoidosis. *Surg Neurol* 2008;69:288-92.
146. Sprunger DB, Talbert JL, Brown KK e Swigris JJ. Cognitive Function (CF) Is Impaired in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A4059.
147. Hachinski, V. The assessment of multi-infarct dementia. Em: Chopra J.S.: *Progress in Cerebrovascular Disease*, 1a Ed. Elsevier 1990; 103-8.
148. Yesavage JÁ, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983;17:37-49.
149. Stoppe Jr A, Jacob Filho W, Louzâ Neto MR. Avaliação de depressão em idosos através da “Escala de Depressão em Geriatria”: resultados preliminares. *Revista ABP-APAL* 1994;16:149-153.
150. Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:858-865.
151. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (DSM – IV)*. Quarta Ed. American Psychiatry Press, Washington, 1994.
152. ABIPEME. *Critério de classificação econômica Brasil*, 2008.

- 153.Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- 154.Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do Mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-781.
- 155.Nitrini R, Lefevre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sauaia N, Massad E, Takiguti C, Da Silva IO, Porto CS, *et al.* Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:457-65.
- 156.Nitrini R, Caramelli P, Herrera Junior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, Takada LT, Lima EP. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:634-8.
- 157.Miller E. Verbal fluency as a function of a measure of verbal intelligence and in relation to different types of cerebral pathology. *B J Clin Psychol* 1984;8:385-94.
- 158.Brucki SMD, Rocha MSG. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37:1771-77.
- 159.Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, Grafman JH. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:725-9.

- 160.Mesulam M. Principles of behavioral neurology. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1985.
- 161.Baddeley A. Working memory. Science 1992;255:556-9.
- 162.Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. Perceptual and Motor Skills 1958;8:271-76.
- 163.Loring DW, Meador KJ. Neuropsychology in neurologic practice. Em: American Academy of Neurology. Annual meeting. Seattle, Washington, 1995.
- 164.Hooper: Hooper Visual Organization Test (VOT) Manual. Western Psychological Services, 1983.
- 165.Shallice T. Specific impairments of planning. Phil Trans R Soc London B 1982;298:199-209.
- 166.Pfeffer RJ, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filis S. Measurement of functional activities in older adults in the community. J Gerontol 1982;37:323-9.
- 167.Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis 1983;127:725-34.
168. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R em nome do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do departamento científico de Neurologia Cognitiva e do

Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Arq Neuropsiquiatr 2005;63:713-9.

169. Knopman DS, De Kosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice Parameter: Diagnosis of Dementia (an evidenced-based review). Reports of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001;56:1143-53.
170. Crews WD, Jefferson AL, Bolduc T, Elliott JB, Ferro NM, Broshek DK, Barth JT, Robbins MK. Neuropsychological dysfunction in patients suffering from end-stage chronic obstructive pulmonary disease. Arch Clin Neuropsychol 2001;16:643-52.
171. Cummings JL. Subcortical dementia: neuropsychology, neuropsychiatry and pathophysiology. Brit J Psychiatr 1986;149:682-697.
172. Bondi MW, Salmon DP, Kaszniak AW. The neuropsychology of dementia. Em: Grant I e Adams KM (Eds.) The neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders. Segunda Edição. New York: Oxford University press. 1996.
173. Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994;6:358-70.
174. Duke LM, Kaszniak AW. Executive control functions in degenerative dementias: a comparative review. Neuropsychol Rev 2000;10:75-99.

175. Wolfe R, Worrall-Carter L, Foister K, Keks N, Howe V. Assessment of cognitive function in heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2006;5:158-64..
176. Krieger S, Jauss M, Jansen O, Theilmann L, Geissler M, Krieger D. Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;111:147-55.
177. Nicolai A, Lazzarino LG. Dementia syndrome in patients with postsurgical hypoparathyroidism and extensive brain calcifications. *Eur Neurol* 1994;34:230-5.
178. Vogels RL, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail* 2007;9:440-9.
179. Vogels RL, Oosterman JM, van Harten B, Scheltens P, van der Flier WM, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Profile of cognitive impairment in chronic heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1764-70.
180. Schear JM, Sato SD. Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive performance. *Arch Clin Neuropsychol* 1989;4:25-32.
181. Shum DHK, McFarland KA, Bain JD. Construct validity of eight tests of attention: comparison of normal and closed head injured samples. *Clin Neuropsychol* 1990;4:151-162.
182. Spreen O, Benton AL. Comparative studies of some psychological tests for cerebral damage. *J Nervous Men Dis* 1965;140:323-333.

183. Erber JT, Botwinick J, Storandt M. The impact of memory on age differences in Digit Symbol performance. *J Gerontol* 1981;36:586-590.
184. Glosser G, Butters N, Kaplan E. Visuo-perceptual processes in brain damaged patients on the Digit Symbol Substitution test. *Inter J Neurosci* 1977;7:59-66.
185. Joy S, Fein D, Kaplan E, Freedman M. Speed and memory in WAIS-R NI Digit Symbol performance among healthy older adults. *J Inter Neuropsychol Soc* 2000;6:770-780.
186. Kreiner DS, Ryan JJ. Memory and motor skill components of the WAIS-III Digit Symbol Coding subset. *Clin Neuropsychol* 2001;15:109-113.
187. Egelko S, Gordon WA, Hibbard MR, et al. Relationship among CT scans, neurological exam, and neuropsychological performance in right brain damaged stroke patient. *J Clin Exp Neuropsychology* 1988;10:539-564.
188. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, Zamora D, Goodkind M, Bell K, Stern Y, Devanand DP. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:916-24.
189. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, Michel B, Puel M, Volteau M, Touchon J, Verny M, Dubois B. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 2007;69:1859-67.
190. Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C, Gamst AC, Petersen RC, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Clinical predictors of progression to

- Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2007;68:1588-95.
191. Turken A, Whitfield-Gabrieli S, Bammer R, Baldo JV, Dronkers NF, Gabrieli JD. Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: convergent evidence from normal variation and lesion studies. *Neuroimage* 2008;42:1032-44.
192. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G. Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychol* 1997;11:138-146.
193. Buttlar RW, Rorsman I, Hill JM, Tuma R. The effects of frontal brain impairment on fluency: simple and complex paradigms. *Neuropsychology* 1993;7:519-529.
194. Baldo JV, Shimamura AP, Delis DC, Kramer J, Kaplan E. Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *J Inter Neuropsychol Soc* 2001;7:586-596.
195. Thompson-Shill SL, Swick D, Farah MJ, D'Esposito M, Kan IP, Knight RT. Verb generation in patients with focal frontal lesions: a neuropsychological test of neuroimaging findings. *Proc National Acad Sci USA* 1998;95:15855-15860.
196. Baldo JV e Shimamura AP. Letter and category fluency in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychology* 1998;12:259-267.
197. Shimada M. Alteration in acetylcholine synthesis in mouse brain cortex in mild hypoxia. *J Neural Transm* 1981;50:233-45.

198. Gibson GE, Peterson C, Sansone J. Decreases in amino acids and acetylcholine metabolism during hypoxia. *J Neurochem* 1981;37:192-201.
199. Gibson GE, Peterson C, Sansone J. Neurotransmitter and carbohydrate metabolism during aging and mild hypoxia. *Neurobiol Aging* 1981;2:165-72.
200. Gibson GE, Pusinelli W, Blass JP, Duffy TE. Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia. *Am J Med* 1981;70:1247-54.
201. Gibson GE, Duffy TE. Impaired synthesis of acetylcholine by mild hypoxic hypoxia or nitrous oxide. *J Neurochem* 1981;36:28-33.
202. Dinger LHB, Fidone S. Effect of chronic hypoxia on cholinergic transmission in rat carotic body. *J Appl Physiol* 2005;614-19.
203. Santos MS, Moreno AJ, Carvalho AP. Relationship between ATP depletion, membrane potential, and the release of neurotransmitters in rat nerve terminals. In vitro study under conditions that mimic anoxia, hypoglycemia and ischemia. *Stroke* 1996;27:941-50.
204. Varney NR, Alexander B, MacIndoe JH. Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. *Am J Psychiatry* 1984;141:369-72. Wolkowitz OM, Reus VI, Weingartner H, Thompson K, Breier A, Doran A, Rubinow D, Pickar D. Cognitive effects of corticosteroids. *Am J Psychiatry* 1990;147:1297-303. Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3:17-21. Coluccia D, Wolf OT, Kollias S, Roozendaal B, Forster A, de Quervain DJ. Glucocorticoid therapy-induced memory deficits: acute versus chronic effects. *J Neurosci* 2008;28:3474-8.

208. Gifford S, Murawski BJ, Kline NS, Sachar EJ. An unusual adverse reaction to self-medication with prednisone: an irrational crime during a fugue-state. *Int J Psychiatry Med* 1976-77;7:97-122.
- Wolkowitz OM. Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19:233-55.
210. Wolkowitz OM, Reus VI, Canick J, Levin B, Lupien S. Glucocorticoid medication, memory and steroid psychosis in medical illness. *Ann N Y Acad Sci* 1997;823:81-96.
211. Borak J, Sliwinski P, Tobiasz M, Gorecka D, Zielinski J. Psychological status of COPD patients before and after one year of long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51:7-11.
212. Kotterba S, Rasche K, Widdig W, Duscha C, Blombach S, Schultze-Werninghaus G, Malin JP. Frontal lobe-related cognitive functions in patients with sleep apnea syndrome before and after treatment. *Acta Neurol Belg* 1997;97:96-107.
213. Lojander J, Kajaste S, Maasilta P, Partinen M. Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. *J Neurol Sci* 1998;159:45-50
214. Schneider C, Fulda S, Schulz H. Neuropsychological function in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2004;3:59-78.
215. www.saude.gov.br/oxigenoterapia
216. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Oxigenoterapia domiciliar prolongada. *J Pneumol* 2000;26:341-350.

217. Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Leplow, B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord.* 2005;89:125-35.