

KENIA REPISO CAMPANHOLO

**Perfil cognitivo de indivíduos com
Acidente Vascular Encefálico (AVE) da
artéria basilar na fase crônica**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Correa Miotto

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Campanholo, Kenia Repiso
Perfil cognitivo de indivíduos com Acidente Vascular Encefálico (AVE) da artéria
basilar na fase crônica / Kenia Repiso Campanholo. -- São Paulo, 2015.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Eliane Correa Miotto.

Descritores: 1.Acidente vascular encefálico 2.Artéria basilar 3.Prognóstico
4.Cognição 5.Neuropsicologia 6.Atividades cotidianas

USP/FM/DBD-065/15

Dedicatória

***Dedico este trabalho a minha família, pelo amor
e pela confiança depositados.***

Agradecimentos

A todos os voluntários que aceitaram realizar o exame neuropsicológico doando, de forma generosa, seu tempo para a concretização deste trabalho.

À Profa. Eliane Correa Miotto, pelas inúmeras oportunidades profissionais e de aprendizado, pela confiança e compreensão depositadas, e pelas valiosas orientações realizadas durante este trabalho.

À Profa. Adriana B. Conforto, pela indispensável contribuição neste trabalho, e pela atenção e pelos ensinamentos dedicados.

Aos colaboradores, Dra. Carolina Rimkus e Rogério R. do Prado, pelas contribuições na análise dos dados.

Às Dra. Gisele Tinone, Dra Lucia Iracema T. Mendonça e Profa. Sonia D. Brucki, pelas valiosas contribuições fornecidas no exame de qualificação.

Aos meus pais, Américo e Sueli, pela educação que me deram e pelo estímulo em buscar o novo, o desafiante e a ciência, ainda que eles não tivessem tido essa oportunidade. E à minha irmã, Carina, pela presença em minha vida.

Ao meu marido, Tiago, pelo abraço que me sustentou quando o caminho pediu e pelo otimismo de que, no fim, tudo se ajusta.

Aos meus amigos, que, mesmo sem compreenderem, interessaram-se pelo progresso, e pelo incentivo e pelos conselhos oferecidos. Em especial, à Melissa A.R. Machado e Valéria T. Serrão, pelos passos compartilhados.

À Thais Figueira, pela atenção e ajuda nos trâmites burocráticos durante o mestrado.

À pós-graduação, na pessoa do Prof. Ricardo Nitrini, pelo fundamental papel de incentivo à pesquisa.

E a Deus, por me carregar nos momentos mais difíceis.

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	4
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	6
3.1 Revisão de literatura: histórico.....	7
3.2 Panorama atual	8
3.3 Epidemiologia	9
3.4 Fisiopatologia.....	10
3.5 Síndrome Prodrômica.....	11
3.6 Fatores de risco para doenças cerebrovasculares	13
3.6.1 <i>Correlatos neuropsicológicos e comportamentais em relação aos fatores de risco</i>	14
3.7 Apresentação radiológica	15
3.7.1 <i>Correlatos neuropsicológicos e comportamentais em relação à apresentação radiológica</i>	16
3.8 Prognóstico.....	19
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	21
4.1 Casuística.....	22
4.1.1 <i>Grupo caso: pacientes de AVE em território de AB</i>	22
a) <i>Critério de inclusão</i>	23
b) <i>Critério de exclusão</i>	24
4.1.2 <i>Grupo controle: sujeitos saudáveis</i>	25
a) <i>Critério de inclusão</i>	25
b) <i>Critério de exclusão</i>	25
4.2 Variáveis clínicas.....	26
4.3 Instrumentos cognitivos e procedimentos.....	27
4.3.1 <i>Funções intelectuais</i>	29
4.3.2 <i>Funções mnésticas</i>	29
a) <i>Memória de curto prazo</i>	29
b) <i>Memória episódica e aprendizagem de novas informações</i>	29
4.3.3 <i>Linguagem</i>	30
4.3.4 <i>Funções executivas</i>	30

4.3.5	<i>Velocidade de processamento</i>	30
4.3.6	<i>Atenção</i>	31
4.3.7	<i>Habilidades visuoperceptivas e espaciais</i>	31
4.3	<i>Análise estatística</i>	31
5	RESULTADOS	34
5.1	Caracterização da amostra.....	35
5.1.1	<i>Descrição clínica e demográfica da amostra</i>	35
	a) <i>Descrição demográfica</i>	35
	b) <i>Descrição quanto os aspectos clínicos e fatores de risco para doença cerebrovascular</i>	36
5.1.2	<i>Em relação aos aspectos radiológicos</i>	37
	a) <i>Descrição quanto à localização encefálica do infarto</i>	37
	b) <i>Descrição quanto à localização arterial da estenose</i>	38
	c) <i>Descrição quanto à extensão da lesão arterial</i>	39
	d) <i>Descrição quanto à presença de alterações de substância branca</i>	39
5.2	Manifestações neuropsicológicas	40
5.3	Correlações demográficas, clínicas e radiológicas com manifestações neuropsicológicas	45
	5.3.1 <i>Aspectos demográficos</i>	45
	5.3.2 <i>Aspectos clínicos e radiológicos</i>	46
6	DISCUSSÃO.....	50
6.1	Caracterização da amostra.....	51
6.2	Manifestações neuropsicológicas	53
6.3	Correlações sociodemográficas, clínicas e radiológicas com manifestações neuropsicológicas	56
6.4	Limitações.....	59
7	CONCLUSÕES.....	60
8	ANEXOS.....	62
	Anexo 1: Termo de consentimento livre e esclarecido	63
	Anexo 2: Planilha de dados	65
	Anexo 3: Hospital anxiety and depression scale.....	67
	Anexo 4: Questionário e atividades funcionais de Pfeffer.....	68
	Anexo 5: Escala modificada de Rankin	69
9	REFERÊNCIAS	70

Lista de abreviaturas e siglas

AB	Artéria Basilar
ADS	Angiografia Digital por Subtração
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
ANP	Avaliação Neuropsicológica
ARM	Angioressonância Magnética
ATC	Angiotomografia Computadorizada
AVDs	Atividades de Vida Diária
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AVEH	Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico
AVEI	Acidente Vascular Encefálico Isquêmico
BASICS	<i>Basilar Artery International Cooperation Study</i>
BNT	<i>Boston Naming Test</i>
BVMT-R	<i>Brief Visuospatial Memory Test-Revised</i>
COWAT	<i>Controlled Oral Word Association Test</i>
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DOAB	Doença Oclusiva da Artéria Basilar
DP	Desvio Padrão
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HVLT-R	<i>Hopkins Verbal Learning Test-Revised</i>
Max	Máximo
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MIF	Medida de Independência Funcional
MIFc	Medida de Independência Funcional Cognitiva
MIFm	Medida de Independência Funcional Motora

Min	Mínimo
MRS	<i>Modified Rankin Scale (Escala Ranking Modificada)</i>
MWCST	<i>Modified Wisconsin Card Sorting Test</i>
QAFP	Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer
RM	Ressonância Magnética Cerebral
SDMT	<i>Symbol Digit Modality Test</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Tronco Encefálico
TMT	<i>Trial Making Test</i>
TMTA	<i>Trial Making Test Parte A</i>
TMTB	<i>Trial Making Test Parte B</i>
VOPS-PD	<i>Visual Object and Space Perception Battery - Position Discrimination</i>
VOSP	<i>Visual Object and Space Perception Battery</i>
VOSP-IL	<i>Visual Object and Space Perception Battery - Incomplete Letters</i>
WAIS-III	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale - III</i>

Lista de figuras

	Página
Figura 1 - Arquitetura da Artéria Basilar	16
Figura 2 - Fluxograma de recrutamento de sobreviventes de DOAB e Sujeitos saudáveis	23
Figura 3 - Topografia das lesões encefálicas	37
Figura 4 - Local das estenoses em Artéria Basilar	38
Figura 5 - Extensão faz estenoses de Artéria Basilar	39
Figura 6 - Distribuição das alterações de substância branca.....	39
Figura 7 - Análise de funcionalidade pela MRS	44

Lista de tabelas

	Página
Tabela 1 - Sintomas e sinais da Síndrome Prodrômica	12
Tabela 2 - Principais fatores de risco associados com DOAB	13
Tabela 3 - Redes de conectividade cerebelo-tálamo-cérebro	18
Tabela 4 - Domínios cognitivos	33
Tabela 5 - Dados demográficos	35
Tabela 6 - Fatores de risco para doença cerebrovascular	36
Tabela 7 - Comparação entre pacientes e controles (pontos brutos) por testes cognitivos	41
Tabela 8 - Frequência absoluta de z-score < -1,5 nos domínios cognitivos avaliados nos pacientes	42
Tabela 9 - Comparação entre pacientes e controles (z-score) por domínios cognitivos.....	42
Tabela 10 - Comparação entre pacientes e controles (z-score) controlando o efeito da Velocidade de Processamento nos demais domínios cognitivos	43
Tabela 11 - Correlação dos domínios cognitivos com escalas funcionais	45
Tabela 12 - Correlação dos domínios cognitivos com escala de ansiedade e depressão, idade e escolaridade.....	46
Tabela 13 - Correlações entre domínios cognitivos e variáveis clínicas....	47
Tabela 14 - Localização das lesões encefálicas e suas relações com os domínios cognitivos.....	48
Tabela 15 - Modelo multivariado para ajuste de variáveis.....	49

Campanholo KR. *Perfil cognitivo de indivíduos com Acidente Vascular Encefálico (AVE) da artéria basilar na fase crônica* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: Estudos de amostras de pacientes com lesões vasculares em território comum ao irrigado pela Artéria Basilar, mas não especificamente causados por sua oclusão, encontram como principais achados cognitivos os prejuízos de memória, percepção, atenção e função executiva. Entretanto, não há estudos, até o momento, que tenham investigado as alterações cognitivas decorrentes de oclusão da artéria basilar. O objetivo deste trabalho, portanto, foi: 1) caracterizar uma amostra de pacientes após o Acidente Vascular Encefálico isquêmico em território da artéria basilar; 2) delinear seu perfil cognitivo e funcional; 3) correlacionar os resultados dos testes cognitivos com variáveis demográficas, clínicas e radiológicas. **MÉTODOS:** Foram recrutados 28 pacientes adultos (0 a 25 anos de educação), com infarto em território de Artéria Basilar que não apresentavam outra patologia neurológica ou psiquiátrica. Paralelamente, foram recrutados 27 sujeitos saudáveis controlados em idade e escolaridade ao grupo de pacientes. Todos foram submetidos a uma abrangente avaliação neuropsicológica que incluiu testes para eficiência intelectual, memória de curto e longo prazo, linguagem, funções executivas, atenção, habilidades visuoperceptivas e espaciais, e escalas de funcionalidade e de humor. As informações clínicas e sociodemográficas foram obtidas junto aos familiares dos pacientes e nos prontuários médicos. Um experiente neurorradiologista analisou as imagens. Foram conduzidas análises estatísticas descritivas, correlações de Spearman ou Pearson, comparações entre grupo com *Mann-Whitney* ou *T-Student*, análises de covariância (ANCOVA) e de regressão linear multivariada. **RESULTADOS:** A média de fator de risco para os pacientes foi de 4,64 (1,52). As lesões acometeram, principalmente, o cerebelo (71%) e o tronco encefálico (68%), e 70% dos pacientes apresentaram alterações de substância branca dentro do esperado para a idade. Na comparação entre pacientes e controles, verificou-se diferença significativa em Memória de Longo Prazo ($p \leq 0,001$), Funções Executivas ($p = 0,003$), Percepção ($p = 0,001$), Velocidade de Processamento ($p \leq 0,001$) e Atenção ($p \leq 0,001$), com resultados piores para o grupo de pacientes. Esta diferença significativa não se manteve após análise de covariância utilizando como variável controle a velocidade de processamento de informações. Cinco (18%) dos pacientes apresentaram dependência funcional segundo as escalas de funcionalidade. Lesão em tálamo estava associada a déficits de Memória de Longo Prazo ($p = 0,004$),

Funções Executivas ($p = 0,030$), Percepção ($p = 0,007$) e Atenção ($p = 0,026$). O humor, o tempo de doença, a quantidade de fatores de risco, a extensão da estenose, a presença de lesões de substância branca ou de múltiplos Acidentes Vasculares Encefálicos não impactaram na cognição. CONCLUSÕES: As características demográficas, clínicas e radiológicas da amostra estudada foram semelhantes às descritas na literatura. O perfil cognitivo após isquemia de artéria basilar foi caracterizado por prejuízos de velocidade de processamento de informações, memória de longo prazo, atenção, função executiva e percepção. Apesar do referido prognóstico desfavorável, os pacientes com história de oclusão da artéria basilar apresentaram longa sobrevida e funcionalidade atual satisfatória. Foi evidente apenas a relação entre a presença de lesão em tálamo e déficits de percepção, atenção, memória de longo prazo e funções executivas.

Descritores: Acidente Vascular Encefálico; Artéria Basilar; Prognóstico; Cognição; Neuropsicologia; Atividades Cotidianas.

Campanholo KR. *Cognitive profile of individuals with Cerebrovascular Accident (CVA) of the basilar artery in the chronic phase* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

INTRODUCTION: Cognitive impairments of memory, perception, attention, and executive function are the main problems found in patient samples with vascular lesions in similar regions to those irrigated by the basilar artery, but not specifically caused by its occlusion. However, no studies have yet investigated the cognitive changes caused by basilar artery occlusion. The aims of this study, therefore, were: 1) to characterize a sample of patients after ischemic cerebrovascular accident in the basilar artery territory; 2) to outline their cognitive and functional profiles; and 3) to correlate the results of cognitive tests with demographic, clinical, and radiological variables.

METHODS: Altogether, 28 adult patients (with 0-25 years of education), who had an infarction in the basilar artery territory but no other neurological or psychiatric disorders, were recruited for this study. In parallel, 27 healthy subjects who were matched in age and education to the patients were also recruited as controls. All patients underwent a comprehensive neuropsychological assessment that included tests for intellectual efficiency, short- and long-term memory, language, executive function, attention, visual perception and spatial skills, and functionality scales and mood. Clinical and sociodemographic information was obtained from the patients' relatives and medical records. An experienced neuroradiologist reviewed the images. Descriptive statistical analyses, Spearman or Pearson correlations, comparisons between groups with Mann-Whitney U-test or Student's t-test, covariance analysis (ANCOVA), and multivariate linear regression were conducted.

RESULTS: Patients presented on average 4.64 (1.52) risk factors. The most affected areas were the cerebellum (71%) and the brainstem (68%), and 70% of patients had white matter changes as expected for their ages. There was a significant difference in long-term memory ($p \leq 0.001$), executive functions ($p = 0.003$), perception ($p = 0.001$), processing speed ($p \leq 0.001$), and attention ($p \leq 0.001$), when comparing patients and controls, with worse results for the patients. This significant difference was not maintained after an analysis of covariance, in which information processing speed was used as a control variable. Five (18%) patients showed dependence, according to the functionality scales. The presence of lesions in the thalamus was significantly related to deficits in long-term memory ($p = 0.004$), executive functions ($p = 0.030$), perception ($p = 0.007$), and attention ($p = 0.026$). Mood, disease duration, risk factor quantity, stenosis extent, and presence of white matter lesions or multiple

cerebrovascular accidents had no impact on cognition. CONCLUSIONS: The sample's demographic, clinical, and radiological characteristics were similar to those that were previously described in the literature. Cognitive profiles following basilar artery ischemia was characterized by deficits in attention, processing speed, long-term memory, perception, and executive functions. Although previous studies have revealed poor prognosis, the patients had longer survival and more satisfying current functionality. Only the relationship between the lesion in the thalamus and the deficits in long-term memory, executive functions, perception, and attention was evident.

Descriptors: Stroke; Basilar Artery; Prognosis; Cognition; Neuropsychology; Activities of Daily Living.

1 Introdução

1 Introdução

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é caracterizado como uma síndrome neurológica heterogênea de instalação súbita ocasionada pelo prejuízo de fornecimento sanguíneo para territórios específicos do encéfalo¹.

Após lesões vasculares encefálicas, é possível observar sequelas disfuncionais que não se restringem aos déficits motores e sensitivos, mas também se referem aos déficits de funcionamento cognitivo². Estima-se que há 33 milhões de sobreviventes após AVE em todo o mundo^{3;4}. A prevalência de demência após AVE é de 1 em cada 10 casos considerando um evento único, e 1 em cada 3 casos para AVEs recorrentes⁴.

O AVE é a quarta maior causa de morte e incapacidade prolongada do mundo⁵. No Brasil, considerando as principais cidades, como São Paulo e Rio de Janeiro, as taxas de mortalidade por doenças cerebrovasculares têm superado as obtidas em doenças cardiovasculares⁶. Dados do Ministério da Saúde apontam que entre 2000 e 2010 houve uma redução de 32% da mortalidade por AVE em pessoas de até 70 anos. Ainda assim, o AVE está entre as principais causas de morte no Brasil^{6;7}.

Considerando as informações anteriores, fazem-se necessárias pesquisas que objetivem novas estratégias para diagnóstico, tratamento e redução da morbimortalidade por doenças cerebrovasculares^{2;8}.

A maior parte dos AVEs é isquêmica (AVEI), 75 a 80% dos casos⁹, enquanto os hemorrágicos (AVEH) somam 17 a 20%¹⁰. Apesar da Artéria Basilar (AB) ser o principal vaso da circulação posterior, abastecendo a maior parte do tronco encefálico (responsável por funções vitais)^{11;12} apenas 20% do total de AVEs acometem seu território vascular e, destes, 1-1,2% ocorrem por doença oclusiva da artéria basilar (DOAB)^{13;14}.

Lesão encefálica no território irrigado pela AB em sua porção mais rostral resulta em manifestações clínicas caracterizadas pela Síndrome da

Artéria Basilar Rostral ou, como também é chamada, Síndrome do Topo da Artéria Basilar. Entre as sequelas, podem ser observadas disfunções visuais, motora, pupilo e oculomotoras, comportamentais, neuropsicológicas, e de regulação da consciência e do ciclo sono-vigília ^{12;15}.

Classicamente, o território encefálico acometido nestes eventos isquêmicos abrange cerebelo, tálamo, tronco encefálico, lobo occipital e temporal. Os achados neuropsicológicos relacionados a tais sítios são déficits visuais, confusão temporal e espacial, negligência espacial, déficit de memória, afasia transcortical motora, abulia e apatia, além de prejuízos motores e de sensibilidade ¹².

Até o presente momento, as informações sobre AVE em território de AB na América Latina remetem-se a um único estudo de caracterização clínica e radiológica de pacientes em fase aguda de DOAB ¹⁶. Por isso, o presente estudo, além de fornecer a caracterização clínica e radiológica de pacientes de AVE de AB, agora em fase crônica, pretende contribuir com a descrição de suas manifestações neuropsicológicas e de sua funcionalidade. Assim, ampliando a compreensão do prognóstico desta doença e dando continuidade ao estudo mencionado, uma vez que parte desta amostra pertenceu a esse estudo.

2 Objetivos

2 Objetivos

Os objetivos deste estudo com pacientes em fase crônica de AVE em território de AB estão descritos abaixo de acordo com os diferentes aspectos clínicos considerados.

- Caracterizar a amostra do ponto de vista clínico, radiológico e demográfico;
- Delinear o perfil cognitivo de pacientes de AVE de AB, descrevendo as possíveis sequelas neuropsicológicas em comparação a sujeitos saudáveis com idade e escolaridade controladas;
- Correlacionar os testes cognitivos com quantidade de fatores de risco, tempo de doença (relação de tempo entre o primeiro evento isquêmico e avaliação neuropsicológica) e resultados nas escalas de funcionalidade;
- Identificar possíveis associações entre localização da lesão encefálica, grau e localização arterial da lesão ateromatosa, e fatores de risco com o perfil cognitivo destes pacientes.

3 *Revisão de Literatura*

3 Revisão de Literatura

3.1 Revisão da literatura: histórico

Em um cenário anterior ao apogeu dos exames de imagem como a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM), surgem os primeiros autores a descrever a doença da AB com estudos cujo diagnóstico baseava-se em análise *post mortem* ou em informações clínicas¹⁷.

Em 1868, ocorreu o primeiro relato clínico patológico da oclusão da AB a partir da descrição de Hayem* (citado por Kompanje¹⁸) de 4 pacientes que entraram subitamente em coma e evoluíram rapidamente para óbito. Mas foi Leyden** (citado por Kompanje)¹⁸, em 1882, o primeiro a descrever os sinais clínicos deste quadro, caracterizando-o por cefaleia, hemiplegia cruzada, paralisia facial periférica, distúrbios da motricidade ocular e disartria, evoluindo para coma.

Posteriormente, Chales Dana (1903) revisou estudos sobre a anatomia vascular intracraniana da artéria vertebral e basilar, e discorreu acerca da etiologia, e dos sinais e sintomas prodrômicos, tais como: hemiplegia, vertigem, dor de cabeça, distúrbio de linguagem e diplopia¹⁹.

Após revisão criteriosa de Dana, os autores Kubik e Adams (1946) fizeram a mais importante publicação sobre infartos em território vertebrobasilar. Por meio de seus diagramas da arquitetura vascular e anatomia da região, eles descrevem as correlações entre a localização das lesões, e os resultados cognitivos e motores. Quanto aos achados cognitivos, sugerem que a diminuição do nível de consciência foi o sintoma mais proeminente, mas alguns de seus pacientes apresentaram delírios, sonolência, estupor e estado comatoso franco. Já os sintomas motores

* Hayem MG. Sur la Thrombose par Artérite du troncbasilaire comme cause de mort rapide. Arch Physiol Norm Pathol 1868;1:270-289

** Leyden EV. Über die Thrombose der basilar Arterie. Z KlinMed 1882;5:165-185.

descritos estiveram relacionados, principalmente, à fraqueza motora nos membros, mas muitos pacientes apresentaram hemiplegia, entre outras alterações neurológicas²⁰.

Além desses achados, Kubik e Adams descrevem outros sintomas como tontura, dor de cabeça, disartria, podendo essa ser acompanhada de disfagia, fraqueza motora em face e língua bilateral, choro ou riso patológico, e anormalidades oculomotoras e da pupila. Com essa ampla descrição, enfatizam a possibilidade de fazer tal diagnóstico em vida²⁰.

3.2 Panorama atual

Em 2003, Campe, Regli e Boagousslavsky publicaram uma série de 24 pacientes descrevendo as características clínicas iniciais e o padrão de evolução de pacientes de DOAB. Eles identificaram que a cefaleia e os distúrbios visuais foram os primeiros sinais do evento isquêmico, enquanto as dificuldades de fala e déficits motores ocorreram mais tardiamente, sendo que a instalação completa do quadro ocorreu em até 3 dias após seu início²¹.

Já em 2010, Israeli-Korn e colaboradores publicam estudo retrospectivo acerca da proporção de diagnóstico de DOAB entre todos os casos de AVE diagnosticados por técnicas não invasivas de imagem vascular chegando a 1,1% dos casos¹³.

Mais recentemente, estudo multicentrico chamado *Basilar International Cooperation Study* (BASICS) vem analisando uma série de 619 casos consecutivos diagnosticados com DOAB em 12 países entre 2002 e 2007. Nesta série de casos, estudaram-se diferentes estratégias de tratamento medicamentoso durante a fase aguda da doença. Encontraram o mesmo risco de desenvolver complicações clínicas em tratamento apenas com trombolítico, com trombólise intravenosa ou terapia intra-arterial¹¹.

Utilizando a mesma série de casos, Vergouwen e colaboradores (2012) teceram o prognóstico funcional dos pacientes com mais de 75 anos

comparados a um grupo de 18 a 54 anos. Seus resultados mostraram que o grupo de maior idade teve risco aumentado de morte e piores resultados funcionais aferidos pela Escala Rankin Modificada (*MRS- Modified Rankin Scale*) quando comparado ao grupo mais jovem. Porém, ainda assim, uma porção substantancial de pacientes com mais de 75 anos, 22%, sobreviveu apresentando desfecho funcional satisfatório²².

3.3 Epidemiologia

Segundo dados de Kubik e Adams (1946), um dos estudos mais famosos da série histórica mencionada anteriormente, há maior frequência de AVE em território de AB em homens, 66% (12 homens para 6 mulheres) da amostra. A idade média desta série foi de 59,0 anos, sendo uma amostra jovem. O mecanismo do AVE descrito no diagnóstico anatômico dos casos revela que 11 ocorreram por trombose e 7 por embolia da AB, sendo a média de idade dos casos de trombose de 58,4 anos e dos casos embólicos de 60,0 anos²⁰.

Atualmente, estudos mais amplos têm sido realizados, sendo o mais famoso e específico o estudo BASICS^{11;22}, no qual o gênero masculino foi afetado em maior proporção que as mulheres em todos os intervalos de idade de 18 a 74 anos, esta proporção inverteu-se apenas no grupo de pacientes mais velhos, com mais de 74 anos.

No estudo conduzido em Israel, o *National Acute Stroke Israeli Survey*, a descrição demográfica para os 27 casos consecutivos de DOAB relatados foi semelhante ao estudo anterior. A idade média foi de 60 anos, significativamente ($p < 0,001$) mais jovem quando comparada à idade média da amostra de sujeitos acometidos por AVE em outros territórios. Neste, a DOAB também foi mais frequente em homens, porém em uma proporção maior que no estudo BASICS, correspondendo a 84% dos casos analisados¹³.

De acordo com estudo realizado na amostra norte-americana, verificou-se que AVE em circulação posterior ocorreu mais em brancos

(53%). Porém, os negros apresentaram maiores porcentagens de hipertensão, colesterol e diabetes; bem como maiores porcentagens de lesão em AB, sendo o terço distal o mais acometido entre eles²³.

No Brasil, o único estudo realizado até o momento mostra uma ampla descrição demográfica de uma série consecutiva de 40 casos de DOAB cuja idade média foi de 55,8 anos, dos quais 60% eram homens. A distribuição racial foi de 65% sujeitos brancos e 35% não brancos, ou seja, negros, pardos, amarelos e indígenas¹⁶.

3.4 Fisiopatologia

Aterosclerose é o principal e mais grave mecanismo de afecção das artérias intracranianas¹⁷. A formação de placas ateroscleróticas diminui progressivamente o fluxo sanguíneo pela diminuição da luz do vaso causando sua completa oclusão em alguns casos^{24;25}.

Em relação à cognição, vale ressaltar que a presença de placas ateroscleróticas arteriais causa declínio cognitivo e está relacionada à predição de quadros demenciais. A espessura interna da carótida esteve envolvida com declínio cognitivo em testes de atenção, velocidade de processamento e função executiva em um estudo de 10 anos de seguimento. Porém, o mesmo estudo não verificou relação entre o tamanho da placa e a cognição²⁶.

A diminuição da luz arterial por uma estenose carotídea pode mudar a hemodinâmica cerebral de modo que sujeitos sem estenose arterial têm melhores resultados em testes neuropsicológicos de fluência verbal, raciocínio e visuoconstrução que sujeitos com estenose unilateral ou bilateral²⁷. O mesmo estudo ainda mostra que a diminuição da hemodinâmica à esquerda ocasionou pior desempenho em fluência verbal em relação a controles, enquanto que a diminuição da hemodinâmica à direita ocasionou piores resultados de raciocínio com apoio visual.

Mesmo a presença de estenose subclínica tem sido associada a risco de Comprometimento Cognitivo Leve provavelmente devido a infartos embólicos silenciosos ou hipoperfusão crônica, o que torna o diagnóstico difícil. Estudo recente mostrou, a partir da comparação de 30 sujeitos com estenose unilateral da artéria carótida interna com controles pareados por idade, sexo, escolaridade e fatores de risco cardiovasculares, que o grupo caso teve piores resultados em memória verbal, função executiva e habilidade visuoespacial complexa, sendo que 40% destes preencheram critérios para Comprometimento Cognitivo Leve. A presença de leucoaraiose em hipocampo e o volume cerebral não foram diferentes entre os grupos, mas a conectividade entre regiões funcionais foi significativamente prejudicada na rede atencional dorsal, frontoparietal, sensório-motora e afetivo-cognitiva ²⁸.

3.5 Síndrome Prodrômica

É a partir da descrição criteriosa de 18 casos de Kubik e Adams (1946) que o diagnóstico de DOAB ainda em vida iniciou-se, mesmo sem a atual evolução dos exames de imagem ²⁰. Isso porque, além de descreverem os sintomas e sinais durante o quadro agudo, relataram também aqueles que antecederam este momento, o que é conhecido como Síndrome Prodrômica ^{17;20}.

A DOAB costuma apresentar síndrome prodrômica ²⁹ em 40% dos casos ¹³, cujos primeiros sintomas e sinais iniciam-se até 2 meses ³⁰ ou mais ³¹ antes do AVE. São conhecidos como sintomas e sinais de Síndrome Prodrômica de AVE em território de AB os citados: vertigem, dor de cabeça, sinais neuro-oftalmológicos, sinais motores, alteração do nível de consciência, alteração da linguagem (disartria), náusea e vômito, alterações sensoriais e cognitivas, sinais de nervos cranianos, cerebelares, auditivos e convulsões ²¹. A frequência com que estes sintomas ocorrem pode ser visualizada na Tabela 1.

Tabela 1 - Sintomas e sinais da Síndrome Prodrômica

Síndrome Prodrômica	%
Déficits motores	66,7%
Dificuldades de linguagem	62,5%
Dor de cabeça	41,7%
Náusea e vômito	41,7%
Vertigem	33,3%
Distúrbios visuais	33,3%
Alteração da consciência	33,3%
Alterações da marcha	29,2%
Alterações cognitivas	29,8%
Alterações sensoriais	16,7%

FONTE: Von Campe *et. al* (2003)²¹

Alguns estudos sugerem que a presença de Síndrome Prodrômica se deve a um Acidente Isquêmico Transitório (AIT) prévio, considerado um importante fator preditivo para um AVE subletal^{32;33;34}.

Porém, alguns estudos têm mostrado que, apesar de ser um fator de risco importante, o quadro neurológico após AVE tem menor gravidade em indivíduos que tiveram AIT prévio em relação àqueles que não tiveram^{32;34;35;36}. Este fenômeno provoca respostas celulares adaptativas à isquemia atuando como um fator neuroprotetor no momento do evento isquêmico subletal^{34;36}.

No entanto, ainda que a ocorrência de um AIT diminua o impacto de um AVE, sua presença é um importante fator preditivo para um evento isquêmico subletal e suas sequelas motoras, sensoriais e funcionais^{9;37}. Infartos cerebrais silenciosos aumentam significativamente o risco de Comprometimento Cognitivo Leve e demência³⁸, e estão ligados a grave atrofia de substância cinzenta na ínsula, córtex cingulado anterior, caudado e polo temporal superior, bem como à diminuição da conectividade de redes neurais que passam por estas regiões e são responsáveis pelo estado cognitivo geral, mas, principalmente, pela memória e atenção^{39;28}.

3.6 Fatores de risco para doenças cerebrovasculares

A ocorrência ou não de um AVE se deve, em parte, a condições prévias de histórico familiar. Mas, mesmo para sujeitos sem histórico anterior de doenças cerebrovasculares, há fatores de risco que os predispõem a este quadro ⁹.

São fatores de risco para doenças cerebrovasculares, por exemplo, a estenose da carótida ⁹, tabagismo, etilismo, sedentarismo, dislipidemia (DLP), hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), fibrilação atrial, uso de anticoncepcionais, idade avançada e AITs anteriores ^{9;37}.

Mas, no que tange a DOAB (Tabela 2), o principal fator de risco associado foi a hipertensão ^{13;16;22}, em segundo lugar, aparece a diabetes ^{13;22}, também foi comum o tabagismo ¹⁶ e a hiperlipidemia ou dislipidemia ^{13;16;22}. Além destes fatores citados com maior frequência para DOAB, é comum também se verificar: cardiopatias (doenças coronarianas, fibrilação atrial, angina ou infarto do miocárdio prévio), uso crônico de agentes antiplaquetários, doença arterial periférica, doença cerebrovascular prévia ou de história familiar ^{11;13;16;22}.

Tabela 2 - Principais fatores de risco associados com DOAB

Fator de Risco	BASICS* n = 619	Estudos multiétnico brasileiro** n = 40
HAS	383 (62%)	32 (80%)
DM	135 (22%)	--
DLP	167 (27%)	21 (53%)
Fibrilação atrial	133 (21%)	--
Doença coronariana	109 (18%)	--
Tabagismo	--	23 (58%)
Historia familiar	--	18 (45%)

FONTE: * Vergouwen *et. al.* (2012) ²² e Schonewille *et. al.* (2005) ¹¹ e ** Ciríaco *et. al.* (2010) ¹⁶.

3.6.1 Correlatos neuropsicológicos e comportamentais em relação aos fatores de risco

Segundo estudo americano que realizou acompanhamento por 4 anos quanto aos fatores de risco cerebrovasculares em sujeitos não acometidos por AVE, a presença de alteração de pressão sistólica, o uso de medicação anti-hipertensiva, DM, hipertrofia ventricular esquerda, fibrilação atrial e presença de cardiopatias correlacionou-se a prejuízo cognitivo incidental. Exceto o hábito corrente de fumar não guardou esta relação ⁴⁰. No entanto, é necessário destacar que, para tal estudo, foi adotado instrumento de rastreio cognitivo com itens de orientação temporal e memória, portanto, não havendo aprofundamento quanto às funções cognitivas especificamente comprometidas.

A HAS é o mais importante fator de risco relacionado ao prejuízo cognitivo incidental ⁴⁰. A principal causa para tal refere-se a danos às células endoteliais e da musculatura lisa que controlam o fluxo sanguíneo do sistema nervoso central e provocam mudanças de pressão na microvasculatura. Esta, por sua vez, pode induzir hipoperfusão cerebral crônica levando a lesões de substância branca relacionadas a declínio cognitivo comum a quadros demenciais como o Alzheimer ^{41;42}. Por sua vez, a deterioração cognitiva decorrente destas lesões tem sido justificadas pela desconexão de vias córtico-subcortical ^{43;44} geralmente associada a déficits de atenção e função executiva ⁴⁵.

Por outro lado, a presença de DM como fator de risco ocasiona disfunções cognitivas em vários domínios tais como: função executiva, memória, aprendizagem e velocidade de processamento ^{46;47}, sendo relacionada, principalmente, ao declínio da memória, atenção e função executiva em casos de longa convivência com a Diabetes Tipo 2 ⁴⁸. Os prejuízos metabólicos decorrentes da DM estão associados ainda às doenças vasculares, à insuficiência renal, à obesidade, à dislipidemia, e a problemas visuais e de cicatrização ⁴⁹. Sendo que a maioria destes problemas associados à diabetes também aumenta o risco de AVE.

Outro fator metabólico importante são as dislipidemias que, de modo semelhante aos demais fatores de risco cerebrovasculares citados, apresenta consistente associação entre altas taxas de colesterol na meia-idade, e declínio atencional e de capacidade de inibição de respostas ⁴⁸, bem como, um maior risco para a doença de Alzheimer ou outras demências ⁵⁰.

Os fatores de risco para AVE, tais como obesidade, hipertensão, dislipidemia e resistência a insulina, juntos podem ser chamados de Síndrome Metabólica, e mostram forte relação com demência e prejuízos cognitivos, tais como déficit de memória episódica, memória operacional e funções executivas (flexibilidade mental e inibição de respostas) ^{28;51;52}. Ressalta-se, porém, que estes fatores não devem ser considerados individualmente, tendo maior impacto na cognição quando analisados em conjunto ⁵³.

3.7 Apresentação radiológica

A AB é o centro da circulação vascular posterior. Ela emerge da junção de duas grandes artérias: a vertebral direita e esquerda na altura da junção medulo-pontina ¹⁷. Sua arquitetura pode ser visualizada na Figura 1, montada a partir de esquemas que constam em Caplan (1996).

Sendo assim, Caplan (1996) ¹⁷ propõe a seguinte explanação sobre o território de irrigação de acordo com a divisão da AB:

- Proximal – é suprida pela Artéria Vertebral Intracraniana e pela Artéria Cerebelar Inferior Posterior, e suas lesões acometem mais região medulo-pontina.
- Medial – é suprida pelos ramos arteriais da Artéria Cerebelar Superior e da Cerebelar Inferior Anterior, acometendo, principalmente, a região da ponte.

- Distal – é suprida pela Artéria Cerebelar Superior e Cerebral Posterior, e seus ramos, acometendo, portanto, mesencéfalo, tálamo e parte do território da Cerebral Posterior.

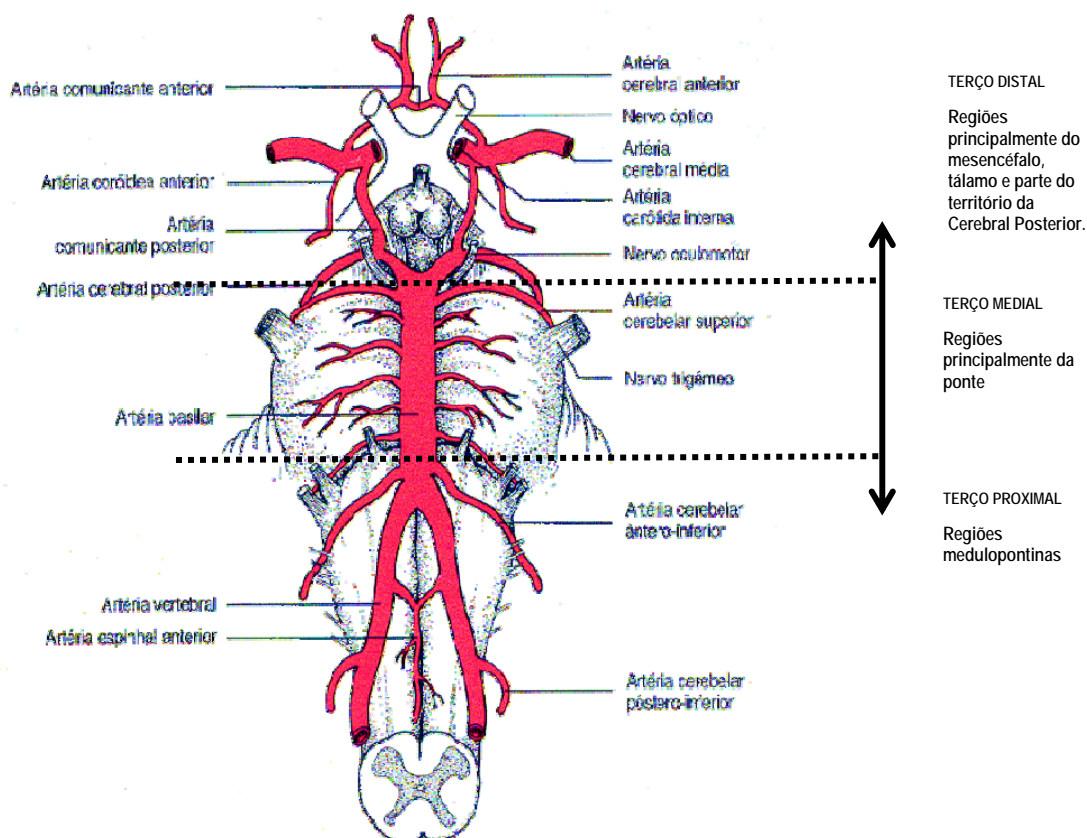


Figura 1 - Arquitetura da Artéria Basilar

A maior porção da AB está sobre a ponte, sendo as lesões nessa região mais frequentes¹⁶. A localização da oclusão da AB ocorre com maior frequência no terço proximal^{13;16;20;22}.

3.7.1 Correlatos Neuropsicológicos e comportamentais em relação à apresentação radiológica

Considerando o território encefálico irrigado pela AB, podem ser esperadas, após AVE, alterações de memória e função executiva, além de apatia, desinibição e outras alterações de comportamento^{45;54;55;56;57}. A oclusão da porção rostral (terço distal) da AB tem como resultado a

Síndrome da Artéria Basilar Rostral ou Síndrome do Topo da Basilar que, além de alterações de ordem motora, provoca prejuízos de processamento visual complexo, memória e linguagem, bem como, desordens confusionais caracterizadas por flutuação do tónus atencional, da percepção, memória semântica, desorientação e da capacidade de abstração ^{58;59}.

Estudos de amostras com lesões em território semelhante, mas não especificamente causado por DOAB, encontram como principais achados cognitivos os prejuízos de memória, percepção, atenção e função executiva ^{45;56;60;61;62}. Hoffman e Case (2008) ⁴⁵, mostram que pacientes com lesões subtentoriais (cerebelo e tronco encefálico) comparados com pacientes com lesões corticais posteriores (temporo-parieto-occipital) em uma bateria neuropsicológica com tarefas específicas para avaliar a Síndrome das Redes de Conectividade Frontais (*Frontal Network Syndromes*) tiveram piores resultados. Indicando que regiões subtentoriais detêm extensa rede de conexão com córtex cerebral responsável pelas funções executivas ^{45;60}.

Mais recentemente, há achados cognitivos com lesões específicas em ponte ⁶¹ ou cerebelo ⁶² comprovando que estes sítios encefálicos contemplam tais redes.

Déficits de funções executivas e atenção são, frequentemente, associados com o cerebelo ^{57;63}, antes apenas considerado como um importante centro de controle dos movimentos. Contudo, tem sido demonstrada a ativação cerebelar durante tarefas que envolvem linguagem, memória de trabalho, processamento espacial e identificação de estímulos emocionais ^{57;64}.

O cerebelo, particularmente, mantém conexões via tálamo ^{63;65} com todo o córtex cerebral ^{45;60;66;67;64;68}. Estes sistemas de redes de conectividade cerebral são responsáveis pelo monitoramento executivo, atencional e sistemas perceptuais ^{45;60;68}. Podem ser divididos em subsistemas cujas funções se baseiam pelas áreas cerebrais a que se ligam (Tabela 3) ⁶⁸.

Tabela 3 - Redes de conectividade cerebelo-tálamo-cérebro

Rede	Via cerebelo-tálamo-cérebro		Função
	Cerebelar	Cerebral	
Afetiva e de controle cognitivo	Lobos V, VI e VIIIa/b	Córtex cingulado e medial/pré-frontal	Processamento emocional: Motivação e intenção
Controle motor	Lobos I-V	Córtex sensório-motor primário	Movimentação e coordenação motora
Multissensorial	Todo o cerebelo, particularmente o esquerdo	Áreas sensório-motoras secundárias, junção temporo-parietal e córtex occipito-temporal	Integração da informação contextual a partir de várias fontes proprioceptivas para coordenar e integrar objetivos e movimentos executados.
Executiva Cognitiva	Lobo VI, Crus I e II	Giro frontal inferior/medial	Funções executivas: memória operacional, flexibilidade, inibição e linguagem.

FONTE: Kipping *et al.* (2013)⁶⁸

Especificamente o tálamo, além de ser o centro das vias cerebelo-tronco encefálicas e estar, portanto, relacionado a amplo leque de funções cognitivas⁶⁸, é tradicionalmente associado com a memória de longo prazo, conectando-se a outras estruturas relacionadas à memória (aprendizagem e retenção de novas informações), tais como córtex parahipocampal e rinal, compondo, portanto, o circuito límbico medial^{69;70;71}.

Um estudo de Li *et al.* (2013)⁶² encontrou que pacientes sem alterações motoras com lesões após AVE em tronco encefálico e tálamo têm reduzida conectividade funcional *resting-state* entre sub-regiões do cerebelo e regiões superiores. Esses achados mostram que regiões do tronco encefálico e tálamo têm um importante papel nas vias cerebelo-tálamo-cortical e córtex-tálamo-cerebelar^{57;63}.

Já foi demonstrado que pacientes com lesões vasculares de tronco encefálico apresentaram hipoperfusão em áreas frontais e parietais, e síndrome disexecutiva em relação a controles⁵⁶, o que também foi atribuído às conexões aferentes e eferentes entre áreas corticais e subcorticais. Portanto, regiões subtentoriais influenciam áreas cerebrais superiores relacionadas à cognição^{45;54}.

Outro aspecto importante a ser tratado refere-se às lesões de substância branca, frequentemente encontradas em pacientes com mais de 75 anos ⁷², e conhecidas por contribuir com prejuízos cognitivos e com quadros demenciais entre pacientes de AVE e idosos em geral ^{43;44;73;74}.

A maior presença de lesões de substância branca relaciona-se a menores pontuações em testes cognitivos de rastreio ^{43;44;74}. Da mesma forma que a localização encefálica destas lesões relaciona-se com o declínio de funções cognitivas específicas, ou seja, o volume de lesões frontais relaciona-se ao declínio das funções executivas, o volume de lesões occipitais associam-se com lesões funções visuoespaciais, e o volume de lesões parientais está associado com linguagem e orientação ⁷⁴.

Estudo recente mostrou ainda correlação negativa entre o volume de lesões de substância branca e pontuação global de bateria cognitiva abrangente (bateria computadorizada NeuroTraxTM) e subpontuações em testes de memória, funções executivas e de habilidade visuoespacial após um ano de acompanhamento ⁷³. Ao mesmo tempo, o mesmo estudo não mostrou existir correlação entre a bateria cognitiva e o volume de lesões isquêmicas após verificadas após um ano de seguimento.

3.8 Prognóstico

A evolução clínica dos pacientes de DOAB demonstra, historicamente, um resultado particularmente ruim, pois a mortalidade atinge 90% ^{31;75;76} dos casos apesar, de nos últimos anos, melhores resultados (59%)⁷⁷ terem sido descritos ^{16;78}.

O crescente reconhecimento de disfunções leves do tronco encefálico, muitas vezes, com sintomas vagos e inespecíficos, põe em questão a validade de estudos anteriores, com prognóstico sombrio ¹⁶, como verdadeiramente representativos da história natural dessa condição ³¹. Desde já, se levanta a necessidade de se obter dados epidemiológicos prospectivos destes pacientes ^{16;31}.

Após DOAB, os sobreviventes são, geralmente, classificados como casos graves, com altas taxas de complicações no serviço hospitalar ¹³. Estudo mostra que pacientes de isquemias de território cerebelar ou de tronco encefálico têm menores prejuízos funcionais após AVEs em relação ao acometimento de regiões superiores, e apresentam maiores taxas de melhora das dificuldades cognitivas e motoras ⁷⁹. Fato também evidente quanto à qualidade de vida ligada à independência funcional, pois, após longo período de seguimento, 74% dos pacientes de DOAB tinham resultados favoráveis na MRS e apresentavam melhores taxas de qualidade de vida que os demais ⁷⁷.

Vale ressaltar que a maioria dos estudos acerca de disfunções cognitivas após lesões vasculares de tálamo, tronco encefálico e cerebelo não levam em consideração especificamente a DOAB, sendo os resultados clínicos e cognitivos após este quadro vascular ainda pouco elucidado.

O estudo destes resultados torna-se importante, portanto. A compreensão das dificuldades cognitivas e das características disfuncionais dos pacientes de DOAB podem delimitar formas de tratamento e intervenções terapêuticas que promovam melhora na qualidade de vida tornando relevante o presente estudo.

4 Casuística e Métodos

4 Casuística e Métodos

Em 2006, foi iniciado projeto de pesquisa aprovado pela CAPPesq (Projeto número 086/06 – Avaliação Neuropsicológica através do Protocolo PN-01 em Pacientes Neurológicos) que visa caracterizar e documentar os déficits cognitivos de pacientes advindos da clínica neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Este projeto encontra-se em fase de coleta de dados e, considerando-se a abrangência de seu protocolo de avaliação, optou-se por selecionar uma subamostra específica de pacientes após 6 meses de AVE em Artéria Basilar. Portanto, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1) adotado pertence ao projeto do qual este é derivado.

4.1 Casuística

Este é um estudo observacional descritivo transversal de caso-controle que ocorreu no Serviço de Neurologia Vascular da Divisão de Clínica Neurológica do HC-FMUSP.

4.1.1 Grupo caso: pacientes de AVE em território de AB

Foram, inicialmente, recrutados no ambulatório do referido serviço 56 pacientes diagnosticados com AVEI em território de AB. O diagnóstico foi confirmado, em até 6* meses após o AVE, a partir de características clínicas consistentes e exames como TC ou RM, Angiotomografia Computadorizada (ATC) ou ARM.

Destes, dez pacientes interromperam seu seguimento, houve duas altas e seis óbitos. Dos 38 restantes, somente 31 puderam ser contatados,

* O diagnóstico foi feito em até 6 meses, pois alguns dos pacientes vieram encaminhados de outros serviços de assistência primária ou secundária à saúde; sendo, portanto, o diagnóstico confirmado apenas após entrada no Hospital das Clínicas.

mas três foram excluídos da amostra por apresentarem um evento isquêmico em outro território vascular. Portanto, dos 56 pacientes de AVE em território de AB previstos inicialmente como amostra deste estudo, foram analisados 28 casos que apresentaram condições para responder ao protocolo neuropsicológico (Figura 2). Ressalta-se, ainda, que, até a conclusão do estudo, dois dos sujeitos incluídos na amostra evoluíram a óbito, porém não em decorrência à doença cerebrovascular.

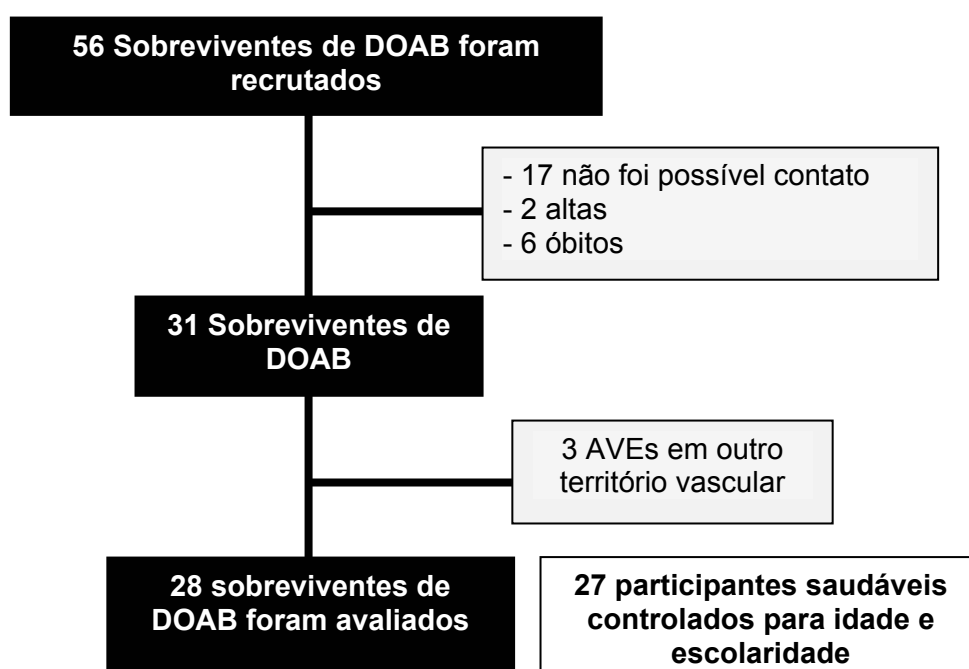


Figura 2 - Fluxograma de recrutamento de sobreviventes de DOAB e sujeitos saudáveis

a) *Critério de Inclusão*

Foram incluídos, neste estudo, sujeitos com DOAB:

- De ambos os gêneros com mais de 18 anos de idade;
- Escolaridade de 0 (não alfabetizados) a 25 anos (ensino fundamental à especialização);
- Infarto em território de AB confirmado por TC ou RM;

- Estenose ($\geq 50\%$) ou oclusão da AB confirmada no momento do diagnóstico por ATC, ARN e/ou por Angiografia Digital por Subtração (ADS);
- Que eram capazes, por si próprios ou por seu representante legal, de assinar o TCLE.

b) Critério de Exclusão

Foram excluídos deste estudo sujeitos:

- Com diagnóstico atual ou prévio de outra patologia do Sistema Nervoso Central capaz de causar déficits cognitivos, sendo essas informações obtidas em prontuário médico;
- Que apresentaram comprometimento das Atividades de Vida Diária (AVDs) indicativo de início de processo degenerativo progressivo (quadro demencial a ser esclarecido) anterior ao AVE. Para tanto, foi aferido Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (QAFP) ⁸⁰ considerando a funcionalidade anterior ao primeiro evento isquêmico;
- Que apresentaram AVE hemorrágico evidente na análise das imagens pelos neurorradiologistas;
- Que apresentaram AVE em outro território vascular que não o de AB, evidente na análise das imagens pelos neurorradiologistas;
- Com história atual de transtorno psiquiátrico incapacitante, a partir da análise de prontuário médico;
- Com história atual de uso de substância etílica ou drogas ilícitas referidas pelo paciente ou acompanhante;
- Com comprometimentos motores ou sensoriais que incapacitassem a execução de mais que 50% do protocolo de testes neuropsicológicos.

Todos os pacientes, portanto, que aceitaram participar da pesquisa, após preencherem os critérios de inclusão e exclusão, assinaram

espontaneamente TCLE (Anexo 1) aprovado pelo comitê de ética do HC-FMUSP (CAPPesq 086/06).

4.1.2 Grupo controle: sujeitos saudáveis

Recrutou-se para este estudo amostra de sujeitos saudáveis selecionados entre os familiares dos próprios pacientes, voluntários na sala de espera do Serviço de Neurologia da Divisão de Clínica Neurológica do HC-FMUSP e na comunidade do estado de São Paulo, incluindo-se, para tanto, clubes ou centros de convivência.

a) Critério de Inclusão

Foram incluídos neste estudo sujeitos saudáveis:

- De ambos os gêneros controlados para idade e escolaridade em relação à amostra de pacientes de AVE em AB;
- Cujas pontuações no Miniexame do Estado Mental (MEEM) estivesse acima do ponto de corte esperada para o nível educacional, de acordo com o proposto por Brucki *et al.* (2003)⁸¹.

b) Critério de Exclusão

Foram excluídos deste estudo sujeitos:

- Com presença de sintomas acima do ponto de corte sugestivo de ansiedade e depressão na *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)⁸²;
- Com pontuação acima do ponto de corte sugestivo de dependência quanto às AVDs funcionais no QAFP⁸⁰;
- Com história prévia ou atual de abuso de drogas lícitas ou ilícitas referida pelo sujeito ou seu acompanhante;
- Em uso de medicações psicotrópicas ou neurolépticas referido pelo sujeito ou por seu acompanhante;

- Com deficiências físicas ou sensoriais que interferissem na execução dos testes neuropsicológicos.

Todos os sujeitos saudáveis que aceitaram participar da pesquisa após preencherem os critérios de inclusão e exclusão, assinaram, espontaneamente, TCLE (Anexo 1) aprovado pelo Comitê de Ética do HC-FMUSP (CAPPesq 086/06).

4.2 Variáveis clínicas

Os dados acerca da história clínica foram coletados com familiares dos pacientes, em prontuário e junto à equipe médica. Para tanto, se levantaram informações como presença de sintomas prodrômicos ao AVE, relação de tempo em que estes sintomas antecederam o evento isquêmico e os fatores de risco associados à doença cerebrovascular.

Consideraram-se sintomas prodrômicos ao AVE em território de AB os listados por Von Campe *et al.* (2003)²¹, sendo estes: déficits transitórios visuais, motores e de linguagem, alteração da consciência, da marcha, cognitivas e sensoriais, dor de cabeça, náusea, vertigem e vômito. Observou-se, junto aos pacientes e familiares, quantos dias antes do diagnóstico estes sintomas se mostraram presentes.

Já os fatores de risco foram coletados em prontuário e junto à equipe médica, sendo considerado para tal os seguintes antecedentes pessoais: HAS, DM, dislipidemia, tabagismo, etilismo, AIT e/ou AVE prévio, obesidade, uso de contraceptivo, cardiopatia e história familiar de doença cerebrovascular.

A análise das imagens seguiu um padrão previamente definido. Os neurorradiologistas deveriam preencher uma planilha (Anexo 2), aferindo presença ou ausência de lesão encefálica em tronco, bulbo, ponte e nos lobos parietal, temporal, frontal, occipital e ínsula. Além disso, localizaram a estenose de AB considerando como sítios o terço proximal, medial e distal. A gravidade das lesões estenóticas seguiu o seguinte critério: oclusiva (100%),

grave (70 a 99%), moderada (30 a 69%) e leve (0 a 29%). Considerou-se que lesões menores que 30% sugeriram ausência de estenose significativa^{83;84}. Para obter o tamanho das estenoses, foi observada a luz da AB, comparando o diâmetro do vaso no local da estenose com o segmento após essa.

Outra análise realizada refere-se à presença de lesões de substância branca, a qual seguiu o critério definido pela Escala de Alterações em Substâncias Branca Relacionadas à Idade (*Age-related White Matterchanges Rating Scale*)^{72;85}, sendo considerado: (0) a ausência de lesões; (1) lesões focais não confluentes; (2) lesões de confluência iniciais e (3) lesões confluentes difusas, com ou sem o envolvimento de fibras U. Baseado nessa escala, esses sinais foram considerados dentro do esperado para a idade se classificados com grau 1 em pacientes com idade >65 anos e se classificados em grau 2 em pacientes com idade >75 anos. O grau 3 foi considerado fora do esperado para pacientes de qualquer idade⁷².

Apenas para um dos pacientes não foi possível localizar a imagem para ser analisada pelos neurorradiologistas. Portanto, as informações sobre localização de lesão encefálica e localização e grau da estenose em AB foram obtidas a partir do trabalho de Ciríaco, JGM (2008)⁸⁶. Deste modo, para este não foram obtidas informações acerca da presença de Lesões de Substância Branca.

4.3 Instrumentos cognitivos e procedimentos

Pacientes e controles submeteram-se, inicialmente, à entrevista semiestruturada para coleta de dados sociodemográficos. Iniciou-se, então, a avaliação quantitativa com:

- MEEM⁸¹ no qual se adotou critério de escolaridade proposto por Brucki *et al.* (2003) para ponto de corte (20 analfabetos; 25 para 1 a 4 anos de escolaridade; 26.5 para 5 a 8 anos de escolaridade; 28 para 9 a 11 anos de escolaridade e 29, nível superior);

- Escala de sintomas de ansiedade e depressão HADS (Anexo 4) ⁸² na qual pontuações >9 são indicativas de sintomas de ansiedade e depressão;
- QAFP (anexo 4) ⁸⁰ aplicado junto aos acompanhantes/cuidadores por contato telefônico ou presencialmente, na qual pontuações >5 são indicativas de comprometimento funcional;
- Escala Modificada de Rankin ^{87;88;89} (MRS – Anexo 5) aferida ao paciente, a qual classifica a funcionalidade em: Grau 0 - sem déficits neurológicos; Grau 1 - discretos déficits neurológicos; Grau 2 - limitação funcional leve; Grau 3 - limitação funcional moderada; Grau 4 - limitação funcional moderadamente grave; Grau 5 - limitação funcional grave e Grau 6 – óbito; e
- Escala de Medida de Independência Funcional (MIF) aferida ao paciente. Trata-se de uma escala que avalia de forma quantitativa a carga de cuidados a uma pessoa para realizar tarefas de vida diária motoras e cognitivas. Entre as atividades avaliadas, estão: autocuidados, transferências, locomoção e controle esfinteriano utilizadas como medidas para a MIF motora (MIFm) e atividades de comunicação e cognição social, que inclui memória, interação social e resolução de problemas utilizadas como medidas para a MIF cognitiva (MIFc). Cada uma dessas atividades recebe uma pontuação que varia de 1 (dependência total) a 7 (independência completa), sendo que uma pontuação total da MIF < 104 é indicativa de dependência funcional ⁹⁰.

Ressalta-se que estes instrumentos (exceto a MRS e a MIF) também possibilitaram a submissão dos sujeitos saudáveis aos critérios de inclusão e exclusão. Posteriormente ao rastreio cognitivo, funcional e de humor, seguiu-se a bateria abrangente de avaliação neuropsicológica.

A escolha dos testes se baseou em literatura que demonstrou que o uso de uma bateria que abranja os domínios cognitivos de atenção, função executiva, memória, linguagem, habilidade visuoperceptiva e espacial, e

eficiência intelectual apresenta maior acurácia em identificar possíveis prejuízos cognitivos⁹¹.

A seguir, serão descritos os instrumentos utilizados na avaliação neuropsicológica.

4.3.1 Funções intelectuais

*Wechsler Adult Intelligence Scale – III (WAIS-III)*⁹². Foram utilizados dois subtestes para o cálculo do quociente intelectual (QI) estimado⁹³:

- Vocabulário – série de 33 palavras apresentadas de forma oral e visual, a partir de livro de estímulos. O sujeito deve definir seu significado de forma abrangente⁹²;
- Raciocínio Matricial– série de 26 pranchas com padrões incompletos em uma matriz. O sujeito deve completar apontando ou dizendo o número da alternativa correta entre cinco possíveis⁹².

4.3.2 Funções mnésticas

a) Memória de curto prazo

Avaliada pelo Subteste Dígitos da WAIS–III. Apresenta-se oralmente ao sujeito uma sequência de números a qual ele deve repetir na ordem direta e, posteriormente, com outra sequência, na ordem inversa⁹².

b) Memória episódica e aprendizagem de novas informações

Para informações verbais, foi utilizado o teste *Hopkins Verbal Learning Test – Revised* FORMA 1 (HVLTR). A partir de lista com 12 palavras apresentadas oralmente, o sujeito deve fazer 3 tentativas de evocações imediatas, uma tardia após 25 minutos e, então, seu reconhecimento entre 24 opções de palavras^{94;95}.

Para informações visuoespaciais, foi utilizado o teste *Brief Visuospatial Memory Test – Revised* FORMA 1 (BVMT-R). Após observação

de prancha com 6 figuras geométricas, o sujeito deve reproduzi-las por desenho em três tentativas de evocações imediatas, uma tardia após 25 minutos e, então, seu reconhecimento entre 12 opções de figuras^{95;96}.

4.3.3 Linguagem

Foi utilizado o *Boston Naming Test* (BNT). Ao sujeito, são apresentadas 60 figuras de complexidade progressiva que devem ser nomeadas espontaneamente ou após pista semântica para serem pontuadas⁹⁷.

4.3.4 Funções executivas

Para avaliar Fluência Verbal de Letras e Semântica, foi utilizado o *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT). O sujeito deve dizer, dentro de um minuto, o máximo de palavras começando com as letras F, posteriormente com A, S⁹⁸ e o máximo de nomes de animais⁹⁹.

Já para avaliar a capacidade de formar estratégias e a flexibilidade mental, utilizou-se o *Modified Wisconsin Card Sorting Test* (MWCST). O sujeito deve agrupar cartões que contêm figuras geométricas de acordo com a cor (vermelho, amarelo, verde e azul), forma (estrela, círculo, triângulo e cruz) e quantidade de elementos no cartão (1 a 4 elementos)¹⁰⁰.

4.3.5 Velocidade de processamento

Atenção associada à velocidade de processamento de informação avaliada pelo *Symbol Digit Modality Test* (SDMT). A partir da observação de uma chave que relaciona nove símbolos aos algarismos de 1 a 9, o sujeito deve, em uma folha de resposta preenchida com os mesmos símbolos de forma aleatória, escrever o número correspondente¹⁰¹.

Outra tarefa para velocidade de processamento de informação foi o *Stroop Test*, considerando-se os cartão 1 e 2. Para a execução desta tarefa

apresentam-se ao sujeito três cartões aos quais ele deverá responder dizendo, tão rápido quanto possível, o nome das cores. No primeiro cartão, as cores são apresentadas em pequenos retângulos e, nos cartões 2 e 3, estão pintadas em palavras, sendo que, no cartão 3, as palavras também são cores, contudo, a cor escrita nunca não é a mesma que está pintada ¹⁰².

4.3.6 Atenção

Para atenção seletiva, utilizou-se o *Stroop Test* cartão C conforme descrito no item anterior ¹⁰².

Para atenção sustentada e alternada, utilizou-se o *Trail Making Test* (TMT) parte A (TMTA) e parte B (TMTB), respectivamente. Este instrumento é composto por duas partes, na primeira, o sujeito deve ligar uma sequência de números e, na segunda, deve ligar uma sequência de números e letras de modo alternado ¹⁰².

4.3.7 Habilidades visuoperceptivas e espaciais

Para tal, foram utilizados dois subtestes da bateria *Visual Object and Space Perception Battery* (VOSP). No *Incomplete Letters* (VOSP-IL), é apresentado um livro de estímulo com letras degradadas as quais o sujeito deve identificar. No *Position Discrimination* (VOSP-PD), o sujeito deve apontar, entre duas opções, para o ponto que se encontra exatamente no meio de um quadrado ^{103;104}.

4.3 Análise estatística

A distribuição dos dados foi examinada pelo teste de normalidade Shapiro-Wilk. A estatística descritiva adotada foi frequência absoluta (n) e relativa (%), mínimo e máximo, e média e desvio padrão (média (DP)), ainda que, para variáveis não paramétricas, a mediana e quartis fossem mais adequadas, optou-se por utilizar apenas uma medida de tendência central e

de dispersão para uma apresentação de resultados homogênea quando, para a mesma análise, utilizaram-se testes paramétricos e não paramétricos.

As variáveis que tiveram distribuição normal foram analisadas com testes paramétricos e as demais com testes não paramétricos. Portanto, para as comparações entre grupos, foram usados teste *Mann-Whitney* ou teste *T-Student*, quando necessária análise de covariância, utilizou-se teste ANCOVA. As comparações entre variáveis categóricas foram conduzidas com o Teste Exato de Fischer. As correlações foram feitas com teste de Spearman ou de Pearson. Para estas análises, foi considerado um valor de $p \leq 0,05$ estatisticamente significativa.

As comparações entre grupo Caso e Controle foram feitas, primeiramente, quanto ao resultado bruto dos testes cognitivos. Outras análises foram conduzidas a partir dos z-scores calculados a partir das tabelas normativas respectivas a cada instrumento, pois este permite a verificação de comprometimento cognitivo. Considerou-se comprometimento quando o valor de z-score foi menor a -1,5. Este valor foi adotado porque é considerado critério para quadros demenciais ou alterações cognitivas em grau moderado a grave ^{40;105;106;107;108}.

A partir destes valores, foram conduzidas análises a partir de domínios cognitivos, de modo que a média aritmética de z-score foi concebida em relação aos testes que os compuseram. A Tabela 4 mostra os domínios considerados e os testes por eles contemplados. Em relação a essas médias de z-scores por domínio cognitivo, foi possível verificar a frequência absoluta de comprometimento por domínio, ou seja, quantos pacientes apresentaram z-score $< 1,5$.

Por fim, estes domínios foram relacionados às variáveis clínicas e radiológicas. Modelo de regressão linear múltipla foi adotado para entender quais destas variáveis influenciaram de forma significativa os domínios cognitivos. Para tanto, foram incluídos neste modelo valores com tendência à significância estatística ($p \leq 0,1$).

Tabela 4 - Domínios cognitivos

Domínio	Testes
Memória de Curto Prazo	Dígitos Ordem Direta e Inversa
Memória de Longo Prazo	HVLT e BVMT
Linguagem	BNT
Funções Executivas	MWCST, COWAT letras e semântico
Percepção	VOSP-IL e VOSP-PD
Velocidade de Processamento	SDMT e Stroop Cartão A e B
Atenção	TMT Parte A e B e Stroop Cartão C

5 *Resultados*

5 Resultados

5.1 Caracterização da amostra

5.1.1 Descrição clínica e demográfica da amostra

a) Descrição demográfica

A amostra de pacientes de DOAB foi composta de 28 indivíduos, enquanto a amostra de participantes saudáveis foi composta de 27 indivíduos, cuja descrição de idade e escolaridade é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5 - Dados demográficos

	Pacientes DOAB (n=28)		Participantes Saudáveis (n=27)		p^1
	Média(DP)	Min. - Máx.	Média(DP)	Min. - Máx.	
Idade	66,50(11,25)	40 - 90	65,59(7,78)	54 - 81	0,625
Escolaridade (anos)	6,50(5,07)	0 - 20	6,44(4,18)	0 - 17	0,864

¹ Teste de Mann-Whitney

A comparação estatística entre os dois grupos não mostrou diferenças significativas quanto à idade e escolaridade, demonstrando que estas duas variáveis foram controladas com sucesso.

Quanto ao gênero, verificou-se, junto aos pacientes de DOAB a frequência absoluta e relativa [n (%)] de 15 (54%) homens e 13 (46%) mulheres. Já a amostra de sujeitos saudáveis foi composta de 7 (26%) homens e 20 (74%) mulheres. A relação de gênero entre as duas amostras mostrou diferença significativa ($p=0,054$).

b) Descrição quanto os aspectos clínicos e fatores de risco para doença cerebrovascular

Dos pacientes de DOAB, 18 (72%) relataram sintomas condizentes com síndrome prodrômica: tais como vertigem e desequilíbrio, dor de cabeça e perda de força em hemicorpo. Estes sintomas foram referidos em até 30 dias de antecedência ao evento isquêmico subletal, sendo a média (DP) de dias que o antecedeu de 3,5 (6,3). O exame neuropsicológico deu-se em até 216 meses após o primeiro evento isquêmico, ocorrendo, em média, 80,43 (61,55) meses após esse.

Quanto aos fatores de risco, ressalta-se que estes foram acompanhados e controlados com dieta ou medicação durante seguimento ambulatorial até o momento da avaliação neuropsicológica. A frequência dos principais fatores de risco para doença cerebrovascular acompanhados encontra-se na Tabela 6, sendo a HAS, DLP, AIT prévio e DM os mais frequentes.

Tabela 6 - Fatores de risco para doença cerebrovascular

Fatores de Risco	n	%
Hipertensão	28	100
Dislipidemia	22	79
AIT Prévio	13	46
Diabete Mellitus	13	46
Tabagismo	12	43
Obesidade	6	21
Doença do coração	10	36
AVE Prévio	10	36
Etilismo	6	21
Enxaqueca	4	14
História Familiar de AVE	5	18
Uso de contraceptivo	1	4

Todos os pacientes apresentaram HAS. A média de fator de risco foi de 4,64 (1,52) fatores.

5.1.2 Em relação aos aspectos radiológicos

a) Descrição quanto à localização encefálica do infarto

As análises do neurorradiologista foram feitas a partir das RM e TC mais recente dos pacientes, ou seja, a partir da última solicitação clínica. A maior parte das lesões encefálicas ocorreu em Ponte (n=19), seguidas do Hemisfério Cerebelar Esquerdo (n=13) e Occipital (n=11). A frequência relativa de todas as lesões encefálicas está descrita na Figura 3.

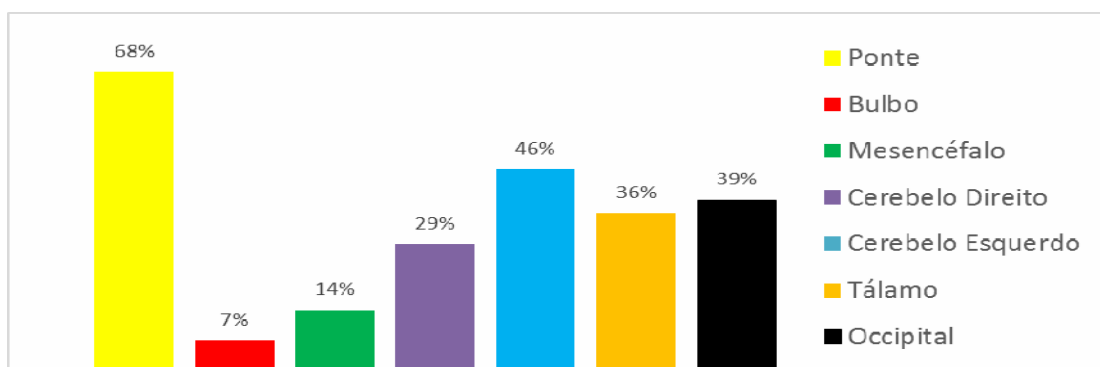


Figura 3 - Topografia das lesões encefálicas

Ao considerarmos o cerebelo um único território, 20 (71%) sujeitos apresentaram lesão cerebelar, sendo estas as mais frequentes nesta amostra, no entanto, apenas 4 (14%) apresentam lesão exclusivamente em cerebelo. Ao considerarmos as lesões de ponte, bulbo e mesencéfalo como pertencentes ao sítio Tronco Encefálico (TE), 19 (68%) sujeitos apresentaram lesão, dos quais 5 (18%) foram exclusivamente em TE. Por fim, apenas 1 (4%) sujeito apresentou lesão exclusivamente em tálamo e nenhum exclusivamente em occipital.

b) Descrição quanto à localização arterial da estenose

A frequência relativa quanto à localização das estenoses em artéria basilar é apresentada na Figura 4.

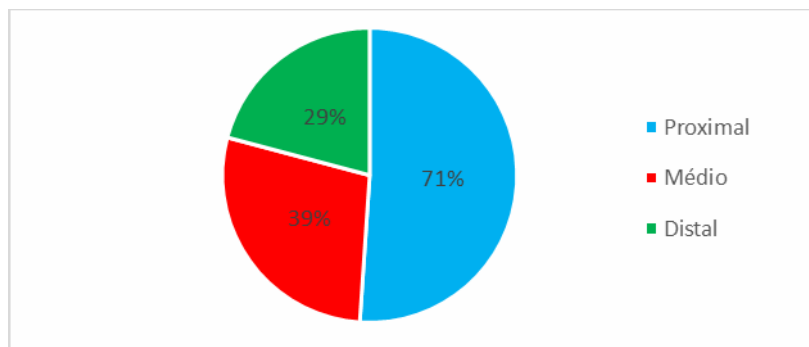


Figura 4 - Local das estenoses em Artéria Basilar

Dos casos analisados, 20 apresentaram estenose localizada em terço proximal, e, destes, 13 ocorreram apenas neste sítio. Dos 11 casos com acometimento do terço medial, três ocorreram apenas neste sítio. E dos oito casos que acometeram o terço distal, três ocorreram apenas neste sítio.

Houve, portanto, oito (29%) casos em que a estenose acometeu mais que um terço, dois quais, em dois, a lesão arterial estendeu-se do terço proximal ao distal.

Em relação à localização da lesão encefálica e arterial, ressalta-se que estenose em terço proximal esteve, mais frequentemente, relacionada a lesões em cerebelo; estenose medial e distal estiveram, em geral, relacionadas a lesões em TE.

c) Descrição quanto à extensão da lesão arterial

Todos os pacientes, ao darem entrada no serviço de neurologia do HC-FMUSP, apresentavam DOAB, ou seja, 100% tinham estenose oclusiva. A partir da análise por neurorradiologista feita por ARN e ATC, verificou-se que apenas 3 (11%) permaneciam com estenose oclusiva no momento do estudo. A descrição quanto à extensão da estenose em AB é apresentada na Figura 5.

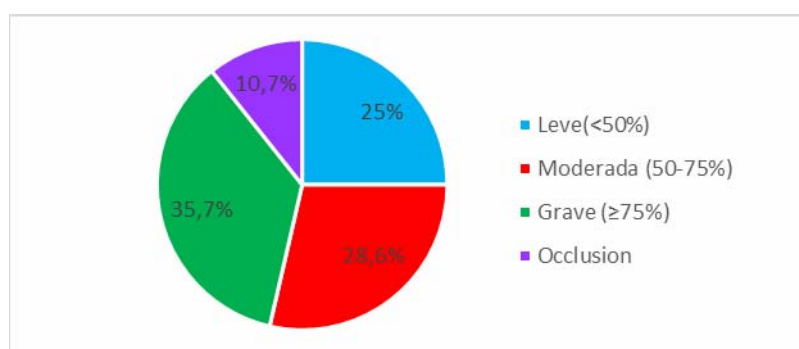


Figura 5 - Extensão das estenoses de Artéria Basilar

d) Descrição quanto à presença de alterações de substância branca

A distribuição de alterações de substância branca pode ser vista na Figura 6. Foi possível obter os dados de apenas 27 pacientes. Encontrou-se que 19 (70%) pacientes apresentavam alterações de substância branca dentro do esperado para a idade e apenas 8 (30%) apresentaram alterações anormais para a idade.

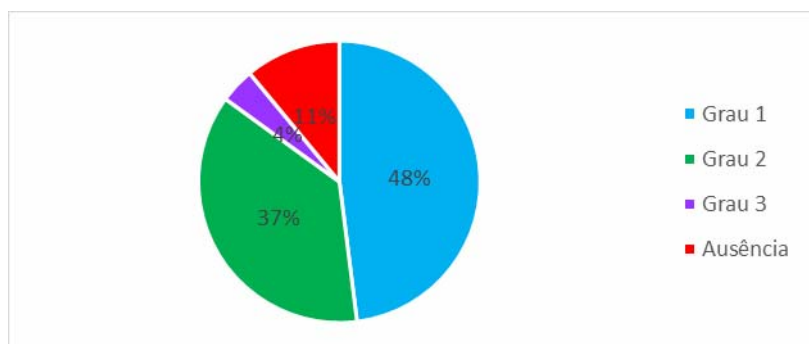


Figura 6 - Distribuição das alterações de substância branca

5.2 Manifestações neuropsicológicas

O desempenho nas tarefas cognitivas dos pacientes de DOAB foi comparado ao dos sujeitos saudáveis. Houve diferenças significativas quanto à presença de sintomas de depressão ($p=0,004$), porém a média de sintomas referidos pelos pacientes 5,89 (4,65) esteve abaixo do ponto de corte apropriado ao instrumento, a saber 9 (108). Dos 28 pacientes avaliados, no entanto, 6 (21%) apresentaram sintomas de depressão e 6 (21%) de ansiedade acima do ponto de corte.

As análises de comparação entre grupos de pacientes e controles quanto aos testes neuropsicológicos se encontram na Tabela 7. Os controles apresentaram resultados semelhantes ou melhores que a casuística de pacientes em todas as variáveis testadas, houve diferenças significativas estatisticamente nos resultados dos seguintes testes:

- HVLT que avalia memória episódica de evocação imediata, tardia e reconhecimento verbal;
- BVMT que avalia memória episódica de evocação imediata, tardia e reconhecimento visuoespacial;
- BNT que avalia nomeação;
- MWCST que avalia flexibilidade mental e formação de estratégias;
- VOSP-PD que avalia habilidade visuoespacial;
- SDMT e Stroop A e B que avaliam velocidade de processamento de informação;
- TMT Parte B que avalia atenção alternada e
- Stroop C que avalia atenção seletiva; e
- MEEM que faz um rastreio cognitivo.

Tabela 7 - Comparação entre pacientes e controles (pontos brutos) por testes cognitivos

	Pacientes	Controles	<i>p</i> ¹
	Média (DP)	Média (DP)	
Eficiência Intelectual Estimada ²	92,25 (9,00)	95,22 (6,55)	0,073
Dígitos ²	10,0 (2,52)	10,85 (2,73)	0,208
HVLT evocação imediata ¹	18,04 (5,10)	21,85 (3,11)	0,002**
HVLT evocação tardia ¹	5,04 (2,85)	6,81 (1,78)	0,008**
HVLT reconhecimento ²	8,86 (2,22)	10,00 (1,11)	0,048*
BVMT evocação imediata ¹	14,78 (10,11)	19,59 (6,52)	0,043*
BVMT evocação tardia ¹	5,59 (4,05)	7,67 (2,90)	0,036*
BVMT reconhecimento ²	4,85 (1,35)	5,70 (0,54)	0,015*
BNT ²	43,89 (8,77)	48,48 (5,21)	0,048*
COWAT letras ²	23,73 (10,67)	26,62 (8,09)	0,332
COWAT semântico ²	12,11 (4,43)	13,59 (2,62)	0,095
MWCST ²	3,29 (1,80)	4,48 (1,50)	0,013*
VOSP- Incomplete Letters ²	18,52 (2,08)	19,15 (0,93)	0,645
VOSP- Position Discrimination ²	18,14 (1,94)	19,59 (0,75)	0,002**
SDMT ²	18,14 (12,10)	28,26 (10,57)	0,001**
TMTPartA ²	70,61 (55,26)	50,85 (20,28)	0,152
TMTPartB ²	202,13 (86,95)	135,27 (48,08)	0,013*
StroopCartão A ²	22,70 (8,10)	15,62 (3,49)	<0,001**
StroopCartão B ²	32,22 (17,13)	21,58 (4,77)	0,001**
StroopCartão C ²	49,00 (22,34)	33,58 (7,29)	0,001**
MEEM ²	25,09 (3,68)	27,44 (1,45)	0,018*

Nota: (*) $p \leq 0.05$ e (**) $p \leq 0,01$; ¹ Teste T-Student e ² Teste de Mann-Whitney.

Após a conversão dos pontos brutos de cada teste cognitivo em z-score a partir de tabelas normalizadas para idade e/ou escolaridade, as análises foram conduzidas por domínios cognitivos. Verificou-se, portanto, maior frequência de comprometimento em velocidade de processamento, seguida de percepção, atenção, funções executivas, linguagem, memória longo prazo e memória de curto prazo, na qual nenhum paciente apresentou comprometimento (Tabela 8).

Tabela 8 - Frequência absoluta de z-score < -1,5 nos domínios cognitivos avaliados nos pacientes

Domínios	Frequência de comprometimento (z-score < -1,5)
Velocidade de Processamento	12
Percepção	10
Atenção	8
Funções Executivas	6
Memória de Longo Prazo	2
Linguagem	2
Memória de Curto Prazo	0

Nova comparação entre grupo de pacientes com grupo controle foi conduzida, agora com a referida conversão para z-score e análise por domínios cognitivos.

Observam-se diferenças significativas estatisticamente em memória de longo prazo, funções executivas, percepção, velocidade de processamento e atenção retirado o efeito de idade e escolaridade. O grupo de pacientes apresentou piores resultados (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação entre pacientes e controles (z-score) por domínios cognitivos

	Pacientes	Controles	p^1
	M (DP)	M (DP)	
Memória de Curto Prazo	0,90 (1,08)	1,15 (0,93)	0,357
Memória de Longo Prazo	-0,51 (0,85)	0,19 (0,41)	≤0,001**
Linguagem	0,61 (1,21)	1,07 (0,79)	0,061
Funções Executivas	-0,70 (0,86)	-0,11 (0,54)	0,003**
Percepção	-1,52 (1,90)	-0,18 (0,79)	0,001**
Velocidade de Processamento	-1,41 (1,55)	0,03 (0,83)	≤0,001**
Atenção	-1,23 (1,85)	0,26 (0,74)	≤0,001**

Nota: (**) $p \leq 0.01$ = significância estatística, controlada para idade e escolaridade.

Considerando que o domínio de Velocidade de Processamento foi o mais frequentemente afetado, nova comparação (Tabela 10) entre grupos (pacientes e controles) foi realizada controlando o efeito da Velocidade de Processamento, além da idade e escolaridade, nos domínios que se mostraram significativamente diferentes na comparação realizada anteriormente (Tabela 9).

Tabela 10 - Comparação entre pacientes e controles (z-score) controlando o efeito da Velocidade de Processamento nos demais domínios cognitivos

Domínio	Grupos	Média Marginal Estimada	p
Memória de Longo Prazo	Pacientes	-0,276	0,234
	Controles	-0,048	
Funções Executivas	Pacientes	-0,466	0,574
	Controles	-0,354	
Percepção	Pacientes	-1,119	0,234
	Controles	-0,596	
Atenção	Pacientes	-0,753	0,159
	Controles	-0,202	

Nota: Análise de covariância (Teste de efeitos entre assuntos), controle para idade, escolaridade e Velocidade de Processamento

Verificou-se, portanto, que, controlando o efeito da Velocidade de Processamento, não houve diferença significativa entre os grupos de pacientes e controles nos domínios cognitivos que, antes, se mostraram significativamente discrepantes.

No que tange as AVDs, antes do AVE, nenhum dos pacientes apresentava dependência funcional, sendo a média de pontos do QAFP de 0,04 (0,19), cumprindo, portanto, o critério de inclusão no estudo.

Após o AVE, os prejuízos funcionais foram medidos pela MIF e pela MRS, mais utilizadas após quadros cerebrovasculares. Verificou-se que a pontuação média na MIF foi de 118,75 (9,11), sendo para a MIFm 87,57 (4,39) e para a MIFc 31,18 (5,51). Apenas 5 pacientes apresentaram resultados indicativos de dependência funcional.

Resultados similares foram obtidos pela MRS em que nenhum paciente apresentou pontuação >3, classificada como moderadamente grave, conforme apresentado na Figura 7.

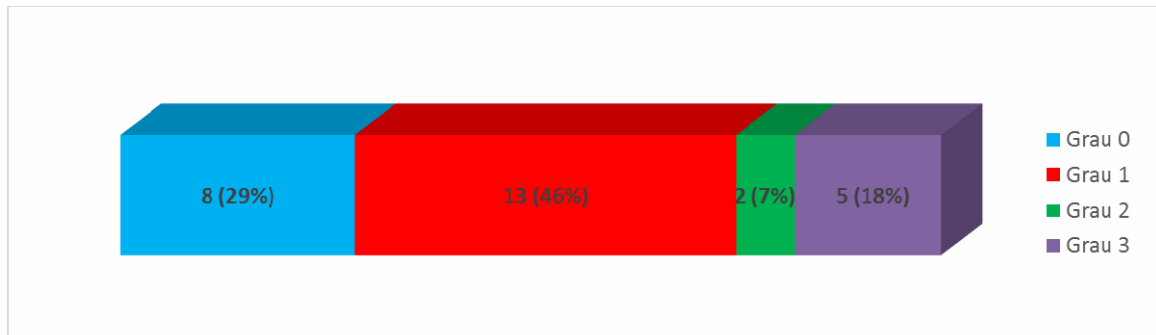


Figura 7 - Análise de funcionalidade pela MRS

Ressalta-se que os 5 pacientes com MRS grau 3 também apresentaram alterações funcionais na MIF. Oitenta e dois por cento dos pacientes após AVE eram independentes quanto às AVDs considerando a MIF e a MRS. A dependência funcional após AVE não foi referida como progressiva pelos familiares e acompanhantes.

Dentre os cinco pacientes que apresentaram dependência funcional na MIF e MRS, um tinha dois dos sete domínios comprometidos, três apresentavam comprometimento em três dos sete domínios e um em quatro dos sete domínios.

Os escores atuais da MIF mostraram correlação negativa significativa com o domínio de memória de longo prazo, função executiva, percepção, velocidade de processamento e atenção. Já a MRS correlacionou-se negativamente e significativamente com memória de longo prazo, linguagem, função executiva, percepção, velocidade de processamento e atenção (Tabela 11).

Tabela 11 - Correlação dos domínios cognitivos com escalas funcionais

		MIF ¹	MIFm ¹	MIFc ¹	MRS ²
Memória de Curto Prazo	r	0,432*	0,434*	0,374*	-0,266
Memória de Longo Prazo	r	0,599**	0,497**	0,600**	-0,694**
Linguagem	r	0,267	0,176	0,303	-0,577**
Funções Executivas	r	0,728**	0,725**	0,636**	-0,654**
Percepção	r	0,507**	0,472*	0,467*	-0,578**
Velocidade de Processamento	r	0,795**	0,780**	0,704**	-0,834**
Atenção	r	0,427*	0,241	0,521**	-0,708**

Nota:(*) $p \leq 0,05$ e (**) $p \leq 0,01$; ¹ Correlação Pearson e ² Correlação Spearman

Nove (32%) pacientes apresentaram z-score $\geq -1,5$ e não obtiveram pontuação indicativa de comprometimento nas AVDs em nenhuma das escalas utilizadas. Os demais, 19 (68%), apresentaram z-score $< -1,5$ em, pelo menos, um domínio, mas apenas 5 destes atingiram pontuação indicativa de comprometimento nas AVDs.

Ainda quanto ao humor, não se verificou correlação significativa estatisticamente entre sintomas de ansiedade e depressão, e os domínios cognitivos (Tabela 12).

5.3 Correlações demográficas, clínicas e radiológicas com manifestações neuropsicológicas

5.3.1 Aspectos demográficos

O grupo de pacientes comparados entre gênero não mostrou diferenças estatisticamente significativas em relação aos domínios: memória de curto prazo ($p = 0,462$), memória de longo prazo ($p = 0,378$), linguagem ($p = 0,759$), função executiva ($p = 0,980$), percepção ($p = 0,295$), velocidade de processamento ($p = 0,638$) e atenção ($p = 0,883$).

A escolaridade mostrou correlação positiva e significativa apenas com funções executivas, a idade não mostrou correlação significativa com

nenhum domínio cognitivo, exceto uma tendência à correlação positiva com linguagem ($r = 0,364$; $p = 0,057$) (Tabela 12).

Tabela 12 - Correlação dos domínios cognitivos com escala de ansiedade e depressão, idade e escolaridade

		Ansiedade ¹	Depressão ¹	Idade ²	Escolaridade ²
Memória de Curto Prazo	r	-0,236	-0,054	-0,005	0,214
Memória de Longo Prazo	r	-0,008	0,205	-0,021	0,053
Linguagem	r	-0,124	0,096	0,365	-0,288
Funções Executivas	r	-0,007	0,131	-0,051	0,401*
Percepção	r	-0,104	-0,133	0,023	0,237
Velocidade de Processamento	r	0,095	-0,026	0,277	0,285
Atenção	r	0,206	0,197	0,221	-0,168

Nota: (*) $p \leq 0,05$ e (**) $p \leq 0,01$; ¹ Correlação Pearson e ² Correlação Spearmann

5.3.2 Aspectos clínicos e radiológicos

O grau da estenose e de alteração em substância branca, a quantidade de fatores de risco, e a relação de tempo entre o AVE e a Avaliação Neuropsicológica (ANP) não mostraram correlação significativa com os domínios cognitivos (Tabela 13), exceto por uma tendência a uma correlação positiva entre fatores de risco e linguagem ($r = 0,339$; $p = 0,077$).

Também não se verificaram diferenças significativas entre único ou múltiplos AVEs para os domínios memória de curto prazo ($p = 0,477$), memória de longo prazo ($p = 0,140$), linguagem ($p = 0,577$), funções executivas ($p = 0,267$), percepção ($p = 0,666$), velocidade de processamento ($p = 0,316$) e atenção ($p = 0,936$).

Ainda quanto à localização da lesão encefálica e suas relações com os domínios cognitivos, consideraram-se os seguintes grandes sítios de acometimento: tronco encefálico, tálamo, cerebelo e lobo occipital. Estes foram testados individualmente em relação aos domínios cognitivos (Tabela 14). Verificou-se que a presença de lesão em tálamo esteve relacionada a um menor desempenho em memória de longo prazo, percepção e atenção,

e a presença de lesão em occipital esteve relacionada a um menor desempenho em memória de longo prazo.

Tabela 13 - Correlações entre domínios cognitivos e variáveis clínicas

		Grau da estenose ²	Alteração Substância Branca ²	Fatores de Risco ¹	Tempo entre AVE x ANP ¹
Memória de Curto Prazo	r	-0,151	-0,005	-0,009	0,097
Memória de Longo Prazo	r	-0,167	0,176	0,007	0,041
Linguagem	r	-0,107	0,097	0,339	0,193
Funções Executivas	r	-0,189	-0,142	0,078	0,228
Percepção	r	-0,254	0,161	-0,088	-0,031
Velocidade de Processamento	r	-0,286	0,132	-0,100	0,031
Atenção	r	-0,271	0,232	0,077	-0,061

Note:(*) $p \leq 0,05$ e (**) $p \leq 0,01$; ¹ Correlação Pearson e ² Correlação Spearmann

Por fim, foram feitos modelos de regressão linear múltipla para cada domínio cognitivo de modo a observar quais das variáveis clínicas, radiológicas e demográficas mantiveram significância estatística e, portanto, influência na cognição. Para a inclusão neste modelo, foram consideradas qualquer variável clínica, radiológica e demográfica que apresentou um valor de $p \leq 0,1$.

A Memória de Curto Prazo não mostrou relação com nenhuma variável clínica ou radiológica testada, apenas apresentou uma tendência (considerando-se um valor de $p \leq 0,1$) a relacionar-se com lesões em occipital. O mesmo ocorreu com Velocidade de Processamento, em que se verificou uma tendência a relacionar-se à presença de lesão em tálamo. Já Percepção e Atenção relacionaram-se de forma significativa apenas com a presença da lesão em tálamo, de modo que alterações nestes domínios não puderam ser justificadas por outros achados.

Tabela 14 - Localização das lesões encefálicas e suas relações com os domínios cognitivos

	Tronco Encefálico		Tálamo		Cerebelo		Occipital	
	Média (DP)	<i>p</i>	Média (DP)	<i>p</i>	Média (DP)	<i>p</i>	Média (DP)	<i>P</i>
Memória de Curto Prazo	0,94 1,00	0,771	0,50 0,80	0,148	0,86 1,10	0,748	0,47 0,82	0,089
Memória de Longo Prazo	-0,49 0,87	0,909	-1,17 0,51	0,001**	-0,48 0,91	0,765	-0,96 0,63	0,019*
Linguagem	0,53 1,37	0,610	0,25 1,55	0,245	0,69 1,29	0,620	0,15 1,52	0,108
Funções Executivas	-0,50 0,77	0,080	-1,11 0,95	0,057	-0,69 0,87	0,936	-0,80 0,86	0,632
Percepção	-1,61 1,74	0,716	-2,77 2,22	0,007**	-1,35 1,92	0,468	-2,24 2,16	0,109
Velocidade de Processamento	-139 1,44	0,915	-2,13 1,48	0,067	-1,41 1,60	0,984	-1,88 1,63	0,202
Atenção	-1,34 1,74	0,670	-2,42 2,05	0,026*	-1,36 1,87	0,578	-1,96 1,94	0,119

NOTA:(*) $p \leq 0,05$ e (**) $p \leq 0,01$; Teste de T-Student

Portanto, foram criados modelos de regressão linear múltipla para Memória de Longo Prazo, Linguagem e Função Executiva. A partir deles, pode-se ver que a presença de lesões em tálamo esteve relacionada a menores resultados cognitivos em Memória de Longo Prazo e Funções Executivas (Tabela 15); ao mesmo tempo em que maior escolaridade manteve sua relação com maiores pontuações em Funções Executivas.

Já a Linguagem não manteve relação significativa com nenhuma das duas variáveis controladas.

Tabela 15 - Modelo multivariado para ajuste de variáveis

		Coeficientes não padronizados		t	p1
		B	Erro Padrão		
Memória de Longo Prazo	(Constante)	-0,004	0,174	-0,025	0,980
	Tálamo	-0,882	0,277	-3,184	0,004**
	Occipital	-0,478	0,272	-1,761	0,090
Linguagem	(Constante)	-3,156	1,407	-2,243	0,034
	Idade	0,038	0,019	2,036	0,052
	Fator de Risco	0,263	0,139	1,894	0,070
Funções Executivas	(Constante)	-1,253	0,302	-4,144	<0,001
	Escolaridade	0,062	0,027	2,265	0,033*
	Tronco Encefálico	0,566	0,292	1,942	0,064
	Tálamo	-0,651	0,283	-2,301	0,030*

Nota:(*) $p \leq 0.05$ e (**) $p \leq 0,01$; ¹Modelo de regressão linear múltipla

6 *Discussão*

6 *Discussão*

Este estudo objetivou descrever as características clínicas, radiológicas e demográficas de pacientes de DOAB, bem como, descrever o perfil neuropsicológico destes, relacionando-o com tais características.

Sendo assim, a discussão será apresentada seguindo a mesma organização que a apresentação dos resultados.

6.1 **Caracterização da amostra**

A média de idade do grupo caso mostrou-se maior que nos estudos internacionais analisados ^{11;13;79}, sendo, aproximadamente, seis anos mais velhos. Porém, o grupo analisado é composto de pacientes crônicos, o que justifica a idade mais avançada que nos estudos encontrados. Vale lembrar, ainda, que a maior parte desta casuística foi composta de pacientes que já participaram de uma pesquisa em 2008 ¹⁶, cuja média de idade era mais baixa e próxima aos estudos internacionais referidos.

A frequência de DOAB entre gênero foi similar à encontrada em estudos prévios ^{11;13;16;22;}, sendo a incidência maior para homens. A escolaridade do grupo de pacientes foi baixa, porém compatível com o nível educacional da população idosa brasileira, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística ¹¹⁰.

Seguindo o oposto do que se observa na literatura acerca de sintomas de ansiedade e depressão após AVE ¹¹¹, a amostra deste estudo apresentou poucos sintomas pertinentes a tais quadros. Estes achados podem se dever ao tempo de doença e à baixa dependência funcional verificadas nestes pacientes, pois menor dependência funcional está relacionada à menor frequência de alterações de humor ¹¹². Ao mesmo tempo, a baixa presença de sintomas de ansiedade e depressão permite observar os resultados cognitivos de modo mais fidedigno, pois é sabido que

a presença de alterações de humor interfere na cognição mesmo de sujeitos saudáveis^{113;14}.

No que tange aos achados clínicos, a maior parte dos casos avaliados apresentou síndrome prodrômica semelhante à descrita na literatura^{13;21;29}, e os relatos destes sintomas antecederam de 1 a 30 dias o evento isquêmico subletal, o que também já foi descrito^{21;31}.

A hipertensão é o fator de risco, mais frequentemente, associado ao AVE^{11;13;16;22}, e estava presente em todos os pacientes. A frequência de fatores de risco do grupo de pacientes assemelhou-se à relatada nos estudos publicados pelo grupo BASICS^{11;22}, exceto pelos AITs prévios que ocorreram, com maior frequência, na presente amostra.

Quanto à estenose, há relatos prévios que mostram que estenose distal é menos frequente na DOAB^{13;16}, tal como foi verificado na amostra estudada. Mas não parece haver um consenso quanto ao sítio, mais frequentemente, afetado da artéria basilar, o medial ou o distal^{13;16;22}.

A localização da estenose na AB indica os sítios encefálicos, frequentemente, acometidos¹⁷, o que poderia estar relacionado aos déficits cognitivos. Mas, no presente estudo, a relação entre lesão encefálica e resultados cognitivos não ocorreu para os sítios, mais frequentemente, acometidos, como TE e cerebelo.

O território encefálico geralmente afetado pela DOAB relaciona-se a: ponte, mesencéfalo, cerebelo, tálamo e lobo occipital¹⁶, o que também foi encontrado em nossa amostra.

Apesar de estudos já terem mostrado que a extensão da lesão arterial^{27;28} e a presença de lesões de substância branca^{43;44} interferem na cognição, essas variáveis não foram descritas na literatura quanto a AB. No entanto, na amostra estudada, a maior parte dos pacientes (54%) mostrou estenose atual abaixo de 75% e, no que tange a presença de lesões de substância branca, 70% dos pacientes apresentou-as dentro do esperado para a idade.

6.2 Manifestações neuropsicológicas

As características demográficas, clínicas e radiológicas dos pacientes analisados foram, portanto, semelhantes a estudos anteriores^{13;16;22}. A ausência de correlação entre fatores de risco, lesão de substância branca, múltiplos AVEs, e presença de sintomas de ansiedade e depressão nos permitiu supor que os resultados cognitivos encontrados em nosso estudo devam-se, provavelmente, à DOAB. Estas relações serão mais bem analisadas na próxima secção.

Assim, quando comparados a controles quanto às pontuações brutas dos testes, os pacientes apresentaram diferenças estatísticas significativas em memória episódica verbal e visuoespacial de evocação imediata, tardia e de reconhecimento, nomeação, formação de estratégias, habilidade visuoespacial, velocidade de processamento de informações, e atenção seletiva e alternada.

Quando a análise foi conduzida por domínios, verificaram-se diferenças significantes entre pacientes e controles em memória de longo prazo, funções executivas, percepção, atenção e velocidade de processamento, sendo que os três últimos domínios cognitivos apresentaram maior frequência de comprometimento cognitivo grave (z-score <-1,5).

Merece destaque que se esperava maior comprometimento no domínio Atenção, tal como verificado em Velocidade de Processamento. No entanto, houve perda de medidas de dois pacientes nos testes Atenção, uma vez que os dois eram analfabetos e não conseguiriam realizar as tarefas do *Stroop Test* e *Trail Making Test*, que exigem leitura e organização sequencial do alfabeto.

Infartos em território de AB, comumente, afetam o tálamo, TE e cerebelo. Estudos de indivíduos com lesões nesses territórios, mas não especificamente causado por DOAB, encontraram prejuízos similares em testagem neuropsicológica^{45;56;60;61;115}. Ao mesmo tempo, infartos de circulação posterior em território de artéria cerebral posterior mostram

prejuízos em funções executivas, atenção, memória¹¹⁶, habilidade visuoespacial^{116;117} e funções relacionadas à linguagem^{116;118}.

Os déficits cognitivos decorrentes de lesões em território semelhante ao vertebrobasilar têm sido atribuídos a danos nas redes frontais de conexão, e suas ligações com neurônios do TE e cerebelo^{45;60}. As regiões encefálicas afetadas pela DOAB mantêm estas conexões, via tálamo^{65;115;119}, com córtex parietal^{7;66;67} e frontal^{45;60} e, portanto, estão associadas à disfunção executiva⁵⁶, atencional, perceptual^{45;60;68} e a alterações de memória^{60;70;71}.

Desta maneira, nossos achados corroboram a literatura relacionada a infartos em território encefálico posterior e subtentorial^{45;54;55;56;57;60}. Mas ressalta-se que os prejuízos encontrados não foram suficientes para causar forte impacto nas AVDs, ainda que a dependência funcional estivesse significativamente relacionada aos domínios cognitivos considerando-se as duas escalas funcionais utilizadas.

Ainda que o perfil neuropsicológico dos pacientes sobreviventes de DOAB seja semelhante ao descrito na literatura sobre lesões vasculares subtentoriais de origens heterogêneas, é sabido, do ponto de vista da cognição, que a velocidade de processamento, enquanto a velocidade com que se mantém e manipula informações mentalmente¹¹⁹, interfere nas demais funções cognitivas.

A hipótese para esta relação se baseia na ideia de que produtos de processamentos anteriores podem ser perdidos enquanto processamentos posteriores são completados, de forma que a disponibilidade da informação decresce ao longo do tempo. Assim, informações relevantes podem já não estar disponíveis quando necessário sendo perdidas antes de integradas. Essa condição compromete operações como codificação, elaboração, busca de informações, abstração e inteligência¹²⁰.

Estudos acerca que quadros neurológicos reconhecidos por prejuízos cognitivos, essencialmente em velocidade de processamento^{121;122}, já têm

mostrado que os déficits verificados em outras funções são secundários aos prejuízos de velocidade de processamento ^{123;124}.

Sendo assim, após análise de covariância dos efeitos da Velocidade de Processamento sobre a comparação entre pacientes e controles, as diferenças, antes significativas estatisticamente entre os grupos, não se mostraram presentes. Deste modo, pode-se supor que a natureza do perfil neuropsicológico da amostra estudada caracteriza-se, principalmente, pela baixa velocidade de processamento de informações.

Apesar de um histórico prognóstico ruim e da gravidade do quadro neurológico ^{31;75;76}, os pacientes com DOAB deste estudo tiveram uma longa sobrevivência após seu primeiro evento isquêmico, em média, sete anos. Ainda que um maior tempo de doença esteja relacionado a maiores prejuízos funcionais, o que pode ser indicativo de declínio cognitivo progressivo após AVE ^{2;125}, 82% do grupo de pacientes permaneceu independente quanto a suas AVDs.

A presença de dependência funcional estava ligada a maiores déficits cognitivos, sendo a relação entre o declínio cognitivo e prejuízos nas AVDs conhecida mesmo em quadros neurodegenerativos leves ^{126;127}. A presença de dependência funcional, acrescida de déficits cognitivos importantes (z-score < -1,5), são critérios para quadros demenciais ^{108; 128; 129}. Mas, na amostra de pacientes estudada, ainda que 68% dos casos apresentassem prejuízo em algum domínio cognitivo, apenas 26% destes (ou seja, 18% da amostra total de pacientes) somaram dependência funcional.

Ressalta-se que a presença de declínio cognitivo nos domínios sem a associação com a dependência funcional pode indicar que a adaptação funcional após DOAB foi satisfatória considerando-se a rotina de atividades atual, que, em geral, inclui afastamento ocupacional e maior atenção familiar. No Brasil, pode chegar a 70% a quantidade de pacientes de AVE que se tornam desempregados ou são aposentados por incapacidade ¹³⁰. Estes passam a seguir, portanto, uma rotina de vida diária menos

demandante, deste modo, mantêm satisfatória qualidade de vida considerando-se seu contexto cultural e seus valores ¹³¹.

Estes resultados complementam estudos anteriores que já mostraram que indivíduos com lesões de território vascular posterior têm melhores resultados funcionais quando comparados a outros territórios vasculares ⁷⁹. Da mesma forma, estudo de seguimento de um ano mostrou um bom prognóstico para pacientes de lesões vasculares subtentoriais⁶¹. Não há referência na literatura de resultados funcionais destes pacientes a longo prazo, tal como no presente estudo. Ainda assim, os achados descritos na literatura ^{61;79}, mesmo que a curto prazo, assemelham-se aos desta casuística.

6.3 Correlações sociodemográficas, clínicas e radiológicas com manifestações neuropsicológicas

As comparações e análises feitas de forma a verificar o impacto do envelhecimento e da educação nas variáveis cognitivas não se mostraram significativas. Para tanto, observou-se que a idade não se correlacionou com nenhum dos domínios cognitivos, o que pode ser explicado pelo fato de que a maior parte da amostra tem idade próxima, entre a sexta e sétima décadas. Já a escolaridade correlacionou-se com as funções executivas de modo que, quanto maior a escolaridade, melhor o desempenho dos pacientes nestas tarefas.

Esta relação pode ser atribuída ao papel da reserva cognitiva, em que a estimulação prévia, principalmente advinda da educação, impacta de forma protetora frente a déficits neurológicos ^{132;133;134;135}. Mas deve-se ressaltar, ainda, que o domínio das funções executivas contou com duas tarefas, entre as três que o compôs, que mantêm forte relação com a escolaridade, são elas o COWAT de letras e semântico, cujo bom desempenho tem sido atribuído à alta escolaridade em sujeitos saudáveis falantes de Língua Portuguesa ^{136;137}.

Ainda que estudos cognitivos recentes considerem o gênero como importante fator de interferência nos resultados da testagem neuropsicológica, sendo controlado junto com idade e escolaridade, esta relação não foi evidente na amostra selecionada, o que pode se dever à força dessa relação, considerada de menor significância em estudos de normatização de instrumentos neuropsicológicos ¹⁰².

Não se verificou relação entre a quantidade de fatores de risco e pior desempenho nos domínios cognitivos conforme descrito pela literatura ^{40;51;138}. No entanto, ressalta-se que, diferentemente de nossa amostra, estes estudos consideram uma população sem história de doença cerebrovascular. Além disso, as variáveis clínicas do presente estudo foram consideradas apenas no que tange as anotações de prontuário quanto à sua presença e ao controle mediante acompanhamento medicamentoso. Não foram incluídas medidas metabólicas objetivas, tais como aferições de pressão arterial, e os níveis séricos de colesterol e glicose, o que é feito nos estudos citados anteriormente.

Quanto à extensão da estenose na AB, ressalta-se que, de acordo com estudos, a diminuição da luz do vaso sanguíneo por estenose incorre em prejuízos cognitivos relacionados ao território vascular irrigado por esta ^{26;27}. No entanto, a relação entre o grau da estenose e a cognição não foi verificada neste estudo, o que pode se dever ao fato de que os pacientes apresentavam lesões encefálicas decorrentes do AVE no território irrigado pela artéria com estenose. Ou seja, as lesões após AVE sobrepuseram-se às áreas de hipoperfusão sanguínea prévia. Enquanto que, nos estudos citados, as casuísticas apresentavam apenas a redução da luz do vaso, sem outros quadros neurológicos associados ²⁷.

Assim, os presentes resultados cognitivos indicaram maior relação com as áreas encefálicas acometidas em detrimento do grau de estenose residual.

Outra relação provavelmente esperada, porém não evidenciada pelo presente estudo, refere-se à presença de lesões de substância branca e

múltiplos AVEs. Estas duas variáveis interferem na cognição^{43;44;79} uma vez que o acúmulo de lesões lacunares ou extensas implica em maiores prejuízos neurológicos.

Mesmo que esperada, a ausência dessas relações pode ser explicada pelo pequeno tamanho da amostra que não permitiu uma homogênea distribuição dos casos entre as classificações de alterações na substância branca.

Por outro lado, as relações entre a localização da lesão encefálica e os domínios cognitivos foram evidentes. Constatou-se que lesões em tálamo estiveram relacionadas à pobre resultados em atenção e percepção, bem como em funções executivas e memória de longo prazo, após modelo de regressão linear.

A relação entre lesões em tálamo e memória de longo prazo (episódica) é bem descrita na literatura⁶⁵, uma vez que o tálamo integra o circuito de Papez, ou circuito límbico medial, conectando-se com outras estruturas relacionadas à emoção e memória (aprendizagem e retenção de novas informações), tal como o córtex parahipocampal e rinal^{70;71;139}.

Ao mesmo tempo, o tálamo é o centro da conectividade entre as vias de processamento de informações aferentes e eferentes^{45;60;68}. Os circuitos multissensorial e executivo cognitivo (Tabela 3), responsáveis pela integração de informações proprioceptivas, atencionais e de função executiva, contêm fibras que saem do cerebelo e via tálamo atingem o córtex superior⁶⁸, podendo, assim, justificar os resultados deste estudo.

Assim, a relação entre tálamo e alterações de função executiva, atenção e percepção corrobora a literatura, que já discutiu esses achados em estudos com lesões vasculares subtentoriais heterogêneas^{45;56;60;61;68;115}, conforme explanação mais detalhada acerca da conectividade de regiões corticais e subtentoriais feita na secção anterior.

Por fim, as variáveis, como o humor, a quantidade de fatores de risco, a extensão da estenose, a presença de lesões de substância branca ou de múltiplos AVEs e o tempo de doença não impactaram na cognição, o que

permitiu a suposição de que as alterações neuropsicológicas encontradas devam-se, provavelmente, à DOAB.

No entanto, ressalta-se que estas variáveis foram testadas separadamente e teriam maior valor estatístico se seu efeito sobre a cognição fosse controlado em ampla análise de regressão multivariada, no entanto, o tamanho da casuística impediu que tal medida fosse adotada.

6.4 Limitações

Quanto às limitações do presente estudo, tem-se:

- A principal limitação deste estudo refere-se ao tamanho da amostra, o que configura menor valor estatístico quanto à generalização dos achados.
- Amostra de conveniência selecionada em um hospital público, universitário, pode não refletir a situação da DOAB em outras localidades. Por ser esta casuística pequena para uma doença de baixa incidência como a DOAB, seria ideal que essa fosse considerada a partir de estudos multicêntricos. Porém, tais estudos, do ponto de vista cognitivo, devem ser considerados com ressalvas, pois os instrumentos psicométricos utilizados em avaliações neuropsicológicas sofrem impacto cultural e sociodemográfico, o que, mesmo em território brasileiro, é complicado pela diversidade do país.
- Não inclusão de um grupo controlado em idade e escolaridade com acometimento vascular de outros territórios vasculares a fim de corroborar o bom prognóstico destes pacientes em relação àqueles cuja doença cerebrovascular acometeu outras regiões encefálicas. Esta é uma sugestão para pesquisas futuras.

7 Conclusões

7 Conclusões

A descrição destes achados faz-se importante para compreender a evolução clínica, funcional e cognitiva destes pacientes que tinham, previamente, um pobre prognóstico.

Nossos resultados mostram que as características demográficas, clínicas e radiológicas da amostra estudada foram semelhantes às descritas previamente na literatura.

Diferenças significativas entre pacientes e controles indicaram um perfil cognitivo caracterizado, principalmente, por prejuízos de memória de longo prazo, atenção, velocidade de processamento, função executiva e percepção. No entanto, sendo a velocidade de processamento o domínio cognitivo mais frequentemente comprometido, verificou-se que as diferenças entre pacientes e controles não se mantiveram após o controle de seu efeito nas demais funções. Portanto, tal perfil cognitivo pode estar relacionado aos efeitos negativos dos déficits de velocidade de processamento, apesar de ser semelhante ao relatado em estudos com lesões vasculares subtentoriais heterogêneas.

Apesar do referido prognóstico desfavorável, os pacientes com história de oclusão da artéria basilar apresentaram longa sobrevida e funcionalidade atual satisfatória. A longo prazo, estes prejuízos cognitivos encontrados não tiveram grande impacto nas AVDs, pois a maior parte da amostra permaneceu independente funcionalmente.

Verificou-se, ainda, baixa relação de variáveis demográficas e clínicas com o perfil cognitivo levantado. No entanto, a presença de lesões em tálamo esteve relacionada a prejuízos de percepção e atenção, bem como de memória de longo prazo e funções executivas, que foram evidentes, após ajuste das variáveis no modelo de regressão linear.

8 *Anexos*

8 Anexos

Anexo 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DAS
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) DOCUMENTO DE IDENTIDADE:
SEXO: M F DATA NASCIMENTO:/...../..... ENDEREÇO:
Nº APTO: BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Avaliação Neuropsicológica através do protocolo PN-01 em pacientes neurológicos”**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dra. Eliane Correa Miotto

CARGO/FUNÇÃO: Diretora Técnica de Serviços em Saúde

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 06/29757-6

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Psicologia/ ICHC-FMUSP. FONE: 3069-6188; e-mail: ecmiotto@usp.br

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofre algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA
CONSIGNANDO:

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa que investiga o funcionamento do seu cérebro sob o ponto de vista cognitivo, ou seja, o funcionamento da sua memória, atenção, linguagem, dentre outras funções. Caso você concorde em participar, você realizará uma avaliação neuropsicológica que utilizará testes de memória, atenção, raciocínio, linguagem e coordenação motora. O período estimado desta avaliação é de duas horas e o local de realização será em sala dentro da enfermaria onde você está internado. Convidaremos você novamente a realizar alguns destes testes 3 e 6 meses depois desta primeira avaliação para acompanhar a sua evolução. A sua participação permitirá a você acompanhar o seu funcionamento ou desempenho na esfera cognitiva e complementar os diversos exames realizados rotineiramente durante a sua internação. A decisão de entrar ou não nesse estudo é sua. Caso você não participe, isto NÃO resultará em qualquer penalidade nem perda de benefícios aos quais você tem direito.

IV- ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNADO
Você terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. Terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade da assistência. Sua confidencialidade, sigilo e privacidade serão salvaguardados.

V - PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIA CLÍNICA E REAÇÕES ADVERSAS
Dra Eliane C. Miotto, Divisão de Psicologia, Hospital das Clínicas, FMSUP, Tel. 3069 6188

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO
Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo,.....de.....de 20.....

Assinatura do sujeito da pesquisa
ou representante legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Anexo2 - Planilha de dados

Paciente	Idade	Escola- ridade	FATORES DE RISCO													Ano 1º AVE	Tempo AVC X ANP	AVE Único X Multi
			HAS	DM	DLP	Taba- gismo	AIT	Obesi- dade	Enxa- queca	Contra- ceptivo	Cardio- patia	AVE	Etilismo	HF	Quant. FR			
1	66	18	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	5	2007	60	1
2	52	5	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	7	2005	82	1
3	40	16	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	4	2004	75	1
4	71	20	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	8	2011	3	1
5	82	5	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	8	1982	192	1
6	74	6	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2002	108	1
7	78	4	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	1999	156	1
8	79	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	5	2010	22	1
9	90	6	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	2008	50	1
10	66	4	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4	2012	36	1
11	47	6	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	5	2012	8	1
12	72	8	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	5	1994	48	1
13	55	4	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	4	2010	72	1
14	68	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4	2005	76	1
15	76	8	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	1999	156	1
16	52	8	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	5	2004	72	1
17	64	4	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	1999	4	2
18	61	5	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	6	1992	180	2
19	67	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	5	2005	216	2
20	55	11	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2007	36	2
21	76	3	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	7	1983	12	2
22	67	5	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	5	2008	48	2
23	74	2	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4	2005	7	2
24	69	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	4	2005	60	2
25	64	15	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	4	2002	60	2
26	70	4	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	5	1997	156	2
27	72	4	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3	2002	125	2
28	55	4	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	5	2006	132	2

LEGENDA: Para Fatores de Risco: 0) Ausência e 1) Presença. Para AVE único ou múltiplo: 1) Único e 2) Múltiplos.

HAS) Hipertensão; DM) Diabetes Mellitus; DLP) Dislipidemia; AIT) Acidente Isquêmico Transitório; AVE) Acidente Vascular Encefálico; ANP) Avaliação Neuropsicológica

ESTENOSE					LESÃO SUBST. BRANCA	LESÃO ENCEFÁLICA											
Proximal	Medial	Distal	Múltiplos 1/3	Grau de Estenose	Grau	Bulbo	Ponte	Mesen- céfalo	Tronco Encefálico	Tálamo	Cerebelo Direito	Cerebelo Esquerdo	Cere- belo	Parietal	Temporal	Occipital	
1	0	0	0	4	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	
1	0	0	0	3	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	
0	1	0	0	3	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	
1	0	0	0	2	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	
0	1	0	0	2	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	
0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
1	0	0	0	3	2	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	
1	0	0	0	3	2	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	
0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
0	1	1	1	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
1	0	0	0	3	2	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	
1	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
1	0	0	0	1	3	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	1	0	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
1	1	0	1	3	-	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	
1	1	0	1	2	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	
1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
1	1	0	1	3	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	
1	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
0	1	1	1	4	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	
1	1	1	1	4	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	
1	1	0	0	3	2	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	
1	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	
1	0	0	0	2	2	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	
0	0	1	0	2	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	

LEGENDA: Para Estenose: 0) Ausência e 1) Presença. Para Lesão de Substância Branca: 0) Ausência, 1) Lesões focais não confluentes, 2) Lesões de confluência inicial, 3) lesões confluentes difusas. Para Lesão Encefálica: 0) Ausência e 1) Presença.

Anexo 3 - Hospital Anxiety and Depression Scale

Nome: _____ Idade: _____

Escolaridade: _____ Data: ____/____/____

Marque a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentidona última semana.

- | | | | |
|---|--|---|---|
| A | Eu me sinto tenso ou contraído: | A | Eu tenho uma sensação ruim ou de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estomago: |
| 3 | () A maior parte do tempo | 0 | () Nunca |
| 2 | () Boa parte do tempo | 1 | () De vez em quando |
| 1 | () De vez em quando | 2 | () Muitas vezes |
| 0 | () Nunca | 3 | () Quase sempre |
| D | Ainda gosto de muitas coisas de antes: | D | Eu perdi o interesse de cuidar de minha aparência: |
| 0 | () Sim, do mesmo jeito que antes | 3 | () Completamente |
| 1 | () Não tanto quanto antes | 2 | () Não estou mais me cuidando como eu deveria |
| 2 | () Só um pouco | 1 | () Talvez não tanto quanto antes |
| 3 | () Já não sinto mais prazer em nada | 0 | () Me cuido do mesmo jeito que antes |
| A | Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer: | A | Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum: |
| 3 | () Sim, e de um jeito muito forte | 3 | () Sim, demais |
| 2 | () Sim, mas não tão forte | 2 | () Bastante |
| 1 | () Um pouco, mas isso não me preocupa | 1 | () Um pouco |
| 0 | () Não sinto nada disso | 0 | () Não me sinto assim |
| D | Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas: | D | Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir: |
| 0 | () Do mesmo jeito que antes | 0 | () Do mesmo jeito que antes |
| 1 | () Atualmente um pouco menos | 1 | () Um pouco menos do que antes |
| 2 | () Atualmente bem menos | 2 | () Bem menos do que antes |
| 3 | () Não consigo mais | 3 | () Quase nunca |
| A | Estou com a cabeça cheia de preocupações: | A | De repente, tenho a sensação de entrar em pânico: |
| 3 | () A maior parte do tempo | 3 | () A quase todo momento |
| 2 | () Boa parte do tempo | 2 | () Várias vezes |
| 1 | () De vez em quando | 1 | () De vez em quando |
| 0 | () Raramente | 0 | () Não sinto isso |
| D | Eu me sinto alegre: | D | Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa: |
| 3 | () Nunca | 0 | () Quase sempre |
| 2 | () Poucas vezes | 1 | () Várias vezes |
| 1 | () Muitas vezes | 2 | () Poucas vezes |
| 0 | () A maior parte do tempo | 3 | () Quase nunca |
| A | Consigo ficar à vontade e me sentir relaxado: | | |
| 0 | () Sim, quase sempre | | |
| 1 | () Muitas vezes | | |
| 2 | () Poucas vezes | | |
| 3 | () Nunca | | |
| D | Eu estou lento para pensar e fazer coisas: | | |
| 3 | () Quase sempre | | |
| 2 | () Muitas vezes | | |
| 1 | () De vez em quando | | |
| 0 | () Nunca | | |

TOTAL A (Ansiedade): _____

TOTAL D (Depressão): _____

Anexo 4 - Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer

- 1) Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?
0= Normal
1= Faz, com dificuldade
2= Necessita de Ajuda
3= Não é capaz
0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 2) Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho(a)?
0= Normal
1= Faz, com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz
0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 3) Ela (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?
0= Normal
1= Faz, com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz
0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 4) Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?
0= Normal
1= Faz, com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz
0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 5) Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da Comunidade ou da vizinhança ?
0= Normal
1= Faz, com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz
0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 6) Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista ?
0= Normal
1= Faz, com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz
0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 7) Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?
0= Normal
1= Faz, com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz
0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 8) Ele (Ela) É capaz de manusear seus próprios remédios?
0= Normal
1= Faz, com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz
0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 9) Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?
0= Normal
1= Faz, com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz
0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 10) Ele (Ela) pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?
0= Normal
1= Sim, mas com precauções
2= Sim, por períodos curtos
3= Não poderia
0= Nunca ficou, mas poderia ficar agora
1= Nunca ficou e agora teria dificuldade

ESCORE = ____

Anexo 5 - Escala Modificada de Rankin

<i>ESCORE</i>	<i>ESTADO FUNCIONAL</i>
<i>0</i>	<i>Sem déficit neurológico e limitações.</i>
<i>1</i>	<i>Discreto déficit neurológico, mas sem limitações.</i>
<i>2</i>	<i>Limitação funcional leve – não é capaz de realizar algumas das atividades previamente realizadas, mas consegue satisfazer suas necessidades sem ajuda. Não precisa de supervisão. Consegue ficar sozinho por uma semana ou mais.</i>
<i>3</i>	<i>Limitação funcional moderada – necessidade de ajuda para algumas necessidades, mas deambula sem assistência. Precisa de alguma supervisão. Não consegue ficar sozinho por mais de uma semana.</i>
<i>4</i>	<i>Limitação moderadamente grave - necessidade de ajuda para algumas necessidades diárias. Não deambula sem assistência. Precisa de alguma supervisão diária. Não consegue ficar sozinho por um dia inteiro.</i>
<i>5</i>	<i>Limitação grave – acamado e inconsciente. Necessita de ajuda constante para satisfazer suas necessidades. Precisa de alguma supervisão contínua. Não consegue ficar sozinho nem por poucas horas.</i>
<i>6</i>	<i>Óbito.</i>

9 Referências

9 Referências

1. Grant I, Adams KM. *Neuropsychological assessment of Neuropsychiatric and neuromedical disorders*. 3rd Ed. New York: Oxford University Press; 2009.
2. Miotto EC, Campanholo KR, Machado MR. Alterações cognitivas em pacientes pós-AVC isquêmico. In: Aguiar PHP, et al. *Tratado de neurologia vascular. Princípios básicos, diagnóstico e terapêutica*. São Paulo: Roca; 2012. p. 433-27.
3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C e Burden, Global. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 18;383(9913):245-54, 2014.
4. Brainin M1, Tuomilehto J, Heiss WD, Bornstein NM, Bath PM, Teuschl Y, Richard E, Guekht A, Quinn T, Group., Post Stroke Cognition Study. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol*. 2015;22(2):229-e16.
5. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-2223.
6. Lotufo PA. Stroke in Brazil: a neglected disease. [editorial]. *São Paulo Med J*. 2005;123:3-4.

7. Saúde, Ministério da. Portal Brasil. *Portal Brasil*. [Online] Ministério da Saúde e Agência Brasil, 29 de 07 de 2014. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/10/em-10-anos-pais-reduz-em-32-mortes-por-avc>. Acesso em: 9 de fevereiro de 2015.
8. Bonita R. Epidemiology of stroke [editorial]. *Lancet*. 1992;339:342-344.
9. Khedr EM, Hamed SA, El-Shereef HK, Shawky OA, Mohamed KA, Awad EM, Ahmed MA, Shehata GA, Eltahtawy MA. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: relationship to vascular risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:103-116.
10. Carvalho RC. Acidente vascular cerebral atualizações. In: Miotto EC, Souza LMC, Scaff M. *Neuropsicologia e as interfaces com a Neurociências*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2007. p. 99-105.
11. Schonewille WJ, Algra A, Serena J, Molina CA, Kappelle LJ. Outcome in patients with basilar artery occlusion treated conventionally. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Sep.;76(9):1238-41.
12. Chaves CJ, Caplan LR. Posterior cerebral artery. In: Bogousslavsky J, Caplan L. *Stroke syndromes*. New York: Cambridge University Press; 2001. p. 479-489.
13. Israeli-korn SD, Schwammenthal Y, Yonash-Kimchi T, Bakon M, Tsabari R, Orion D, Bruk B, Molshatzki N, Merzeliak O, Chapman J, Tanne D. Ischemic stroke due to acute basilar artery occlusion: proportion and outcomes. *Isr Med Assoc J*. 2010;12:671-675.
14. Weimar C, Goertler M, Harms L, Diener HC. Distribution and outcomes of symptomatic stenosis and occlusions in patients with acute cerebral ischemia. *Arch Neurol*. 2006;63:1287-91.

15. Spengos K, Wohrle JC, Tsivgoulis G, Stouraitis G, Vemmos K, Zis V. Bilateral paramedian midbrain infarct: an uncommon variant of the “top of the basilar” syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:742-743.
16. Ciríaco JGM, Leite C da C, dMartin MA, Barros CV, Puglia P Jr, Caldas JG, Scaff M, Conforto AB. Basilar artery occlusive disease in stroke survivors in a multiethnic population. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112: 233-236.
17. Caplan LR. *Basilar artery occlusive disease*. Posterior circulation disease. clinical findings, diagnosis and management. Massachusetts: Blackwell; 1996.
18. Kompanje EJO, Walgaard C, Groot YJ, Stevens M. Historical sources of basilar artery occlusion. *Neurology*. 2011;76(26):1520-1523.
19. Dana CL. Acute bulbar paralysis due to hemorrhage and softening of the pons and medulla. *Med Record*. 1903;64:361-374.
20. Kubik CS, Adams RD. Occlusion of the basilar artery - a clinical and pathological study. *Brain*. 1946;69(2):73-121.
21. von Campe G, Regli F, Bogousslavsky J. Heraldng manifestations of basilar artery occlusion with lethal or severe stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1621-1626.
22. Vergouwen MDI, Compter A, Tanne D, Engelter ST, Audebert H, Thijs V, de Freitas G, Algra A, Jaap Kappelle L, Schonewille WJ. Outcomes of basilar artery occlusion in patients aged 75 years pr older in the Basilar Artery International Cooperation Study. *J Neurol*. 2012;259(11) :2341-6.

23. Gorelick PB, Caplan LR, Hier DB, Patel D, Langenberg P, Pessin MS, Biller J, Kornack D. Racial differences in the distribution of posterior circulation occlusive disease. *Stroke*. 1985;16(5):785-90.
24. Gottlieb MG, Bonardi G, Moriguchi EH. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. *Scientia Medica, Porto Alegre: PUCRS*. 2005; 15(3):203-207.
25. Hazzard WR. Atherosclerosis and aging: a scenario in flux. *Am J Cardiol*. 1989;63(16):20H-24H.
26. Zhong W, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Acher CW, Carlsson CM, Klein BE, Klein R, Chappell RJ. Carotid atherosclerosis and 10-year changes in cognitive function. *Atherosclerosis*. 2012;224:506-510.
27. Balucani C, Viticchi G, Falsetti L, Silvestrini M. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in bilateral asymptomatic carotid stenosis. *Neurology*. 2012;79(17):1788-95.
28. Lin CJ, Tu PC, Chern CM, Hsiao FJ, Chang FC, Cheng HL, Tang CW, Lee YC, Chen WT, Lee IH. Connectivity features for identifying cognitive impairment in presymptomatic carotid stenosis. *PLoS One*. 2014 Jan; 15; 9(1):e85441.
29. Ferbert A, Bruckmann H, Drummen R. Clinical features of proven basilar artery occlusion. *Stroke*. 1990;21:1135-1142.
30. Gvon C, Regli F, Bogousslavsky J. Herald manifestations of basilar artery occlusion with lethal or severe stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1621-1626.
31. Bird TA, Muir KW, Bone I. Basilar artery occlusion. *Neurocrit Care*. 2004;1:319-29.

-
32. Koudstaal PJ, van Gijn J, Staal A, Duivenvoorden HJ, Gerritsma JG, Kraaijeveld CL. Diagnosis of transient ischemic attacks: improvement of interobserver agreement by a check-list in ordinary language. *Stroke*. 1986;17(4):723-728.
33. Stroke, Special report from the National Institute of Neurological Disorders and. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. 1990;21(4):637-676.
34. Weih M, Kallenberg K, Bergk A, Dirnagl U, Harms L, Wernecke KD, Einhüpl KM. Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke*. 1999;30:1851-1854.
35. Kitagawa, K. Ischemic tolerance in the brain: endogenous adaptive machinery against ischemic stress. *J Neurosci Res*. 2012;90(5):1043-1054.
36. Wegener S, Gottschalk B, Jovanovic V, Knab R, Fiebich JB, Schellinger PD, Kucinski T, Jungehülsing GJ, Brunecker P, Müller B, Banasik A, Amberger N, Wernecke KD, Siebler M, Röther J, Villringer A, Weih M; MRI in Acute Stroke Study Group of the German Competence Network Stroke. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2004;35(3):616-21.
37. Skilbeck C. The Neuropsychology of vascular disorders. In: Halligan P, Kischka U, JC. Marshall JC. *Handbook of Clinical Neuropsychology 2ed*. New York: Oxford University Press, 2012.
38. Vermeer SE, Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215-22.

-
39. Chen Y1, Wang J, Zhang J, Zhang T, Chen K, Fleisher A, Wang Y, Zhang Z. Aberrant functional networks connectivity and structural atrophy in silent lacunar infarcts: relationship with cognitive impairments. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(3):841-50.
40. Unverzagt, FW, McClure LA, Wadley VG, Jenny NS, Go RC, Cushman M, Kissela BM, Kelley BJ, Kennedy R, Moy CS, Howard V, Howard G. Vascular risk factors and cognitive impairment in a stroke-free cohort. *Neurology.* 2011;77(19):1729-36.
41. Tzourio C. Hypertension, cognitive decline, and dementia: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(1): 61-70.
42. de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2012;2012:367516.
43. Leistner S, Koennecke HC, Dreier JP, Stempel AK, Kathke M, Nikolova A, Heuschman P, Malzahn U, Audebert HJ, Mackert BM. Clinical characterization of symptomatic microangiopathic brain lesions. *Front Neurol.* 2011;22(2):61;1-5.
44. Pugh KG, Lipsitz LA. The microvascular frontal-subcortical syndrome of aging. *Neurobiol Aging.* 2002;23(3):421-31.
45. Hoffmann M, Cases LB. Etiology of frontal network syndromes in isolated subtentorial stroke. *Behav Neurol.* 2008;20:101-105.
46. Bruehl H, Wolf OT, Sweat V, Tirsi A, Richardson S and Convit A. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Res.* 2009;1280:186-194.

-
47. Araki A, Ito H. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. *Geriatr Gerontol Int.* 2009;9:105-114.
48. Yogi-Morren D, Galioto R, Strandjord SE, Kennedy L, Manroa P, Kirwan JP, Kashyap S, Gunstad J. Duration of type 2 diabetes and very low density lipoprotein levels are associated with cognitive dysfunction in metabolic syndrome. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2014;2014:656341.
49. Espeland MA, Miller ME, Goveas JS, Hogan PE, Coker LH, Williamson J, Naughton M, Resnick SM; Whisca Study Group. Cognitive function and fine motor speed in older women with diabetes mellitus: results from the women's health initiative study of cognitive aging. *J Womens Health.* 2011;20(10):1435-43.
50. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008 May;16(5):343-54.
51. Luo L, Yang M, Hao Q, Yue J, Dong B. Cross-sectional study examining the association between metabolic syndrome and cognitive function among the oldest old. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:105-108.
52. Rouch I, Trombert B, Kossowsky MP, Laurent B, Celle S, Ntougou Assoumou G, Roche F, Barthelemy JC. Metabolic syndrome is associated with poor memory and executive performance in elderly community residents: the PROOF study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22(11):1096-104.
53. Watts AS, Loskutova N, Burns JM, Johnson DK. Metabolic syndrome and cognitive decline in early Alzheimer's disease and healthy older adults. *J Alzheimers Dis.* 2013;35(2):253-65.

-
54. Sui R, Zhang L. Cerebellar dysfunction may play an important role in vascular dementia. *Med Hypotheses*. 2012;78:162-165.
55. Maeshima S, Osawa A, Kunishio K. Cognitive dysfunction in a patient with brainstem hemorrhage. *Neurol Sci*. 2010;31:495-499.
56. Hoffmann M, Watts A. Cognitive dysfunction in isolated brainstem stroke: a neuropsychological and SPECT study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1998;7(1):24-31.
57. Stoodley CJ. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum*. 2012;11:352-365.
58. Caplan LR. "Top of the basilar" syndrome. *Neurology*. 1980;30(1):72-79.
59. Mehler MF. The rostral basilar artery syndrome. *Neurology*. 1989;39:9-16.
60. Hoffmann M, Schmitt F. Cognitive impairment in isolated subtentorial stroke. *Acta Neurol Scand*. 2004;109:14-24.
61. Ju Y, Hussain M, Asmaro K, Zhao X, Liu L, Li J, Wang Y. Clinical and imaging characteristics of isolated pontine infarcts: a one-year follow-up study. *Neurol Res*. 2013;35(5):498-504.
62. Li W, Han T, Qin W, Zhang J, Liu H, Li Y, Meng L, Ji X, Yu C. Altered functional connectivity of cognitive-related cerebellar subregions in well-recovered stroke patients. *Neural Plast*. 2013;2013:452-439.
63. Glickstein M, Doro K. Cerebellum: connections and functions. *Cerebellum*. 2008;7:589-594.

-
64. Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. An fMRI study of intra-individual functional topography in the human cerebellum. *Behav Neurol*. 2010;23:65-79.
65. Craff-Radford NR, Damasio H, Yamada T, Eslinger PJ, Damasio AR. Nonhaemorrhagic thalamic infarction. Clinical, neuropsychological and eletrophysiological findings in four anatomical groups defined by computerized tomography. *Brain*. 1985;108:485-516.
66. Schmahmann JD, Pandya DN. Anatomical investigation of projections to the basis pontis from posterior parietal association cortices in rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1989;289:53-73.
67. Molinari M, Petrosini L, Misciagna S, Leggio M. Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(2):235-8.
68. Kipping JA, Grodd W, Kumar V, Taubert M, Villringer A, Margulies DA. Overlapping and parallel cerebello-cerebral networks contributing to sensorimotor control: An intrinsic functional connectivity study. *NeuroImage*. 2013;83:837-48.
69. Baddeley A, Anderson MC, Eysenck MW. *Memória*. Porto Alegre: Artmed; 2011.
70. Nishio Y, Hashimoto M, Ishii K, Ito D, Mugikura S, Takahashi S, Mori E. Multiple thalamo-cortical disconnections in anterior thalamic infarction: implications for thalamic mechanisms of memory and language. *Neuropsychologia*. 2014;53:264-273.
71. Nishio Y, Hashimoto M, Ishii K, Mori E. Neuroanatomy of a neurobehavioral disturbance in the left anterior thalamic infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(11):1195-1200.

72. Medrano Martorell S, Cuadrado Blázquez M, García Figueredo D, González Ortiz S, Capellades Font J. Hyperintense punctiform images in the white matter: A diagnostic approach. *Radiología*. 2012;54:321-35.
73. Kliper E, Ben Assayag E, Tarrasch R, Artzi M, Korczyn AD, Shenhar-Tsarfaty S, Aizenstein O, Hallevi H, Mike A, Shopin L, Bornstein NM, Ben Bashat D. Cognitive state following stroke: the predominant role of preexisting white matter lesions. *PLoS One*. 2014;9(8):e105461.
74. Ai Q, Pu YH, Sy C, Liu LP, Gao PY. Impact of regional white matter lesions on cognitive function in subcortical vascular cognitive impairment. *Neurol Res*. 2014;36(5):434-43.
75. Hornig CR, Lammers C, Büttner T, Hoffmann O, Dorndorf W.. Long-term prognosis of infratentorial transient ischemic attacks and minor stroke. *Stroke*. 1992;23:199-204.
76. Devuyst G, Bogousslavsky J, Meuli R, Moncayo J, de Freitas G, van Melle G. Stroke or transient ischemic attacks with basilar artery stenosis or occlusion: clinical patterns and outcome. *Arch Neurol*. 2002;59:567-73.
77. Ottomeyer C, Zeller J, Fesl G, Holtmannspötter M, Opherk C, Bender A, Dichgans M, Brückmann H, Pfefferkorn T. Multimodal recanalization therapy in acute basilar artery occlusion long-term functional outcome and quality of life. *Stroke*. 2012 Aug;43(8):2130-5.
78. Glass TA, Hennessey PM, Pazdera L, Chang HM, Wityk RJ, Dewitt LD, Pessin MS, Caplan LR. Outcome at 30 days in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol*. 2002;59:369-76.
79. Ng YS, Stein J, Ning MN, Black-Shaffer RM. Comparison of clinical characteristics and functional outcomes of ischemic stroke in different vascular territories. *Stroke*. 2007;38:2309-2314.

-
80. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities on older adults in the community. *J Gerontol.* 1982;37:323-329.
81. Brucki S, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;81(3-B):777-781.
82. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-370.
83. Group, European Carotid Surgery Trialists' Collaborative. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet.* 1996;347:1591-93.
84. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic Moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1998 Nov 12;339(20):1415-25.
85. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P; European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new ratings scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke.* 2001;32:1318-22.
86. Círiaco JGM. Doença oclusiva da artéria basilar: aspectos clínicos e radiológicos [Tese (Doutorado em Neurologia)]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

87. Wilson JT, Hareendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW. Reliability of the modified rankin scale across multiple raters: Benefits of a structured interview. *Stroke*. 2005;36:777-781.
88. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.
89. Center, Internet Stroke. www.strokecenter.org. *Stroke Center*. [Online] Disponível em: http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/modified_rankin.pdf. Acesso em: 12 de 09 de 2014.
90. Riberto M, Miyazaki MH, Jorge Filho D, Sakamoto H, Battistella LR. Reprodutibilidade da versão brasileira da medida de independência funcional. *Acta Fisiátrica*. 2001;8:45-52.
91. Miotto EC, Cinalli FZ, Serrao VT, Benute GG, Lucia MC, Scaff M. Cognitive deficits in patients with mild to moderate traumatic brain injury. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(6):862-868.
92. Nascimento E. *Escala de Inteligência Wechsler para Adultos: Manual David Weschsler; Adaptação e padronização de uma amostra brasileira* (1a. ed., tradução de M.C. de V.M. Silva). São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.
93. Ringe WK, Saine KC, Lacritz LH, Hynan LS, Cullum CM. Dyadic short forms of the Wechesler Adult Intelligence Scale-III. *Assessment*. 2002; 9(3):254-60.
94. Brandt JB, Benedict RHB. *Hopkins Verbal Learning Test - Revised*. Professional manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources. 2001.

-
95. Miotto EC, Campanholo KR, Rodrigues MAM, Serrao VT, de Lucia MCS, Scaff M. Hopkins verbal learning test-revised and brief visuospatial memory test-revised: preliminary normative data for the Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(12):960-966.
96. Benedict RHB. *Brief Visuospatial Memory Test - Revised*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. 1997.
97. Miotto EC, Sato J, de Lucia MCS, Camargo CHP, Scaff M. Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32(3):279-82.
98. Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, Fernandes CS, Lourenço RA, Paradela EMP, Caramelli P. Normative data for healthy elderly on the phonemin verbal fluency task-FAS. *Dement Neuropsychol*. 2009;3(1):55-60.
99. 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;37:1771-1777.
100. Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe deficits. *Cortex*. 1976;12: 313-324.
101. Smith A. *Symbol Digit Modalities Test - Manual (9th ed.)*. Los Angeles: University of Michigan; 2002.
102. Campanholo KR, Romão MA, Machado MAR, Serrao VT, Coutinho DGC, Benute GRG, Miotto EC, de Lucia MCS. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dement Neuropsychol*. 2014;8(1):26-31.

103. Warrington EK, James M. VOSP: the visual object and space perception battery. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company; 1991.
104. Caparelli-Dáquer EM, Manhães AC, Schmidt AL. VOSP Bateria de Percepção Visual de Objetos e de Espaço: MANUAL Versão traduzida e adaptada para o Português - Padronização Versão Brasileira. Rio de Janeiro: Cognição; 1999.
105. Strauss E, Sherman EMS, Spree O. *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary*. 3th ed. s.l.: Oxford University Press; 2006.
106. Gauthier S, Rockwood K. Does Vascular MCI Progress at a different rate than does amnesic MCI? *Int Psychogeriatr*. 2003;15 Suppl 1:257-259.
107. Apolinario D. *O papel da escolaridade, do alfabetismo funcional e dos fatores sociodemográficos na avaliação cognitiva do idoso* [Tese (Doutorado em Neurologia)]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.
108. Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, Ogunniyi AO, Gureje O, Perkins A, Emsley CL, Dickens J, Evans R, Musick B, Hall KS, Hui SL, Hendrie HC. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology*. 2001;57(9):1655-62, 2001 .
109. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370.
110. Estatística, Instituto Brasileiro de Geografia e. www.ibge.gov.br. *IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*. [Online] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em 16 de março de 2013.

111. Terroni L, Amaro E, Iosifescu DV, Tinone G, Sato JR, Leite CC, Sobreiro MF, Lucia MC, Scaff M, Fráguas R. Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode: A 4-month prospective study. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12:539-548.
112. Alajbegovic A, Djelilovic-Vranic J, Nakicevic A, Todorovic L, Tiric-Campara M. Post stroke depression. *Med Arch*. 2014;68(1):47-50.
113. Godard J, Baruch P, Grondin S, Lafleur MF. Psychosocial and neurocognitive functioning in unipolar and bipolar depression: A 12-month prospective study. *Psychiatry Res*. 2012;196:145-153.
114. Marvel CL, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2004;27:19-36.
115. Li W, Han T, Qin W, Zhang J, Liu H, Li Y, Meng L, Ji X, Yu C. Altered functional connectivity of cognitive-related cerebellar subregions in well-recovered stroke patients. *Neural Plast*. 2013;2013:452439.
116. Park KC, Yoon SS, Rhee HY. Executive dysfunction associated with stroke in the posterior cerebral artery territory. *J Clin Neurosci*. 2011;18(2):203-8.
117. Martinaud O, Pouliquen D, Gérardin E, Loubeyre M, Hirsbein D, Hannequin D, Cohen L. Visual agnosia and posterior cerebral artery infarcts: an anatomical-clinical study. *PLoS One*. 2012;7(1):e30433.
118. Capitani E, Laiacona M, Pagani R, Capasso R, Zampetti P, Miceli G. Posterior cerebral artery infarcts and semantic category dissociations: a study of 28 patients. *Brain*. 2009;132(Pt 4):965-8.
119. Glickstein M, Doron K. Cerebellum: connections and functions. *Cerebellum*. 2008;7:589-594.

-
120. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev.* 1996;103(3):403-428.
121. Ruet A, Hamel D, Deloire MS, Charré-Morin J, Saubusse A, Brochet B. Information processing speed impairment and cerebellar dysfunction in relapsing–remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014;347(1-2):246-250.
122. Duering M, Gesierich B, Seiler S, Pirpamer L, Gonik M, Hofer E, Jouvent E, Duchesnay E, Chabriat H, Ropele S, Schmidt R, Dichgans M. Strategic white matter tracts for processing speed deficits in age-related small vessel disease. *Neurology.* 2014;82(22):1946-50.
123. Leavitt VM, Wylie G, Krch D, Chiaravalloti N, Deluca J, Sumowski JF. Does slowed processing speed account for executive deficits in multiple sclerosis? Evidence from neuropsychological performance and structural neuroimaging. *Rehabil Psychol.* 2015;9(4):422-8.
124. Chiaravalloti ND, Stojanovic-Radic J, DeLuca J. The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2013;35(2):180-91.
125. Oksala, NK, Jokinen H, Melkas S, Oksala A, Pohjasvaara T, Hietanen M, Vataja R, Kaste M, Karhunen PJ, Erkinjuntti T. Cognitive Impairment predicts poststroke death in long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:1230-1235.
126. Tanaka N, Nakatsuka M, Ishii H, Nakayama R, Hosaka R, Meguro K. Clinical utility of the functional independence measure for assessment of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Psychogeriatrics.* 2013;13(4):199-205.

-
127. Doi T, Shimada H, Makizako H, Lee S, Park H, Tsutsumimoto K, Uemura K, Yoshida D, Anan Y, Suzuki T. Cognitive activities and instrumental activity of daily living in older adults with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2013;3:398-406.
128. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O, Dias-Tosta E, Silva AB, Herrera Junior A, Magaldi RM. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(Suppl 1):5-10.
129. Ganguli M, Blacker D, Blazer DG, Grant I, Jeste DV, Paulsen JS, Petersen RC, Sachdev PS. Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: a work in progress. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(3):205-10.
130. Neves AC, Fukujima MM, Jesus PA, Franco CM, Moura RCR, Fontes SV, Prado GF. Custos do paciente com acidente vascular cerebral no Setor de Emergência do Hospital São Paulo. *Rev Neurociências*. 2002;10(3):137-140.
131. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil*. 1995;16(1):51-74.
132. Manly JJ, Schupf N, Tang MX, Stern Y. Cognitive decline and literacy among ethnically diverse elders. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005;18(4):213-217.
133. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003;25(5):625-633.
134. Steffener J, Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(3):467-73.

135. Sattler C, Toro P, Schönknecht P, Schröder J. Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 2012 Mar 30;196(1):90-5.
136. Cavaco S, Gonçalves A, Pinto C, Almeida E, Gomes F, Moreira I, Fernandes J, Teixeira-Pinto A. Semantic fluency and phonemic fluency: regression-based norms for the Portuguese population. *Arch Clin Neuropsychol.* 2013 May;28(3):262-71.
137. Silva CG, Petersson KM, Faísca L, Ingvar M, Reis A. The effects of literacy and education on the quantitative and qualitative aspects of semantic verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26(2):266-277.
138. Reijmenga YD, Berga E van den, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CDA, Kappelle LJ, Biessels GJ. The metabolic syndrome, atherosclerosis and cognitive functioning in a non-demented population: The Hoorn Study. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):839-845.
139. Baddeley A, Anderson MC, Eysenck MW. *Memória.* Porto Alegre: Artmed, 2011.