

SUMÁRIO

34729 - DOENÇA DE ALZHEIMER E INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO PSICOLÓGICA

Kethelyn Francelino, Jenifer Viera Rodrigues, Andressa Córneo Gazola, Lorena Paratella, Alexandre João Martins Neto, Cláudio Sérgio da Costa, Adalberto Alves de Castro¹2

35080/35118 - INVESTIGAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 COMO FATOR DE RISCO PARA ESQUIZOFRENIA

Carolina Silva Michels, Alexandra Stephanie Almeida Heylmann, Lara Canever, Isadora Fachim, Sarah Gomes Tasso, Geórgia S. de Carvalho, Louyse Sulzbach Damázio, Alexandra Ioppi Zugno¹ 19

Trabalho completo de pesquisa

34729 - DOENÇA DE ALZHEIMER E INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO PSICOLÓGICA

Kethelwyn Francelino, Jenifer Viera Rodrigues, Andressa Córneo Gazola, Lorena Paratella, Alexandre João Martins Neto, Cláudio Sérgio da Costa, Adalberto Alves de Castro¹

¹Núcleo de Estudos Aplicados à Saúde (NEAS). Centro Universitário Barriga Verde

A avaliação neuropsicológica no idoso se faz necessário por descrever, identificar e estabelecer relações existentes entre a organização cerebral, as atividades cognitivas e o comportamento. A reabilitação neuropsicológica almeja tratar os déficits cognitivos e alterações comportamentais e emocionais, melhorando a qualidade de vida do paciente. Esse trabalho teve como objetivo descrever alguns dos instrumentos utilizados pela avaliação neuropsicológica no diagnóstico e na reabilitação da Doença de Alzheimer. O presente estudo seguiu o preceito de estudo exploratório, através de pesquisa bibliográfica busca por informações acerca do tema ocorreu na literatura científica nacional e internacional encontradas online, além de outros trabalhos acadêmicos. Esse trabalho concluiu que todos os testes descritos são eficientes na avaliação do diagnóstico de DA e também um ótimo instrumento de reabilitação neuropsicológica, quando relacionado ao treino cognitivo. Porém, a utilização isolada destes testes não é suficiente para um diagnóstico conclusivo.

Palavras-chave: doença de alzheimer, cognição, avaliação neuropsicológica, psicologia.

1 INTRODUÇÃO

Devido ao envelhecimento, a população idosa se torna mais propensa a doenças crônicas e por este motivo existe maior prevalência que pessoas idosas desenvolvam doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, doenças crônicas não transmissíveis como diabetes Mellitus, hipertensão, entre outras (SOLICHOVA et al., 2001). A Doença de Alzheimer (DA) é uma das doenças mais comuns associadas ao envelhecimento, podendo gerar incapacidade e/ou dependência, necessitando assim, de cuidados especiais (PEREIRA, 2014; SAITO, 2011; RIBEIRO, 2010; SANTOS, 2009).

A DA está entre as doenças mais prevalente dentre as demências atingindo “cerca de 50 a 60% dos casos das doenças neurodegenerativas e caracteriza-se por um comprometimento progressivo e degenerativo da eficácia da memória, juntamente com outras funções cognitivas, como a linguagem, as funções executivas ou apraxias” (CARAMELLI et al., 1998; LOGIUDICE, 2002 apud ARGIMON; WENDT; SOUZA, 2008).



A DA está associada ao encolhimento do cérebro e perda de neurônios colinérgicos subcorticais, sem ocorrência de causa antecedente, como acidente vascular cerebral, trauma craniano ou consumo de álcool (RANG; DALE, 2012; RIBEIRO, 2010; GOLDMAN, 2009; OLIVEIRA et al., 2005).

Todos sabemos a importância da memória em nossas vidas, pois a memória é a retenção dos conhecimentos adquiridos sobre o mundo (HAMDAN, 2008). A manifestação clínica da DA em curto prazo é a redução da memória, envolvendo esquecimento de eventos e conversas recentes, perder-se em vizinhanças familiares, entre outros, enquanto a lembrança das memórias distantes é relativamente bem preservada. A medida que a doença progride, outras funções cognitivas são comprometidas (GOLDMAN, 2009).

Segundo Hamdan (2008), as possíveis causas de demência incluem agentes tóxicos (por ex: os metais pesados e o álcool); deficiência nutricional (vitamina B12, ácido fólico, niacina e tiamina), depressão, distúrbios endócrinos (tireoides); doenças infecciosas (AIDS, neurosífilis, etc.); doenças inflamatórias, hidrocefalia e processos expansivos (tumores, abscessos, hematoma subdural). Para Fonseca (2012), o baixo nível educacional, traumatismo crânio-encefálico (TCE), hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral (AVC), história de depressão maior, sedentarismo ao longo da vida, também são considerados fatores de risco.

Nitrini e colaboradores (2005), afirmam que o diagnóstico de demência deve ser baseado nos critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Psiquiátrica Americana (DSM) e o diagnóstico de DA deve seguir os critérios do “*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)*” e “*Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (ADRDA)*”. A DA é diagnosticada através da exclusão de outras enfermidades que possam apresentar sintomas semelhantes aos desenvolvidos por essa demência.

A avaliação neuropsicológica é um procedimento de investigação das relações entre cérebro e comportamento, especialmente, das disfunções cognitivas associadas aos distúrbios do Sistema Nervoso Central (SPREEN; STRAUSS, 1998 apud HAMDAN, 2008, p. 186), podendo caracterizar alterações cognitivas, comportamentais e funcionais e pode auxiliar o médico no curso da avaliação diagnóstica, evidenciando se há ou não comprometimento cognitivo e o nível deste por exemplo, no planejamento de reabilitação e manejo (CHAVES, 2011).



Para Pimentel (2009, p. 214), “dentro da avaliação neuropsicológica, é possível observar as diferenças para cada demência, as áreas mais comprometidas e ainda, aquelas que estão preservadas.

Com o aumento na expectativa de vida da população mundial, as doenças que mais acometem idosos são considerados um foco importante em saúde pública (ORGANIZAÇÃO PAN – AMERICANA DA SAÚDE, 2005). Doenças crônicas não transmissíveis e doenças neurodegenerativas, demências e doença de Alzheimer estão associadas ao envelhecimento. (SOLICHOVA et al., 2001; CARAMELLI et al., 1998). A falta de métodos que auxiliem no diagnóstico precoce da DA e terapias que previnam ou combatam sua progressão (RANG; DALE, 2012; GOLDMAN, 2009), justificam esse trabalho, por tornar necessário estudos que possam contribuir no desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas, tratamentos ou prevenção dessa doença.

Sendo assim, o objetivo principal do presente estudo foi descrever alguns dos instrumentos utilizados pela avaliação neuropsicológica no diagnóstico da Doença de Alzheimer. Quanto aos objetivos específicos, buscou-se identificar quais os instrumentos de rastreio que contribuem na avaliação neuropsicológica e identificar algumas estratégias que possam contribuir na reabilitação cognitiva e neuropsicológica de idosos com Doença de Alzheimer.

2 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Realizou-se uma pesquisa seguindo um preceito de estudo exploratório, através de pesquisa bibliográfica que de acordo com Gil (2002, p. 50) é desenvolvido a partir de material já elaborado, constituído principalmente por livros e artigos científicos. Para a busca das fontes abordadas neste trabalho de revisão foram utilizados os seguintes termos (em inglês e português): Avaliação neuropsicológica, Doença de Alzheimer e reabilitação neuropsicológica.

A busca por informações acerca do tema ocorreu na literatura científica nacional e internacional encontradas online utilizando bases de dados como Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed, Medline Plus e Google acadêmico, além de livros, teses e dissertações.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES



3.1 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Dentre as técnicas empregadas para rastreamento do funcionamento cerebral, resalta-se a avaliação neuropsicológica, que fundamentada no princípio de interdependência entre cérebro e comportamento, examina o indivíduo de forma global (história pessoal, familiar, social e médica) e específica (funções cognitivas e emocionais), por meio de testes psicometricamente qualificados e padronizados para o contexto em que serão utilizados (BANHATO; NASCIMENTO, 2007).

A neuropsicologia é a ciência dedicada a estudar a expressão comportamental das funções cerebrais (MADER, 1996). Consiste em descrever, identificar e estabelecer relações existentes entre a organização cerebral e as atividades cognitivas (SPREEN; STRAUSS, 1998). A neuropsicologia estuda nas áreas, científica, clínica e aplicada, a organização cerebral dos processos cognitivo-comportamentais e de suas alterações na presença de lesão disfuncional cerebral (ARDILA; ROSSELLI, 2007).

Na área científica tem como foco fundamental de conhecimento, a análise e a investigação da organização cerebral incluindo também pesquisas com o objetivo de aprimoramento de técnicas de avaliação neuropsicológica, enquanto que, na área clínica avalia e diagnostica indivíduos com danos cerebrais, investigando a relação do comportamento, das emoções e dos pensamentos humanos com o cérebro (BARBIZET; DUZIABO, 1985; GIL, 2002; HEBBEN; MILBERG, 2002 apud PAWLOWISKI, 2011, p. 25).

Ainda de acordo com Pawlowski (2011, p. 25), na área aplicada a neuropsicologia tem como princípio “implementar procedimentos de reabilitação em casos de patologias do sistema nervoso”, como a doença de Alzheimer por exemplo, tentando minimizar os prejuízos causados pela progressão inevitável da doença. Já as áreas clínica e aplicada constituem-se na intervenção neuropsicológica ao incluir os processos de avaliação que auxiliam no diagnóstico e prognóstico de doenças como a DA e também na reabilitação neuropsicológica (LABOS; SLACHEVSKY; FUENTES; MANES, 2008 apud PAWLOWSKI, 2011).

O método utilizado pela neuropsicológica é a investigação das funções cognitivas, tais como: a memória, a atenção, a linguagem, as funções executivas, o raciocínio, as apraxia e as gnosias (LAKS; ROZENTHAL; ENGERHARDT, 1995 apud HAMDAN, 2008), ambas fundamentais no diagnóstico da DA. Para identificar prejuízos

nas funções cognitivas, como a inteligência, são utilizados testes neuropsicológicos que avaliam os efeitos da disfunção cerebral sobre a capacidade do sujeito em realizar certas tarefas (LOPES et al., 2012). Petersen e colaboradores (2001 apud HAMDAN, 2008) recomendam a utilização de instrumentos de rastreio, e também baterias neuropsicológicas, instrumentos cognitivos breves e entrevistas estruturadas, para a identificação e monitoramento de pessoas com declínio cognitivo.

O quadro 01 a seguir, ilustra os testes descritos neste trabalho, sendo dividido em testes de rastreio, que podem ser classificados como testes, exames e outros meios complementares de diagnóstico, os quais podem ser rapidamente aplicados por diferentes profissionais da área da saúde, como médicos e psicólogos. Sendo utilizado para identificação presumível de doenças ou defeito não anteriormente conhecido. Estes testes não têm como objetivo fornecer um diagnóstico, mas sim identificar os suspeitos de uma determinada patologia ou outra condição (FOLSTEIN et al., 1975; AZAMBUJA, 2007).

Já os testes psicométricos constituem uma medida objetiva e padronizada de uma amostra do comportamento do que se referem às aptidões das pessoas. Esses instrumentos neuropsicológicos permitem a identificação precoce dos distúrbios cognitivos, sua quantificação e o seguimento da evolução natural da doença ou sua resposta às medidas terapêuticas (AZAMBUJA, 2007). De acordo com o Conselho Federal de Psicologia (2012), os testes psicométricos (psicológicos), “são instrumentos de avaliação ou mensuração de características psicológicas, constituindo-se um método ou uma técnica de uso privativo do psicólogo”, em decorrência do que dispõe o § 1º do art. 13 da lei no 4.119/62

Quadro 01 – Testes de rastreio e testes psicométricos utilizados em avaliação neuropsicológica

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA		
TESTES DE RASTREIO	REFERÊNCIA	QUEM APLICA
Teste do Desenho do Relógio – TDR	SUNDERLAND et al., 1989	Profissionais da Saúde
Mini-Exame do Estado Mental – MEEM	FOLSTEIN et al., 1975	
TESTES PSICOMÉTRICOS	REFERÊNCIA	QUEM APLICA
Escala de Inteligência de Weschler - WAIS-III	WECHSLER, 2004	Uso exclusivo do Psicólogo
Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve – Neupsilin	FONSECA; SALLES; PARENTE, 2008	



Fonte: (SUNDERLAND et al., 1989; FOLSTEIN et al., 1975; WECHSLER, 2004; FONSECA; SALLES; PARENTE, 2008).

A avaliação neuropsicológica procura evidenciar o rendimento cognitivo funcional, tendo como base as funções conhecidas do córtex cerebral, sendo realizada mediante uma bateria de testes psicométricos, baseando os testes psicológicos na quantificação da alteração das funções cognitivas, mediante situações experimentais padronizadas (HAMDAN, 2008, p. 185), “.

“A avaliação neuropsicológica auxilia na diferenciação primária entre demência, comprometimento cognitivo leve, distúrbios psiquiátricos (p. ex. depressão) e outras síndromes neuropsicológicas focais, tais como: amnésia, apraxia, agnosias, etc” (GREEN, 2000 apud HAMDAN, 2008. p.05).

Além de seu uso como subsídio para o diagnóstico, a avaliação neuropsicológica, é útil para determinar: o prognóstico da evolução clínica (BENTON, 1985 apud WESCHLER, 2004); probabilidade de manifestação de transtornos específicos (BOLL, 1985 apud WESCHLER, 2004); estratégias de tratamento, cuidados e reabilitação para o paciente (COHEN; MAPOU, 1998; DILLER; WEINBERG, 1977 apud WESCHLER, 2004).

3.2 TESTES DE RASTREIO

3.2.1 Teste do Relógio

O Teste do Desenho do Relógio (TDR) é um instrumento de rastreio de funções executivas que indica padrões de funcionamento frontais e temporoparietais, sendo frequentemente usado para diagnóstico de demências (MONTIEL et al., 2014).

Apesar da falta de um modo único padronizado de administração e correção, o TDR é aceito como um instrumento de rastreio cognitivo (SILVA; LOURENÇO, 2008). É amplamente utilizado como um teste de rastreio de simples aplicação e de rápida execução, que avalia diversas dimensões cognitivas, como memória, função motora, função executiva e compreensão verbal (APRAHAMIAN et al., 2011 apud MONTIEL et al., 2014), por este motivo o TDR contribui com o diagnóstico de demências e da DA.

O TDR auxilia na diferenciação entre pacientes com comprometimento cognitivo leve, doença de Alzheimer e idosos saudáveis (SHULMAN et al., 1968;



HAMDAN, 2008). O teste consiste em pedir ao sujeito que desenhe um relógio com todos os números e que coloque os ponteiros marcando 2h45min. A pontuação original do TDR varia de 1 ponto (desenho está totalmente errado ou inexistente), caracterizando comprometimento cognitivo, à 10 pontos (relógio está totalmente correto) caracterizando ausência comprometimento cognitivo (SUNDERLAND et al., 1989).

Mesmo parecendo uma tarefa simples, o TDR exige que múltiplos domínios cognitivos funcionem de forma precisa. Ao pedirmos a uma pessoa que desenhe um relógio, estamos a exigir que ela compreenda as instruções, consiga recuperar informação relacionada com o conceito de relógio com diferentes tipos de processos de memória, que traduza este conhecimento através de processos visuoperceptivos e visuomotores, e ainda que consiga avaliar e monitorizar através das funções executivas o resultado que vai obtendo ao desenhar (Peres & Pinto, 2008 apud OLIVEIRA, 2013, p. 7).

Na condição de comando verbal para o desenvolvimento do TDR, supõe-se uma alta participação da capacidade linguística, necessária para a compreensão das instruções verbais. Também se exige a participação da memória, pois o paciente deve lembrar como é um relógio para poder desenhar (memória semântica) e, ao mesmo tempo, deve lembrar as instruções específicas para desenhar (memória episódica) (HAMDAN; HAMDAN, 2009).

Em um dos primeiros estudos relacionado ao TDR e a doença de Alzheimer, Sunderland (et al., 1989), avaliou a utilidade de uma tarefa simples, que se baseava no desenho de um relógio, para medir as habilidades visuoespaciais de pacientes com DA, em comparação com participantes controles. Para esse estudo Sunderland (et al., 1989), avaliou 67 pacientes com Alzheimer e 83 controles (sem DA). O escore de desempenho médio de indivíduos diagnosticados com DA foi de $4,9 \pm 2,7$, comparado com $8,7 \pm 1,1$ para controles normais ($P < 0,001$), sinalizando comprometimento cognitivo, mais especificamente nas habilidades visuoespaciais. A confiabilidade inter-avaliadores para os relógios desenhados por pacientes com DA foi altamente significativa ($r = 0,86$, P menor que $0,001$) em comparação com a mostra controle. Apesar da significativa diferença entre os resultados apresentados pelo grupo DA e o grupo controle, Sunderland (et al., 1989), evidencia que embora o TDR não seja certamente um indicador definitivo da DA, fornece uma medida útil da gravidade da demência tanto para pesquisas, como para uma avaliação rápida onde testes neuropsicológicos mais complexos não estão disponíveis.



Em um outro trabalho que tinha por objetivo avaliar o desempenho numa amostra de idosos com doença de Alzheimer e idosos saudáveis (sem demência) no TDR, Hamdan e Hamdan (2009, p. 102), avaliaram setenta idosos de ambos os sexos, dividindo em dois grupos, onde 47 idosos era saudáveis e 23 idosos tinham provável diagnóstico de DA. As médias e os desvios-padrão no desempenho no TDR foram: $7,8 \pm 2,2$ (controle) e $4,9 \pm 2,3$ (DA). O índice de confiabilidade (IC) cerca de 95%, do grupo de controle foi de 7,1 a 8,5 e do grupo DA, de 4,0 a 5,9, apresentando diferenças estatísticas significativas entre os grupos, o que caracteriza o desempenho do grupo de idosos com DA significativamente pior em relação ao grupo controle. Esse estudo ainda apresentou uma sobreposição de 34% entre os grupos, provavelmente justificada devido a limitação do TDR em discriminar idosos em estágios iniciais da DA (POWLISHTA et al., 2002 apud HAMDAN; HAMDAN, 2009).

Cahan, Salomon e Monsch (1996 apud HAMDAN; HAMDAN, 2009), compararam o desempenho no TDR quanto a sensibilidade e especificidade de idosos com DA e idosos saudáveis e encontraram sensibilidade de 83% e especificidade de 72%, evidenciando uma boa validade deste instrumento utilizado no rastreamento de déficit cognitivo presentes em pacientes com DA. Porém, o TDR também apresentou limitações em seu desempenho para discriminar idosos com DA em estágio inicial (LOURENÇO et al., 2009; POWLISHA et al., 2002 apud HAMDAN; HAMDAN, 2009), sugerindo que o desempenho desse instrumento pode variar de acordo com a severidade da doença e também ao nível de escolaridade apresentado pelo idoso, necessitando de outros instrumento de avaliação para efetivar o diagnóstico de DA.

3.2.2 Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) é uma escala de avaliação cognitiva prática e útil na investigação de pacientes com risco de demência, como é o caso de idosos (ALMEIDA, 1998). Desde que foi publicado por Folstein e colaboradores, em 1975, o MEEM tornou-se um importante teste de rastreamento de comprometimento cognitivo (BRUCKI et al., 2003), sendo um o instrumento mais utilizado em todo o mundo, devido a praticidade de aplicação e correção, se tornando indicado para sujeitos com demências em estágios moderados ou severos (AZAMBUJA, 2007). Porém, por ser um instrumento



de rastreio, sugere-se o uso de testes *a posteriore* para confirmação de perda cognitiva e efetividade na conclusão do diagnóstico de DA (NITRINI et al., 2005).

Segundo Almeida (1998), o MEEM é composto por diversas questões tipicamente agrupadas em sete categorias, cada uma delas desenhada com o objetivo de avaliar funções cognitivas específicas: orientação para tempo (cinco pontos), orientação para local (cinco pontos), registro de três palavras (três pontos), atenção e cálculo (cinco pontos), lembrança das três palavras (três pontos), linguagem (oito pontos) e capacidade construtiva visual (um ponto). Assim, o escore do MEEM pode variar de um mínimo de zero até um total máximo de trinta pontos.

O MEEM é utilizado como um instrumento para orientar a avaliação de pacientes com demência, sendo seu uso recomendado como adjuvante na realização tanto de diagnóstico de demência, como de DA (MCKHANN et al., 1984 apud ALMEIDA 1998).

Um estudo de Oliveira; Barros e Souza (2008), que teve como objetivo comparar os resultados obtidos com o MEEM e de outro teste chamado de Clinical Dementia Rating (CDR) na avaliação do comprometimento cognitivo-demencial em idosos com DA, apresentou resultados relevantes relacionando o MEEM com o nível de escolaridade do idoso. De acordo com Oliveira, Barros e Souza (2008), os distúrbios do desempenho cognitivo em idosos pode ser detectado pelo MEEM, entretanto este instrumento clínico de avaliação exibe correlação significativa com o nível de escolarização. Foi constatado com este estudo, que idosos com mais tempo de escolaridade conservam melhor sua capacidade intelectual e que o estímulo a estas funções são importantes promotores de melhoria da memória (BERTOLUCCI; BRUCKI; CAMPACCI; JULIANO, 1994 BRAVO; HÉBERT, 1997; TUON; PORTUGUEZ; COSTA, 2006; ÁVILA, 2002; apud OLIVEIRA; BARROS; SOUZA (2008). Com os resultados obtidos nesta pesquisa pode-se constatar “um desempenho do MEEM inferior em idosos com DA, com nenhum ou menos de quatro anos de escolaridade, sugerindo que o estímulo ao desenvolvimento intelectual contribui para a melhoria das capacidades mentais” (OLIVEIRA; BARROS; SOUZA, 2008). Ao contrário do MEEM, impacto da escolaridade sobre o CDR não constatou influência sobre este instrumento de avaliação cognitivo-comportamental em idosos normais e portadores de quadros demenciais, como a DA. (ALMEIDA, 1999; MAIA et al., 2006 apud OLIVEIRA; BARROS; SOUZA, 2008).



Embora o CDR apresente uma avaliação mais completa, o MEEM continua sendo o instrumento de rastreio mais utilizado devido a sua aplicabilidade e praticidade.

Para Almeida (1998, p. 610), o fato idade e o nível de escolaridade são determinantes para um bom desempenho do MEEM, tendo em vista que quanto mais jovem for o indivíduo e maior for sua escolaridade, maior será o escore final do MEEM.

Tendo em vista a influência da escolaridade e idade em relação ao MEEM. Folstein (1998 apud CHAVES, 2008), considera que apenas os resultados obtidos com a análise do MEEM, não são suficientes para um parecer final confiável no diagnóstico de DA, necessitando a utilização de dados complementares como entrevista e utilização de instrumentos mais específicos que contribuam para um parecer diagnóstico mais confiável.

Quanto a sensibilidade e especificidade, um estudo realizado por Almeida (1998), observou que o MEEM apresentou sensibilidade de 84% e especificidade de 60%, quando associado ao ponto de corte tradicional de 23/24, para o diagnóstico de demências em uma amostra de 211 idosos atendidos em um ambulatório de saúde mental. Para Almeida (2008), é desejável manter altos níveis de sensibilidade do que de especificidade, ou seja, detectar o maior número de casos de demência, mais precisamente de DA, mesmo que isso ocorra em detrimento da inclusão de “falsos-positivos”.

3.3 TESTES PSICOMÉTRICOS

3.3.1 Escala Wechsler de Inteligência para Adultos – WAIS-III

O WAIS-III foi desenvolvido para aplicação em pessoas com 16 a 89 anos de idade. Os itens do teste, o material e as instruções de aplicação foram escolhidos visando sua adequação a indivíduos dentro dessa faixa etária (WECHSLER, 2004). Quatorze (14) subtestes que compõem a escala agrupa-se da seguinte maneira: verbal (subtestes Vocabulário, Semelhanças, Aritmética, Dígitos, Informação, Compreensão e Sequência de Números e Letras), e de execução (subtestes Completar Figuras, Códigos, Cubos, Raciocínio Matricial, Arranjo de Figuras, Procurar Símbolos e Armar Objetos) (WECHSLER, 2004).



De acordo com Coutinho e Nascimento (2002) os subtestes verbais avaliam a linguagem e os raciocínios verbal e abstrato e têm correspondência próxima com a inteligência cristalizada; e os subtestes de execução avaliam organização visoperceptual, velocidade de processamento e resolução de problemas que envolvem a ação motora e têm correspondência próxima com a inteligência fluida. Habilidades como linguagem, atenção, memória e aprendizado também são avaliados pelo WAIS – III (WESCHSLER, 2004; COUTINHO; NASCIMENTO, 2002).

O conceito de inteligência é muito importante para a compreensão dos resultados obtidos com a análise do WAIS-III, pois é uma maneira de estudar a dimensão do funcionamento mental e refere-se as habilidades cognitivas do sujeito, ligadas a capacidade de identificar e encontrar soluções de novos problemas (LOPES, 2012). A inteligência está relacionada com a compreensão, aprendizado, memorização, autoconhecimento, comunicação, controle emocional, planejamento e resolução de problemas (WACHSLER, 2004). Para a psicologia, uma das definições de inteligência está relacionada com a psicométrica, que por sua vez está sustentada na análise fatorial, que baseia-se nas diferenças individuais reveladas por uma centena de testes criados para avaliar as capacidades cognitivas (PRIME, 2003).

Wachsler (2004), relaciona a concepção de inteligência com à capacidade conjunta ou global do indivíduo para agir com finalidade de pensar racionalmente e lidar efetivamente com o meio que vive. Nesse contexto, em um estudo sobre a demência do idoso e os aspectos neuropsicológicos, Zanini (2010), defende a aplicação da bateria WAIS-III, por considerar um instrumento indicado para a avaliação da memória, da inteligência e das funções executivas em idosos com DA. Ao avaliar memória e inteligência os subtestes do WAIS-III são capazes de “medir o grau de deterioração em relação a uma linha de base e da capacidade cognitiva pré-morbida” (WESCHSLER, 2004, p. 136; ZANINI, 2010) e também são capazes de identificar declínio cognitivo ao avaliar as funções executivas em pacientes com DA (ZANINI, 2010).

3.3.2 Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve – NEUPSILIN

Desenvolvido no Brasil, o Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve - Neupsilin é um instrumento de avaliação psicológica breve, composto por 32 tarefas (FONSECA; SALLES; PARENTE, 2008) e tem como objetivo traçar um perfil



neuropsicológico através da avaliação de habilidades cognitivas, sendo elas: memória, linguagem, orientação têmporo-espacial, atenção, percepção, aritmética, linguagem, praxias e funções executivas (FONSECA; SALLES; PARENTE, 2008; PAWLOWSKI, 2011), se tornando um excelente instrumento a ser utilizado para o diagnóstico de DA, uma vez que avalia todas essas habilidades cognitivas.

As atividades são curtas e de fácil resolução para pessoas que possuem preservadas as funções cognitivas avaliadas pelo teste. O Neupsilin pode ser classificado como breve, devido a rápida aplicabilidade deste instrumento, pois possui um tempo reduzido de aplicação, levando cerca de 30 a 40 minutos (PAWLOWSKI, TRENTINI, BANDEIRA, 2007). Em uma sessão é possível determinar quais funções estão preservadas ou deficitárias, afim de selecionar testes neuropsicológicos mais específicos que possam auxiliar ainda mais no processo de avaliação e conclusão de um futuro diagnóstico (PAWLOWSKI, 2011).

Em um estudo sobre treino de atenção, memória e funções executivas na cognição de idosos saudáveis, o Neupsilin teve um papel ao avaliar o desempenho dos grupos. Irigaray, Gomes Filho e Schneider (2012), tiveram por objetivo verificar os efeitos de um treino de atenção, memória e funções executivas na cognição de idosos saudáveis, que foram divididos em dois grupos - Grupo Controle composto por idosos que já realizavam atividades que objetivam a melhora cognitiva e Grupo Experimental, composto por idosos que não realizavam atividades cognitivas, apenas atividades físicas, ocupacionais e sociais, totalizando 76 idosos. Na ocasião o grupo experimental recebeu 12 sessões de treino de atenção, memória de trabalho, linguagem, praxia construcional, resolução de problemas e funções executivas, onde as tarefas realizadas nos treinos foram inspiradas nos subtestes “Completar Figuras”, “Raciocínio Matricial”, “Arranjo de Figuras”, “Compreensão” e “Armar Objetos” da Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler - WAIS-III (SAMMER et al., 2006 apud IRIGARAY; GOMES FILHO; SCHNEIDER, 2012).

De acordo com os resultados avaliados pelo Neupsilin ao comparar o desempenho entre os grupos no pré-teste (antes do treino cognitivo com o grupo experimental), pode-se observar que o grupo controle obteve resultados superior ao grupo experimental nos subtestes do Neupsilin de “memória de trabalho: ordenamento ascendente de dígitos; linguagem escrita: leitura em voz alta e escrita espontânea” (IRIGARAY; GOMES FILHO; SCHNEIDER, 2012, p. 191).



Já os resultados do pós-teste, ou seja, comparação entre os grupos realizadas após as 12 sessões de treino cognitivo, demonstraram diferenças ainda mais significativas. Nessa ocasião ao ser avaliado os subtestes do Neupsilin de “percepção: igualdade e diferenças de linhas; memória verbal: evocação tardia e reconhecimento; linguagem escrita: leitura em voz alta; escrita espontânea e praxia construcional” (IRIGARAY; GOMES FILHO; SCHNEIDER, 2012, p. 191), o grupo experimental obteve resultados superior ao grupo controle, evidenciando os efeitos do treino. Desta forma, pode-se dizer que “o desempenho superior do grupo experimental sugere efeitos benéficos do treino no funcionamento cognitivo de idosos” (IRIGARAY; GOMES FILHO; SCHNEIDER, 2012, p. 196).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme proposto nos objetivos desse artigo, esse trabalho identificou e descreveu alguns dos principais instrumentos e métodos utilizados na avaliação e reabilitação neurocognitiva utilizados no diagnóstico da Doença de Alzheimer.

Podemos perceber que os instrumentos de rastreio TDR e MEEM, descritos neste trabalho, são eficazes no rastreio de déficits cognitivos, apresentando boa sensibilidade, quando aplicados em idosos que apresentam sintomas moderados e severos da DA. Porém, como se pode observar, esses instrumentos apresentam limitações ao serem utilizados para rastrear declínios cognitivos em estágios iniciais (leves) da DA, não sendo suficientes para um parecer confiável, necessitando assim, do auxílio de instrumentos mais específicos e de dados investigados através da entrevista para um diagnóstico mais confiável.

Quanto aos testes WAIS-III e do Neupsilin, pode-se perceber a importante contribuição deles na investigação de DA, por apresentarem subtestes que avaliam as habilidades prejudicadas com o diagnóstico e progressão da DA, como por exemplo a memória e as funções executivas. Porém, mesmo avaliando várias funções executivas, o uso individualizado destes testes é insuficiente para um parecer conclusivo em relação as manifestações neuropsicológicas na DA, sendo necessária uma avaliação minuciosa de todas informações levantadas e aplicação de outros testes de rastreio e específicos para proporcionar ao idoso e seus cuidadores um parecer confiável.



Como observamos, além de instrumentos de avaliação, os testes do WAIS-III e Neupsilin, assim como outros instrumentos psicométricos podem ser utilizados para treino cognitivo, que além de desempenhar um papel de atividade cognitiva, por vezes podem auxiliarem na prevenção de doenças neurodegenerativas e estimulador da reserva cognitiva, além de contribuírem com a reabilitação cognitiva e neuropsicológica do indivíduo, sendo ele criança, adulto ou idoso.

O papel do psicólogo na área da neuropsicologia é de extrema importância, pois esse profissional vem contribuindo não só em trabalhos como diagnóstico, reabilitação e orientações ao paciente e seus familiares. O profissional dessa área trabalha com múltiplos profissionais da área da saúde em pró do bem-estar de seus pacientes, contribuindo com estudos e métodos de promoção a saúde cognitiva do indivíduo. É importante mencionar, que nem todo psicólogo tem habilidade para trabalhar na área de avaliação neuropsicológica, sendo necessário uma formação na área para adquirir as habilidades necessárias para lidar com os instrumentos de avaliação e domínio teórico sobre essa área de atuação.

Por fim, ao analisar os dados apresentados nesse trabalho, percebe-se que se faz necessário mais estudos que possam contribuir com o trabalho do psicólogo na busca de novos instrumentos e métodos de avaliação neuropsicológica que contribuam com a promoção, prevenção, treino cognitivo, reabilitação e diagnóstico diferenciado para as doenças neurodegenerativas, especialmente a doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, O. P. Mini exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** São Paulo, v. 56, n. 3B, p. 605-612, 1998. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1998000400014&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 15 de maio de 2016.

ARDILA, A.; ROSSELLI, M. Neuropsicologia clínica. Ed. **El Manual Moderno**. Mexico. 2007.

AZAMBUJA, L. S. Avaliação neuropsicológica do idoso. **RBCEH**, Passo Fundo, v. 4, n. 2, p. 40-45, jul./dez. 2007: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-82712007000100008&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 30 de maio de 2016.

CHAVES, M. L. F et al. Doença de Alzheimer: avaliação cognitiva, comportamental e funcional. **Dement. Neuropsychol**; 5(supl 1), 2011. Disponível em:



<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nxtAction=Ink&exprSearch=592295&indexSearch=ID>>. Acesso em 01 de maio de 2016.

ENGELHARDT, E. et al. Tratamento da doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 63, n. 4, p. 1104-1112, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000600035&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 07 de maio de 2016.

FONSECA, C. C. O. A abordagem do enfermeiro ao portador de Alzheimer, a família e ao cuidador na atenção primária de saúde. **UFMG**. Belo Horizonte, 2012. Disponível em: <<https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/6321.pdf>>. Acesso em: 01 de novembro de 2016.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4 ed. São Paulo: Atlas, 2002.

GOLDMAN, L. et al. **Goldman Cecil Medicina**. 23 ed. Rio de Janeiro: Elseiver.. p. 3264. 2009

HAMDAN, A. C. Avaliação neuropsicológica na doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo leve. **Psicologia Argumento**, Curitiba, v. 26, n. 54, p. 183-192, 2008. Disponível em: <[file:///C:/Users/Emachine/Downloads/pa-2493%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/Emachine/Downloads/pa-2493%20(4).pdf)>. Acesso em: 01 de junho de 2016.

HAMDAN, A. C; HAMDAN, E. M. L. R. Teste do desenho do relógio: desempenho de idosos com doença de Alzheimer. **RBCEH**. Passo Fundo, v. 6, n. 1. P.98-105. Jan/abril. 2009.

HAASE, V. G.; LACERDA, S. S. Neuroplasticidade, variação interindividual e recuperação funcional em neuropsicologia. **Temas psicol.**, Ribeirão Preto , v. 12, n. 1, p. 28-42, jun. 2004 . Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-389X2004000100004&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 01 de novembro de 2016.

IRIGARAY, T. Q; GOMES FILHO, I; SCHNEIDER, R. H. Efeitos de um treino de atenção, memória e funções executivas na cognição de idosos saudáveis. **Psicol. Reflex. Crit.**, Porto Alegre , v. 25, n. 1, p. 182-187, 2012 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-79722012000100023&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 10 de fevereiro de 2017.

LOPES, R. M. F. et al. Reflexões teóricas e práticas sobre a interpretação da Escala de Inteligência Wechsler para adultos. **Act.Colom.Psicol**. Bogotá, v15, n2, p. 109-118. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-91552012000200011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 de novembro de 2016.

MADER, M. J. Avaliação neuropsicológica: aspectos históricos e situação atual. **Psicol. cienc. prof.**, Brasília, v. 16, n. 3, p. 12-18, 1996. Disponível em:



<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141498931996000300003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 de maio de 2016.

OLIVEIRA, M. F. et al. **Doença de Alzheimer: Perfil Neuropsicológico e Tratamento**. Porto. p. 1–21. 2005.

OLIVEIRA, R. M. S. O teste do relógio: tempo de mudança? **Universidade Porto**. Tese de mestrado. Junho, 2013. Disponível em:
<[file:///C:/Users/User/Downloads/Renata_Maria_da_Silva_Oliveira%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Renata_Maria_da_Silva_Oliveira%20(1).pdf)>. Acesso em 4 de novembro de 2016.

OLIVEIRA, K.C.V; BARROS, A.L.S, SOUZA, G. F.M. Mini- Exame do Estado Mental (MEEM) e Clinical Dementia Rating (CDR) em idosos com Doença de Alzheimer. **Rev. Neurocienc.** 16/02: 101-106; 2008. Disponível em:<
http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2008/RN%2016%2002/Pages%20from%20Oneuro_vol_16_n2-6.pdf>. Acesso em 01 de fevereiro de 2017.

PAWLOWSKI, J. Instrumento de Avaliação Breve NEUPSILIN: Evidências de validade de construto e de validade incremental à avaliação neurológica. **UFRGS**. Rio Grande do Sul. Tese de doutorado. 2011. Disponível em:
<<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/27835/000765892.pdf>>. Acesso em 10 de fevereiro de 2017.

PEREIRA, E. M. et al. **Envelhecimento e suas Implicações para a Área da Saúde**. 1ed. Paraná: Unicentro. 2014.

RANG, H. P; DALE, M. M. **Farmacologia**. 7ed. Rio de Janeiro: Elseiver, 2012. 768p.
RIBEIRO, C. F. **Doença de Alzheimer: A principal causa de demência nos idosos e seus impactos na vida dos familiares e cuidadores**. 60p. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Minas Gerais. 2010.

SANTOS, H. C. et al. Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos encontradas em pacientes da Zona Leste de São Paulo. **Revista de Ciências Farmacológica Básica Aplicada**. São Paulo, v. 30, n. 3, p. 285–289, 2009.

SERENIKI, A. et al. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**. Porto Alegre, v. 30, n. 1, 2008.

SHULMAN, K; SHEDLETSKY, R; SILVER, I. The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in elderly. **International Journal of Geriatric Psychiatry**. n. 1, p. 135-140, 1986.

SILVA, K; LOURENÇO, R. Tradução, adaptação e validação de construto do Teste do Relógio aplicado entre idosos no Brasil. **Revista de Saúde Pública**. n. 42, p. 930-937, 2008.



SPREEN O; STRAUSS E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. **Oxford University Press**, New York. 1998.

VALE, F. A. C. et al. Tratamento da doença de Alzheimer. **Dement Neuropsychol.** São Carlos, v. 5. n. 1, p. 34–38, 2011.

WECHSLER, D. **WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos: Manual/ David Wechsler; Adaptação e padronização de uma amostra brasileira.** 1ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

ZANINI, R.S. Demência no idoso: aspectos neuropsicológicos. **Rev. Neurocienc.** 18(2):220-226. 2010. Disponível em:
<<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1802/262%20revisao.pdf>>.
Acesso em 09 de fevereiro de 2017.

Trabalho completo de pesquisa

35080/35118 - INVESTIGAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 COMO FATOR DE RISCO PARA ESQUIZOFRENIA

Carolina Silva Michels, Alexandra Stephanie Almeida Heylmann, Lara Canever, Isadora Fachim, Sarah Gomes Tasso, Geórgia S. de Carvalho, Louyse Sulzbach Damázio, Alexandra Ioppi Zugno¹

¹Grupo de Esquizofrenia, Laboratório de Neurociências, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil.

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é fator predisponente para esquizofrenia (SZ) pois gera estresse oxidativo, danificando macromoléculas e causando déficits cognitivos. Assim, este estudo investigou o parâmetro bioquímico do DM1 como fator de risco no modelo animal de SZ. Os animais foram divididos em grupos: 1) Controle, 2) Aloxano, 3) Cetamina, 4) Aloxano+Cetamina, permanecendo em jejum de 18 horas para indução do DM através de única injeção intraperitoneal (i.p) de aloxano ou salina. Após 48 horas, os animais fizeram o teste glicêmico para comprovar a indução. Do 4^o ao 10^o dia, os animais receberam injeção (i.p) de cetamina ou salina, diariamente, para induzir o modelo de SZ. Antes da eutanásia, realizou-se o teste de glicemia para verificar se os animais permaneciam diabéticos. Após decapitação, estruturas cerebrais foram removidas para análise bioquímica. Os resultados revelam que no 3^o dia, o aloxano induziu hiperglicemia nos animais em relação ao grupo controle e, no 10^o dia, a cetamina, o aloxano e a associação do aloxano+cetamina aumentaram a glicemia dos animais comparado ao controle. Os grupos aloxano e aloxano+cetamina tiveram peso menor e apresentaram hiperglicemia em relação aos grupos controle e cetamina. Para a peroxidação lipídica e a carbonilação proteica, os achados demonstram que o aloxano isolado não causou dano oxidativo no córtex frontal, diferentemente da cetamina, enquanto que a combinação do aloxano+cetamina intensificou o dano lipídico e proteico nas estruturas cerebrais analisadas. Em geral, esta pesquisa verificou uma relação do DM1 com a SZ, sendo necessários mais estudos que confirmarem esta correlação.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 1, Esquizofrenia, Aloxano, Cetamina, Análises Bioquímicas.

Fonte financiadora: PIBIC, CNPQ.

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus DM é caracterizado é uma síndrome de distúrbio metabólico com hiperglicemia inapropriada por deficiência absoluta ou relativa de insulina que irá influenciar negativamente o metabolismo dos glicídios, proteínas, lipídios, água, vitaminas e minerais, e, durante a sua evolução, na dependência do controle metabólico obtido, poderão advir complicações agudas e crônicas (Masharani e German, 2013). Seu impacto inclui elevada prevalência, acometendo cerca de 387 milhões de pessoas no



mundo, sendo 80% destes em países desenvolvidos, acometendo cerca de 15% da população brasileira e, importante morbidade, alta taxa de hospitalizações e mortalidade, gerando significativos danos econômicos e sociais, principalmente quando se trata de natureza crônica (SBD, 2015-2016). É uma doença metabólica crônica caracterizada pela deficiência de insulina, a qual é determinada pela destruição das células β -pancreáticas, podendo ser autoimune, correspondendo a cerca de 10% do total de casos de DM (ADA, 2013).

A SZ é um transtorno psiquiátrico de origem multifatorial cujo histórico familiar é o fator de risco mais significativo (Brown, 2001). Com importante prevalência, acometendo cerca de 0,9-11 por 1.000 habitantes no mundo, com incidência anual está entre 0,1-0,7 novos casos para cada 1.000 habitantes (da Silva, 2006) a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2004), com o índice *Years Lost Due to Disability* (YLD - “anos perdidos por incapacidade”), classifica a SZ como a 6ª maior causa de incapacidade no mundo. Apesar do crescente consenso de que a SZ é um transtorno mental, sua fisiopatologia ainda permanece desconhecida (Meyer e Feldon, 2010). Entretanto, não há dúvidas da existência de alterações anatômicas e bioquímicas cerebrais em sua gênese (Keshavan et al., 2011).

O Sistema Nervoso Central (SNC) é susceptível a efeitos deletérios da hipoinsulinemia e da hiperglicemia, sendo que sua exposição constante pode causar estresse oxidativo. O estresse oxidativo causa prejuízos irreversíveis às células, induzindo a morte celular tanto por necrose quanto por apoptose (Halliwell e Gutteridge, 1999). Em modelos animais do DM, foram descritas alterações como o aumento da reatividade de astrócitos hipocâmpais, plasticidade sináptica, alterações vasculares, diminuição da complexidade dendrítica, neurotransmissão prejudicada e perda de memória (Magariños et al., 2000; Jung et al., 2010). Todos esses danos estão correlacionados também a SZ, o que enfatiza a relação entre a hiperglicemia e o estresse oxidativo (Boarolli et al., 2014). Essa correlação abordada na literatura é o que objetiva mais estudos sobre o assunto.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O DM1 é um distúrbio metabólico caracterizado por deficiência de insulina, determinada pela destruição de células pancreáticas, e que resulta em cerca de 10% do total de casos de DM (ADA, 2013). É uma doença mediada imunologicamente em mais de



95% dos casos, com velocidade variável de destruição de células β pancreáticas, com desenvolvimento de hiperglicemia (Masharani e German, 2013), sendo diagnosticado através de valores de glicemia sérica, hemoglobina glicada e outros, conforme a figura 1. A SZ, por sua vez, é uma desordem psiquiátrica devastadora sendo diagnosticada com base na descrição dos sintomas dos pacientes - comumente visto como uma mudança abrupta no perfil social e emocional que começa entre o final da adolescência e início da vida adulta (Marsman et al., 2013).

Apesar de um consenso crescente em relação à SZ como um transtorno mental, a fisiopatologia ainda é desconhecida (Meyer e Feldon, 2010) e não há dúvidas sobre a existência de modificações anatômicas cerebrais e bioquímicas na gênese da doença (Keshavan et al., 2011), especialmente disfunções dentro dos sistemas glutamatérgicos e dopaminérgicos, além dos sistemas GABAérgicos e colinérgicos (Harrison e Weinberger, 2005).

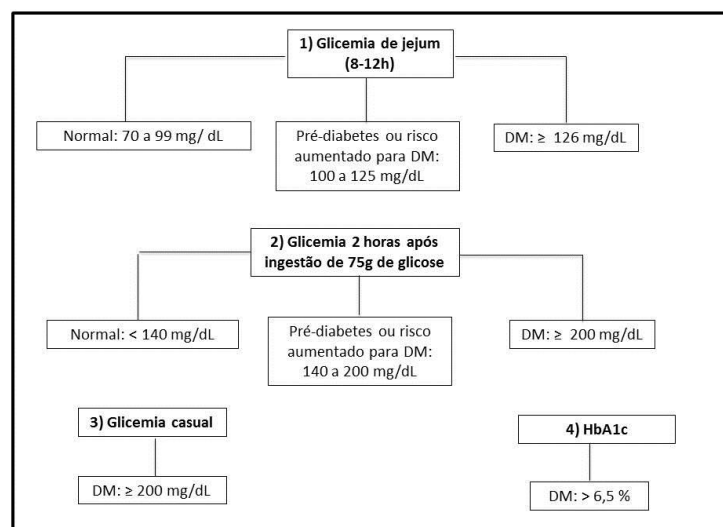
Da mesma forma que existem disfunções glutamatérgicas na SZ, dados na literatura sugerem que existe envolvimento de glutamato em DM (Nawa et al., 2011), uma vez que alterações nestes neurotransmissores podem levar a Síndrome metabólica (Morrison et al., 2008). Um estudo mostrou que em células pancreáticas beta, há uma expressão de transportadores gliais de glutamato, que são responsáveis por proteger as células pancreáticas da excitotoxicidade glutamatérgica (Di Cairano et al., 2011).

Além disso, a evidência mostra que há um aumento nas concentrações de glicose dentro de astrocitos, o que pode, por sua vez, levar a um aumento do glutamato que contribui para o desenvolvimento de excitotoxicidade glutamatérgica. Isso está relacionado a um aumento de excitabilidade e hiperatividade do receptor glutamatérgico através de um influxo excessivo de cálcio. O aumento do influxo de cálcio combinado com a ativação de várias proteínas (proteases, fosfatases e fosfolipases) induzem um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS).

Sabe-se que o SNC é suscetível à efeitos deletérios de hipoinsulinmia e hiperinsulinmia, que geram estresse oxidativo. Esta condição é capaz de iniciar comorbidades em pacientes diabéticos como depressão, SZ e aterosclerose (Jung et al., 2010). Portanto, mecanismos bioquímicos foram propostos para explicar as anormalidades estruturais e funcionais associadas a tecidos expostos a hiperglicemia, com evidências sugerindo que a capacidade dos antioxidantes endógenos é prejudicada nos diabéticos (Santini et al., 1997).

O presente trabalho teve como objetivo avaliar o envolvimento do DM1 no desenvolvimento de SZ, em um modelo animal de SZ induzido por cetamina. O aloxano foi utilizado para induzir DM1, o que gera alterações clínicas e laboratoriais definidas, como aumento dos níveis de ingestão hídrica e diurese, como valores glicêmicos acima de 300 mg / dL dL (Spiller et al., 2012). Para induzir o modelo animal de SZ, enfatizamos a administração de antagonistas não-competitivos dos receptores glutamatérgicos (NMDA), tais como a cetamina (De Oliveira et al.,2009). Com base nisso foi possível investigar os parâmetros bioquímicos do DM1 como fator de risco em um modelo animal de SZ.

Figura 1 - Critérios para diagnóstico do DM pela Associação de Diabetes (ADA) e aprovados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Legenda: HbA1c = hemoglobina glicada e DM = Diabetes Mellitus.



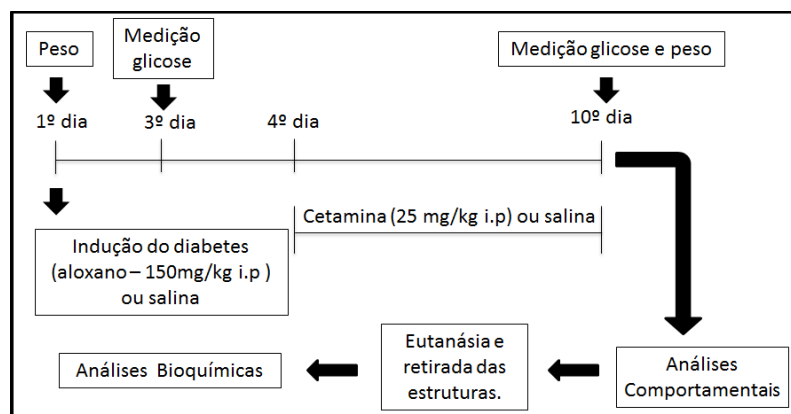
3 METODOLOGIA

Os animais foram obtidos do biotério da universidade e acondicionados em 5 animais por caixa, com ciclo de claro e escuro de 12 horas, a uma temperatura de $23 \pm 1^\circ$ C com alimentação e água disponíveis. Contudo os animais foram submetidos a um jejum de 18 horas antes da administração do aloxano, para melhor absorção do medicamento conforme determina o protocolo para indução do DM1 em animais. Para este estudo foram utilizados 180 ratos Wistar jovens, pesando em média 70g a 100g. No primeiro

momento (indução do diabetes), os animais foram pesados e este procedimento se repetiu no 10º dia (final) do experimento. Os ratos foram divididos em 4 grupos experimentais: 1) Controle (salina + salina), 2) Cetamina (cetamina + salina), 3) Alozano (aloxano + salina) e 4) Alozano + Cetamina. Os animais dos grupos Alozano permaneceram em jejum de 18 horas para posterior indução do diabetes através de uma única injeção (i.p) de alozano (150mg/kg) ou salina. Os níveis de glicose foram avaliados 48 horas após a injeção do alozano para comprovação da indução do modelo. Do 4º ao 10º dia, os animais receberam injeção intraperitoneal (i.p) de cetamina (25mg/kg) ou salina durante 7 dias afim de mimetizar o modelo animal de SZ. No 10º dia, 30 minutos após a última administração de cetamina ou salina, os animais foram submetidos aos testes comportamentais. Logo após, os animais foram decapitados com uso de guilhotina, o sangue foi coletado para análise do Dano ao DNA e as estruturas cerebrais (córtex frontal, hipocampo e estriado) dissecadas, congeladas em nitrogênio líquido e mantidas em freezer -80Cº para posteriores análises bioquímicas.

A figura 2 ilustra todo esse processo.

Figura 2 - Desenho experimental



Análise estatística

Os resultados na análise de glicose do 3º dia foram avaliados de acordo com o teste t de Student's para amostras independentes. Já os resultados da glicose e da medição do peso do 10º dia foram analisados usando a análise de variância (ANOVA) de uma via seguido pelo post hoc Tukey. Os efeitos da cetamina, alozano e a interação alozano + cetamina foram descritos por meio da ANOVA de duas vias. A análise



bioquímica dos danos oxidativos bem como os resultados dos testes comportamentais foram obtidos pela ANOVA de duas vias, quando os valores de F foram significativos, comparações post hoc foram feitas pelo teste de Tukey. Os dados foram expressos como média (\pm) e erro padrão da média (média \pm E.P.M). A significância estatística foi considerada para valores de $p < 0,05$.

As análises estatísticas foram realizadas através do programa Statistica versão 8.0 e utilizou-se o programa GraphPad Prism 5 para a realização dos gráficos.

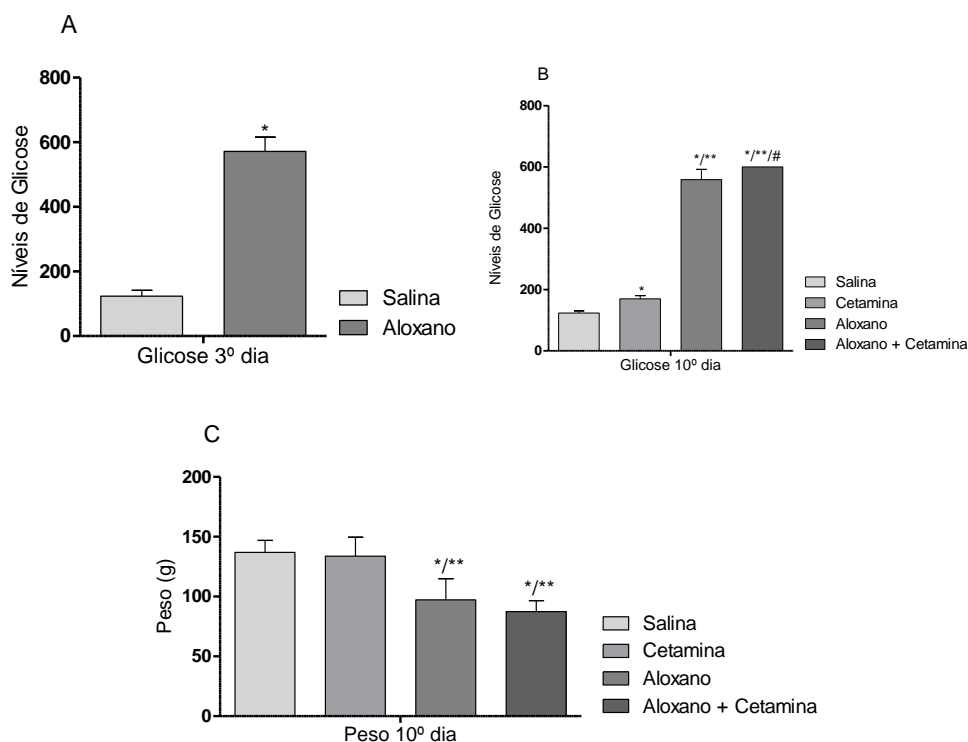
4 RESULTADOS

4.1 INDUÇÃO DO DIABETES POR ALOXANO

A glicose foi mensurada no 3^o e 10^o dia de experimento. De acordo com o teste t observou-se, no 3^o dia (Figura 3-A), um aumento dos níveis de glicose nos animais do grupo aloxano em relação ao controle ($p < 0,01$). Quando avaliado os níveis de glicose no 10^o dia (Figura 3-B), a análise de variância de duas vias (ANOVA) não revelou interação entre as seguintes variáveis: aloxano e cetamina [$F(1,56) = 0,27$, $p = 0,60$,] porém o ANOVA de uma via demonstrou que houve diferença entre os grupos [$F(3,32) = 1555,76$, $p < 0,01$]. No 10^o dia houve um aumento da glicemia nos grupos cetamina ($p < 0,01$), aloxano ($p < 0,01$) e aloxano + cetamina ($p < 0,01$) quando comparados ao controle ($p < 0,01$). Ressalta-se que os grupos aloxano e aloxano + cetamina foram os que mostraram uma hiperglicemia mais significativa (400-600 mg/dL). O grupo aloxano + cetamina quando comparado ao grupo aloxano também mostrou uma diferença ($p < 0,01$) significativa na glicemia. Observou-se ainda que a cetamina isolada aumentou a glicemia dos animais e, conforme o esperado, o aloxano isolado e associado à cetamina induziu o modelo do diabetes, que caracteriza-se por um aumento na glicemia acima de 300mg/dL.

O peso dos ratos foi mensurado no 10^o dia (Figura 3-C), e o ANOVA de duas vias não revelou interação entre o grupo aloxano + cetamina: [$F(1,56) = 0,94$, $p = 0,33$], no entanto, ANOVA de uma via demonstrou uma diferença significativa entre os grupos [$F(3,56) = 6,17$, $p < 0,01$]. Os resultados mostraram uma considerável diminuição de peso nos grupos que receberam aloxano e aloxano + cetamina, ou seja, nos que desenvolveram hiperglicemia quando comparado ao controle ($p < 0,01$) e a cetamina ($p < 0,01$).

Figura 3 - Medição dos níveis de glicose no 3º(A) e 10º(B) dia e do peso no 10º(C) dia em animais submetidos ao modelo do DM associado ao modelo de SZ nos seguintes grupos: 1) controle (salina + salina); 2) cetamina (cetamina + salina); 3) aloxano (aloxano + salina); 4) aloxano + cetamina. Valores estão expressos como média ± EPM (Erro Padrão da Média), sendo considerados significativos valores $p < 0,01$, $n = 15$. * diferente do grupo controle, ** diferente do grupo cetamina, # diferente do grupo aloxano.



4.2 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

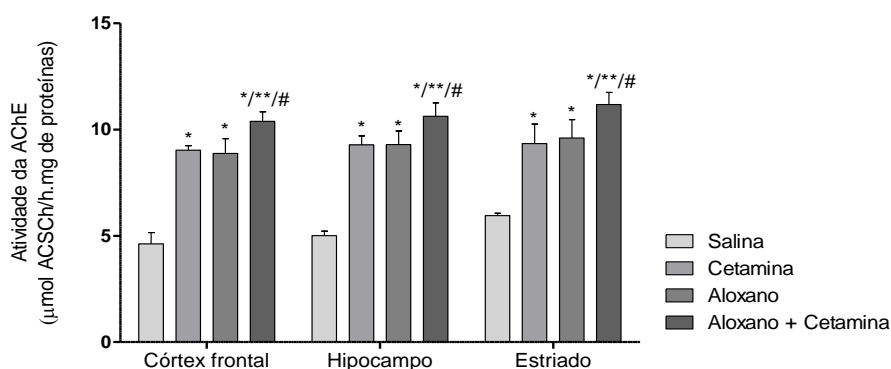
4.2.1 Atividade da acetilcolinesterase

A figura 4 demonstra a atividade da enzima AChE nas três estruturas cerebrais nos animais submetidos ao modelo do diabetes associado ao modelo de SZ. ANOVA de duas vias revelou interações entre as seguintes variáveis aloxano + cetamina no córtex frontal: $[F(1,20)=49,89, p < 0,01]$; hipocampo: $[F(1,20)=50,40, p < 0,01]$; estriado: $[F(1,21)=10,23, p < 0,01]$. A atividade da AChE mostrou-se aumentada nas três estruturas

no grupo cetamina quando comparado ao grupo controle ($p < 0,01$). Demonstrando a possível ação da cetamina na indução de efeitos no sistema colinérgico. Nos animais do grupo aloxano os valores da atividade da AChE apresentaram-se aumentados quando comparados ao grupo controle ($p < 0,01$) no córtex frontal, hipocampo e estriado. O grupo aloxano + cetamina dentre os grupos avaliados, foi o que mostrou um mais considerável na atividade da enzima AChE em relação aos grupos controle ($p < 0,01$), cetamina ($p < 0,01$) e aloxano ($p < 0,01$). O grupo de aloxano foi capaz de aumentar a atividade da AChE quando comparado ao grupo controle ($p < 0,01$), porém não de forma tão exacerbada quanto a associação do aloxano com a cetamina a qual parece demonstrar um pior resultado.

Os dados observados na atividade da AChE demonstram o efeito da cetamina em induzir nos animais, alterações bioquímicas semelhantes às observadas em pacientes esquizofrênicos, o que sugere ainda um risco aumentado destas alterações na associação do DM com SZ (aloxano + cetamina). A cetamina foi capaz de aumentar a atividade da AChE em todas as estruturas avaliadas, reproduzindo o modelo de SZ e apontando o efeito deste anestésico no sistema colinérgico.

Figura 4 - Representação da atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) dos animais submetidos ao modelo do DM associado ao modelo de SZ nos seguintes grupos: 1) controle (salina + salina); 2) cetamina (cetamina + salina); 3) aloxano (aloxano + salina); 4) aloxano + cetamina. Os valores foram expressos como média \pm EPM (Erro Padrão da Média), sendo considerados significativos valores de $p < 0,01$, $n = 6$. * diferente do grupo controle, ** diferente do grupo cetamina, # diferente do grupo aloxano.

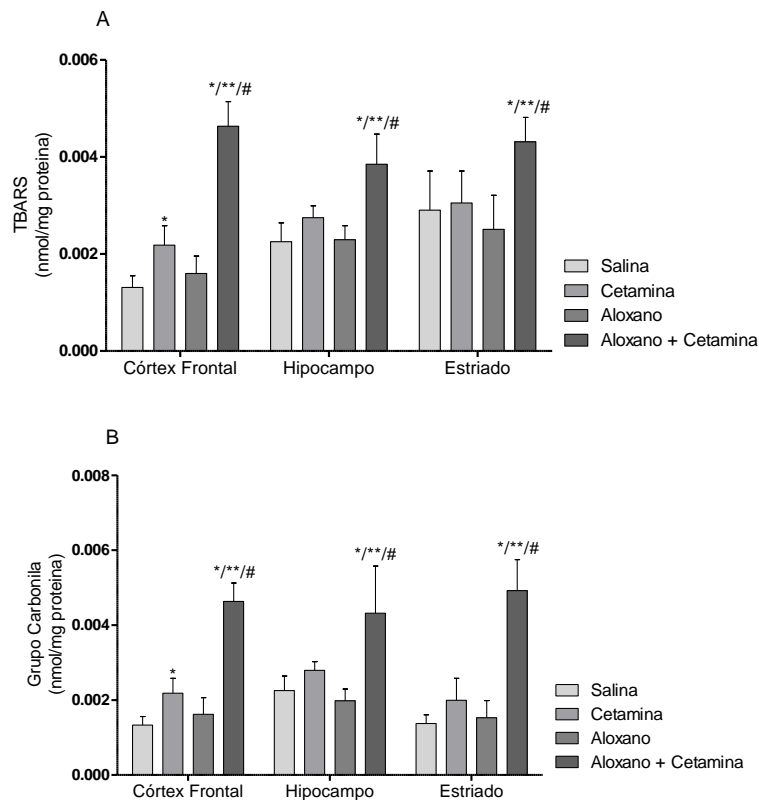


4.2.2 Parâmetros de Dano Oxidativo

Os resultados da figura 5A e 5B demonstraram a avaliação bioquímica de peroxidação lipídica (TBARS) e carbonilação de proteínas, respectivamente, nos animais submetidos ao modelo do DM associado ao modelo de SZ. ANOVA de duas vias revelou interações na peroxidação lipídica (figura 5A) entre as seguintes variáveis aloxano + cetamina no córtex frontal: $[F=(1,16)= 39,03, p>0,01]$; hipocampo: $[F=(1,16)=7,71, p>0,05]$; estriado: $[F=(1,16)=7,49, p<0,05]$. Na figura 5B, ANOVA de duas vias revelou interações na carbonilação de proteínas entre as seguintes variáveis aloxano + cetamina no córtex frontal: $[F=(1,16)= 36,22, p>0,01]$; hipocampo: $[F=(1,16)=8,54, p>0,01]$; estriado: $[F=(1,20)=35,89, p<0,01]$.

Nas figuras 5A e 5B demonstram que a cetamina foi capaz de aumentar os níveis de TBARS e carbonilação de proteínas em relação ao grupo controle ($p<0,01$) apenas no córtex frontal. Por outro lado, a associação do aloxano + cetamina mostrou um aumento significativo da peroxidação lipídica e da carbonilação proteica quando comparado aos grupos controle ($p<0,05$), cetamina ($p<0,05$) e aloxano ($p<0,05$) nas três estruturas cerebrais avaliadas. Esse resultado do TBARS e da carbonilação de proteínas parece demonstrar que o aloxano isolado não causa dano lipídico nem proteico, diferentemente da cetamina. Porém, quando associados (aloxano + cetamina), percebe-se um efeito potencializado ou predomina um efeito da cetamina, a qual aumentou significativamente a peroxidação lipídica e a carbonilação de proteína.

Figura 5 - Representação do parâmetro bioquímico peroxidação lipídica (TBARS)(A) e carbonilação de proteína (B) nos animais submetidos ao modelo do DM associado ao modelo de SZ nos seguintes grupos: 1) controle (salina + salina); 2) cetamina (cetamina + salina); 3) aloxano (aloxano + salina); 4) aloxano + cetamina. Os valores foram expressos como média \pm EPM (Erro Padrão da Média), sendo considerados significativos valores de $p<0,01$ e $p<0,05$, $n= 5$. * diferente do grupo controle, ** diferente do grupo cetamina, # diferente do grupo aloxano.



5 CONCLUSÃO

Sabe-se que as células possuem uma série de mecanismos de defesa, na tentativa de manter a integridade das estruturas celulares contra a ação do dano oxidativo. A hiperglicemia em pacientes com DM1 parece ser responsável pela ROS nesses pacientes, danificando proteínas, lipídeos e ao DNA. Devido à isso, foi investigado a relação entre DM1 e SZ em parâmetros bioquímicos em um modelo animal do diabetes associado ao modelo animal de SZ. Os resultados descritos permitiram as seguintes conclusões:

✓ A administração do aloxano aumentou a glicemia e diminuiu o peso nos animais confirmando alterações para o diagnóstico do diabetes.

✓ Nos parâmetros bioquímicos foi observado que o aloxano e a cetamina isolados e associados aumentaram a atividade da AChE; a cetamina e a associação com o aloxano induziram dano lipídico e proteico.

A importância do DM1 do ponto de vista social e econômico é indiscutível, devido às taxas de comorbidade e mortalidade. Assim, fica evidente que tal doença



mereça uma atenção e cuidados especiais no sentido de uma detecção precoce dos indivíduos susceptíveis, para que haja possibilidade de intervenção e prevenção inclusive contra o desenvolvimento de outras patologias associadas ao DM1, como a SZ. Resumidamente este estudo buscou contribuir com a pesquisa científica mostrando a relação desta doença crônica com transtornos psiquiátricos a fim de mimetizar maiores complicações.

REFERÊNCIAS

American Diabetes A. **Standards of medical care in diabetes--2013**. Diabetes care. 2013;36(1):S11-66.

Balda CA, Pacheco-Silva A. **Aspectos imunológicos do diabetes mellitos tipo 1**. Rev Ass Med Brasil. 1999;45(2):175-80.

Canever L, Oliveira L, D'altoe De Luca R, Correa PT, De BFD, Matos MP, Scaini G, Quevedo J, Streck EL, Zugno AI. **A rodent model of schizophrenia reveals increase in creatine kinase activity with associated behavior changes**. Oxid Med Cell Longev. 2010;3(6):421-7.

Harrison PJ, Weinberger DR. **Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence**. Mol Psychiatry. 2005; 10(1):40-68.

Hunt MJ, Raynaud B, Garcia R. **Ketamine dose-dependently induces high-frequency oscillations in the nucleus accumbens in freely moving rats**. Biol Psychiatry. 2006; 60(11):1206-14.

Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. **Schizophrenia, "Just the Facts" 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse**. Schizophr Res. 2011;127(1-3):3-13.

McGrath J, Saha S, Chant T, Welham J. **Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality**. Epidemiol Rev. 2008; 30:67-76.

Marsman A, Van Den Heuvel MP, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. **Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of (1)H-MRS studies**. Schizophr Bull. 2013;39(1):120-9.

Meyer U, Feldon J. **Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia**. Prog Neurobiol. 2010; 90(3):285-326.



Nawa A, Fujita-Hamabe W, Tokyyama S. **Altered intestinal Pglycoprotein expression levels in a monosodium glutamate-induced obese mouse model.** Life Sci. 2011;89(23):834-38.

Reddy RD, Yao JK. **Free radical pathology in schizophrenia: a review.** Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1996; 55(1-2):33-43.

Zugno AI, Chipindo H, Canever L, Budni J, Alves De Castro A, Bittencourt De Oliveira M, Heylmann AS, Gomes Wessler P, Da Rosa Silveira F, Damazio LS, Mastella GA, Kist LW, Bogo MR, Quevedo J, Gama CS. **Omega-3 fatty acids prevent the ketamine-induced increase in acetylcholinesterase activity in an animal model of schizophrenia.** Life Sci. 2015; 121:65-9.

Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. **Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges.** 2011;377(9781):1949-61

Sociedade Brasileira de Diabetes. **Epidemiologia e Prevenção.** Diretriz Brasileira 2015-2016. 2015; 1(1): 3-4

World Health Organization (WHO). [Acesso em 2015, Abril 20]. Disponível em <http://www.who.int/es/>

Brown AS, Blottiglieri T, Schaefer C, Quesenberry CP Jr, Liu L, Bresnahan M, Susser ES. **Elevated Prenatal Homocysteine Levels as a Risk Factor for Schizophrenia.** Arch Gen Psychiatry. 2007; 64:31-9.

Meyer U, Feldon J. **Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia.** Prog Neurobiol. 2010; 90(3):285-326.

Halliwell, B; Gutteridge, JMC. **Free Radicals in Biology and Medicine.** 3. ed. Oxford University Press, 1999.

Magariños AM, McEwen BS. **Experimental diabetes in rats causes hippocampal dendritic and synaptic reorganization and increased glucocorticoid reactivity to stress.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(20):11056–61.

Silva RCB. **Esquisofrenia, uma revisão.** Revista de Psicologia USP. 2006; 17(4): 266.

Masharani U, German MS. **Hormônios Pancreáticos e Diabetes Mellito.** Endocrinologia Básica e Clínica de Greenspan. 2013; 17: 581 - 587

Jung SW, Han OK, Kim SJ. **Increased expression of β amyloid precursor gene in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic mice with memory deficit and anxiety induction.** J Neural Transm. 2010;117(12):1411–1418.

Boarolli, M; Ferreira, NC; Bavaresco, DV; Felipe, DF; Amboni, G. **Manifestações psiquiátricas e possíveis danos cognitivos em pacientes diabéticos tipo II.** Revista de Iniciação Científica. ISSN 1678-7706 2014;1(2):134-43.