

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Jullyanna Sabrysna Morais Shinosaki

**Atenção e comportamento inibitório em adolescentes com diabetes
tipo 1**

Uberlândia

2016

Jullyanna Sabrysna Morais Shinosaki

Atenção e comportamento inibitório em adolescentes com diabetes tipo 1

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da Universi-
dade Federal de Uberlândia como requisito
parcial para a obtenção do título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Paulo Tannús Jorge

Co-orientador: Prof. Dr. Joaquim Carlos Rossini

Uberlândia
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

S556a Shinosaki, Jullyanna Sabrysna Morais, 1984
2016 Atenção e comportamento inibitório em adolescentes com diabetes
tipo 1 / Jullyanna Sabrysna Morais Shinosaki. - 2016.
55 p. : il.

Orientador: Paulo Tannús Jorge.
Coorientador: Joaquim Carlos Rossini.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Diabetes - Teses. 3. Diabetes nos
adolescentes - Teses. 4. Transtornos do controle de impulsos - Teses. I.
Jorge, Paulo Tannús. II. Rossini, Joaquim Carlos. III. Universidade
Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde. IV. Título.



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CÉNCIAS DA SAÚDE**



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 021/PPCSA

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Linha de Pesquisa 2: Diagnóstico, tratamento e prognóstico das doenças e agravos à saúde.

Projeto de vinculação: Diagnóstico, prognóstico e tratamento do diabete mellitus e suas complicações.

Discente: **JULLYANNA SABRYSNA MORAIS SHINOSAKI** Matrícula nº **11412CSD012**

Título do Trabalho: **"Atenção e comportamento inibitório em adolescentes com Diabetes Tipo 1."** Às 08:15 horas do dia 24 de agosto do ano de 2016, no anfiteatro do Bloco 8B - Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Profa. Dra. Maria de Fátima Borges (UFTM), Prof. Dr. Ederaldo José Lopes (UFU) e Prof. Dr. Paulo Tannus Jorge (UFU) orientador da discente. Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa Prof. Dr. Paulo Tannus Jorge apresentou a Comissão Examinadora e a discente, agradeceu a presença do público e concedeu à discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A seguir o presidente concedeu a palavra aos examinadores que passaram a argüir a candidata. Ultimada a argüição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, em sessão secreta, em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata **(X)aprovada, ()reprovada**. Esta defesa Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU, em especial do artigo 55 da resolução 12/2008 do Conselho de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 11:30 horas. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Prof. Dr. Paulo Tannus Jorge

Profa. Dra. Maria de Fátima Borges

Prof. Dr. Ederaldo José Lopes

Dedico este trabalho a todos os pacientes com Diabetes e suas famílias. Que nós, como médicos, possamos ajudá-los com a excelência do conhecimento técnico e com a humanidade do cuidado

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que nunca pouparam esforços para que eu atingisse meus objetivos e me realizasse como pessoa e como profissional. Se tivessem tido as oportunidades que tive, certamente teriam recebido algum Prêmio Nobel.

Ao meu marido Gustavo, motivação certa, carinho, risadas, chá e chocolate quente nos piores momentos de desalento, cansaço e desespero. Melhor companhia para comemorar a bonança após as tempestades.

Ao Dr. Paulo, inspiração para mim desde a graduação como médico e professor. Toneladas de sabedoria em um “velhim”.

À Dra Maria Luiza Mendonça Pereira Jorge, companheira inseparável do Mestre, co-orientadora informal, que conheci depois da graduação e aprendi a respeitar e admirar.

Ao Prof. Joaquim, uma grata surpresa neste caminho interdisciplinar. Dedicado, disponível, paciente, cheio de ideias e bom humor.

À Banca, que dedicou o seu tempo a esta leitura e à Defesa.

Aos amigos, que ajudaram direta e indiretamente com boas vibrações e adiamento de encontros.

Aos funcionários do Centro Municipal de Atenção ao Diabético, em especial ao Dr. Ricardo Rodrigues, Neuza de Freitas Comotti, Keila Cristina Pereira, Tânia Valéria Martins e Eliani Maria Rodrigues, pela disposição e presteza.

Aos preceptores do Ambulatório de Pediatria da UFU, em especial à Dra Débora Cristiane Gomes, pela disponibilidade e pela cuidadosa leitura do artigo desta dissertação.

À Lorena Barbosa Cunha Macedo, sempre disponível, ágil e competente para me auxiliar.

Aos pacientes e seus pais, que se prontificaram em nos auxiliar em meio às suas tantas preocupações nos dias de consulta.

“Acho que damos pouca atenção àquilo que efetivamente decide tudo na nossa vida, ao órgão que levamos dentro da cabeça: o cérebro. Tudo quanto estamos por aqui a dizer é um produto dos poderes ou das capacidades do cérebro: a linguagem, o vocabulário mais ou menos extenso, mais ou menos rico, mais ou menos expressivo, as crenças, os amores, os ódios, Deus e o diabo, tudo está dentro de nossa cabeça. Fora de nossa cabeça não há nada”.

José Saramago

RESUMO

Introdução: o Diabetes Mellitus é uma epidemia mundial de incidência crescente e alta morbi-mortalidade. Apesar de a neuropatia diabética ser a complicação neurológica mais comum, é crescente o conhecimento de que existe um acometimento do sistema nervoso central, notadamente no que concerne às alterações cognitivas.

Objetivos: investigar, por meio de duas tarefas cognitivas objetivas, simples, rápidas, de baixo custo e de fácil aplicação, diferenças entre pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) e controles quanto a medidas de atenção e impulsividade, componentes-chave das funções executivas tradicionalmente avaliados por questionários subjetivos, longos, de difícil reproduzibilidade e que exigem psicólogos treinados; correlacionar as diferenças encontradas com características clínicas; explorar as correlações entre as duas tarefas.

Métodos: Foram comparados os desempenhos de 20 pacientes com DM1 e 20 controles, de ambos os sexos, com idades entre 12 e 15 anos, utilizando a tarefa Agir-Não Agir e uma tarefa de Labirintos, e verificadas correlações entre eles.

Resultados: o grupo DM1 teve mais respostas antecipatórias (RA) na tarefa Agir-Não Agir ($p <0,05$) e fez mais mudanças de trajetória nos Labirintos ($p <0,01$). Houve correlação entre hipoglicemias não-graves e RA ($p=0,01$), e entre hipoglicemias graves e número de toques nas paredes dos labirintos ($p <0,05$). HbA1c > 9% correlacionou-se com um maior número de becos sem saída nos labirintos ($p <0,05$). Os parâmetros mostraram-se coerentes dentro de cada tarefa e entre elas.

Conclusões: Encontramos indicadores de desatenção e impulsividade coexistindo no DM1, o primeiro estando mais relacionado à hiperglicemia, e o último à hipoglicemia. Investigações adicionais são necessárias para estudar o declínio cognitivo associado ao diabetes por meio de avaliações mais objetivas, e avaliar a confiabilidade e as propriedades psicométricas das tarefas aqui propostas.

Palavras-chave: atenção. Impulsividade. Cognição. Tarefa Agir-Não Agir. Tarefa de Labirintos; Diabetes mellitus tipo 1

ABSTRACT

Background : Diabetes Mellitus is a worldwide epidemic of increasing incidence and high morbidity and mortality. Although diabetic neuropathy is the most common neurological complication, the knowledge that there is an involvement of the central nervous system is increasing, especially in relation to cognitive changes.

Aims: To investigate with two simple, inexpensive, rapid, objective and easy-to-apply tasks, differences between patients with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) and controls in outcome measures of attention and impulsivity, key-executive function components traditionally assessed by subjective and long questionnaires of difficult reproducibility that require trained psychologists; to correlate the alterations with clinical characteristics; to explore correlations between the tasks.

Methods: We compared the scores of 20 T1DM to 20 controls, both sexes, aged 12 to 15 years, using a Go-NoGo and a Maze task, and verified correlations between them.

Results: T1DM group had more anticipatory answers (AA) in Go-NoGo task ($p<0,05$) and made more direction changes in Mazes ($p<0,01$). There was correlation between non-severe hypoglycaemias and AA ($p=0,01$), and between severe hypoglycaemias and number of touches in Mazes' walls ($p<0,05$). HbA1c>9% correlated to a greater number of alleys in Mazes ($p<0,05$). The tasks' parameters were coherent among each task and between them.

Conclusions: We found indicators of inattention and impulsivity coexisting in T1DM, the first more related to hyperglycaemia and the later to hypoglycemia. Further research is needed to study diabetes-associated cognitive decline with more objective parameters and evaluate the reliability and psychometric properties of the tasks herein proposed.

Key-words: attention. Impulsivity. Cognition. Diabetes-associated cognitive decline. Go-NoGo task. Maze task.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fig 1 - Representação esquemática da sequência de eventos da tarefa Agir-Não Agir..... p. 28

Fig 2 - Representação esquemática dos labirintos em seus 5 níveis de complexidade..... p. 29

Quadro 1 - Síntese dos resultados das tarefas cognitivas de acordo com as variáveis clínicas do DM 1 p. 34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos participantes avaliados	p. 30
Tabela 2 - Número de hipoglicemias graves e internações do grupo DM 1	p. 31
Tabela 3 - Frequência de hipoglicemias não graves relatadas pelos pacientes do grupo DM 1	p. 31
Tabela 4 - Comparação das medidas cognitivas entre o grupo DM 1 e o controle com o Teste <i>U</i> de Mann-Whitney	p. 33
Tabela 5. Coeficientes de correlação de Spearman entre os parâmetros das tarefas cognitivas para o grupo controle.....	p. 35
Tabela 6. Coeficientes de correlação de Spearman entre os parâmetros das tarefas cognitivas para o grupo DM 1.....	p.36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANT - Attention Network Test

AS – Atenção Sustentada

DM - Diabetes Mellitus

DP – Desvio Padrão

DTI - Tensor de Difusão

EC – Erros de Comissão

EEG - Eletroencefalograma

EO – Erros de Omissão

HbA1c – Hemoglobina glicada

HG – Hipoglicemia Grave

HNG – Hipoglicemia Não-Grave

MT – Mudanças de Trajetória

NB – Número de Becos

NT – Número de Toques

RA – Respostas Antecipatórias

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

SNC – Sistema Nervoso Central

SPSS - Statistical Package for Social Sciences

TDAH – Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

TE – Tempo de Execução

TR – Tempo de Resposta

SUMÁRIO

Lista de ilustrações

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas e siglas

1. Introdução.....	12
1.1. Diabetes mellitus.....	12
1.1.1. Complicações neurológicas do diabetes	12
1.1.1.1. Neuroimagem e diabetes.....	13
1.1.1.2. Eletrofisiologia e diabetes.....	15
1.1.1.3. Neuropsicologia, cognição e diabetes.....	15
1.1.1.3.1. Atenção, controle inibitório e impulsividade.....	19
2. Objetivos.....	24
2.1. Geral.....	24
2.2. Específicos.....	24
3. Material e métodos	25
3.1. Participantes.....	25
3.2. Procedimentos	26
3.3. Tarefas para avaliação cognitiva.....	26
3.3.1. Tarefa Agir-Não Agir.....	26
3.3.2. Tarefa de Labirintos.....	27
3.4. Análise estatística.....	29
4. Resultados.....	30
4.1. Características da amostra.....	30
4.2. Avaliação cognitiva.....	31
4.2.1. Grupo controle.....	31
4.2.2. Grupo DM 1.....	32
4.2.3. Grupo DM 1 x Controle	32
4.2.4. Correlações entre características clínicas e desempenho cognitivo	32
4.2.5. Correlações entre as tarefas cognitivas.....	34
5. Discussão.....	37
6. Conclusões.....	42

7. Referências Bibliográficas.....	43
APÊNDICES.....	49
ANEXOS.....	52

1. INTRODUÇÃO

1.1. Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus (DM) constitui um grupo de doenças metabólicas caracterizado por hiperglicemia resultante da deficiência na secreção e/ou na ação da insulina, associada à disfunção de vários órgãos (BRASIL, 2006). Chega a configurar uma epidemia mundial de incidência crescente em função do envelhecimento da população, do aumento da obesidade e da disseminação de estilos de vida pouco saudáveis. Estima-se que, em 2030, acometerá 7,7% da população mundial, sendo a maior parte deste aumento em países em desenvolvimento, e em populações mais jovens nestes do que nos países desenvolvidos (WILD et al, 2004). Tendo em vista sua alta morbimortalidade – é uma das principais causas de insuficiência renal terminal, amputação de membros inferiores não traumática, cegueira e doença cardiovascular – o impacto socioeconômico é enorme, pois ceifa anos de trabalho da população economicamente ativa e onera a previdência social e os serviços de saúde. Além disso, o impacto humano para os pacientes e suas famílias é enorme: o DM reduz a expectativa de vida, predispõe a complicações graves e crônicas e aumenta a mortalidade materna.

As formas mais comuns são o diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) e o diabetes tipo 2 (DM 2). Ambas caracterizam-se pela hiperglicemia, porém sua epidemiologia, fisiopatologia e distribuição de comorbidades e complicações são diferentes. O DM 1 acomete 5-10% dos diabéticos e tem início desde a infância até a fase de adulto jovem; é uma das condições de saúde crônicas mais prevalentes na idade inferior a 18 anos. É causado pela deficiência de secreção de insulina resultante da destruição imunomediada das células β do pâncreas. O DM 2 responde pelos restantes 90-95%, em geral com início a partir dos 40 anos. É causado por uma combinação de resistência à ação da insulina e deficiência relativa de insulina por resposta secretória compensatória inadequada, sendo produto de interações entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais, como índice de massa corporal, distribuição da gordura abdominal, dieta e atividade física (BRASIL, 2006).

1.1.1. Complicações neurológicas do diabetes

A complicação neurológica mais comum dos dois tipos de DM é a neuropatia diabética (BRASIL, 2006; POP-BUSUI, 2008), caracterizada pelo acometimento do sistema nervoso periférico motor, sensitivo e/ou autonômico em padrões variados de apresentação. Todavia, é crescente o reconhecimento de que existe também um acometimento do sistema nervoso central

(SNC) relacionado tanto às alterações metabólicas que ocorrem ao longo do tempo, como às tentativas de controle glicêmico, o que pode ocorrer de forma aguda (cetoacidoses, estados hiperosmolares hiperglicêmicos, crises epilépticas hipoglicêmicas) ou crônica (hiperglicemia crônica, hipoglicemias leves ou graves recorrentes) (BIESSELS; DEARY; RYAN, 2008). Apesar de os mecanismos responsáveis por tal acometimento serem, provavelmente, multifatoriais e ainda não completamente esclarecidos, as evidências proliferam-se: clinicamente, por meio de alterações cognitivas transitórias ou permanentes, e pela maior incidência de doença cerebrovascular e de Alzheimer (MCCRIMON; RYAN; FRIER, 2012; ANSTEY, 2015); eletrofisiologicamente, por meio de alterações no eletroencefalograma (EEG) e no exame de potencial evocado (MCCRIMON; RYAN; FRIER, 2012; ANSTEY, 2015; SHEHATA; ELTAYEB, 2010); nos exames de imagem, notadamente na morfometria por estudos de ressonância nuclear magnética (RNM) (MCCRIMON; RYAN; FRIER, 2012; VAN DUINKERKEN, 2012; WEINSTEIN et al, 2015). Enquanto muitos pacientes não apresentam um declínio cognitivo clinicamente aparente, alguns grupos parecem estar mais vulneráveis, de acordo com fatores como idade, tipo de DM, tempo de doença e comorbidades (BIESSELS, 2008; MCCRIMON, RYAN, FRIER, 2012).

O maior conhecimento destas alterações relacionadas ao DM, o aumento da incidência e da prevalência da doença e o seu início em idades mais precoces sugerem que as disfunções cognitivas a ele relacionadas serão mais conhecidas e melhor esclarecidas no futuro próximo, tanto na prática clínica quanto na pesquisa científica. Ainda não há tratamento específico estabelecido para prevenir ou minorar as alterações cognitivas destes pacientes, o que torna premente a busca pela compreensão dos mecanismos implicados em tal ocorrência.

1.1.1.1. Neuroimagem e diabetes

Os avanços das técnicas de neuroimagem, tanto estruturais quanto funcionais, têm sido notórios. Eles têm fornecido novas informações acerca das possíveis correlações entre as alterações estruturais e as cognitivas encontradas nos pacientes com diabetes. É esperado que as alterações encontradas no DM 1 sejam diferentes do DM 2, uma vez que, como já explicitado, as populações acometidas, a fisiopatologia e as comorbidades diferem (HARTEN, 2006).

No DM 1, até o momento, não há evidências de aumento de hiperintensidades de substância branca (em geral, elas significam lesões vasculares) vistas à RNM (JONGEN et al, 2007), mas Van Duinkerken et al (2012) encontraram redução na integridade dos tratos de substância

branca em adultos com DM 1 por meio da técnica de tensor de difusão (DTI) da RNM (WEINSTEIN et al, 2015). Estudos com morfometria baseada em voxel de RNM demonstraram redução na densidade da substância cinzenta e no volume da substância branca subcortical em várias regiões encefálicas dos diabéticos tipo 1, como hipocampo, córtex temporo-occipital e tálamo, tendo alguns encontrado associações com alterações de linguagem, memória e inteligência e hipoglicemias graves (HG) (BJORGAAS, 2012; AYE et al, 2011). Ainda não está esclarecido se estas alterações refletem anormalidades do desenvolvimento ou perda de volume encefálico na fase adulta (BIESSELS et al, 2007).

O DM 2 acomete a população adulta e idosa. O envelhecimento já está associado a várias alterações neuroradiológicas, como atrofia cortical e subcortical e hiperintensidades da substância branca, que caracterizam microangiopatia ou infartos lacunares. Estas anormalidades apresentam-se em maior número e de forma mais acelerada nos indivíduos mais velhos com fatores de risco vasculares, e estão associadas à maior chance de desenvolvimento de alterações cognitivas e demência. O DM é um grande fator de risco vascular, e a prevalência e incidência de infartos lacunares e atrofia encefálica global está aumentada nos diabéticos tipo 2. Porém, justificar as alterações de imagem nos diabéticos apenas em função dos fatores de risco vasculares seria uma simplificação excessiva (HARTEN, 2006; BJORGAAS, 2012). Os fatores de risco para tais alterações não foram identificados, e sua relação com as alterações cognitivas não está esclarecida. Um estudo de base populacional (HARTEN, 2006), p.ex., indicou a associação entre hemoglobina glicada (HbA1c) e progressão mais rápida da atrofia cerebral, mesmo considerando os fatores de risco vasculares, o que coloca a hiperglicemia crônica como possível fator de risco independente.

O aumento da prevalência de alterações da substância branca no DM 2 ainda é algo controverso, mas isto pode se dever às técnicas e métodos de quantificação utilizadas para tal aferição. A maioria das escalas utilizadas nos primeiros estudos foi desenvolvida, originalmente, para a avaliação de doença cerebrovascular, e pode não ter uma boa sensibilidade para a análise da população diabética (HARTEN, 2006). Estudos mais recentes, por meio da técnica de morfometria baseada em voxel da RNM, encontraram aumento das hiperintensidades de substância branca nos diabéticos (BIESSELS et al, 2007; JONGEN et al, 2007).

Estudos longitudinais com avaliações neuropsicológicas em intervalos regulares e registro das comorbidades vasculares podem contribuir para identificar os fatores de risco e o significado clínico das alterações estruturais encontradas.

1.1.1.2. Eletrofisiologia e diabetes

De forma geral, tem sido encontrado um aumento de ondas lentas no EEG de pacientes com DM 1 relacionado a várias alterações metabólicas da doença, como história de HG e nível de HbA1c. As ondas lentas Teta (3.5–7.5 Hz) aparecem muito pouco no EEG normal, que é dominado pelas ondas Alfa (7.5–13Hz) e Beta (13–35Hz). As ondas Delta (1.3–3.5 Hz) estão, normalmente, ausentes. Em um episódio de hipoglicemia, há disfunção cortical e inversão do padrão: as ondas Delta aparecem, as Teta aumentam e as Alfa diminuem. Algumas vezes, pode ser difícil distinguir entre as crises epilépticas primárias e aquelas induzidas por hipoglicemia, pois ondas epileptiformes podem aparecer em crianças com DM 1 sem epilepsia em situações de hipoglicemia (BJORGAAS, 2012).

Contudo, deve-se lembrar que o EEG é um indicador inespecífico da função encefálica (exceto na epilepsia, onde tem um papel fundamental, inclusive diagnóstico de síndromes epilépticas). Qualquer distúrbio metabólico, medicamentoso ou neurodegenerativo pode provocar alterações eletrofisiológicas. Transtornos que afetem estruturas cerebrais profundas ou que sejam lentamente progressivos podem não resultar em alterações eletroencefalográficas, uma vez que o registro se restringe à superfície cortical (NEYLAN et al, 2006). Questões ainda não respondidas são se as alterações no EEG vistas nas crianças desaparecem com a maturação cerebral nos adultos, se as alterações se correlacionam com o declínio cognitivo e se os pacientes com DM 1 têm um limiar convulsivo mais baixo, de modo que estejam mais propensos a crises epilépticas euglicêmicas (BJORGAAS, 2012).

O exame de potencial evocado é uma ferramenta sensível para a detecção precoce de alterações cognitivas. O P300 parece ser o melhor indicador da integridade funcional do SNC (notadamente hipocampo, tálamo e córtex frontal) no que concerne as funções cognitivas, como tomada de decisões, processamento de informações e memória de curto prazo. Ele tem se mostrado prolongado nos pacientes diabéticos (SHEHATA; ELTAYEB, 2010).

1.1.1.3. Neuropsicologia, cognição e diabetes

A Neuropsicologia Clínica é o estudo das funções cerebrais por deduções a partir do comportamento cognitivo, sensório-motor, emocional e social do indivíduo. Ela estuda técnicas de avaliação de alterações provocadas por doenças que afetem o comportamento e a cognição, sendo uma ferramenta adicional ao exame neurológico, à neuroimagem e aos estudos

eletrofisiológicos. A avaliação neuropsicológica abrange os seguintes objetivos: (1) identificar, quantificar e qualificar as alterações sutis das funções cognitivas, muitas vezes não detectadas por outros métodos, (2) relacionar as alterações aos possíveis fatores relacionados (idade, sexo, condições médicas, p.ex.), (3) inferir habilidades funcionais para as atividades de vida diária e instrumentais, (4) monitorar mudanças ao longo do tempo de acompanhamento, e (5) contribuir para o plano de tratamento, reabilitação e aconselhamento do paciente e de sua família (MÄDER-JOQUIM, 2010).

A cognição é um conjunto de atividades mentais que envolvem aquisição, retenção, transformação e uso do conhecimento (MATLIN, 2004). Sua base são as funções executivas, as grandes responsáveis pela capacidade adaptativa do ser humano. Elas constituem uma série de processos integrados, dentre os quais controle inibitório, memória operacional, planejamento e flexibilidade cognitiva, que permitem ao indivíduo abandonar estratégias instintivas e adotar outras mais eficientes, e avaliar, adequar, planejar e dirigir comportamentos a determinados objetivos. Isto se traduz em vários aspectos cotidianos, como resolução de problemas de curto, médio e longo prazo, atividades de vida diária, desempenho acadêmico e comportamento social adequado (HOWIESON; LEZAK, 2006).

As relações entre cognição e glicemia nos seus dois extremos, hipoglicemias e hiperglicemias, têm sido bastante exploradas (RORIZ-FILHO et al, 2009; ANSTEY et al, 2015; HARTEN, 2006). Alguns autores hipotetizam que as alterações cognitivas clinicamente relevantes causadas pelo diabetes ocorram, essencialmente, em dois momentos cruciais: quando o cérebro passa pelas mudanças estruturais correspondentes ao período de desenvolvimento normal, particularmente entre 5 e 7 anos, e no período em que o cérebro passa por alterações degenerativas em função do envelhecimento, principalmente a partir dos 65 anos. Fora destes períodos, os déficits cognitivos estariam relacionados, primariamente, com o aparecimento de complicações micro e macrovasculares pelo DM (BISSELS; DEARY; RYAN, 2008).

Todavia, estudos têm evidenciado alterações cognitivas não só no DM, mas também em indivíduos com pré-DM (glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose) e síndrome metabólica (conjunto de fatores de risco cardiometabólicos inter-relacionados, compostos por hipertensão arterial, dislipidemia, alterações glicêmicas e obesidade centrípeta) (ANSTEY et al, 2015; HARTEN, 2006). Em comum, estas situações e o DM apresentam a resistência à insulina, um provável mecanismo fisiopatológico.

Os mecanismos exatos que levam ao declínio cognitivo e às alterações estruturais no DM não estão elucidados, porém a desregulação da homeostase da glicose e do eixo

hipotálamo-hipófise-adrenal, a doença vascular, o processo inflamatório/protrombótico e a resistência insulínica provavelmente participam do processo de distúrbio da homeostase neuronal, resultando nas alterações cognitivas (GASPAR et al, 2016). O DM acelera o envelhecimento cerebral, à medida que acelera a atrofia cortical, desta forma reduzindo a reserva cerebral e o limiar para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Além disso, o DM interfere no metabolismo das proteínas tau e amiloide: alterações periféricas na homeostase da glicose e da insulina repercutem nos receptores de insulina cerebrais, promovendo a oligomerização da beta-amilóide e induzindo a hiperfosforilação da tau. A insulina também parece acelerar o envelhecimento pela promoção da formação de produtos avançados da glicação e, consequentemente, de espécies reativas do oxigênio, que se acumulam nos tecidos (RORIZ-FILHO et al, 2009; DOMINGUEZ et al, 2014).

Estudos longitudinais revelam que o risco de demência ou declínio cognitivo significativo é maior nos pacientes com DM 2. A taxa de declínio cognitivo em função do envelhecimento está aumentada 1,5-2x nesta população, assim como o risco de Doença de Alzheimer e demência vascular. O controle glicêmico parece ter um papel importante na preservação das funções cognitivas, uma vez que alguns estudos mostraram correlação inversa entre HbA1c e funções executivas e memória de trabalho. A duração, a gravidade e a presença de complicações micro e macrovasculares também parecem ter seu papel (BIESSELS; DEARY; RYAN, 2008; RORIZ-FILHO et al, 2009).

Justamente pela conhecida importância da hiperglicemia crônica na geração das complicações micro e macrovasculares, a sua prevenção tem sido o foco na abordagem de todos os tipos de diabetes. Mas os episódios de hipoglicemia resultantes do controle rigoroso da hiperglicemia também podem acarretar prejuízos. Estudos randomizados com duração de até 5,6 anos, encontraram que o controle glicêmico intensivo pode aumentar o risco de hipoglicemia nos pacientes com DM 2 e tem pouco impacto ou pode até piorar o desfecho em pacientes mais velhos com doença cardiovascular estabelecida ou subclínica, inclusive com aumento da mortalidade (MUDALIAR, 2009).

A importância da hipoglicemia é ainda mais discutida no DM1, situação em que ela provavelmente se relaciona a alterações cognitivas^{14;26;25}. Apesar da existência de resultados divergentes na literatura, predominantemente devido a limitações metodológicas dos estudos, várias meta-análises, estudos transversais e longitudinais encontraram evidências de que as crianças com DM 1 têm pior desempenho em avaliações de inteligência, velocidade de processamento, atenção, memória, funções executivas e habilidades visuoespaciais, e um dos

principais preditores de tais alterações são as HG recorrentes, principalmente quando ocorrem precocemente (BJORN et al, 2010; TONOLI et al, 2014).

O cérebro não armazena glicogênio nem realiza gliconeogênese, portanto depende de um suprimento constante de glicose a partir da corrente sanguínea. No caso de hipoglicemias graves e prolongadas, a utilização de glicose pelo cérebro diminui, podendo resultar em morte neuronal. As regiões encefálicas mais vulneráveis parecem ser o córtex cerebral, os núcleos da base e o hipocampo, este último em relação estreita com a memória (BJORGAAS, 2012; KANG et al, 2010). Quanto menor a idade em que acontecem as hipoglicemias, mais vulnerável é o SNC a flutuações extremas nos níveis de glicose, pois o cérebro da criança está em desenvolvimento e maturação (BIESSELS et al, 2007; TONOLI et al, 2014). As hipoglicemias são a complicação aguda mais frequente da insulinoterapia nos pacientes com DM 1, e quanto mais estrito o controle glicêmico na tentativa de prevenção de complicações como neuropatia, nefropatia e retinopatia, mais frequentes os episódios de HG e de HNG (SHALITIN; PHILIP, 2008).

Outro provável preditor de desempenho cognitivo nas crianças é o diabetes de início precoce, também em função da exposição do cérebro em desenvolvimento aos vários distúrbios metabólicos do diabetes. As alterações cognitivas notadas na infância parecem persistir durante o desenvolvimento, uma vez que adolescentes e adultos jovens com diabetes de início precoce também mostraram pior desempenho em relação aos não diabéticos em vários estudos (RORIZ-FILHO et al, 2009; BJORN et al, 2010; TONOLI et al, 2014).

Um outro indicador de alteração cognitiva é a presença de complicações microvasculares. Mas ainda são necessários mais estudos para avaliar se as anormalidades cognitivas são muito mais frequentes nos pacientes com complicações microvasculares em estágio avançado ou se também se correlacionam com alterações subclínicas. A ocorrência concomitante destas complicações poderia ser apenas um indicativo de exposição crônica à hiperglicemia, e a retinopatia, uma complicação microvascular em particular, poderia ser um marcador indireto de alterações na microcirculação cerebral (FERGUSON, 2003).

As consequências de todo o exposto acima são sintomas físicos, afetivos e cognitivo-motores para os pacientes, sendo que cada estado glicêmico pode acarretar impactos cognitivos qualitativamente diferentes sobre o desempenho nos testes neuropsicológicos, nas situações da vida diária, na escola e no trabalho. Este conhecimento pode influenciar a escolha do tipo de insulinoterapia, e direcionar terapias não-farmacológicas, educacionais e de reabilitação (DESROCHER; ROVET, 2004; MEO et al, 2013; PERANTIE et al, 2008).

1.1.1.3.1. Atenção, controle inibitório e impulsividade

Os papéis da atenção, do controle inibitório e da impulsividade são centrais no estudo da cognição humana, pois eles e suas interações são a base do controle executivo e do desenvolvimento de crianças e adolescentes. Apesar do debate em torno do papel dos processos inibitórios nos diferentes testes neuropsicológicos, sabe-se que algum grau de inibição é requerido para interromper uma resposta motora prestes a ser executada. Assim, respostas inibitórias corretas indicam um comportamento flexível e um melhor controle de impulso (VERBRUGGEN; LOGAN, 2008). Déficits de controle inibitório e de atenção relacionam-se a consequências no comportamento das crianças (principalmente agressão e má conduta social), no desempenho acadêmico e nas relações sociais (BEZDJIAN et al, 2009).

A atenção é um construto complexo, cercado por várias definições e classificações em desenvolvimento, atualizadas à medida que a neuroimagem e os conceitos de redes neurais avançam (JOYCE; HRIN, 2015). Ela é fundamental no nosso cotidiano, uma vez que nossas atividades mentais acontecem em ambientes repletos de estímulos ininterruptos, relevantes ou não, que devem ser selecionados de acordo com os nossos objetivos, conscientes ou não. A avaliação da atenção faz intersecção com outros domínios neuropsicológicos, como a memória, e, especialmente, as funções executivas. Por exemplo, a atenção dividida, em que o indivíduo seleciona e processa mais de um estímulo simultaneamente, requer a inibição de estímulos irrelevantes do ambiente e flexibilidade mental, habilidades classicamente integrantes das funções executivas. Assim, a grande parte dos testes neuropsicológicos utilizados para avaliar outras funções cognitivas contém um componente atencional geral (MÄDER-JOQUIM, 2010).

Vários modelos teóricos de atenção já foram propostos a fim de descrever o funcionamento e as características dos processos atencionais e identificar as estruturas encefálicas envolvidas. Destacamos dois deles: o de Posner e Petersen (1990) e o de Mirsky (1991). Apesar de guardarem certa correlação quanto à ideia de existirem “sistemas” cerebrais, que posteriormente seriam chamados de “redes neurais” conectando várias áreas encefálicas, eles tiveram entendimentos diversos em relação aos componentes dos sistemas e suas localizações anatômicas.

O modelo de Mirsky (MIRSKY et al, 1991) é bastante utilizado (KOZIOL et al, 2014). Ele é baseado em uma perspectiva do desenvolvimento evolutivo, portanto atribui um papel importante a áreas subcorticais filogeneticamente mais antigas. Sua hipótese é de que a atenção reconhecida clinicamente é um construto unitário artificial, sendo, na verdade, um conjunto de

cinco elementos básicos integrados: (1) foco/execução (habilidade de focar em uma tarefa e anular estímulos distratores), com substrato no lobo parietal inferior, lobo temporal superior e núcleo estriado; (2) sustentação (capacidade de manter o foco para atingir um objetivo), locada no mesencéfalo rostral; (3) alternância (capacidade de alternar entre uma tarefa e outra, sucessivamente), no córtex pré-frontal; (4) codificação (registro inicial da informação), no hipocampo e na amígdala; (5) estabilidade (variabilidade do tempo de resposta a um estímulo), sustentada anatomicamente em estruturas mediais do tálamo e do tronco encefálico. Estes elementos podem ser acessados por testes neuropsicológicos amplamente utilizados hoje, como: teste de dígitos e símbolos de Wechsler, Teste de Trilhas partes A e B, Teste de Stroop, Teste de Atenção Sustentada (AS) e Teste de Wisconsin (PEREGRINE, 2008).

Posner (POSNER; PETERSEN, 1990) foi um dos pioneiros na proposição das redes de atenção. Ele aventou a possibilidade de haver um outro sistema que não o motor ou o sensorial, responsável pela seleção de informação para o processamento focal consciente, que interagiria com outros sistemas por processos facilitadores e inibitórios. Sugeriu a subdivisão do sistema atencional em três redes funcional e anatomicamente independentes: (1) de orientação para os estímulos sensoriais aferentes; (2) de controle executivo para monitoramento; (3) adequação de respostas, e de manutenção do estado de alerta (CASTRO et al, 2010). O “Attention Network Test” (ANT), bastante utilizado em avaliações neuropsicológicas, foi desenvolvido com a finalidade de aferir estas três redes de forma independente por meio de uma tarefa computadorizada (FAN et al, 2002).

O conceito de inibição foi aceito na Neurofisiologia apenas no início do século XX, quando Sherrington recebeu o Prêmio Nobel de Medicina pela descrição do funcionamento neurológico por meio da integração entre múltiplas estruturas do sistema nervoso central e periférico, sendo a inibição neural um princípio organizacional fundamental (BARI; ROBBINS, 2013). A palavra “inibição” tem sido empregada em várias situações diferentes; p.ex., inibição sináptica, interações inibitórias entre áreas do SNC e controle inibitório.

O controle inibitório, um componente-chave das funções executivas muito conectado à atenção, é a supressão de pensamentos, ações e emoções menos relevantes, e, muitas vezes, automáticos, a fim de cumprir uma tarefa ou implementar uma ação controlada (VERBRUGGEN; LOGAN, 2008). É a base da flexibilidade comportamental em um ambiente dinâmico, que envolve ações inibitórias tanto na preparação de uma ação motora quanto na interrupção de um padrão comportamental já estabelecido, e é responsável pela eficiência de várias habilidades cognitivas, como a inteligência e a atenção (KHNG; LEE, 2014). No TDAH,

p.ex., os déficits de atenção podem se dever à redução do controle inibitório sobre pensamentos, emoções e ações, com prejuízo da manutenção do foco (BARI; ROBBINS, 2013).

A inibição apresenta um componente cognitivo, automático, caracterizado pelo processo mental da inibição, e um físico, mais facilmente estudado em função da possibilidade de observação comportamental – a inibição motora. Ela fornece uma medida objetiva da latência e da eficiência dos processos cognitivos subjacentes, servindo como endofenótipo para a avaliação da impulsividade e suas bases neurobiológicas, com implicações para o estudo de várias doenças psiquiátricas (BARI; ROBBINS, 2013), como transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), abuso de drogas e álcool, distúrbios compulsivos alimentares, ansiedade, transtorno bipolar, transtorno da personalidade antissocial e esquizofrenia (PTACEK et al, 2016; REDDY, 2014).

A impulsividade refere-se a uma predisposição a ações não planejadas sem consideração das consequências negativas para si e/ou para terceiros. Pode incluir decisões rápidas e arriscadas, atitudes intempestivas, controle inibitório deficiente e comportamento agressivo. É um conceito multifacetado, subdividindo-se em: impulsividade atencional (inabilidade de focar na tarefa em andamento), motora (ação por impulso) e não-planejada (dificuldade de pensar mirando o futuro). Suas facetas podem não estar fortemente associadas, como observado em comparações entre questionários e medidas de impulsividade por meio de testes. Isto pode se dever à sua natureza multidimensional, à instabilidade das tendências impulsivas no indivíduo, às diferentes estratégias usadas na resolução de problemas pelos diversos indivíduos ou pelo mesmo indivíduo em momentos diferentes, ou à intersecção com outros construtos, uma vez que o sucesso em uma tarefa depende de vários outros fatores além do controle do impulso (MOELLER et al, 2001).

Duas manifestações comportamentais são comumente identificadas: dificuldade de postergar uma gratificação, o que leva à escolha por pequenas recompensas imediatas ao invés de prêmios maiores posteriores, e inabilidade de adequar as respostas motoras ao contexto, o que acarreta erros de comissão nas tarefas (“falsos alarmes”). As tarefas tradicionalmente usadas para a aferição da resposta motora inibitória e do controle do impulso são a tarefa do sinal do pare (Stop Signal Task) e a tarefa agir-não agir (Go-NoGo task) (JAKUSZKOWIAK-WOJTEN et al, 2015; MOELLER et al, 2001).

Numerosos estudos já exploraram a tarefa Agir-Não Agir para o estudo do autismo, da Doença de Alzheimer, da esquizofrenia, da doença de Huntington, da doença de Parkinson e do TDAH, a condição cognitivo-comportamental mais comum em crianças e adolescentes

(BEZDJIAN et al, 2009; VERBRUGGEN; LOGAN, 2008). Nesta tarefa, os participantes devem executar, o mais rápido possível, uma resposta motora a uma sequência de estímulos-alvo, p.ex., letras consoantes (estímulo Agir), e inibir a resposta motora na presença de outros alvos, p.ex., letras vogais (estímulo Não Agir), sendo que estes últimos alvos aparecem de forma imprevisível e pouco frequente (BEZDJIAN et al, 2009) (VAN DIJK M et al, 2014).

A tarefa dos labirintos foi proposta por Porteus em 1913 para que fosse aplicada em adição ao primeiro teste de inteligência criado, a Escala Binet-Simon. O objetivo primário de Binet era o de criar um instrumento que identificasse o perfil cognitivo dos alunos que necessitassem ajuda especial. Porteus acreditava que o uso de apenas um parâmetro como medida intelectual seria insuficiente, pois a habilidade de planejar poderia não estar bem contemplada no teste verbal de inteligência. O desempenho na sua tarefa poderia tanto estimar a idade mental quanto avaliar a capacidade de planejamento, uma vez que habilidades como seleção, tentativa e adoção de alternativas de conduta ou pensamento seriam essenciais para a adaptação na maior parte das situações práticas do cotidiano (RANKIN; THOMPSON, 1966). Ao longo dos anos, os labirintos foram tradicionalmente usados em estudos da cognição com animais, como o labirinto em cruz elevado e o radial. Nos seres humanos, ganharam novos usos e modos de aplicação, e também outras dimensões, compatíveis com a sua real complexidade, que envolve diferentes processos cognitivos e motores no planejamento de uma ação em resposta a um estímulo visuoespacial (atenção, percepção visuoespacial, memória de curto prazo, planejamento, inibição, tomada de decisão do tipo tentativa e erro e impulsividade). Passou-se a investigar a habilidade visuoespacial e as funções executivas e efeitos de tratamento, p.ex., na esquizofrenia, na demência, no etilismo, na hiperatividade, na avaliação de características da personalidade (impulsividade, p.ex.), na avaliação da aquisição e da estabilização de habilidade motoras, e na avaliação da habilidade de direção veicular (KIRSCH et al, 2006; O'KEEFE, 1975). Desempenhos prejudicados, portanto, têm sido associados a disfunção executiva, eminentemente do córtex pré-frontal.

Com base em estudo exploratório prévio (ROSSINI et al, 2015) que propôs analisar uma possível correlação entre os parâmetros dos Labirintos com os da Tarefa Agir-Não Agir, hipotetizamos que os Labirintos pudessem ser um bom instrumento para a avaliação da atenção, do controle inibitório e da impulsividade. Ambas as Tarefas têm a vantagem de poder ser adaptadas para um número diverso de sujeitos da população, inclusive na forma computadorizada para os Labirintos, pois requerem habilidades motoras básicas, podendo ser

aplicadas em crianças, idosos e pessoas acometidas por patologias neurológicas (KIRSCH et al, 2006; SNELLGROVE, 2005; ROSSINI et al, 2015).

A avaliação das funções cognitivas dos pacientes com DM 1 ainda é uma área relativamente pouco explorada e sem conclusões definitivas. Particularmente, pouco se sabe sobre a atenção, o controle inibitório e a impulsividade, essenciais para as funções executivas usadas cotidianamente. Uma questão crucial na investigação dos processos cognitivos é o estabelecimento de instrumentos de avaliação capazes de mensurar adequadamente comportamentos representativos de construtos amplos, como os citados acima.

Existem vários instrumentos de avaliação da cognição, que diferem entre si no seu formato, tempo de aplicação, complexidade, padronização, qualidade dos dados obtidos e restrições quanto ao aplicador dos testes (exigência de formação em Psicologia, p.ex.). Não obstante os avanços na compreensão das habilidades cognitivas, a caracterização dos processos que influenciam a capacidade de manejá informações complexas e avaliação dos mesmos sofrem de falta de critérios padrão-ouro de aferição das funções cognitivas, da subjetividade das avaliações (baseadas em questionários, entrevistas e relatos) e do fato de que a maioria dos testes é muito longa, inadequada para o uso repetido e exige psicólogos treinados. Portanto, medidas mais objetivas e com qualidades psicométricas adequadas podem fornecer métodos alternativos viáveis para investigar construtos complexos como atenção, controle inibitório e impulsividade.

As tarefas de AS com a tarefa Agir/Não-Agir são experimentos já bem estabelecidos na literatura, de fácil execução, econômicos e bem controlados, ainda muito pouco aplicados aos pacientes diabéticos. Outra tarefa promissora neste sentido é a resolução de Labirintos, cujos parâmetros nos propusemos a correlacionar com a tarefa Agir-Não Agir.

2.OBJETIVOS

2.1. Geral

Comparar o desempenho em tarefas de avaliação da atenção de adolescentes diabéticos tipo 1 com um grupo controle comparável em idade e sexo.

2.2. Específicos

Comparar o desempenho atencional entre adolescentes com DM 1 e um grupo controle por meio da utilização de tarefas cognitivas mais objetivas, rápidas e de fácil execução do que as escalas e questionários tradicionalmente usados nas avaliações neuropsicológicas.

Correlacionar os resultados de desempenho atencional com as variáveis relacionadas ao DM, como idade de início, tempo de doença, número de episódios de hipoglicemia, número de internações e HbA1c.

Investigar possíveis correlações, como o tempo médio de execução das tarefas e os tipos de erros cometidos, entre os parâmetros da tarefa de atenção sustentada Agir-Não Agir – já bastante utilizada no estudo da atenção – e a de resolução de labirintos, uma proposta promissora para a avaliação deste campo cognitivo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O projeto de pesquisa deste estudo foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia (CEP/UFU) e aprovado com o registro nº. CAAE 32372114.3.0000.5152.

3.1. Participantes

Participaram deste estudo adolescentes entre 12 e 15 anos, de ambos os sexos, sendo 31 do grupo DM 1 e 30 do grupo controle, totalizando 61 voluntários.

Os participantes do grupo de DM 1 foram recrutados no Centro Municipal de Atenção ao Diabético e no Ambulatório de DM 1 do Hospital de Clínicas de Uberlândia durante o tempo de espera regular de atendimento ambulatorial destas instituições, de fevereiro a julho de 2015.

O grupo controle foi formado por estudantes saudáveis constantes no banco de dados do projeto previamente aprovado pelo CEP/UFU com o nº. CAAE 18542313.2.0000.5152 – “Atenção seletiva: controle inibitório, planejamento e seleção da informação visual”, recrutados na Escola Estadual Antônio T. F. de Rezende durante o tempo regular das aulas, de novembro de 2014 a junho de 2015.

Os critérios de inclusão foram os mesmos para os dois grupos: ter entre 12 e 15 anos; assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para o grupo DM 1, havia a necessidade de pelo menos 6 meses de diagnóstico e de acompanhamento ambulatorial do DM 1.

Os critérios de exclusão para os dois grupos foram: uso de psicotrópicos; ingestão de café na última 1 hora; uso de cigarro ou assemelhados nas últimas 2 horas; uso de qualquer quantidade de bebida alcoólica nas últimas 24 horas; uso de drogas consideradas ilegais nos últimos 12 meses; transtornos cognitivos com diagnóstico médico; transtornos do sono com diagnóstico médico; deficiências físicas que pudessem interferir na execução das tarefas, como fraqueza ou déficit de coordenação dos membros superiores, surdez e visão anormal. Para o grupo DM 1, somaram-se: sinais de descompensação aguda do diabetes e glicemia capilar menor ou igual a 70mg/dl obtida antes do início das tarefas.

Os participantes e seus responsáveis foram esclarecidos quanto aos procedimentos e assinaram os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXOS A e B).

Foram excluídos 3 participantes do grupo DM 1, e 2 do grupo controle por não terem conseguido executar as tarefas ou apresentarem condições neuropsiquiátricas não

diagnosticadas ou não reveladas pelos pais previamente. Foi excluído 1 participante do grupo DM em função de ser portador de diabetes pós-transplante, e não de DM 1. Foram excluídos 8 *outliers* (*scores* $> 1,5$ DP para os erros de comissão e tempo de reação da tarefa Agir-Não Agir) do grupo controle e 7 do grupo DM 1, de modo que restaram 20 voluntários de cada grupo para a realização das comparações.

3.2.Procedimentos

Os participantes foram levados, individualmente, a uma sala reservada, silenciosa e com luminosidade adequada. Todos os procedimentos foram realizados em apenas uma sessão de cerca de 20 a 30 minutos. O grupo DM 1 respondeu a um formulário sobre questões sociodemográficas e histórico médico (APÊNDICE A), e seus prontuários foram revisados quanto aos dados médicos e anotação de dados laboratoriais (APÊNDICE B).

Antes da aplicação das tarefas, a glicemia capilar do grupo DM 1 foi obtida (Accu-Chek® Performa, Roche) para garantir que a avaliação não recebesse interferência de efeitos cognitivos agudos por hipoglicemia.

A seguir, foram aplicadas, em ordem alternada de início para cada participante, as duas tarefas descritas abaixo.

3.3.Tarefas para avaliação cognitiva

3.3.1.Tarefa Agir-Não Agir

A programação da tarefa usada neste estudo foi baseada no trabalho de van Dijk *et al* (VAN DIJK M et al, 2014), que avaliou a atenção sustentada em adultos com DM 1. Utilizou-se o aplicativo E-Prime 2.0, que também registrou as respostas dos participantes. A tarefa foi apresentada aos participantes em um Ultrabook Touch Lenovo com Intel® Core™ i3-3110M, 4GB, 500GB e tela de 11,6”. Os sujeitos recebiam instruções sobre a realização da tarefa, e então realizavam uma breve sessão de treinamento a fim de assegurar que haviam compreendido. Era dito que tanto a rapidez quanto a precisão eram fatores importantes na execução da tarefa. Os estímulos visuais eram apresentados na cor preta (0,02 cd/m²) sobre o fundo branco da tela do computador (70 cd/m²), no centro da mesma, na fonte Arial Rounded MT Bold tamanho 58. A tarefa do participante era responder ou não à apresentação dos números

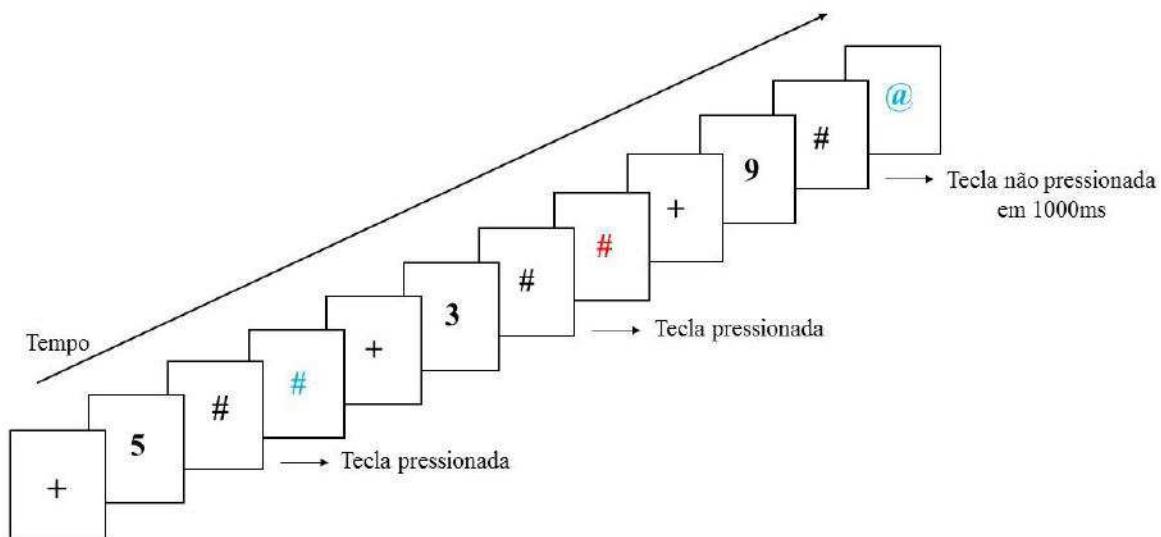
de 1 a 9 em ordem pseudoaleatória (o mesmo número nunca se repetia imediatamente). Cada prova iniciava-se com o aparecimento de um ponto de fixação (+) por 5000ms, seguido pela apresentação dos números, cada uma de 166ms. A tecla espaço deveria ser pressionada assim que surgissem os números 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 e 9 na tela (estímulo Agir), e não deveria ser pressionada ao aparecimento do número 3 (condição Não agir), o que ocorreu em 11% das provas. Após a apresentação do número, uma máscara visual (#) era apresentada na cor preta até a resposta do participante ou até um intervalo de 1000ms. Em seguida, o mesmo caractere poderia aparecer na cor azul (5 cd/m²), caso o participante pressionasse a tecla corretamente, ou na cor vermelha (5 cd/m²), caso o participante pressionasse a tecla incorretamente. O caractere @ na cor azul era apresentado quando o participante não pressionava a tecla após a apresentação do “3” (estímulo Não Agir). Os caracteres de *feedback* eram apresentados por 1500ms e, imediatamente após a sua apresentação, uma nova prova era iniciada, conforme a sucessão de eventos representada na Figura 1. Cada número era apresentado 25 vezes, totalizando 225 apresentações.

As seguintes variáveis foram registradas: (1) TR_{Agir-Não Agir} (Tempo de Reação), tempo entre a apresentação do estímulo e a reação de apertar a tecla, que reflete a velocidade de processamento da informação; (2) EC_{Agir/Não Agir} (Erros de Comissão), número de vezes em que o sujeito apertou a tecla para um estímulo Não Agir (aparecimento do número 3) – “alarmes falsos”, uma expressão de déficit de controle inibitório; (3) EO_{Agir/Não Agir} (Erros de Omissão), número de vezes em que o paciente não respondeu ao estímulo Agir (apresentação dos números 1,2,4,5,6,7,8,9), indicador de desatenção; (4) RA_{Agir/Não Agir} (Respostas Antecipatórias), número de episódios em que a tecla foi pressionada menos de 100ms após o estímulo – “adivinhação”, um tempo insuficiente para o real processamento da informação, sugestivo de impulsividade. O tempo total desta tarefa foi de aproximadamente 7 a 8 minutos. Os resultados dos parâmetros acima foram computados eletronicamente e os dados numéricos foram tabulados para análise estatística.

3.3.2. Tarefa dos Labirintos

A elaboração desta tarefa foi baseada no trabalho exploratório de Rossini et al (2015), que propôs uma correlação entre os índices avaliados na tarefa Agir-Não Agir e na tarefa dos Labirintos.

Figura 1. Representação esquemática da sequência de eventos da tarefa Agir-Não Agir

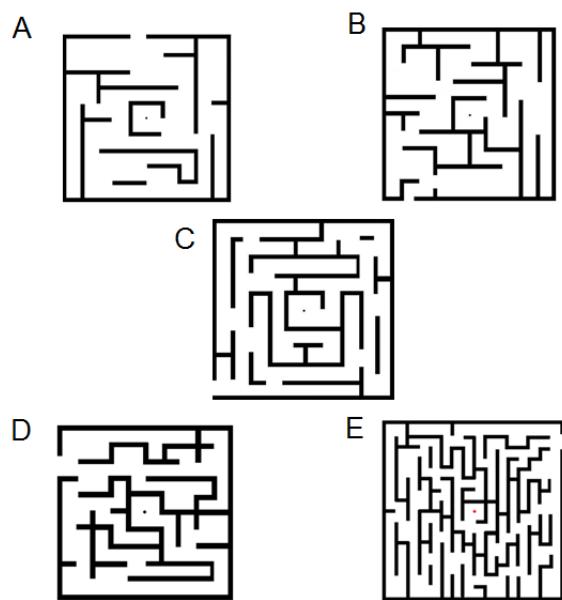


Fonte: ROSSINI et al. Solving Mazes and Go/NoGo Task in Attentive Assessment. **Psicol. Reflex. Crit.**, Porto Alegre, v.28, n.4, p.796-803, 2015.

Cada participante resolveu 25 labirintos. Cada um foi impresso centralizado, com dimensões de 12x12cm em uma folha A4. Os labirintos eram apresentados ao participante sucessivamente, em ordem de complexidade crescente. Havia 5 níveis de dificuldade, que aumentavam em função da redução progressiva da largura das paredes e do aumento do número de caminhos possíveis, mas havia apenas uma entrada e um caminho que levava ao centro, o ponto final da tarefa (Figura 2). A tarefa do participante era traçar, o mais rápido possível, um caminho contínuo da entrada periférica do labirinto até o seu centro, sem retirar o lápis preto grafite da folha de papel nem tocar as paredes do labirinto. Caso o sujeito fizesse a opção por alterar a trajetória do traçado, ele deveria retornar com o traço até o ponto que julgassem adequado para a nova estratégia de resolução da tarefa. O registro do tempo de execução de cada labirinto começava após um comando de voz que permitia ao participante iniciar a tarefa e se encerrava no momento em que o centro do labirinto era alcançado, por meio do software E-Prime 2.0.

As seguintes variáveis foram registradas: (1) TE_{Labirintos} (Tempo de Execução), tempo entre o comando de início e o alcance do ponto final, indicador da velocidade de processamento da informação; NT_{Labirintos} (Número de Toques), número de vezes em que o participante tocou as paredes do labirinto, o que refletiria déficit de controle inibitório e impulsividade; NB_{Labirinto} (Número de Becos), número de vezes em que o participante incorreu em finalizações incorretas – “becos sem saída”, sugestivo de desatenção; MT_{Labirintos} (Mudanças de Trajetória), número de vezes em que a direção do traçado foi alterada, também sugestivo de desatenção.

Figura 2. Representação esquemática dos labirintos em seus 5 níveis de complexidade



FONTE : ROSSINI et al. Solving Mazes and Go/NoGo Task in Attentive Assessment. **Psicol. Reflex. Crit.**, Porto Alegre, v.28, n.4, p.796-803, 2015.

3.4. Análise estatística

As análises foram feitas por meio do software Statistica versão 5.0. Foi estabelecido o nível de significância estatística $p < 0,05$ para todas as análises. As variáveis contínuas foram descritas como média \pm DP, e as categóricas como proporções. Foram utilizados testes Z para todas as análises. As diferenças entre grupos relativas a variáveis demográficas e desempenho cognitivo foram avaliadas por meio dos testes U de Mann-Whitney e do chi-quadrado (χ^2). As correlações entre os índices das tarefas Agir-Não Agir e Labirintos foram analisadas por meio do teste de correlação de Spearman.

4.RESULTADOS

4.1.Características da amostra

Foram avaliados 20 participantes com DM 1 e 20 controles comparáveis em idade e sexo (Tabela 1). Todos eram destros. Dentre os diabéticos, todos usavam insulina de ação curta e intermediária, e nenhum tinha complicações macro ou microvasculares fora aqueles com microalbuminúria.

Tabela 1. Características dos participantes avaliados

	DM 1 (n=20)	Controle (n=20)	<i>p</i>
Idade (anos)	13,30, \pm 1,13	12,95 \pm 1,15	> 0,05
M:F	12:8	9:21	> 0,05
Idade de início do DM 1 (anos)	7,10 \pm 3,78	NA	
Duração do DM 1 (anos)	6,50 \pm 3,31	NA	
Número de indivíduos com repetência escolar	6 (30%)	NA	
DM de início precoce¹	9 (45%)	NA	
História de hipoglicemias graves²	12 (60%)	NA	
Número de hipoglicemias graves	1,15 \pm 1,42	NA	
História de hospitalizações	16 (80%)	NA	
Microalbuminúria (30-300mg/d)	3 (15%)	NA	
HbA1c³	9,66 \pm 2,20%	NA	

Dados apresentados em média \pm DP para as variáveis contínuas e n (%) para as categóricas

Diferença de idades entre os dois grupos avaliada com o teste *U* de Mann-Whitney

Diferença entre número de sujeitos de cada sexo para cada grupo avaliada com o teste do chi-quadrado

NA, não aplicável

¹Antes dos 7 anos de idade

²Hipoglicemia grave = episódio que requer assistência de outro indivíduo

³Hemoglobina glicada media coletada nos últimos 6 meses

As Tabelas 2 e 3 detalham a distribuição dos eventos clínicos relevantes para o grupo DM 1.

Tabela 2. Número de hipoglicemias graves e internações do grupo DM 1

	0	1	2	3	4	5	>5
Nº de hipoglicemias graves	8	7	2	1	1	1	0
Nº de internações	4	7	4	4	0	1	0

Tabela 3. Frequência de hipoglicemias não graves relatadas pelos pacientes do grupo DM 1

	Diária	Semanal	Quinzenal	Mensal	Bimestral	< 1x/ano
Nº de hipoglicemias não graves	1	8	3	5	2	1

A maioria (60%) teve pelo menos 1 episódio de hipoglicemia grave durante o tempo de doença; porém, destes, 58,33% tiveram apenas 1 episódio, ou seja, a maioria não teve hipoglicemias graves recorrentes.

A media da HbA1c foi alta em função do predomínio do mau controle entre os diabéticos: apenas um apresentava bom controle (HbA1c < 7,5%); 7 estavam em controle moderado (7,5 < HbA1c ≤ 9%), e os outros 12 em mau controle (HbA1c > 9%).

Pelo menos 1 internação foi relatada por 80% dos avaliados, e todos que tiveram apenas 1 hospitalização referiram que esta se deu no momento do diagnóstico do diabetes. As internações deveram-se a sintomas clínicos relacionados a flutuações importantes da glicemia, mas não foi possível afirmar que todos deveram-se a episódios de cetoacidose diabética, seja porque os pais não souberam informar ou porque esta informação não constava no prontuário médico.

4.2. Avaliação cognitiva

4.2.1. Grupo controle

Na comparação entre os desempenhos cognitivos de meninos (n = 6) e meninas (n = 14) usando o teste *U* de Mann-Whitney foi encontrada diferença no TE_{Labirinto}. Os meninos

resolveram a tarefa em menos tempo ($12,46 \pm 3,11$ ms) do que as meninas ($15,16 \pm 2,97$ ms), $p < 0,05$.

No que diz respeito ao efeito da idade, o teste de Spearman não evidenciou correlação entre a idade e o TR_{Agir-Não Agir} ($p = 0,07$), ou seja, não houve variação do tempo de execução das tarefas entre os adolescentes mais jovens e os mais velhos.

4.2.2. Grupo DM 1

Não houve diferenças de desempenho cognitivo entre os sexos masculino ($n = 12$) e feminino ($n = 8$).

Assim como para o grupo controle, não houve correlação entre a idade e o TR_{Agir-Não Agir} ($p = 0,34$).

4.2.3. Grupo DM 1 x Controle

Os diabéticos apresentaram mais RA_{Agir-Não Agir} e MT_{Labirintos} do que o grupo controle (Tabela 4), marcadores, respectivamente, de impulsividade e de desatenção.

Na análise de subgrupos, os meninos diabéticos foram comparados com os controles, e aqueles tiveram maior número de MT_{Labirinto} ($p < 0,01$). Comparando as meninas dos dois grupos, as diabéticas tiveram NB_{Labirinto} ($p < 0,05$) maior. Ambos os índices sugerem a existência de déficit de atenção. A tarefa Agir-Não Agir não evidenciou alteração análoga.

4.2.4. Correlações entre características clínicas e desempenho cognitivo

O teste de Spearman foi aplicado para avaliação de correlação entre os *scores* cognitivos do grupo DM 1 e suas variáveis clínicas: idade de início do DM, duração do DM, número de HG e HNG, número de internações, valores de HbA1c e presença de microalbuminúria. Houve correlação entre número de HNG e RA_{Agir-Não Agir} ($p = 0,01$), um marcador de impulsividade.

Na análise de subgrupos, o grupo que tinha pelo menos 1 HNG por semana ($n = 9$) apresentou mais EO_{Agir-Não Agir} ($p < 0,05$), indicativo de desatenção. O subgrupo que teve pelo menos uma HG desde o diagnóstico ($n = 8$) apresentou maior NT_{Labirinto} ($p < 0,05$) do que o que nunca teve hipoglicemia, apontando para uma relação entre HG e impulsividade. Não houve correlação entre o número de HG e HNG, mas, como supracitado, os dois tipos de hipoglicemia

mostraram relação com indicadores de impulsividade, sendo que o subgrupo com HNG mais frequentes também apresentou um marcador de desatenção.

Tabela 4. Comparaçao das medidas cognitivas entre o grupo DM 1 e o controle com o Teste *U* de Mann-Whitney

	DM 1 (n = 20)	Controle (n = 20)	U	Z	p
Tarefa Agir-					
Não Agir					
TR _{Agir-Não Agir}	327,57 ± 100,06	326,89 ± 69,25	189	-0,30	0,77
RA _{Agir-Não Agir}	21,50 ± 27,46	6,50 ± 11,86	107,5	-2,53	0,01*
EO _{Agir-Não Agir}	9,8 ± 14,79	15,40 ± 34,09	190,5	-0,26	0,80
EC _{Agir-Não Agir}	8,00 ± 5,67	9,05 ± 5,16	172,5	-0,74	0,45
Labirintos					
TE _{Agir-Não Agir}	12,93 ± 3,24	14,22 ± 3,22	156	-1,19	0,23
NT _{Labirinto}	43,95 ± 31,28	33,05 ± 18,28	160	-1,08	0,28
NB _{Labirinto}	1,30 ± 2,92	1,45 ± 2,28	197	-0,08	0,93
MT _{Labirinto}	16,55 ± 11,67	6,45 ± 5,46	73	-3,44	0,00***

TR_{Agir-Não Agir}, Tempo de Reação; RA_{Agir-Não Agir}, Respostas Antecipatórias EO_{Agir-Não Agir}, Erros de Omissão; EC_{Agir-Não Agir}, Erros de Comissão; TE_{Agir-Não Agir}, Tempo de Execução; NT_{Labirinto}, Número de Toques; NB_{Labirinto}, Número de becos sem saída; MT_{Labirinto}, Número de Mudanças de Trajetória

*p < 0,05

**p < 0,01

***p < 0,001

Ainda na análise de subgrupos, os participantes com HbA1c ≤ 9% (n = 8) tiveram mais EC_{Agir-Não Agir} (p < 0,05) e RA_{Agir-Não Agir} (p < 0,05), e menos NB_{Labirinto} (p < 0,05) do que aqueles com HbA1c > 9% (n = 12). Estes, por sua vez, tiveram menos hipoglicemias graves (p < 0,05). Logo, os que apresentavam controle glicêmico bom a moderado, mas mais hipoglicemias graves, apresentaram índices de maior impulsividade e menor desatenção do que os que estavam com hiperglicemia mal controlada e menos episódios de hipoglicemia grave.

Não houve diferença de desempenho cognitivo entre os que tiveram apenas 1 internação (n = 11), ocorrida no diagnóstico do diabetes, e os que tiveram 2 ou mais internações (n = 9).

No quadro 1, encontra-se um resumo dos achados neste subitem.

Quadro 1. Síntese dos resultados das tarefas cognitivas de acordo com as variáveis clínicas do DM 1

Variáveis do DM 1	TR _{Agir-Não Agir}	RA _{Agir-Não Agir}	EO _{Agir-Não Agir}	EC _{Agir-Não Agir}	TE _{Labirinto}	NT _{Labirinto}	NB _{Labirinto}	MT _{Labirinto}
Desatenção	Impulsividade	Desatenção	Impulsividade	Desatenção	Impulsividade	Desatenção	Desatenção	Desatenção
HNG		+						
HNG ≥ 1x/semana			+					
HG ≥ 1x na evolução						+		
HbA1c ≤ 9%		+		+			-	

TR_{Agir-Não Agir}, Tempo de Reação; RA_{Agir-Não Agir}, Respostas Antecipatórias EO_{Agir-Não Agir}, Erros de Omissão; EC_{Agir-Não Agir}, Erros de Comissão; TE_{Agir-Não Agir}, Tempo de Execução; NT_{Labirinto}, Número de Toques; NB_{Labirinto}, Número de becos sem saída; MT_{Labirinto}, Número de Mudanças de Trajetória

4.2.5. Correlações entre as tarefas cognitivas

As correlações entre os parâmetros das tarefas Agir-Não-Agir e Labirintos foram feitas dentro de cada tarefa, e entre as duas tarefas para o grupo de estudo e para o controle. Houve uma correlação inversa entre TR_{Agir-Não Agir} e RA_{Agir-Não Agir}, e entre TR_{Agir-Não Agir} e EC_{Agir-Não Agir} para os dois grupos (Tabelas 5 e 6), isto é, maior rapidez na resposta ao estímulo correlacionou-se com mais respostas antecipadas e equivocadas. No grupo diabético, estes resultados foram corroborados pela correlação positiva entre RA_{Agir-Não Agir} e EC_{Agir-Não Agir} ($p < 0,001$), indicadores de impulsividade.

Tabela 5. Coeficientes de correlação de Spearman entre os parâmetros das tarefas cognitivas para o grupo controle

TR _{Agir-Não Agir}	RA _{Agir-Não Agir}	EO _{Agir-Não Agir}	EC _{Agir-Não Agir}	TE _{Labirinto}	NT _{Labirinto}	NB _{Labirinto}
Não Agir	Não Agir	Não Agir	Não Agir			
TR_{Agir-Não Agir}						
Agir						
RA _{Agir-Não Agir}	-0,50*					
Agir						
EO _{Agir-Não Agir}	0,33	-0,32				
Agir						
EC _{Agir-Não Agir}	-0,53*	0,30	-0,11			
Agir						
TE _{Labirinto}	0,17	-0,18	0,25	-0,17		
NT _{Labirinto}	-0,30	0,07	-0,23	0,56*	-0,47*	
NB _{Labirinto}	0,06	-0,14	-0,06	-0,04	0,12	0,13
MT _{Labirinto}	0,12	0,18	-0,02	-0,08	0,16	0,24
						0,55*

TR_{Agir-Não Agir}, Tempo de Reação; RA_{Agir-Não Agir}, Respostas Antecipatórias; EO_{Agir-Não Agir}, Erros de Omissão; EC_{Agir-Não Agir}, Erros de Comissão; TE_{Agir-Não Agir}, Tempo de Execução; NT_{Labirinto}, Número de Toques; NB_{Labirinto}, Número de becos sem saída; MT_{Labirinto}, Número de Mudanças de Trajetória

* $p < 0,05$

Outra correlação positiva para os dois grupos foi entre NB_{Labirinto} e MT_{Labirinto}, ambos sugestivos de desatenção.

No grupo controle, confirmou-se a hipótese de correlação positiva entre EC_{Agir-Não Agir} e NT_{Labirinto}, corroborando a ideia de NT_{Labirinto} como marcador de impulsividade. A correlação inversa deste parâmetro com TE_{Labirinto} também reforça esta noção, pois o aumento da rapidez relaciona-se com o aumento do número de toques nas paredes do labirinto, refletindo um comportamento impulsivo.

No grupo DM 1, o TE_{Labirinto} mostrou correlação com os EO_{Agir-Não Agir}, análogo à relação esperada entre TR_{Agir-Não Agir} e EO_{Agir-Não Agir}, cujos aumentos indicam desatenção. Na tarefa Agir-Não Agir, houve uma correlação positiva entre RA_{Agir-Não Agir} e EO_{Agir-Não Agir}, denotando a coexistência entre desatenção e impulsividade.

Tabela 6. Coeficientes de correlação de Spearman entre os parâmetros das tarefas cognitivas para o grupo DM 1

TR _{Agir-} Não Agir	RA _{Agir-} Não Agir	EO _{Agir-} Não Agir	EC _{Agir-} Não Agir	TE _{Labirinto}	NT _{Labirinto}	NB _{Labirinto}
TR_{Agir-Não Agir}						
Agir						
RA _{Agir-Não Agir}	-0,60*					
Agir						
EO _{Agir-Não Agir}	0,08	0,49*				
Agir						
EC _{Agir-Não Agir}	-0,69***	0,86***	0,36			
Agir						
TE _{Labirinto}	0,36	0,02	0,64**	-0,10		
NT _{Labirinto}	0,09	-0,06	-0,03	0,05	-0,08	
NB _{Labirinto}	0,31	-0,22	0,00	-0,16	0,02	0,31
MT _{Labirinto}	0,33	-0,41	-0,13	-0,13	0,02	0,66
						0,64**

TR_{Agir-Não Agir}, Tempo de Reação; RA_{Agir-Não Agir}, Respostas Antecipatórias; EO_{Agir-Não Agir}, Erros de Omissão; EC_{Agir-Não Agir}, Erros de Comissão; TE_{Agir-Não Agir}, Tempo de Execução; NT_{Labirinto}, Número de Toques; NB_{Labirinto}, Número de becos sem saída; MT_{Labirinto}, Número de Mudanças de Trajetória

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

A maioria das correlações foi semelhante para os dois grupos. As correlações dentro da tarefa Agir-Não Agir corresponderam aos achados da literatura. As correlações dentro da tarefa dos Labirintos foram as hipotetizadas, e as correlações entre os parâmetros das duas tarefas corroboraram as hipóteses de TE_{Labirinto}, NB_{Labirinto} e MT_{Labirinto} maiores como índices de déficit atencional e NT_{Labirinto} como marcador de impulsividade.

5.DISCUSSÃO

Com este estudo, conseguimos somar informações ao corpo de evidências existente acerca das alterações cognitivas nos diabéticos tipo 1, especialmente nos campos da atenção e da impulsividade, que têm sido pouco enfocadas. Também pudemos mostrar correlações entre os índices glicêmicos e os déficits cognitivos. Um diferencial deste trabalho foi demonstrar tais alterações e correlações por meio da utilização de tarefas cognitivas objetivas, rápidas, fáceis, economicamente viáveis e aplicáveis por qualquer profissional minimamente orientado no seu próprio ambiente de atendimento, sendo que a tarefa dos labirintos mostrou-se promissora para a avaliação da atenção ao apresentar correlações com os parâmetros clássicos da tarefa Agir-Não Agir.

A população mais estudada dos pacientes com DM 1 é a pediátrica. Estudos mostram que desde o diagnóstico recente é possível verificar alterações, ainda mais se o início for precoce e as hipoglicemias ocorrerem cedo (< 10 anos), como exposto na Introdução. Ainda que a nossa população de estudo não tenha sido fortemente marcada por tais características, pois foi formada por adolescentes com tempo relativamente curto de doença (média de $6,50 \pm 3,31$ anos), menos da metade com início precoce, e a maioria sem HG recorrentes nem HNG com frequência maior do que quinzenalmente, pudemos observar diferenças entre o grupo diabético e o controle.

Houve um dado notório na caracterização sociodemográfica: a repetência escolar do grupo DM 1. Quase um terço repetiu o ano (30%), sendo que, destes, 66,67% repetiram mais de uma vez (3 repetiram 2 vezes e 1 repetiu 3 vezes). De acordo com os últimos indicadores escolares brasileiros (BRASIL, 2016), as taxas de reprovação foram: 6,2% para os 5 primeiros anos do ensino fundamental (aproximadamente 7 a 11 anos); 11,7% para os últimos 4 anos do ensino fundamental (12 a 14 anos); 12,2% para os 3 anos do ensino médio (15 a 17 anos). Há várias razões possíveis para justificar a maior taxa de reprovação dos diabéticos em relação às médias nacionais: questões sociais, dificuldade estrutural familiar, déficit de aprendizado em função de distúrbio cognitivo, comportamental ou psicológico relacionado ao diabetes e dias perdidos de aulas por motivo de consultas ou internações.

As notas escolares não foram aqui analisadas, e há poucos estudos dedicados à avaliação do desempenho acadêmico de pacientes com DM 1 (MEO et al, 2013; DAHLQUIST, 2007) (FOX et al, 2003), mas a maioria dos estudos que avaliaram o rendimento escolar evidenciou prejuízos na população diabética, incluindo um estudo de base populacional sueco

(DAHLQUIST, 2007) que analisou a performance acadêmica de 5159 indivíduos com DM 1 em comparação a 1.330.968 não diabéticos ao final de sua atividade escolar compulsória (média de 16 anos de idade). Os autores encontraram que a média das notas dos diabéticos foi inferior à dos controles, sendo que a maior diferença foi notada naqueles cujo diabetes tivera início antes dos 2 anos de idade e, portanto, maior duração da doença também. Na nossa amostra, 50% dos sujeitos que repetiram o ano tiveram diabetes de início precoce.

A avaliação da vida escolar não foi um dos escopos do nosso trabalho, mas, mesmo nesta amostra pequena, o número de repetências é bastante chamativo. Estas particularidades acadêmicas dos diabéticos certamente têm implicações sociais e econômicas. Seria interessante que estudos futuros avaliassem também se há impacto no nível de formação acadêmica e na condição social e empregatícia posteriores.

Na comparação das medidas cognitivas, o grupo DM 1 apresentou marcadores tanto de impulsividade quanto de desatenção, sendo que esta última característica manteve-se na comparação dos subgrupos de meninos diabéticos *versus* não-diabéticos e meninas diabéticas *versus* não-diabéticas. Uma dificuldade já apontada por Bezdjian et al (2009) é a de distinção entre impulsividade e desatenção por meio dos questionários e escalas. Ela aponta a boa capacidade da tarefa Agir-Não Agir nesta diferenciação. Pela coerência dos nossos parâmetros, acreditamos que estas duas características realmente coexistam na população estudada, como coexistem no TDAH, p.ex.

Encontramos na literatura apenas um estudo com a proposta de verificar a possível associação entre TDAH e DM (CHEN et al, 2013). Os autores encontraram esta associação em relação ao DM 2, mas não em relação ao DM 1, e hipotetizaram que esta diferença poderia se dever às fisiopatologias distintas dos dois tipos de DM. Há estudos recentes apontando para uma conexão entre TDAH e distúrbios alimentares (PTACEK et al, 2016) e uma possível explicação é a presença do comportamento impulsivo. Não há, até o momento, evidência irrefutável de que alguma doença claramente relacionada à impulsividade esteja relacionada ao diabetes, todavia há controvérsia se algumas condições que possam ter a impulsividade como característica importante ocorrem mais frequentemente nos diabéticos, como transtorno de ansiedade e distúrbios alimentares (SMITH et al, 2013; BÄCHLE et al, 2015).

Encontramos apenas um estudo que investigou a atenção em pacientes com DM 1 por meio da tarefa Agir-Não Agir (VAN DIJK M et al, 2014), e outros dois que utilizaram esta tarefa ou alguma muito semelhante para correlacionar o desempenho cognitivo dos sujeitos com suas glicemias (HAWKINS et al, 2016; FLINT; TUREL, 2003). Van Dijk et al (2014)

avaliaram 122 pacientes com DM 1 e 109 controles entre 18 e 65 anos com uma tarefa Agir-Não Agir muito semelhante à nossa, e encontraram valores diferentes de $TR_{Agir-Não Agir}$ e $EC_{Agir-Não Agir}$ para os diabéticos em relação aos controles. Inicialmente, foram atribuídos menos $EC_{Agir-Não Agir}$ aos diabéticos, mas, após correção para o TR, foi encontrada uma correlação inversa entre $TR_{Agir-Não Agir}$ e $EC_{Agir-Não Agir}$, porém com TR aumentado. A conclusão foi de que o DM *per se* era um fator de risco para o prejuízo da atenção. A literatura considera os $EC_{Agir-Não Agir}$ (BEZDJIAN et al, 2009) predominantemente como marcadores de impulsividade, e não desatenção, portanto acreditamos que o trabalho encontrou evidência tanto de desatenção quanto de impulsividade entre os diabéticos.

Hawkins et al (2016) compararam os desempenhos cognitivos de 35 jovens de peso normal e 35 obesos, e correlacionaram os *scores* com suas glicemias de jejum. Os obesos apresentaram glicemias maiores do que os de peso normal. As glicemias mais altas foram preditoras de desempenho deficitário no controle de inibição da Tarefa Agir-Não Agir (mais erros de comissão), principalmente nos pré-diabéticos. Os autores concluíram que elevações subclínicas da glicemia podem contribuir para alterações cognitivas, e, em última análise, uma maior impulsividade, independente do peso. Mas alertam para a necessidade de estudos longitudinais para determinar a direcionalidade da relação entre glicemia elevada e impulsividade.

Flint e Turek (2003) avaliaram 67 sujeitos de 18 a 50 anos por meio de um teste de desempenho contínuo semelhante ao Agir-Não Agir, após oferecer-lhes 10, 100, ou 500mg/kg, ou 50g de glicose, ou placebo. Doses moderadas de 100mg/kg de glicose correlacionaram-se com medidas de impulsividade e desinibição, com mais erros de comissão.

Nota-se que um achado em comum e de destaque nos três estudos foi a impulsividade. Como já comentado, a impulsividade pode ser um substrato comum para desordens psiquiátricas que podem ter uma maior incidência entre os diabéticos, como TDAH, distúrbios alimentares, ansiedade e consumo excessivo de álcool, mas isto ainda é objeto de debate (MOELLER et al., 2001). Não encontramos diferenças de desempenho entre os sexos masculino e feminino do grupo DM 1. O DM 1 é uma das poucas doenças autoimunes que não apresenta uma nítida predominância de sexo; a taxa feminino:masculino é praticamente 1:1 quando a doença tem início antes dos 15 anos. Muito pouco é conhecido sobre as potenciais diferenças entre os sexos nesta doença (GALE; GILLESPIE, 2001), mas já há evidências de sua existência no tocante a fatores de risco cardiovasculares, controle metabólico, resposta e adesão ao tratamento (KAUTZKY-WILLER, 2010). Alguns estudos mostraram que os

indivíduos do sexo masculino tendem a ter pior desempenho e a não apresentar mais a sua conhecida superioridade nas habilidades visuoespaciais. Isto pode ser evidenciado nos nossos resultados: os meninos do grupo controle resolveram os labirintos com maior rapidez do que as meninas, como esperado, enquanto que esta diferença entre os sexos não foi observada nos diabéticos.

Não encontramos dados consistentes acerca das diferenças entre os sexos na tarefa dos labiritos como há para a tarefa Agir-Não Agir. Nesta, os meninos demonstram tempos de resposta menor, ou seja, são mais rápidos do que as meninas, porém cometem mais erros de comissão e apresentam mais respostas antecipatórias, portanto tendem a cometer mais erros no geral, o que aponta para um comportamento impulsivo (BEZDJIAN et al, 2009; MIRANDA et al, 2008). Considerando que o tempo de execução do Labirinto deveria se correlacionar com o tempo de resposta da tarefa Agir-Não Agir, esperaríamos que os meninos tivessem um TE_{Labirinto} menor, o que aconteceu, mas não houve aumento do número de erros. Por outro lado, os labiritos avaliam os processos cognitivos relacionados ao planejamento motor em resposta a um estímulo visuoespacial, e a maior habilidade do sexo masculino para as tarefas visuoespaciais é bem conhecida (WEI; CHEN; ZHOU, 2016).

Estudos prospectivos que tenham a avaliação das diferenças clínicas entre os sexos e a exploração das particularidades fisiopatológicas relacionadas aos sexos como objetivo primário podem ajudar no entendimento de como a doença afeta de forma distinta homens e mulheres, e, assim, propiciar ferramentas para a melhora do manejo da doença e das suas complicações. Não houve variação do tempo de execução das tarefas entre os adolescentes mais jovens e os mais velhos. A idade, em geral, é relevante para vários parâmetros da tarefa Agir-Não Agir: o desempenho tende a melhorar com a idade (até os 40 anos), ou seja, os indivíduos ficam mais rápidos, cometem menos erros e apresentam menos respostas antecipatórias. Possivelmente não encontramos este efeito em função do tamanho da amostra e da faixa etária restrita abrangida (MIRANDA et al, 2008; WEI; CHEN; ZHOU, 2016).

Na literatura, praticamente todos os estudos abordam as HG como principais preditoras de declínio cognitivo. Todavia, as HNG, que podem ser sintomáticas ou não, também têm impacto na qualidade de vida, na produtividade e nos aspectos sociais e econômicos (SHALITIN; PHILIP, 2008; GEELHOED-DUIJVESTIJN, 2013). Além disso, mesmo disfunções leves podem atrapalhar a vida cotidiana no indivíduo, a partir do momento em que ele não consegue acompanhar a demanda, Geelhoed-Duijvestijn et al (2013) relataram os sentimentos negativos e seu importante impacto no comportamento e na disposição para o

trabalho nas horas seguintes a episódios de HNG em um estudo de larga escala envolvendo DM tipos 1 e 2. Nossa trabalho demonstrou correlações interessantes entre HNG e desatenção e impulsividade. Seria interessante que estudos futuros avaliassem o impacto deste índice nos aspectos cognitivos e psicológicos.

Quanto à HbA1c, não foi possível ter uma separação muito clara entre dois grupos com ótimo controle e mau controle, pois apenas um apresentava bom controle (HbA1c < 7,5%). Ademais, os mecanismos responsáveis pelo impacto negativo da hiperglicemia nas funções cognitivas ainda não são tão estudados no DM 1 quanto os processos subjacentes à hipoglicemia, nem tão esclarecidos quanto no DM 2, que apresenta uma associação clara entre mau controle e risco de demência. Os indivíduos com maiores valores de HbA1c, portanto mais expostos à hiperglicemia prolongada, mostraram um marcador de desatenção, enquanto aqueles com valores menores de HbA1c, talvez mais expostos a hipoglicemias, tiveram indicadores de impulsividade. Isto nos leva a uma questão já aventada, sobre a possibilidade de diferentes extremos da glicemia terem impactos em diferentes áreas da cognição. À parte de tentar atribuir maior responsabilidade aos danos cognitivos à hipo ou à hiperglicemia, talvez a redução na variabilidade da glicemia poderia ser o alvo real para a prevenção das alterações cognitivas e comportamentais (KNIGHT et al, 2009; DALEY; WODRICH; HASAN, 2006).

Nossos achados quanto às correlações entre os parâmetros das tarefas foram semelhantes aos de Rossini et al (2015), nos quais este estudo se embasou. Os índices dos Labirintos obedeceram às hipóteses feitas e corroboraram os achados do estudo citado. Acreditamos que as tarefas foram capazes de diferenciar os construtos, e além disso mostraram que eles podem coexistir.

Com relação às limitações deste estudo, as principais são: o tamanho da amostra, pequeno, e o tipo da amostra, obtida por conveniência. Seria necessário ampliar a amostra para considerar iniciar um processo de validação das tarefas e dos achados. Todavia, este tipo de estudo leva em consideração medidas repetidas em tarefas muito bem controladas, o que nos fornece uma amostra estável contendo a melhor média de cada indivíduo. Outra questão é a ausência de questionários de depressão, ansiedade e sono; distúrbios não diagnosticados nestas áreas poderiam interferir no desempenho das tarefas. Mas excluímos aqueles com transtornos relacionados diagnosticados já pelos fatores de exclusão da amostra. Um último ponto seria o fato de o estudo ser transversal, o que nos impede de fazer inferências sobre causalidade.

6.CONCLUSÕES

O DM é uma doença muito complexa e de incidência crescente. Assim, tanto pelo número de pacientes portadores da doença quanto pelos variados tipos de complicações dela resultantes, é preciso que busquemos compreender, de forma cada vez mais detalhada, seus mecanismos fisiopatológicos e seu impacto para os sexos masculino e feminino, para as várias faixas etárias e para os diferentes tipos de DM.

Nosso estudo demonstrou diferenças entre as habilidades cognitivas de adolescentes com DM 1 e os controles, o que está de acordo com a maior parte da literatura disponível. Um diferencial do estudo foi a possibilidade de evidenciar esta diferença por meio de tarefas neuropsicológicas objetivas, simples, economicamente viáveis e aplicáveis por qualquer profissional de saúde orientado sobre o seu propósito e modo de uso. Sendo assim, as tarefas Agir-Não Agir e de Labirintos são promissoras como ferramentas de rastreio cognitivo em consultas de rotina pela equipe de atendimento ao diabético tipo 1, mas necessitam melhor avaliação em populações maiores a fim de que se certifique sobre a sua confiabilidade e as suas propriedades psicométricas, para então se considerar a sua validação. Enfatizar a importância e a viabilidade de uma triagem cognitiva pode aumentar a conscientização dos profissionais de saúde sobre a necessidade de busca ativa dos distúrbios neuropsicológicos nas consultas rotineiras e auxiliar na detecção precoce dos mesmos, de forma que o paciente receba o apoio neuropsicopedagógico necessário, além de sinalizar ao médico sobre questões do manejo glicêmico.

Pudemos observar a coexistência de sinais de desatenção e desinibição/impulsividade nos diabéticos. Esta última, principalmente, tem implicações diretas no cotidiano dos pacientes, como a dificuldade de controle dietético. Estudos longitudinais serão necessários para averiguar a direção da relação impulsividade x controle glicêmico (notadamente as hipoglicemias, pelo que indica o nosso trabalho). Também será necessário explorar mais as relações entre os estados de glicemia e as variáveis clínicas do DM, a fim de que se consiga fazer recomendações sobre o controle glicêmico nos casos em que predomine o perfil desatento ou o perfil impulsivo.

REFERÊNCIAS

- ANSTEY, K.J. et al. Association of cognitive function with glucose tolerance and trajectories of glucose tolerance over 12 years in the AusDiab study. London, **Alzheimers Res Ther.**, v.7, n.1, p. 48, 2015.
- AYE, T. et al. The Feasibility of Detecting Neuropsychologic and Neuroanatomic Effects of Type 1 Diabetes in Young Children. **Diabetes Care**, Alexandria, v.34, p.1458–1462, 2011.
- BÄCHLE, C. et al. Symptoms of Eating Disorders and Depression in Emerging Adults with Early-Onset, Long-Duration Type 1 Diabetes and Their Association with Metabolic Control. **PLoS ONE**, San Francisco, v.10, p.6, 2015.
- BARI, A.; Robbins, T.W. Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. **Progress in Neurobiology**, Oxford, v.108, p.44–79, 2013.
- BEZDJIAN, S. et al. Assessing inattention and impulsivity in children during the Go/NoGo task. **Br J Dev Psychol.**, Leicester, v.27, p.65-83, 2009.
- BIESSELS, G.J. et al. Cognitive dysfunction and diabetes: Implications for primary care. **Primary care diabetes**, Kidlington, v.1, p.187–193,2007.
- BIESSELS, G.J.; DEARY, I.J.; RYAN, C.M. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. **Lancet Neurol.**, London, v.7, n.2, p.184-190, 2008.
- BJØRGAAS, M.R. Cerebral effects of severe hypoglycemia in young people with type 1 diabetes. **Pediatric Diabetes**, Copenhagen, v.13, p.100–107, 2012.
- BJØRN, O. et al. Cognitive Function in Type 1 Diabetic Adults With Early Exposure to Severe Hypoglycemia. A 16-year follow-up study. **Diabetes Care**, Alexandria, v.33, p.1945–1947, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diabetes Mellitus**. Cadernos de Atenção Básica - nº 16. Normas e Manuais Técnicos: Brasília – DF, 2006.
- BRASIL. Ministério da Educação. Inep. **Indicadores Educacionais**, 2014. Disponível em: <<http://portal.inep.gov.br/indicadores-educacionais>>. Acesso em: 15 jun. 2016.
- BRISMAR, T. et al. Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. **Psychoneuroendocrinology**, v.32, n.8, p.1041-51, 2007.
- CASTRO, N.R. et al. Evidências de validade para o Teste de Atenção Alternada – TEALT. **Psicologia em Pesquisa**, Juiz de Fora, v.4, n.1, p.40-49, 2010.
- CHEN, H.J. et al. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder with diabetes: a population-based study. **Pediatr Res.**, Basel, v.4, p.492-6, 2013.
- COX, D. et al. The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with type 1 or type 2 diabetes. **Int J Clin Pract Suppl.**, Esher, v.129, p.20-6, 2002.
- DAHLQUIST, G; KÄLLEN, B. School performance in children with type 1 diabetes—a population-based register study. **Diabetologia**, Berlin, v.50, p.957–964, 2007.

DALEY, K.B.; WODRICH, D.L.; HASAN, K. Classroom attention in children with type 1 diabetes mellitus: the effect of stabilizing serum glucose. **J Pediatr**, New York, v.148, n.2, p.201-6, 2006.

DESROCHER, M.; ROVET, J. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. **Child Neuropsychol.**, Lisse, v.10, n.1, p.36-52, 2004.

DOMINGUEZ, R.O. et al. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes mellitus de tipo 2: relaciones e hipótesis. **Neurología**, Buenos Aires, v.29, n.9, p.567-572, 2014.

FAN, J. et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks. **J Cogn Neurosci., Cambridge**, v.14, n.3, p.340-7, 2002.

FERGUSON, S.C. et al. Cognitive Ability and Brain Structure in Type 1 Diabetes - Relation to Microangiopathy and Preceding Severe Hypoglycemia. **Diabetes**, Alexandria, v.52, p.149-156, 2003.

FLINT, RW; TUREL, C. Glucose effects on a continuous performance test of attention in adults. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v.142, p.217-228, 2003.

FOX, M.A. et al. Gender Differences in Memory and Learning in Children with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) over a 4-year Follow-up Interval. **Journal of Pediatric Psychology**, v.28, n.8, p.569-578, 2003.

GALE, E.A.; GILLESPIE, K.M. Diabetes and gender, **Diabetologia**, Alexandria, v.44, n.1, p.3-15, 2001.

GASPAR, J.M. et al. Inside the Diabetic Brain: Role of Different Players Involved in Cognitive Decline. **ACS Chem. Neurosci.**, Washington, v.7, n.2, p.131-142, 2016.

GEELHOED-DUIJVESTIJN, P.H. Effects of patient-reported non-severe hypoglycemia on healthcare resource use, work-time loss, and wellbeing in insulin-treated patients with diabetes in seven European countries. **J Med Econ.**, Richmond, v.16, n.12, p.1453-61, 2014.

HANNONEN, R. et al. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. **Dev Med Child Neurol.**, London, v.45, n.4, p.262-8, 2003.

HARTEN, B.V. Brain Imaging in Patients with Diabetes - A systematic review. **Diabetes Care**, Alexandria, v.29, n.11, p.2539-2548, 2006

HAWKINS, M.A. et al. Higher fasting glucose is associated with poorer cognition among healthy young adults. **Health Psychol.**, Washington, v.35, n.2, p.199-202, 2016.

HOWIESON, D.B.; LEZAK, M.D. A avaliação neuropsicológica. In: YUDOFSKY, S.C.; HALES, R.E (ed). **Neuropsiquiatria e neurociências na prática clínica**. 4a ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

- JAKUSZKOWIAK-WOJTEN, K et al. Impulsivity in anxiety disorders. A critical review. **Psychiatria Danubina**, Zagreb, v.27, suppl. 1, p.452–455, 2015.
- JONGEN, C. et al. Automated measurement of brain and white matter lesion volume in type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia**, Alexandria, v.50, p.1509–1516, 2007.
- JOYCE, A; HRIN, S. Attention: An Evolving Construct. **Applied neuropsychology child**, Philadelphia, v.4, p.80-88, 2015.
- KANG, E.G. et al. Diffusion MR imaging of hypoglycemic encephalopathy. **Am J Neuroradiol**, Baltimore, v.31, p.559–564, 2010.
- KAUTZKY-WILLER A. Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. **Gend Med., Los Angeles**, vol.7, n.6, p.571-83, 2010.
- KHNG, K.H.; LEE, K. The Relationship between Stroop and Stop-Signal Measures of Inhibition in Adolescents: Influences from Variations in Context and Measure Estimation. **PLoS One**, San Francisco, v.9, n.7, 2014.
- KIRSCH, P. et al. Brain activation during mental maze solving. **Neuropsychobiology**, Basel, v. 54, n.1, p.51-8, 2006.
- KNIGHT, S. et al. Improvements in cognition, mood and behaviour following commencement of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in children with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. **Diabetologia**, Alexandria, v.52, n.2, p.193-8, 2009.
- KOZIOL, L.F. et al. The Neuropsychology of Attention: Revisiting the “Mirsky Model”. **Applied neuropsychology child**, Philadelphia, v.3, p.297–307, 2014.
- MÄDER-JOQUIM, M.J. O neuropsicólogo e seu paciente. In: Leandro F. Malloy-Diniz et al (ed). **Avaliação Neuropsicológica**. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- MATLIN, M.W. Uma breve historia da abordagem cognitiva. In: **Psicologia cognitiva**. 5^a ed. LTC: RJ, 2004.
- MCCARTHY, A.M. et al. Effects of Diabetes on Learning in Children. **Pediatrics**, Washington v.109, n.1, p.E9, 2002.
- MCCRIMMON, R.J.; Ryan, C.M.; Frier, B.M. Diabetes and cognitive dysfunction. **Lancet**, Boston, v.379, p. 2291–2299, 2012.
- MEO, S.A. et al. Impact of type 1 diabetes mellitus on academic performance. **J Int Med Res, Northampton**, v.4, n.3, p.855-8, 2013.
- MIRANDA, MC et al. A Comparative Study of Performance in the r' Continuous Performance Test Between Brazilian and North American Children. **Journal of Attention Disorders**, Toronto, v.11, n.5, p. 588-598, 2008.

- MIRSKY, AF *et al.* Analysis of the elements of attention: A neuropsychological approach. **Neuropsychology Review**, New York, v.2, p.109–145, 1991.
- MOELLER, F.G. *et al.* Psychiatric Aspects of Impulsivity. **Am J Psychiatry**, Arlington, v.158, p.1783–1793, 2001.
- MUDALIAR S. Serum glucose control in diabetic patients with cardiovascular disease: should we be less aggressive? **Curr Atheroscler Rep.**, Philadelphia, v.11, n.5, p.384-90, 2009.
- NEYLAN, T.C. *et al.* Técnicas de eletrodiagnóstico em neuropsiquiatria. In: YUDOFSKY, S.C.; HALES, R.E (ed). **Neuropsiquiatria e neurociências na prática clínica**. 4^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- NORTHAN, L.A. *et al.* Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. **Pediatric Diabetes**, Alexandria, v.11, p.235–243, 2010.
- O'KEEFE, E.J. Porteus Maze Q score as a measure of impulsivity. **Perceptual and Motor Skills**, Louisville, v.41, p.675-678, 1975.
- OTT, B.R. *et al.* Computerized maze navigation and on-road performance by drivers with dementia. **J Geriatr Psychiatry Neurol.**, Littleton, v.21, n.1, p.18-25, 2008.
- OTT, B.R. *et al.* Maze test performance and reported driving ability in early dementia. **J Geriatr Psychiatry Neurol.**, Littleton, v.16, n.3, p.151-5, 2003.
- PERANTIE, D.C. *et al.* Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. **Pediatric Diabetes**, Boston, v.9, p. 87–95, 2008.
- PEREGRINE, MK. Attention impairment in rolandic epilepsy: Systematic review. **Epilepsia**, Mexico, v.49, n.9, p.1570–1580, 2008.
- POP-BUSUI, R. Diabetes and the nervous system. In: AMINOFF, M.J. (ed). **Neurology and general medicine**, 4.ed. Elevier: Philadelphia, 2008.
- POSNER, M.I.; PETERSEN, S.E. The attention system of the human brain. **Annu. Rev. Neurosci.**, Palo Alto, v.13, p.25-42, 1990.
- PTACEK, R. *et al.* Attention deficit hyperactivity disorder and disordered eating behaviors: links, risks, and challenges faced. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, Albany, v.12, p.571, 2016.
- RANKIN, R; THOMPSON, K. A factorial investigation of scores on the Porteus Maze'. **Perceptual and Motor Skills**, Louisville, v.23, p.1255-1260, 1966.
- REDDY, LF. Impulsivity and Risk Taking in Bipolar Disorder and Schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, Wien, v.39, p.456–463, 2014.

ROBINSON *et al.* Behavioural characterisation of high impulsivity on the 5-choice serial reaction time task: Specific deficits in ‘waiting’ versus ‘stopping’. **Behavioural Brain Research**, Dordrecht, v.196, p.310–316, 2009.

RORIZ-FILHO, J.S. et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v.1792, p.432–443, 2009.

ROSSINI et al. Solving Mazes and Go/NoGo Task in Attentive Assessment. **Psicol. Reflex. Crit.**, Porto Alegre, v.28, n.4, p.796-803, 2015.

SCHAG, K. et al. Impulsivity in Binge Eating Disorder: Food Cues Elicit Increased Reward Responses and Disinhibition. **PLoS ONE**, San Francisco, v.8, n.10, e76542, 2013.

SHALITIN, S.; PHILLIP, M. Hypoglycemia in type 1 diabetes: a still unresolved problem in the era of insulin analogs and pump therapy. **Diabetes Care**, Alexandria, v.31, Suppl 2, p. S121-4, 2008.

SHEHATA, G.; ELTAYEB, A. Cognitive Function and Event-Related Potentials in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. **Journal of Child Neurology**, Littleton, v.25, n.4, p.469-474, 2010.

SIVERSTEN, B. Mental health in adolescents with Type 1 diabetes: results from a large population-based study. **BMC Endocr Disord.**, London, v.14, p.83, 2014.

SMITH, KJ, *et al.* Association of diabetes with anxiety: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Psychosomatic Research**, Oxford, v.74, p.89–99, 2013.

SNELLGROVE, C.A. **Cognitive screening for the safe driving competence of older people with mild cognitive impairment or early dementia**. Australian Transport Safety Bureau: Canberra: 2005. 45 p.

TONOLI, C. et al. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. **Diabetes**, Alexandria, v.6, n.6, p.499-513, 2014.

VAN DIJK, M. et al. Impaired sustained attention in adult patients with type 1 diabetes is related to diabetes per se. **Diabetes Metab Res Rev**, Oxford, v.30, p.132–139, 2014.

VAN DUINKERKEN, E. et al. Diffusion tensor imaging in type 1 diabetes: decreased White matter integrity relates to cognitive functions. **Diabetologia**, Alexandria, v.55, p.1218–1220, 2012.

VERBRUGGEN, F.; LOGAN, G.D. Automatic and controlled response inhibition: associative learning in the go/no-go and stop-signal paradigms. **J Exp Psychol Gen.**, Washington v.137, n.4, p.649-72, 2008.

WEI, W.; CHEN, C.; ZHOU, X. Spatial Ability Explains the Male Advantage in Approximate Arithmetic. **Front Psychol.**, Pully, v.7, p.306, 2016.

WEINSTEIN, G. et al. Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults. **Neurology**, New York, v.84, n.23, p.2329-37, 2015.

WESSELS, A.M. et al. Voxel-based morphometry demonstrates reduced grey matter density on brain MRI in patients with diabetic retinopathy. **Diabetologia**, Alexandria, v.49, p.2474–2480, 2006.

WILD, S. et al. Global Prevalence of Diabetes - Estimates for the year 2000 and 2030. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 27:1047–1053, 2004.

APÊNDICE

APÊNDICE A - DADOS MÉDICOS E SÓCIO-DEMOGRÁFICOS DO PACIENTE

Código					
Sexo					
Idade					
Escolaridade					
Repetência escolar	Sim ()	Não ()	Número:		
Renda mensal dos pais	< 1 salário ()	1-2 salários ()	2 -3 salários ()		
	3 -4 salários ()	> 4 salários			
História familiar de DM					
Peso					
Altura					
IMC	Sobrepeso ()	Obesidade I ()	Obesidade II ()		
	Obesidade III ()				
Idade de diagnóstico					
Tempo de diagnóstico					
Nº de episódios de hipoglicemia grave*					
Nº de episódios de hipoglicemia não grave					
Presença de crises epilépticas hipoglicêmicas	Sim ()	Não ()	Número:		
Presença de crises epilépticas não hipoglicêmicas	Sim ()	Não ()	Número:		
Nº de episódios de cetoacidose diabética					
Insulina ação longa	Sim ()	Não ()			
Insulina ação curta	Sim ()	Não ()			
Horas de sono	< 6h ()	6 ()	7 ()	8 ()	>8h ()

Período do dia de maior atividade	Matutino () Vespertino ()
Consumo de café	() < 1 xícara () 1-2 xícaras () > 2 xícaras
Complicações do DM	Retinopatia () nefropatia (), doença vascular periférica (), coronariopatia (), polineuropatia ()

APÊNDICE B - EXAMES LABORATORIAIS DO PACIENTE

	Data	Data	Data
Código			
Hb glicada			
Glicemia			
Uréia			
Creatinina			
TGO			
TGP			
Sódio			
Potássio			
Colesterol T			
HDL			
LDL			
VLDL			
TGL			

ANEXOS

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) senhor(a), o(a) menor, pelo qual o(a) senhor(a) é responsável, está sendo convidado(a) para participar da pesquisa intitulada “Avaliação da atenção sustentada nos adolescentes com diabetes tipo 1”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Jullyanna Sabrynsna Moraes Shinosaki, Joaquim Carlos Rossini, Paulo Tannus Jorge e Maria Luiza Mendonça Pereira Jorge.

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender se há e como são as alterações na atenção dos pacientes diabéticos em relação aos não diabéticos, e se há correlação das possíveis alterações com a história médica, p.ex., tempo de doença, idade de diagnóstico e número de episódios de hipoglicemia. Isto será feito por meio de uma entrevista médica sobre os aspectos do paciente e da doença, anotação dos exames atuais de rotina feitos no ambulatório e um teste a ser executado pelo participante no computador em sala reservada do ambulatório.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Jullyanna Sabrynsna Moraes Shinosaki no Centro Municipal em Atenção ao Diabético (R. Tenente Rafael de Freitas, 530, bairro patrimônio, CEP 38406-380) e no Ambulatório de diabetes tipo 1 do Hospital das Clínicas (Av. Pará, 1720, bairro Umuarama, CEP 38405-382, Uberlândia-MG), durante a espera das consultas já agendadas.

Na participação do(a) menor, ele(a) realizará o teste da glicemia capilar como feito diariamente em seu domicílio e receberá instruções para o seguinte teste de computador: pressionar a tecla espaço ao surgimento dos números 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 e 9, e não pressionar qualquer tecla ao aparecimento do número 3. Cada número será apresentado 25 vezes, totalizando 225 apresentações em aproximadamente 7 minutos. Após, receberá instruções para o seguinte teste de labirinto: traçar, o mais rápido possível, um caminho da entrada do labirinto até seu centro, sem retirar o lápis preto grafite da folha de papel. Serão apresentados 25 labirintos com nível crescente de dificuldade, com até 120 segundos de resolução para cada.

Em nenhum momento o(a) menor será identificado(a). Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

O(A) menor não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos, da participação do(a) menor na pesquisa, consistem em: como em toda pesquisa com seres humanos, existe o risco de quebra do sigilo. Para evitar tal ocorrência, os pesquisadores

envolvidos tomarão todas as medidas cabíveis para assegurar a total privacidade dos participantes e o sigilo dos seus resultados. Os benefícios serão uma contribuição para uma melhor compreensão das complicações do diabetes em relação ao sistema nervoso, por meio da verificação de sua influência na atenção.

O(A) menor é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o(a) senhor(a), responsável legal pelo(a) menor.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, o(a) senhor(a), responsável legal pelo(a) menor, poderá entrar em contato com: Jullyanna Sabrysna Morais Shinosaki (setor de Eletroencefalografia do HC-UFU - Av. Pará, 1720, F: 3218-2260; Joaquim Carlos Rossini (Inst. Psicologia da UFU – Av. Maranhão s/n, bloco 2C, sl 29, F: 3218-2547, Paulo Tannús Jorge e Maria Luiza Mendonça Pereira Jorge (Secretaria do programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Av. Pará, 1720, F: 3218-2389) . Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia – MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131

Uberlândia, dede 20.....

Jullyanna Sabrysna Morais Shinosaki

Paulo Tannús Jorge

Maria Luiza Mendonça Pereira Jorge

Joaquim Carlos Rossini

Eu, responsável legal pelo(a) menor _____
consinto na sua participação no projeto citado acima, caso ele(a) deseje, após ter sido
devidamente esclarecido.

Responsável pelo(a) menor participante da pesquisa

ANEXO B

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA O MENOR

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada intitulada “Avaliação da atenção sustentada nos adolescentes com diabetes tipo 1”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Jullyanna Sabrysna Morais Shinosaki, Joaquim Carlos Rossini, Paulo Tannús Jorge e Maria Luiza Mendonça Pereira Jorge

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender se há e como são as alterações na atenção dos pacientes diabéticos em relação aos não diabéticos, e se há correlação das possíveis alterações com a história médica, p.ex., tempo de doença, idade de diagnóstico e número de episódios de hipoglicemia. Isto será feito por meio de uma entrevista médica sobre os aspectos do paciente e da doença, anotação dos exames atuais de rotina feitos no ambulatório e um teste a ser executado pelo participante no computador em sala reservada do ambulatório.

Na sua participação você realizará o teste da glicemia capilar como feito diariamente em seu domicílio e receberá instruções para o seguinte teste de computador: pressionar a tecla espaço ao surgimento dos números 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 e 9, e não pressionar qualquer tecla ao aparecimento do número 3. Cada número será apresentado 25 vezes, totalizando 225 apresentações em aproximadamente 7 minutos. Após, receberá instruções para o seguinte teste de labirinto: traçar, o mais rápido possível, um caminho da entrada do labirinto até seu centro, sem retirar o lápis preto grafite da folha de papel. Serão apresentados 25 labirintos com nível crescente de dificuldade, com até 120 segundos de resolução para cada.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos consistem em: como em toda pesquisa com seres humanos, existe o risco de quebra do sigilo. Para evitar tal ocorrência, os pesquisadores envolvidos tomarão todas as medidas cabíveis para assegurar a total privacidade dos participantes e o sigilo dos seus resultados. Os benefícios serão uma contribuição para uma melhor compreensão das complicações do diabetes em relação ao sistema nervoso, por meio da verificação de sua influência na atenção.

Mesmo seu responsável legal tendo consentido na sua participação na pesquisa, você não é obrigado a participar da mesma se não desejar. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Uma via original deste Termo de Esclarecimento ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Jullyanna Sabrysna Morais Shinosaki (setor de Eletroencefalografia do HC-UFU - Av. Pará, 1720, F: 3218-2260; Joaquim Carlos Rossini (Inst. Psicologia da UFU – Av. Maranhão s/n, bloco 2C, sl 29, F: 3218-2547, Paulo Tannús Jorge e Maria Luiza Mendonça Pereira Jorge (Secretaria do programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Av. Pará, 1720, F: 3218-2389) Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131.

Uberlândia, dede 20.....

Jullyanna Sabrysna Morais Shinosaki

Paulo Tannús Jorge

Maria Luiza Mendonça Pereira Jorge

Joaquim Carlos Rossini

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa