



Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde
Mestrado e Doutorado - UNISUL
SILVIA REGINA SIMÃO

**AVALIAÇÃO COGNITIVA E DOS NÍVEIS SÉRICOS DO FATOR NEUROTROFICO
DERIVADO DO ENCÉFALO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
TUBERCULOSE**

PALHOÇA

2016

SILVIA REGINA SIMÃO

**AVALIAÇÃO COGNITIVA E DOS NÍVEIS SÉRICOS DO FATOR NEUOTRÓFICO
DERIVADO DO ENCÉFALO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
TUBERCULOSE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Clarissa M. Comim, Dra.

PALHOÇA

2016

SILVIA REGINA SIMÃO

**AVALIAÇÃO COGNITIVA E DOS NÍVEIS SÉRICOS DO FATOR NEUROTRÓFICO
DERIVADO DO ENCÉFALO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
TUBERCULOSE**

Esta Dissertação foi julgada adequada pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Mestrado, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Palhoça, 13 de Junho de 2016

Orientadora: Profa. Clarissa M. Comim, Dra.

Universidade do Sul de Santa Catarina

Prof. Daniel F. Martins, Dr

Universidade do Sul de Santa Catarina

Profa. Franciane Bobinski, Dra.

Universidade do Estadual de Santa Catarina

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, pois colocou meus pés sobre a rocha; consolou-me nos momentos difíceis; providenciou os recursos necessários; conduziu-me em graça; deu-me forças e sabedoria para realizar este sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, Soberano sobre todos, pela fidelidade.

Agradeço a minha mãe Joana Sant'Anna que me incentivou com amor.

A minha amada filha Rebeca da Silva que esteve ao meu lado sendo compreensiva em minha ausência.

Aos meus irmãos Samuel Simão, Jônata Filipe Simão e Jessé Simão que são muito especiais para mim.

A minha amiga e irmã em Cristo Silmara Correa que orou comigo e me apoiou quando pensei em desistir.

A minha professora e orientadora, Dra. Clarissa Martinelli Comim, que me presenteou com esta visão e com seu conhecimento mostrou-me o caminho e os passos para esta conquista.

Ao Dr. Daniel Fernandes Martins que com suas críticas e correções enriqueceu este trabalho.

“O que é possível cabe ao homem participar e o impossível a Deus realizar.” (Silvia Regina Simão)

RESUMO

A Tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), afeta principalmente o parênquima pulmonar, podendo também ser disseminada por via hematogênica, comprometendo outros órgãos inclusive o Sistema Nervoso Central (SNC). A tuberculose extrapulmonar (TBEP) no Sistema Nervoso Central (SNC) é considerada uma das formas mais letais com maior prevalência em população jovem e crianças. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os níveis séricos do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) através do teste Elisa para BDNF e a cognição com os testes de memória Wechsler revisado (WMS-R) e pela escala de inteligência Wechsler para adultos (WAIS), em doze sujeitos com diagnóstico de TB no ano de 2013 notificados no Centro de Notificação do Hospital Regional - Homero de Miranda Gomes no município de São José, Santa Catarina. O estudo caso-controle pareado por sexo e idade demonstrou que houve diminuição significativa nas concentrações séricas de BDNF para $p < 0,05$. Já na avaliação cognitiva houve maior prejuízo na memória lógica e no pensamento lógico nos seis sujeitos que finalizaram os testes WAIS e WMS-R.

Descritores: Tuberculose. Tuberculose extrapulmonar, Cognição.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) mainly affects the lung parenchyma and may also be spread through the blood, affecting other organs including the central nervous system. The extra pulmonary tuberculosis (EPTB) in the central nervous system (CNS) is considered one of the most lethal forms with greater prevalence in young children population. Thus, the aim of this study was to evaluate serum levels of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) through the Elisa test for BDNF and cognition with the Wechsler revised memory tests (WMS-R) and the Wechsler Intelligence Scale for adults (WAIS), in twelve subjects diagnosed with TB in 2013 notified in Notification Center Regional Hospital - Miranda Gomes Homero in São José, Santa Catarina. The case-control study matched by age and sex showed that there was a significant decrease in serum BDNF to lower $p < 0.05$. In the cognitive assessment were deficits in logical memory and logical thinking in six subjects who completed the WAIS tests and WMS-R.

Keywords: Tuberculosis. extrapulmonary tuberculosis, Cognition

LISTAS

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma de inclusão de pacientes	18
Figura 2. Níveis de BDNF dos 12 casos.....	23
Figura 3. Níveis de BDNF dos 6 casos.....	24

Lista de tabelas

Tabela 1. Dados demográficos dos sujeitos participantes da pesquisa.....	24
Tabela 2. Teste de Memória de Wechsler Revisado.....	25
Tabela 3. Escala de Inteligência Wechsler para Adultos.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS - síndrome da imunodeficiência adquirida

BDNF - fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo

IL- interleucina

INF-y - interferon-y

INOs - óxido nítrico sintase induzível

LCR- líquido-céfaloraquidiano

LTP- potenciação de longa duração

M. Tuberculosis - Mycobacterium Tuberculosis

MEEM- mini exame de estado mental

NF-KB- fator nuclear kappa B

PPD - derivado proteico purificado ou teste tuberculínico

RM- ressonância magnética

SNC - sistema nervoso central

TBEP - tuberculose extrapulmonar

TB – tuberculose

TP - tuberculose pulmonar

TrKB- tirosina cinase B

TLR- receptor do tipo Toll

TNF- α - fator de necrose tumoral alpha

TDO – tratamento diretamente observado

TC- tomografia computadorizada

VEGF- fator de crescimento vascular endotelial

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO	9
1.1.1 TUBERCULOSE	9
1.1.1.1 TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR	11
1.1.1.1.2 TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR - SNC.....	12
1.2 FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO.....	14
1.3 TESTES COGNITIVOS: WAIS E WMS-R	1415
2. OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3. MÉTODOS	18
3.2 TIPO DE ESTUDO.....	18
3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO E AMOSTRAGEM.....	19
3.4 PROCEDIMENTOS.....	20
3.5 ANÁLISES DOS NÍVEIS DE BDNF.....	21
3.6 TESTES COGNITIVOS.....	21
3.6.1 TESTE DE MEMÓRIA WECHSLER REVISADO –WMS-R.....	21
3.6.1.1 ADMINISTRAÇÃO DO TESTE DE MEMÓRIA VERBAL.....	22
3.6.1.2 ADMINISTRAÇÃO DO TESTE DE MEMÓRIA VISUAL.....	22
3.6.2 ESCALA DE INTELIGÊNCIA WECHSLER PARA ADULTOS- WAISS.....	23
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
4 RESULTADOS	25
4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS.....	25
4.2 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE BDNF SÉRICOS	25
4.3 AVALIAÇÃO COGNITIVA.....	26
4.3.1 TESTE DE MEMÓRIA DE WECHSLER REVISADO- WMS-R.....	26
4.3.2 ESCALA DE INTELIGÊNCIA WECHSLER PARA ADULTOS- WAISS.....	27
5 DISCUSSÃO	29
6 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36

APÊNDICE– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	43
ANEXO	44

1. INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), afeta principalmente o parênquima pulmonar, podendo também ser disseminada por via hematogênica, comprometendo outros órgãos inclusive o Sistema Nervoso Central (SNC), sendo então classificada como TB extrapulmonar (TBEP)¹. Apesar de haver tratamento eficaz, ainda apresenta-se como um grave problema de saúde pública, com a terça parte da população mundial infectada pelo bacilo². No Brasil, em 2014, houve 67.966 casos novos registrados, com incidência de 33,5 % para cada 100 mil habitantes³ e em Santa Catarina, entre os anos 2003 e 2013 foram notificados 22893 casos de TB⁴.

A Infecção da TB ocorre a partir da inalação de gotículas que contém o bacilo e a transmissão acontece de forma direta de pessoa a pessoa pela tosse, fala ou espirro⁵. Cerca de 90% dos casos permanecem na primo-infecção, ou seja, não há o desenvolvimento da doença, porém o bacilo vivo continua incubado, mas sem condições para multiplicar-se devido a contenção formada pelas células do sistema imunológico^{6,7}. Aproximadamente 5% dos infectados pela TP não conseguem manter a primo-infecção e seguem para a infecção primária e, outros 5% já tratados e que interromperam o processo nessa fase, são induzidos a uma reativação do foco bacilar, pela incapacidade imunológica ou pela exposição de outra carga bacilar assim chamada de TB secundária ou pós primária⁸.

A TB pode ocorrer de 2 a 10 semanas após a exposição, quando as gotículas contendo bacilos são inaladas e fagocitadas pelos macrófagos alveolares. A fagocitose dos bacilos inicia-se dentro dos macrófagos, porém, o seu genoma garante condições de sobrevivência e de multiplicação no seu interior⁹. A partir do reconhecimento do *M. tuberculosis* pelas células do sistema imunológico, os mediadores iniciam a ativação e produção de citocinas, progredindo para uma resposta inflamatória, levando o organismo a diversas manifestações clínicas¹⁰ como febre (geralmente ao entardecer), tosse (por mais de três semanas), astenia, perda de peso, sudorese noturna e hemoptíase¹¹. A TBEP no SNC é considerada uma das formas mais letais com maior prevalência em população jovem e crianças apresentando-se em duas formas clássicas: meningoencefálica e tuberculoma¹².

A TBEP Meningoencefálica é responsável por 3% dos casos de TBEP em pacientes *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) soronegativos e por até 10% dos casos em pacientes HIV soropositivos¹³. As consequências neurológicas envolvidas na TBEP no SNC comumente manifestam-se por déficits sensoriais e/ou motores, síndromes convulsivas, alterações cognitivas e comprometimento da memória e da aprendizagem¹². Seu prognóstico depende do diagnóstico oportuno, porém tratando-se de uma doença secundária com diagnóstico tardio, podem ocorrer danos neurológicos irreversíveis¹.

O Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) é uma importante proteína membro da família das neurotrofinas e está presente de forma abundante no tecido encefálico e periférico, sendo encontrado principalmente nos neurônios e plaquetas. Uma de suas características é poder cruzar a barreira hematoencefálica¹⁵. Esta neurotrofina tem ação diversa sobre as células encefálicas como crescimento celular, conectividade sináptica, diferenciação e reparo neuronal¹⁶. Além disso, encontra-se envolvida na expressão de diferentes neurotransmissores. O BDNF exerce sua ação através da ligação em seu receptor tirosina cinase B (TrkB) presente na membrana neuronal das sinapses. Estudos mostram que uma diminuição dos níveis séricos de BDNF está associado a doenças neurológicas e a um comprometimento cognitivo importante^{17,18}. Também induz efeitos neurotróficos e neuroprotetores a longo prazo, promovendo a plasticidade sináptica no hipocampo. Estudos em modelo animal comprovaram que o aumento do nível de BDNF no encéfalo está associado à facilidade no aprendizado e a sua diminuição a alterações cognitivas e deficiências na memória a longo prazo¹⁹.

Durante anos foram desenvolvidos diversos métodos que propõem avaliar o nível do funcionamento intelectual do ser humano. Esse estudo explorou duas formas. Uma delas a escala de memória de Wechsler resumida (WMS-R), que analisa a memória visual imediata e tardia e a outra é a escala Wechsler de inteligência para adultos (WAIS), avaliando a capacidade de raciocínio lógico dos indivíduos²⁰.

Nesse contexto, entender a fisiopatologia das alterações do SNC decorrentes da TB é entender parte da progressão da doença podendo assim facilitar o estudo e aperfeiçoar o desenvolvimento e o teste de novas substâncias farmacológicas, diminuindo as sequelas tardias e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Apesar do avanço do tratamento farmacológico, o diagnóstico tardio

e o baixo engajamento ao tratamento podem aumentar o índice de alterações do SNC. Este estudo visa aprofundar os conhecimentos sobre as consequências cognitivas tardias em pacientes com diagnóstico de TB. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é avaliar as concentrações de BDNF sérico e a cognição em pacientes com diagnóstico de TB através dos testes de memória Wechsler revisado (WMS-R) e pela escala de inteligência Wechsler para adultos (WAIS).

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Tuberculose

A TB é uma das mais antigas doenças que aflige a humanidade, sendo considerado um problema de saúde pública ainda não solucionado. No cenário brasileiro, a TB segue como uma das principais causas de morbi-mortalidade, atingindo diversas idades e classes sociais²¹. No Brasil, em 2014, foram diagnosticados 67.966 casos novos³. A TB afeta principalmente o parênquima pulmonar, podendo também ser disseminada para outras partes do corpo, sendo então classificada como TBEP. A infecção pode ocorrer de 2 a 10 semanas após os bacilos serem inalados e fagocitados pelos macrófagos alveolares. A fagocitose dos bacilos inicia-se dentro dos macrófagos, porém, o seu genoma garante condições de sobrevivência e de multiplicação no seu interior¹. O reconhecimento do *M. tuberculosis* é realizado pelas células do sistema imune que ativam os receptores do macrófago, iniciando a produção de citocinas inflamatórias²². Os mediadores de inflamação presentes na infecção são os receptores do tipo Toll (TLRs), os linfócitos T, o fator de necrose tumoral (TNF- α) o interferon- γ (INF- γ) e as interleucinas como a interleucina 1 β (IL-1 β)²³.

Os TLRs são receptores fundamentais no reconhecimento microbiano que ativam sistemas relacionados a imunidade inata²⁴. Outro mediador importante é o TNF- α , que induz a necrose e tem um papel importante na formação do granuloma, ativando os macrófagos, células dendríticas e linfócitos para o local afetado²⁵. Ocorre também a resposta celular comandada pelos linfócitos T que são as principais células de defesa. Os linfócitos T produzem as citocinas e inibem a disseminação do bacilo. As células T CD4, são essenciais para a proteção do indivíduo, induzem a síntese de óxido nítrico pelo macrófago e secretam citocinas

lesivas ao bacilo, como também as células T CD8, que produzem citocinas, mas sua importância está na capacidade de lise celular, diminuindo os agentes bacilares dos granulomas. Tanto o CD4 quanto o CD8 produzem citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e INF- γ , que induzem a resposta inata e ativam o sistema imunológico^{5,7,25}.

A evolução da infecção para a doença irá depender da carga bacteriana e da imunidade do indivíduo. Entre as manifestações clínicas estão a febre ao entardecer e a sudorese noturna. Nesta etapa, surgem também o escarro mucopurulento, estrias de sangue e outras características que podem aparecer no último estágio da doença como hemoptise e dispnéia. A hemoptise acontece quando a infecção compromete vasos pulmonares, principalmente artérias, por este motivo apresenta coloração vermelho-brilhante. A tosse está presente em todos os pacientes, causada pelo processo inflamatório, sendo ela seca no início e evoluindo com expectoração purulenta. A dispneia ocorre quando o indivíduo apresenta derrame pleural ou pneumotórax, também é frequente na TB miliar, pois acomete a região intersticial gerando hipoxemia. Se o processo inflamatório estiver próximo a pleura, a dor torácica é constante²⁶.

A TB é uma doença de evolução crônica e pode apresentar períodos de relativo bem estar. Por isso a demora do paciente em procurar o profissional de saúde para dar início ao tratamento²⁷. É necessário que seja cumprido adequadamente o tratamento para garantir que o organismo esteja livre da TB evitando sua recidiva²⁸. Quando a TB for recidiva ou por retorno após abandono o tratamento é realizado por agentes antituberculosos em um único comprimido com a combinação das drogas rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol durante dois meses, e a combinação da rifampicina e a isoniazida administrado diariamente por quatro meses²⁹. Algumas estratégias foram desenvolvidas para promover a adesão ao tratamento e o controle da doença. Uma delas é o tratamento diretamente observado (TDO), que consiste na administração dos medicamentos por um profissional de saúde. Esse suporte ao tratamento estabelece um vínculo dos serviços de saúde com o usuário, diminuindo as taxas de abandono ao tratamento e consequentemente a diminuição da mortalidade³⁰.

Dentre alguns fatores que influenciam o abandono ao tratamento, pode-se citar: o longo período de tratamento e a grande quantidade de comprimidos ingeridos, o desemprego, dificuldade financeira, alguns efeitos colaterais como

intolerância gástrica, icterícia, dores articulares e manifestações cutâneas. É importante destacar a regressão dos sintomas causando uma ilusão de cura, sendo obstáculo para dar continuidade à terapêutica³¹. Por negligência no tratamento medicamentoso e um sistema imunológico comprometido, o foco infeccioso pode reativar e gerar uma reinfecção endógena³⁰. Em um período entre três a quatro semanas após a infecção, o bacilo pode distribuir-se no sistema linfático até a região ganglionar onde poderá ocorrer a disseminação hematogênica. O conjunto formado pelo foco pulmonar, foco ganglionar e sistema linfático é chamado de complexo de Ranke, causando sérias formas de TBEP¹.

1.1.1.1 Tuberculose Extrapulmonar

A TBEP é disseminada por via hematogênica e seu processo inflamatório é manifestado de acordo com o local da infecção⁵. É a menos contagiosa e frequente que a TB pulmonar e, assim, menos tratada por programas nos países em desenvolvimento. Para evitar a transmissão é importante descobrir e diagnosticar os casos de TB³⁰. A TBEP atinge cerca de 10% a 20% dos casos de TB, com abrangência maior na presença de uma co-infecção como a de TB/HIV. O vírus da AIDS alcança o linfócito T, provocando a queda da imunidade celular e a perda da memória imunológica. Por esta razão, o linfócito T não reconhece o antígeno bacilar, podendo ocasionar assim a infecção pela TB mesmo em organismo adulto¹³.

A exclusão de outras doenças leva ao diagnóstico de TBEP, pois o tempo de latência é lenta e suas regiões são pobres em bacilos, levando a negatividade das baciloscopias em muitos casos³². O mesmo acontece com o teste tuberculínico que possui um alto risco de erro. Podendo ser necessário um procedimento cirúrgico com cultura tecidual para diagnosticar casos de TBEP³³. Alguns exames de imagens apresentam importância para confirmação da TBEP como a radiografia de tórax, sendo obrigatória tratando-se de suspeita da doença, pois evidencia as lesões de primo infecção. Outro instrumento considerado pela medicina é a tomografia computadorizada, que verifica os sinais da infecção em diferentes parênquimas, até mesmo o formato da lesão e aspectos que envolvem a TBEP. A coleta do fluido cefalorraquidiano é solicitada quando há suspeitas de TBEP no SNC que pode mostrar um aumento de proteínas. A cultura do material gera a confirmação do bacilo ^{11,34}. As principais regiões da TBEP diagnosticadas são: (1) TBEP Pleural, a

mais comum das TBEP, atingindo em sua maioria jovens sendo caracterizada por dor torácica, tosse seca, perda de peso, febre e astenia; (2) TBEP Ganglionar Periférica, é a TBEP que afeta geralmente os HIV soropositivos e crianças, com crescimento desigual nas regiões ganglionares e indolor. O diagnóstico é dado através da biópsia ganglionar; (3) TBEP pericárdica, os pacientes acometidos referem desconforto respiratório como tosse seca, dispneia e dor torácica, podendo também manifestar-se com ascite, dor pericárdica e dor no hipocôndrio direito; (4) TBEP Óssea, é frequente em crianças, atingindo articulações de membros inferiores e coluna vertebral, entretanto, pode vir a ocorrer em outras regiões ósseas ²⁶; (5) TBEP no SNC, é considerada uma das formas de TBEP com maior prevalência em população jovem e crianças. A invasão do SNC por microorganismos é um evento grave e muitas vezes fatal, durante o curso de várias doenças infecciosas. Ela pode levar à surdez, cegueira, paralisia cerebral, hidrocefalia, comprometimento cognitivo ou disfunção neurológica permanente em sobreviventes¹².

1.1.1.1.2 Tuberculose Extrapulmonar no Sistema Nervoso Central

A TBEP no SNC ocorre por disseminação hematogênica e pode manifestar-se de duas formas: Meningoencefálica e Tuberculoma, dependendo da região onde se desenvolverá¹². A TBEP Meningoencefálica é responsável por 3% dos casos em pacientes HIV soronegativos e por até 10% dos casos em pacientes HIV soropositivos¹³. A infecção da TBEP no SNC, assim como nos demais órgãos provoca ativação dos mediadores inflamatórios³⁵ levando ao aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica³⁶. Alguns mediadores estão envolvidos no processo inflamatório do SNC como os macrófagos e a micróglia que são atraídos para o local da lesão. A micróglia adquire a função de uma célula do sistema imune em resposta à infecção, produzindo TNF- α , essencial na formação do granuloma; estimulando a expressão de IL-1 β e IL-6 e contribuindo para a eliminação do bacilo³⁷. Entre os mecanismos do processo inflamatório do SNC, encontra-se também o Fator nuclear Kappa B (NF- κ B), que está intimamente ligado a indução do óxido nítrico e ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O NF- κ B é uma proteína envolvida na proteção e regulação dos genes que participam da resposta neuronal como óxido nítrico sintase induzível (iNOS)³⁸. O iNOS está relacionado com a neurotransmissão, neuromodulação e também na memória,

aprendizado e plasticidade sináptica³⁶. As citocinas liberadas pelo iNOS podem induzir a ação do NF-κB e o VEGF, progredindo com manifestações sistêmicas típicas de qualquer infecção no SNC como febre, leucocitose e sinais meníngeos³⁹. Dependendo da carga bacilar, a TBEP Meningoencefálica pode apresentar algumas consequências em seu processo inflamatório como o aumento da permeabilidade capilar e produção de exsudato causando hidrocefalia e hipertensão intracraniana²⁷. Sua gravidade vai depender do local e extensão da inflamação. Na forma subaguda, manifesta-se com cefaléia halocraniana, irritabilidade, alterações de comportamento, sonolência, anorexia, vômitos e dor abdominal associado à febre, fotofobia e rigidez de nuca por tempo superior a duas semanas. Eventualmente, apresenta sinais focais e pode haver hipertensão intracraniana. Na forma crônica, o paciente evolui com cefaleia até que o acometimento de pares cranianos e meningite crônica²⁶.

A Meningoencefálica é a forma mais grave, com mortalidade importante, devendo assim ser diagnosticada e tratada rapidamente¹¹. Estudos têm demonstrado que há sequelas cognitivas e comportamentais tardias como o Transtorno de Hiperatividade com Déficit de Atenção, dificuldade de sociabilização, traços obsessivos compulsivos e agressividade⁴⁰. Outra forma de TBEP do SNC é a forma localizada, chamada Tuberculoma, apresenta-se geralmente em focos caseosos, envolvidos por tecido fibroso, de formato arredondado, podendo manifestar-se por lesões simples ou múltiplas e em diversos diâmetros de centímetros⁴¹. Está presente em até 28% dos casos de meningite tuberculosa, com alta incidência em população nativa em países de desenvolvimento e em crianças em áreas endêmicas⁴². Os tuberculomas são vistos como tumores em exames de neuroimagem, através de TC e RM, sendo o seu diagnóstico realizado quando o tamanho encontrado é o suficiente para causar danos neurológicos^{43, 44, 45}. O quadro clínico é caracterizado por um processo expansivo de crescimento lento, com sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, convulsões, febre, cefaleia e náuseas^{46, 47}.

Através de um estudo em modelos animais, foi comprovado o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica pelo agente tuberculoso sendo um fator para degeneração neuronal³⁶. Foi verificado também o envolvimento da TB na glândula hipófise causando um exsudato devido à infecção⁴⁸. Em uma pesquisa com cinco pacientes diagnosticados com verticulite tuberculosa, derivada de uma meningite tuberculosa, observou que dos cinco pacientes, dois tiveram sequestro do

lobo temporal e como consequência apresentaram rebaixamento do nível de consciência, necessitando de intervenção cirúrgica⁴⁹. Foi realizado um estudo através do MEEM (Mini Exame de Estado Mental) para verificar a prevalência de alterações cognitivas nas infecções do SNC. Como resultado, obteve-se que 33,3% dos pacientes apresentavam transtornos cognitivos sem demência e 38,3% foram diagnosticados com demência. Chegando a conclusão que houve alta prevalência de transtornos cognitivos entre os quadros de infecção no SNC⁵⁰.

1.2 COGNIÇÃO E FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO ENCÉFALO

As neurotrofinas constituem um grupo heterogêneo de polipeptídios solúveis, que estão envolvidos na neurogênese, plasticidade sináptica, crescimento dendrítico e formação da memória^{51,52}, sendo assim, estabelece circuitos neuronais e proteção celular. O BDNF é um tipo de neurotrofina mais abundante do SNC¹⁵ e pode cruzar a barreira hematoencefálica¹⁶. Tem ação diversa sobre as células encefálicas como crescimento celular, conectividade sináptica, diferenciação e reparo neuronal e encontra-se envolvida na expressão de diferentes neurotransmissores¹⁷. O BDNF exerce sua ação através da ligação em seu receptor (TrkB) presente na membrana neuronal das sinapses⁵. Pode atuar também como um mecanismo de compensação endógena, promovendo reparação e regeneração do SNC e periférico. Nesse contexto, induz efeitos neurotróficos e neuroprotetores a longo prazo⁵³.

Entre as funções do BDNF está promover a plasticidade sináptica e durabilidade da informação à longo prazo no hipocampo¹⁹, sendo que essa estrutura é a principal responsável pela construção e consolidação da memória. No hipocampo adulto, o BDNF está envolvido na memória e aprendizado, além de ser essencial na potenciação de longa duração (LTP)^{54, 55}. Em um estudo utilizando modelos animais foi evidenciado um aumento dos níveis de BDNF está associado à facilidade no aprendizado e a sua concentração diminuída em seres humanos, foi relacionado aos transtornos psiquiátricos, prejuízo cognitivo e deficiência de memória a longo prazo⁵⁶. Foram realizados estudos em tecido *pós-mortem* que demonstraram diminuição dos níveis do BDNF levando a perda celular e reduzindo o volume do hipocampo, sendo esta a possível causa de disfunções no sistema de memórias em alguns pacientes⁵⁴.

O estresse crônico pode provocar a diminuição dos níveis de BDNF e também de outras neurotrofinas. Consequentemente há redução da neurogênese, redução da formação dendrítica e o aumento da vulnerabilidade celular⁵⁷. O BDNF protege o SNC de lesão por inibir a apoptose⁵⁸. Por sua importância, quando diminuído, está envolvido em várias doenças neuropsiquiátricas como depressão; nas disfunções metabólicas, na esquizofrenia, no trauma cerebral e também na evolução de doenças pulmonares⁵⁹.

Durante um processo de infecção neuronal, os agentes patogênicos podem atravessar a barreira hematoencefálica por migração transcelular, migração paracelular e em macrófagos infectados, induzem um processo inflamatório importante, levando a peroxidação lipídica, alterações mitocondriais e contribuindo para uma lesão celular e diminuição dos níveis de BDNF^{60, 61}. Entre as pesquisas em modelo animal, a concentração de BDNF encontrava-se diminuída afetando a LTP em doenças relacionadas ao SNC como a Depressão, Doença de Alzheimer e infecciosas como a Meningite ou Septicemia^{62, 63, 64}.

1.3 TESTES COGNITIVOS: WAIS E WMS-R

David Wechsler foi o responsável pelo desenvolvimento de um conjunto de testes que propõem um conceito de inteligência de uso universal. Os testes avaliam inúmeras habilidades específicas e distintas⁶⁵. As Escalas Wechsler, configuram entre as técnicas que se propõem avaliar a inteligência como as mais bem elaboradas e tipificadas, sendo subdividida em duas escalas: o QI Verbal, que avalia os processos verbais e de conhecimento adquirido e o QI de execução que mede a capacidade de associar os estímulos visuais com rapidez e velocidade. Ainda, elas ocupam um ponto referencial na psicologia contemporânea, demonstrando serem úteis para a medida do nível mental e para a interpretação clínica das possibilidades e limitações intelectuais do indivíduo. Sua principal relevância consiste em explorar uma amostra muito ampla de funções cognitivas, cuja relativa covariação e cujo progresso cronológico justificam a obtenção de uma medida geral de inteligência^{66, 67}. Algumas escalas de inteligência foram adaptadas e já estão disponíveis no Brasil. O WAIS-III, que se encontra adaptado para a população Brasileira, constitui em um teste relevante, principalmente nos contextos clínicos para fins de avaliações psicológicas, neuropsicológicas e de pesquisa, uma vez que sua estrutura torna

possível a investigação de um plano de capacidades cognitivas. Essa escala foi lançada no país em 2005 é utilizada como um instrumento indicado para pessoas acima de 16 anos e sua aplicação dura em média 90 a 120 minutos⁶⁸. Seus subtestes estimam a compreensão verbal, organização perceptual, resistência à distração e velocidade de processamento ⁶⁹. Devido à necessidade de avaliar a capacidade intelectual de forma rápida, ao longo do tempo, alguns estudiosos desenvolveram vários métodos para administrar a escala Wechsler, porém, derivadas do instrumento original. As formas reduzidas podem ser realizadas de duas maneiras: utilizando todos os subtestes, mas diminuindo o número de itens de cada tarefa, e as que fazem combinações de alguns subtestes para calcular o QI ⁷⁰, ⁷¹. A principal vantagem da adaptação desta escala é a mensuração e disponibilização rápida e eficaz para a triagem de casos como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno de aprendizagem, traumatismo crânio-encefálico e retardo mental⁷².

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar do comprometimento cognitivo e dos níveis séricos de BDNF em pacientes com diagnóstico de Tuberculose.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o comprometimento cognitivo à longo prazo em pacientes com diagnóstico de Tuberculose, através dos testes de memória Wechsler revisado (WMS-R) e pela escala de inteligência Wechsler para adultos (WAIS);

Verificar os níveis séricos de BDNF em pacientes com diagnóstico de Tuberculose através do teste Elisa-BDNF;

Verificar a associação dos níveis de BDNF e a cognição dos pacientes com diagnóstico de Tuberculose à longo prazo.

3. MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi submetido ao CEP UNISUL e aprovado sob o número 855.741(anexo1). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Apêndice 1) foi oferecido a todos os candidatos para a participação do estudo. Apenas participaram deste estudo, os sujeitos que assinaram o TCLE, que aborda todas as questões que cercam o projeto, bem como quanto à garantia de confidencialidade. Este termo de consentimento consta de objetivos, justificativas, procedimentos, garantias individuais, contribuições da pesquisa e telefone do pesquisador responsável. Este documento era assinado e, após, era fornecida uma cópia ao participante. Não foram identificados riscos ou danos possíveis para os participantes que se submeteram a avaliação cognitiva, tampouco à coleta de sangue para realização de mensuração do BDNF além do desconforto das coletas sanguínea. Quanto ao desconforto e tempo despendido no exame cognitivo e no preenchimento do TCLE, estes foram considerados toleráveis. Os pesquisadores se comprometem com a confidencialidade das informações relativas à identidade ou de informações pessoais que possam identificar o entrevistado. O presente trabalho à medida que presa pela avaliação de fatores auxiliares no tratamento e bem estar da população em estudo, sem violação da moral e invasão dos indivíduos, é pautado na ética vigente.

3.2 TIPO DE ESTUDO

Este estudo é do tipo caso-controle sendo caracterizada como CENSO, ou seja, foram convidados a participarem todos os sujeitos notificados como casos do Centro de Notificação do Hospital Regional Homero de Miranda Gomes, município de São José, Santa Catarina, no ano de 2013.

3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO E AMOSTRAGEM

Mediante autorização para acesso ao banco de dados do Centro de Notificação do Hospital Regional Homero de Miranda Gomes, foram contatados por telefone e convidados a participarem deste estudo todos os sujeitos notificados como casos no ano de 2013. Ao total, foram 66 casos notificados. Todos casos notificados foram diagnosticados com TB através do teste de Baciloscopia de Escarro positivo, conforme protocolo da instituição. Foram feitos contatos telefônicos com os sujeitos ou seus familiares. Neste primeiro contato, a pesquisadora responsável por este estudo se identificava como aluna do Programa de Pós-Graduação em nível de mestrado em Ciências da Saúde Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL, descreve sumariamente o desenho do estudo e sua confidencialidade. Após, era questionado sobre sua disponibilidade para participar do estudo. Uma vez aceito o convite, o pesquisador responsável combinava uma data e local no Centro de Notificação do Hospital Regional Homero de Miranda Gomes para, após ter assinado o TCLE, realizar a coleta de sangue para análise do BDNF sérico e os testes cognitivos para avaliação da memória. A pesquisa ocorreu entre agosto e dezembro de 2015.

Apenas participaram deste estudo (critérios de inclusão) os sujeitos com diagnóstico comprovado de TB, através da baciloscopia e raio X de tórax, -no ano de 2013 que não estavam em tratamento entre agosto e dezembro de 2015 ou seja, já haviam realizado o tratamento e não estavam com a doença ativa, entre 18 e 65 anos de idade. Os critérios de exclusão foram os sujeitos com doenças psiquiátricas graves e prévias como esquizofrenia, transtorno de humor bipolar, transtorno depressivo, hipotireoidismo, dependência de substâncias psicoativas, doença neurológica grave do sistema nervoso central AVE, Parkinson, doença clínica grave ou descompensada, quimioterapia, deficiência visual e auditiva grave. Os sujeitos do estudo foram submetidos a entrevistas semi-estruturadas para avaliar os critérios de inclusão e exclusão, assim como avaliar os dados relevantes para o presente estudo.

Dos 66 casos, foram excluídos: 8 por terem mais de 65 anos, 6 por apresentarem diagnóstico de Acidente Vascular Encefálico e 5 por terem diagnóstico e estarem em tratamento de Transtornos Psiquiátricos, 15 não foram encontrados e 20 se negaram a participar do estudo. Totalizando 12 casos participantes da pesquisa que preenchiam os critérios de inclusão citados acima e que assinaram o

TCLE. A figura 1 ilustra o fluxograma de inclusão de pacientes. Dos 12 participantes, apenas 6 conseguiram completar as baterias de testes cognitivos.

Como sujeitos controles, participaram deste estudo, sujeitos da comunidade (aleatoriamente), sadios, sem evidências de TB ou outra doença sistêmica de cunho infeccioso e/ou neuronal e psiquiátrica, pareados por sexo e idade.

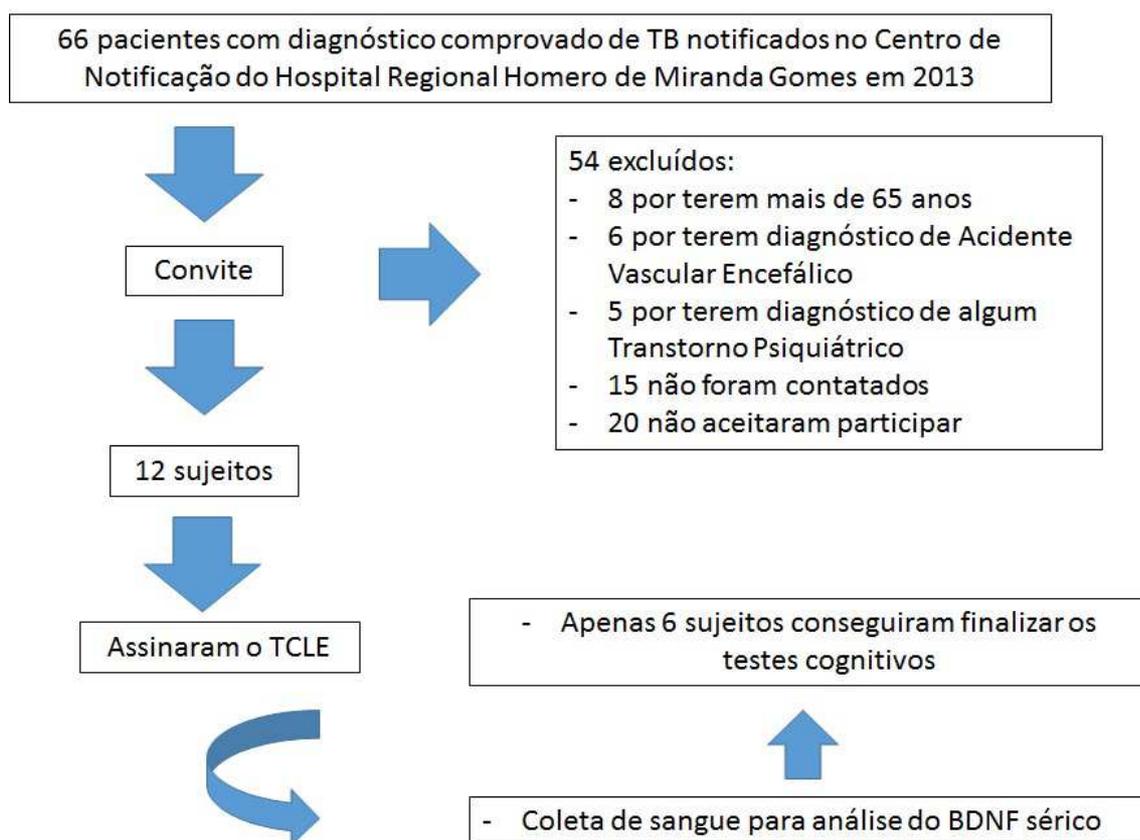


Figura 1. Fluxograma de inclusão de pacientes.

3.4 PROCEDIMENTOS

Os 12 sujeitos que participaram deste estudo, conforme critérios acima, foram convidados a retornar ao Centro de Notificação em dia e horário previamente agendado pelos pesquisadores. Estes da realização da coleta, os sujeitos receberam novamente uma explicação prévia dos objetivos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Uma cópia do termo ficou com os sujeitos onde terão os contatos dos pesquisadores. Após, foi coletado 5ml de sangue periférico para dosagem dos níveis de BDNF. Também foram coletados 5ml de sangue periférico de sujeitos sadios que

formaram o grupo de sujeitos controles. Após a coleta, o sangue foi armazenado em um local apropriado para o transporte e enviado ao Laboratório de Bioquímica e Biologia celular no Campus Pedra Branca, Palhoça, onde foi centrifugado por 5 minutos e o sobrenadante retirado e armazenado a -80°C para a análise dos níveis de BDNF. Após a coleta de sangue, os sujeitos foram submetidos aos testes cognitivos para avaliação da memória através do teste de Memória de Wechsler Revisado – WMS-R (do inglês *Wechsler Memory Scale - Revised*) e da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - WAISS (do inglês *Wechsler Adult Intelligence Scale*). Dos 12 sujeitos, apenas 6 conseguiram completar os testes cognitivos.

3.5 ANÁLISES DOS NÍVEIS DE BDNF SÉRICOS

A quantificação do BDNF foi realizada pela técnica de Luminex utilizando Kit comercial e protocolo de acordo com o fabricante (R&D Systems, USA). O soro dos pacientes (50 uL) foi adicionado a uma solução contendo o anticorpo de captura (adsorvido a uma “bead” magnética), seguida a adição do anticorpo secundário marcado com uma molécula luminescente (ficoeritrina). A luminescência foi detectada no equipamento Luminex® 100™ a 620 nm e após a determinação da curva padrão de concentração de BDNF, os resultados foram expressos em pg/mL.

3.6 TESTES COGNITIVOS

3.6.1 Teste de memória de Wechsler revisado - WMS-R

O teste utilizado para avaliar a memória foi o teste de Memória de Wechsler Revisado –WMS-R. O WMSR é uma bateria de testes de memória, constituída por testes de memória verbal e visual, nessa pesquisa foi utilizado um teste verbal (denominado de memória lógica) e um visual (denominado de reprodução visual). Os escores foram determinados de acordo com a idade, conforme a tabela do manual do WMS-R, e transformados em desvios padrões do escore bruto do sujeito (ES). É subtraída a média do escore da tabela do teste de acordo com a idade (EM)

e dividida esta diferença pelo desvio padrão dos escores padronizados da tabela (SD) $ES - EM / SD$. Escores $< -1,0 DP$ são considerados inferiores e escores $>$ ou igual a $-1,0 DP$ são considerados normais ⁷².

3.6.1.1 Administração do teste de memória verbal

A descrição dos testes consiste na leitura de duas histórias onde a audição tem papel central e após a leitura verifica-se o que o indivíduo conseguiu reter de informações. A aplicação foi da seguinte maneira: são duas histórias diferentes a serem lidas (Historia A e Historia B). A leitura da Historia A era feita de forma pausada e com entonação normal de voz e o indivíduo devia permanecer atento. Após a leitura da primeira história pedia-se que o indivíduo contasse toda a história que acabara de ouvir e se verificava o que ele conseguiu reter de informação. Cada acerto é registrado nos trechos da história. Parte-se então para leitura da Historia B, onde o procedimento é o mesmo. Este teste consiste na aplicação da Memória Verbal I (Imediata). Após 30 minutos pede-se ao paciente para recordar as histórias que foram lidas (A e B), o que consiste na Memória Verbal II (Tardia). A partir deste ponto foram comparados os resultados da aplicação dos dois testes.

3.6.1.2 Administração do teste de memória visual

Para avaliação da memória visual, foram apresentados aos sujeitos quatro cartões com desenhos geométricos, mostrados durante dez segundos cada um, tendo sido solicitado ao mesmo que reproduzisse cada um, separadamente, após sua apresentação (memória imediata). Para avaliar a memória visual tardia, solicitou-se, após trinta minutos, que ele os reproduzisse novamente (sem nova apresentação dos estímulos).

3.6.2 Escala de inteligência Wechsler para adultos – WAISS

Desenvolvida a partir da concepção da inteligência como entidade agregada e global, isto é, como a capacidade do indivíduo em raciocinar, lidar e operar com propósito, racionalmente e efetivamente com o seu meio ambiente, a Escala de Inteligência Wechsleré composta por 13 subtestes. Estes subtestes avaliam

diferentes aspectos da inteligência e compõe as escalas Verbal e de Execução. A escala Verbal envolve a capacidade de lidar com símbolos abstratos e avalia a qualidade de educação formal e a estimulação do ambiente, bem como examina a compreensão, a memória e a fluência verbal. A Escala de Execução avalia o grau e a qualidade de contato não verbal com o ambiente; a capacidade de integrar estímulos perceptuais e respostas motoras pertinentes; a capacidade de trabalhar em situações concretas e a capacidade de avaliar informações visuo-espaciais. Estudos nacionais e internacionais utilizam combinações de subtestes das escalas Wechsler para estimar o nível de inteligência global de adultos^{73, 74,75}. Esse método é utilizado quando se deseja avaliar a inteligência de um indivíduo sem a necessidade de utilizar uma bateria completa como as escalas Wechsler de Inteligência⁶⁶.

Para este estudo utilizou-se uma bateria de uma hora de testes neuropsicológicos composta de 6 subtestes da versão revisada da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III)⁷⁶. Estes subtestes avaliam diferentes áreas da cognição descritas a seguir:

1 – Semelhanças – para avaliação do score de pensamento lógico e abstrato e fluência verbal. Nesse teste foram ditas duas palavras que têm alguma semelhança entre si e o participante deveria responder qual é essa semelhança. Suas respostas eram pontuadas conforme a tabela do próprio subteste.

2 – Vocabulário – utilizado pela sua alta correlação com a soma da escala verbal, o que torna uma medida adequada de inteligência basal. O desempenho nesse subteste depende do conhecimento semântico, estimulação do ambiente e aprendizagem escolar do sujeito. Nesse teste foram ditas algumas palavras em que o participante deveria dizer o que entendia sobre aquela palavra. Suas respostas eram pontuadas conforme a tabela do próprio subteste.

3 – Aritmética – avaliação do score de aprendizado e memória. O teste é composto por 20 problemas de matemática que o sujeito deve responder em um determinado tempo, que varia entre 15 segundos à 2 minutos, dependendo da complexidade do problema. Após 4 erros consecutivos o subteste entende que o sujeito não conseguirá avançar, portando deve-se cessar esta aplicação.

4 – Dígitos – avalia funções como atenção a estímulos verbais, memória auditiva de curta duração e memória de trabalho. É dividido em duas partes: o de ordem direta e o de ordem inversa. Na ordem direta, o aplicador diz uma sequência de números em que o sujeito deve dizê-la novamente em sua ordem direta. São 16

sequências que variam de 2 números à 9 números. Caso o sujeito erre duas sequências consecutivas, os Dígitos – Ordem Direta deve ser cessado. A segunda parte (ordem inversa) consiste no sujeito dizer a sequência de números dita pelo aplicador, no entanto dessa vez na ordem inversa. São 14 sequências que variam entre 2 à 8 números. Caso o sujeito erre duas sequências o subteste deve ser cessado.

5 – Cubos – identifica a capacidade de análise, síntese e organização visuomotora. é um subteste que consiste em o sujeito fazer as imagens mostradas pelo subteste utilizando cubos. Os sujeitos têm tempo para fazer a réplica e a imagem fica apenas por 10 segundos. Há um total de 14 imagens a serem replicadas com os cubos, sendo que após 3 erros consecutivos o subteste entende que o sujeito não conseguirá mais avançar, portanto deve-se cessar esta aplicação

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a coleta dos dados, um teste de normalidade foi aplicado. Os dados das avaliações dos níveis séricos de BDNF foram considerados paramétricos e expressos por média e desvio padrão e analisados através do teste t de student para amostras independentes. Foram considerados resultados estatisticamente significativos para aqueles que o valor de p for menos que 0,05. Os dados das avaliações cognitivas foram analisados e interpretados conforme manual de cada teste não sendo necessária a utilização de testes estatísticos.

4. RESULTADOS

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Neste estudo, dos 66 sujeitos notificados com TB no ano de 2013, 12 aceitaram participar do estudo. Destes, todos realizaram a coleta de sangue para avaliação dos níveis séricos de BDNF mais somente 6 conseguiram finalizar os testes cognitivos. Dos 12 sujeitos, 8 eram homens e 4, mulheres. Dos 6 sujeitos que realizaram a avaliação cognitiva, 3 apresentavam HIV positivo, 4 eram homens e 2 sujeitos, mulheres (**Tabela 1**).

Sujeitos	Sexo	Idade (anos)	HIV	Avaliação cognitiva
A	M	56	-	sim
B	M	29	+	sim
C	M	56	+	sim
D	M	35	-	sim
E	F	19	-	sim
F	F	31	+	sim
G	M	44	-	
H	M	36	-	
I	M	33	-	
J	M	61	-	
K	F	32	-	
L	F	47	-	

Tabela 1. Dados demográficos dos sujeitos participantes da pesquisa.

Pode-se observar que a média de idade dos 12 sujeitos participantes foi de 39,9 anos. Já a média de idade dos sujeitos que realizaram a coleta de sangue para avaliação dos níveis de BDNF e finalizaram a avaliação cognitiva, foi de 37,6 anos. No total (12 sujeitos), a média de idade das mulheres foi de 32,2 anos e dos homens foi de 43,7 anos de idade.

4.2 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE BDNF SÉRICOS

A **Figura 1** demonstra a avaliação dos níveis séricos de BDNF obtidos dos 12 sujeitos (casos) com diagnóstico de Tuberculose no ano de 2013 e dos 12 sujeitos que participaram como controles. A **Figura 1A** mostra os dados dos 12 pacientes que participaram da coleta e a **Figura 1B** mostra o resultado apenas dos 6

pacientes que conseguiram completar os testes cognitivos. Pode-se observar que tanto a Figura 1A (com os 12 sujeitos participantes) quanto a Figura B (apenas com 6 participantes que finalizaram os testes cognitivos) apresentaram uma diminuição nos níveis séricos de BDNF quando comparado com os controles ($p < 0.05$)

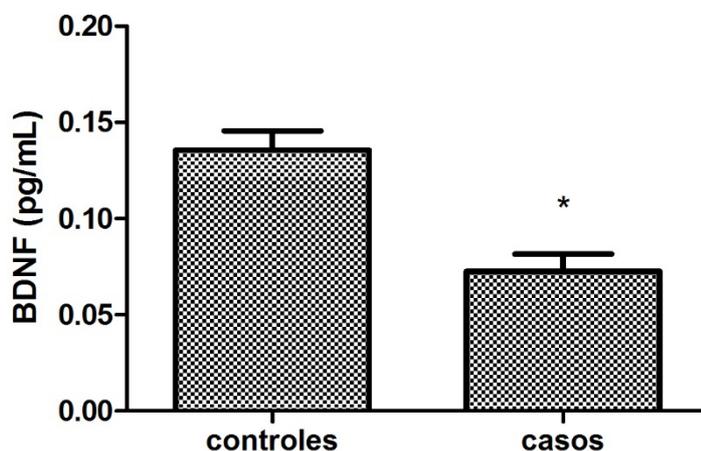


Figura 1A. Níveis de BDNF dos 12 casos e 12 controles que participaram da coleta. Dados expressos em média e desvio padrão. * $p < 0.05$ vs controles.

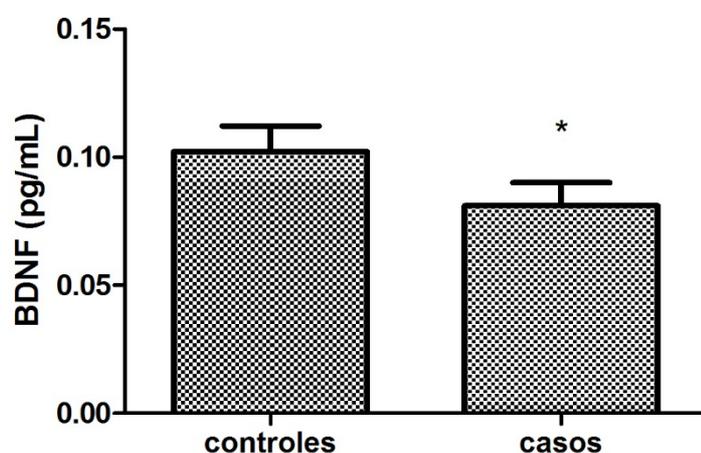


Figura 1B. Níveis de BDNF dos 6 casos que conseguiram finalizar os testes cognitivos. Os 6 sujeitos controles utilizados neste gráfico foram pareados por sexo e idade. Dados expressos em média e desvio padrão. * $p < 0.05$ vs controles.

4.3 AVALIAÇÃO COGNITIVA

4.3.1 Teste de memória de Wechsler revisado - WMS-R

A **Tabela 2** mostra os resultados do Teste de Memória de Wechsler Revisado aplicado nos 6 sujeitos que conseguiram finalizar os testes cognitivos. Foi avaliado memória visual imediata e tardia, memória lógica imediata e tardia. Na avaliação da memória visual, apenas um sujeito da amostra (sujeito A) teve sua memória visual adequada para a idade, tanto para imediata tanto para tardia. Todos os outros têm sua memória visual imediata e tardia inadequadas para a idade. Já no teste de memória lógica, o sujeito A, que no teste de memória visual teve o resultado como adequado, neste teve parcialmente adequado. Todos os outros pacientes tiveram memória inadequada para a idade. Os resultados indicam que os pacientes apresentam um comprometimento no funcionamento da memória, sendo de grau maior quando é memória lógica. Isso pode ser corroborado pelo teste Waiss.

Pacientes	WMS-R					
	Memória visual		Status	Memoria Lógica		Status
	MI	MT		MI	MT	
A	1,2	1,1	MAI	1,1	0,9	MPAI
B	-0,8	-0,4	MIA	-2,5	-1,9	MIA
C	-0,3	-2,3	MIA	-2,4	-2,1	MIA
D	-1,4	-0,6	MIA	-0,7	-0,9	MIA
E	-0,8	-0,7	MIA	0,1	0,1	MIA
F	-0,7	-0,6	MIA	0,1	0,1	MIA

Tabela 2. Teste de Memória de Wechsler Revisado. Dados expressos em números absolutos. Resultados >1 são adequados para a idade, resultados <1 são inadequados para a idade. MI: memória imediata; MT memória tardia; MAI: média adequada a idade; MPAI: média parcialmente adequada a idade; MIA: média inadequada a idade.

4.3.2 Escala de inteligência Wechsler para adultos – WAISS

A **Tabela 3** mostra os resultados obtidos através da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos. Somente 6 pacientes do grupo caso- TB conseguiram

finalizar os testes. Foi avaliado 5 subtestes: Vocabulário, Semelhanças, Cubos, Aritimética e Dígitos. Os resultados indicam que nenhum dos pacientes apresentam sua capacidade de raciocínio médio superior. Os resultados indicam que há um déficit no pensamento lógico dos sujeitos e o teste WMS-R indicou maior déficit na memória lógica do que na memória visual.

Pacientes	WAISS				
	Vocabulário	Semelhanças	Cubos	Aritimética	Dígitos
A	7	7	8	10	8
B	1	1	2	6	5
C	2	1	5	4	5
D	6	3	9	1	8
E	5	6	6	8	10
F	6	3	6	2	7

Tabela 3. Escala de Inteligência Wechsler para Adultos. Dados expressos em números absolutos. Escores entre 12 e 13 é média superior para a idade; escores entre 9 e 11 é médio para a idade; escores entre 7 e 8 é média inferior para a idade; escores a baixo de 6 é inferior para a idade.

5. DISCUSSÃO

Este estudo caso-controle teve como finalidade avaliar a cognição e os níveis séricos de BDNF em indivíduos com diagnóstico de TB no ano de 2013 e notificados no Centro de Notificação do Hospital Regional Homero de Miranda Gomes no município de São José, Santa Catarina. Os resultados correspondentes aos níveis séricos de BDNF demonstraram que os pacientes com TB apresentaram uma diminuição quando comparados aos sujeitos controles. Estes resultados persistiram ao isolar somente os pacientes que finalizaram os testes cognitivos. Na avaliação cognitiva, os sujeitos, tiveram maior prejuízo na memória lógica e no pensamento lógico através dos testes de WAISS e WMS-R. Os sujeitos que participaram do estudo já haviam realizado e finalizado o tratamento completo para TB. Assim, Sugere-se que os sujeitos expostos a TB podem apresentar dano cognitivo à longo prazo.

A infecção pelo bacilo da TB está associada tanto a fatores endógenos no indivíduo como a depressão do sistema imunológico e a fatores externos como a carga bacilar, o ambiente e condições inadequadas na comunidade⁸. Apesar dos avanços tecnológicos no tratamento e controle, a TB ainda é considerado um grave problema de saúde pública, podendo atingir diversas classes sociais, porém sendo que a maior prevalência se dá em população de baixa renda, afetando indivíduos na idade mais produtiva da vida³⁰. A TB afeta principalmente o parênquima pulmonar, porém em um sistema imunológico comprometido pode ocorrer disseminação a outros órgãos¹. A TB no SNC é a mais letal, especialmente pela dificuldade de diagnóstico, realizado quando já apresenta danos cognitivos e neurológicos graves, por isso um diagnóstico oportuno reduziria os riscos e proporcionaria uma melhor qualidade de vida, evitando as sequelas à longo prazo dos pacientes sobreviventes^{1,6,12}. A infecção da TB provoca a ativação nas células T do sistema imunológico e dos receptores do macrófago iniciando a produção de citocinas inflamatórias⁹. Segundo a literatura, inflamações sistêmicas como a sepse, pode causar um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica através da liberação das citosinas pró-inflamatórias, levando a diminuição da vascularidade encefálica, dano oxidativo e a apoptose neuronal. Contribuindo também para a neurodegeneração e diminuição de BDNF^{58, 59}.

A diminuição do BDNF torna o encéfalo ainda mais vulnerável à ação dos radicais livres, causando danos cognitivos e novas infecções ⁶². Esse estudo corrobora com outras pesquisas realizadas sobre BDNF, onde sua diminuição estava relacionada ao dano cognitivo ⁵⁹. Laske e colaboradores (2011), apresentou um estudo que teve como resultado a diminuição significativa dos níveis séricos de BDNF relacionado com declínio cognitivo mais acentuado em pacientes com Alzheimer ⁶⁴. Doenças neuropsiquiátricas como transtorno de humor bipolar, depressão e estresse crônico também estão associados a baixos níveis séricos de BDNF e a um importante comprometimento cognitivo ⁷⁷.

Em doenças infecciosas sistêmicas foi verificado níveis diminuídos de BDNF associados a alterações cognitivas à longo prazo em modelos animais de malária⁷⁸ e sêpse^{78, 79, 80}. Costa e colaboradores (2011) avaliou os níveis séricos de BDNF em 37 sujeitos com diagnóstico de hanseníase ⁸¹. Estudos com animais submetidos a meningite, mostrou comprometimento na memória aversiva a longo prazo e uma redução dos níveis de BDNF no hipocampo e córtex ⁸².

Em contrapartida, em recente estudo, demonstrou-se que pacientes diagnosticados com doenças infecciosas no SNC apresentaram níveis elevados de BDNF em líquido, principalmente naqueles com diagnóstico de meningite. Estes níveis aumentados de BDNF estavam correlacionados com um aumento de IL-6 também em líquido ^{83, 84}. É importante ressaltar que a avaliação dos níveis de BDNF séricos nos pacientes deste estudo deu-se após quase dois anos do diagnóstico e após terem finalizado com sucesso o tratamento proposto, mostrando que mesmo após o tratamento, há uma diminuição dos níveis séricos de BDNF nos sujeitos avaliados nesta pesquisa. Entretanto, foram analisados somente 12 sujeitos com diagnóstico de TB dos 66 notificados no ano de 2013, de apenas um único Centro de Notificação. Níveis baixos de BDNF persistentes à longo prazo seriam um indicador de comprometimento encefálico no processo de TB. No momento da notificação dos sujeitos, não havia indicadores de TBEP. Por este motivo, não poderemos afirmar que os sujeitos avaliados apresentaram TBEP no SNC. Porém, apresentaram baixos níveis de BDNF quase dois anos após o diagnóstico, ou seja, os sujeitos do estudo apresentaram comprometimento do SNC em algum nível.

A diminuição do Pró-BDNF encontrado nos sujeitos com diagnóstico pode ser uma das causas do déficit cognitivo, pois participa da neurogênese, formação da memória e está envolvido no crescimento, maturação e diferenciação de neurônios

imaturas⁶⁴. Tendo um importante papel na plasticidade sináptica, aumento na neurotransmissão, e regulação de receptores em neurônios maduros⁸⁵. O BDNF é considerado uma molécula essencial no mecanismo de formação da LTP, fundamental na aprendizagem e memória⁵⁵. Entre as funções do BDNF está a promover a durabilidade da informação à longo prazo no hipocampo¹⁹, sendo que essa estrutura é a principal responsável pela construção e consolidação da memória⁵⁴. O BDNF tem um papel importante no mecanismo de aprendizagem e memória sendo transportado desde os neurônios granulares do giro denteado até os neurônios piramidais¹⁵. Acredita-se que os níveis de BDNF aumentados contribuem para a reconstrução das células cerebrais, evitando a degeneração neuronal, impedindo maiores probabilidades de processos inflamatórios, que causariam danos estruturais. E também diminuindo o prejuízo cognitivo e da memória, pois o BDNF também induz efeitos neurotróficos e neuroprotetores à longo prazo⁸⁶.

Além da diminuição dos níveis de BDNF apresentada pelos sujeitos avaliados, o comprometimento cognitivo também está presente. No que diz respeito ao Teste de Memória de Wechsler Revisado que avalia a memória visual imediata e tardia e memória lógica imediata e tardia foi observado que na avaliação da memória visual, apenas um sujeito da amostra teve sua memória visual adequada para a idade, tanto para imediata tanto para tardia. Já no teste de memória lógica, o sujeito A, que no teste de memória visual teve o resultado como adequado, neste teve parcialmente adequado. Todos os outros pacientes tiveram memória inadequada para a idade. Os resultados indicam que os pacientes têm um comprometimento no funcionamento da memória, sendo de grau maior quando é memória lógica. Os resultados não indicam que o fator de memória imediata ou tardia são significantes. Isso pode ser corroborado pelo teste WAISS que indicam que há um déficit no pensamento lógico dos sujeitos avaliados.

É necessário dizer, antes de tudo, que a avaliação cognitiva não se ateu aos contextos sociais e históricos de cada sujeito. A consequência disso é a criação de uma variável nos resultados que não pôde ser explorada tanto pela escassez do tempo, tanto por não ser a proposta dessa pesquisa, averiguar as questões sociológicas de cada participante. Nos resultados do teste WMS-R para memória visual de forma geral, pode se observar que apenas um sujeito teve seus resultados considerados adequados para sua idade, enquanto os outros tiveram resultados inadequados para a idade. O mesmo resultado se repetiu no teste WMS-R para

memória lógica, onde o mesmo sujeito que antes tinha sido o único a ter seu resultado adequado para a idade, continuou aqui a ser o único com tal resultado.

Ao observar os resultados dos subteste do WAISS pode-se constar que o mesmo sujeito foi o único a obter escore médio inferiores e um escore médio. Todos os outros sujeitos obtiveram resultados escores inferiores variando em poucos subtestes escore médio ou médio inferior. Os resultados apontam, de forma geral, que as funções de memória e raciocínio lógico nos sujeitos estão prejudicadas, sendo apenas um sujeito que se encontra com essas funções melhores do que os outros.

Neste contexto, em um estudo, compararam o perfil neuropsicológico de pacientes com demência infecto-parasitária e outras formas de demência degenerativa com indivíduos saudáveis. Verificou-se que o grupo com demência infecto-parasitária apresentou comprometimento de múltiplos domínios cognitivos, sinalizando que os distúrbios funcionais ou lesionais nesse grupo comprometem extensas áreas encefálicas ⁸⁷.

Quando o *M. tuberculosis* afeta o SNC desencadeia a produção de citocinas pro-inflamatórias e quimiocinas estimulando leucócitos para o local. Os leucócitos polimorfonucleares atravessam a barreira hematoencefálica e induz o TNF- α que permite o extravasamento leucocitário, liberando superóxido e óxido nítrico, gerando um estresse oxidativo, fazendo com que aumente ainda mais a resposta imunológica ^{27, 28}, levando a morte de células neuronais. A morte neuronal é mediada não só pela presença do agente patológico, mas também pela reação inflamatória. Uma das substâncias da parede celular bacteriana como o polissacarídeo também é um fator importante na ativação dos leucócitos, levando a apoptose neuronal³⁵. O processo inflamatório causado pelo *M. tuberculosis* lesiona o parênquima cerebral, levando a sintomas de distúrbios comportamentais como depressão e ansiedade⁴⁰.

Sabe-se que a TBEP no SNC tem alta morbidade entre as infecções micobacterianas¹, em um estudo realizado sugere que o interferon- γ pode ser utilizado, já que essa citocina auxilia na resposta inflamatória do hospedeiro a combater as bactérias no encéfalo ⁹. Este estudo relata o tratamento com interferon- γ , em uma mulher de 44 anos com múltiplos tuberculomas no tronco cerebral, e um homem de 40 anos com dois abscessos TB no cérebro, os quais não tiveram resposta aos medicamentos antituberculínicos, porém, com a adjuvante terapia com

interferon- γ alcançaram a redução da doença sem quaisquer efeitos secundários significativos ⁸⁸.

A TB sendo uma doença pulmonar provoca comprometimento do parênquima pulmonar, tendo como sintomas clínicos em seu estágio avançado a dispneia e a hipoxemia, levando a uma diminuição de oxigênio por todas as partes do corpo, inclusive o encéfalo. A diminuição da função pulmonar está relacionada a redução do desempenho cognitivo dos pacientes e associa-se a um maior risco de demência ⁸⁹. Estudos realizados por Rusanem e colaboradores (2013) com pacientes DPOC e asma foram associados com risco duas vezes maior de insuficiência cognitiva e de demência ao longo da vida. Outro estudo realizado ao longo de dois anos com 84 pacientes DPOC em condições clínicas estáveis, teve como resultado o declínio cognitivo mais rápido na presença de obstrução crônica grave ⁹⁰.

Uma pesquisa com pacientes internados em unidade de cuidados respiratórios e pneumológicos, revelou que 34% dos doentes internados apresentavam perturbações da ansiedade e 14% de depressão ⁹¹. Apesar dos pacientes avaliados nesse estudo não apresentarem confirmações de TBEP no SNC, encontrou-se na avaliação cognitiva, déficits que podem ser correlacionadas com as doenças infecciosas no SNC. Beek e colaboradores (2002) realizaram uma avaliação neuropsicológica em 51 adultos após meningite pneumocócica e meningocócica, sendo que os pacientes com meningite pneumocócica apresentaram maior lentidão cognitiva ⁹². Em outro estudo realizado Hoogaman e colaboradores (2007) envolvendo 155 adultos, sendo 79 após meningite pneumocócica, 76 após meningocócica e 72 controle saudáveis. Encontraram que 32% dos pacientes apresentaram prejuízo cognitivo, sendo que sobreviventes de meningite pneumocócica tiveram menor desempenho em tarefas de memória e maior lentidão cognitiva, comparados ao de meningite meningocócica ⁹³.

Os dados dos estudos acima são relacionados a doenças infecciosas que geram processos inflamatórios consistentes. Podemos verificar que os dados obtidos neste estudo, corroboram com os dados na literatura mostrando que doenças infecciosas sistêmicas podem estar associadas a um prejuízo cognitivo e a uma diminuição dos níveis de BDNF séricos à longo prazo. É importante lembrar que os dados deste estudo devem estar analisados com cautela, pois o número de sujeitos avaliados é muito baixo e de um único centro de notificação. A continuação

deste estudo, abrangendo mais sujeitos de outros centros será realizada para complementar estes dados e tornar o resultado mais robusto e significativo.

6. CONCLUSÃO

Esse estudo demonstrou que houve diferença significativa nas concentrações séricas de BDNF nos sujeitos notificados com TB já tratados, comparados ao grupo controle.

Também demonstrou déficit no pensamento e memória lógica nos sujeitos do grupo TB avaliados nos testes WAISS e WMS-R. Estes resultados podem sugerir que a TB pode afetar as funções encefálicas, porém, sendo desconhecido o mecanismo que permite essa redução desse fator protetor cerebral, o BDNF.

Um dos fatores que pode estar envolvido é a inflamação sistêmica, ocasionado pela TB que permite o aumento de citocinas pró-inflamatórias, que são reconhecidas como citotóxicas as células neuronais, causando diminuição do BDNF.

Outras variáveis podem estar associadas na concentração do BDNF como fatores endógenos e externos, como hábitos nutricionais, condição socioeconômica e escolaridade. Sugere-se assim, realização de outros estudos com maior amostra e com maior pareamento entre as variáveis, tornando mais claro e preciso os resultados.

REFERÊNCIAS

1. Capone D, Mogami R, Lopes AJ, Tessarollo B, Cunha DL, Capone RB, Siqueira HR, Jansen JM. Tuberculose extrapulmonar. 2006. 5 (2).
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2013. WHO Library.
3. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. 2014. 44 (02).
4. Bordignon M, Schwaab G, Gazoni DL, Trindade LL, Azzolini ILG. Análise da Tuberculose no Estado de Santa Catarina: conhecimentos oportunizados em campo teórico prático. [internet]. 2014. Disponível em: www.revistas.udesc.br/index.php/udescemacao/article/.../4526/pdf_139 de g schwaab.
5. Campos HS. Etiopatologia da tuberculose e formas clínicas. 2006; 15(1): 29-35.
6. Conde MB, Melo FA, Marques AM. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. J. Bras Pneumol. 2009; 35 (10): 1018-1048.
7. Ghetahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Micobacterium tuberculosis* infection. N Engl J Med. 2015. 372 (22): 2127-2135.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil. 2011.
9. Lopes JA, Jansen JM, Domenico C. Patogenia e Imunologia. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ. 2006. 5.
10. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat Rev Immunol. 2008. 8 (9): 58-69.
11. Clemax C. Critérios diagnósticos da Tuberculose Pulmonar. 2006. 5. (2).
12. Gusmão FAR, Dias MJM, Marques HHS, Ramos SRTS. Tuberculose do sistema nervoso central em crianças: Tratamento e evolução. 2001. 59 (1): 77-82.
13. WHO Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. HIV/AIDS 2007.
14. Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. J Clin Neurosci. 2006. 13(9): 885-97.

15. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: Focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol* 2004. 2 (5): 77-107.
16. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*. 2002. 328 (3): 261-4.
17. Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol*. 2007. 7 (1): 18-21.
18. Balaratnasingam S, Janca A. Brain derived neurotrophic factor: A novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Therapeut*. 2012. 13 (4): 116-24.
19. Lee E, Son H, Adult Hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. 2009. 42 (5): 239-244.
20. Yates DB, Trentini CM, Tosi SD, Corrêa SK, Poggere LC, Valli F. Apresentação da Escala de Inteligência Wechsler abreviada (WASI). *Aval. psicol*. 2006. 5 (2).
21. Cavalcanti ZR, Albuquerque MFPM, Campello ARL, Ximenes R, Montarroyos U, Verçosa MKA. Características da tuberculose em idosos no Recife (PE): contribuição para o programa de controle. *J Bras Pneumol*. 2006. 32 (6): 535-543.
22. Harding CV, Boom WH. Regulation of antigen presentation by *Mycobacterium tuberculosis*: a role for Toll-like receptors. *Nat Rev Microbiol*. 2010. 8 (4): 296-307.
23. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010. 11 (5): 373-384.
24. Uematsu S, Akira S. Toll-like receptors and type I interferons. *J Biol Chem*. 2007. 282 (21): 15319-15324.
25. VanCrevel R, Ottenhoff HM, VanderMenn, JWM. Innate Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical Microbiol reviews*. 2002. 15 (2): 294-309.
26. Bethlem EP. Manifestações Clínicas da Tuberculose Pleural, Ganglionar, Geniturinária e do Sistema Nervoso Central. *Pulmão RJ*. 2012. 21 (1): 19-22.
27. Fanlo P, Tiberio G. Tuberculose extrapulmonar. *Siste.Sanit.Navar*. 2007. 30 (2): 143-162.
28. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of Tuberculous Pleural Effusion in 2006. 2007. 13 (1): 880-889.
29. Sá LD, Souza KMJ, Nunes MG, Nogueira JA, Palha PF, Villa TCS. Tratamento da tuberculose em unidades de saúde da família: Histórias de abandono. *Texto contexto Enferm*. 2007. 16 (4): 712-825.
30. PrettiDalcolmo IM, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev. Saúde Pública*. 2007. (41).

31. Arbex IMA, Varella MCL, Siqueira HR, Mello FAF. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: fármacos de primeira linha. *J. bras. pneumol.* 36 (5).
32. Pefura Yone EW, Kengne AP, Moifo B, Kuaban C. Prevalence and determinants of extrapulmonary involvement in patients with pulmonary tuberculosis in a Sub-Saharan African country: A cross-sectional study. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 2013. 45 (2): 104-11.
33. Lawn SD, Zumla AI. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis using the Xpert((R)) MTB/RIF assay. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012. 10 (6): 631-635.
34. Lopes AJ, Capone D, Morgami R. Tuberculose extrapulmonar: aspectos clínicos e de imagem. 2002. 3. (3): 324-334.
35. Lucas SM, Rothwell N, Gibson R. The role of inflammation in CNS injury and disease. *British J Pharmacol.* 2006. 14 (7): 232-240.
36. Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud PO. The bloodbrain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1788 (4): 842-857.
37. O'Neill LAJ, Kaltschmidt C. A crucial transcription factor for glial and neuronal cell function. 1997. 2 (20): 252-258.
38. Micking MC, North JD, Lacourse RJ, Mudgett R, Shah SK, Nathan CF. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. *Proc. Natl. A cad. Sci.* 1997. 9 (4): 5243-5248.
39. Vander FM, Hoppenreijns S, Rensburg AJ, Ruyken M, Kalk AHJ, Springer P, Hoepelman AJM, Geelen SPM, Kimpen JLL, Schoeman JF. Vascular endothelial Growth factor and blood-brain barrier disruption in tuberculous meningitis. *the pediatric infectious disease Journal.* 2004. 23 (7): 608-613.
40. Ribeiro RCH. Prevalência e estudo neuropsicológico de transtornos cognitivos e demências decorrentes de neuroinfecções em hospital de referência. 2009. 4 (2): 131-140.
41. Be AN, Bishai RW, Jain KS. Role of Mycobacterium tuberculosis pknD in the pathogenesis of central nervous. *BMC Microbiology.* 2012. 12 (7).
42. La Organización Mundial de la Salud. III Reunion "y Exitos Desafios en el controle regional de la TB en los Povos Indígenas. 2010: 19-21.
43. Selvapandian S, Rajshekhar V, Idikula J, Chandy MJ. Valor preditivo de diagnóstico baseado em tomografia computadorizada de tuberculomas intracranianos. *Neurosurgery.* 1994. 3 (5): 845-850.
44. Trivedi R, Saksena S, Gupta RK. A ressonância magnética em tuberculose do sistema nervoso central. *J Radiol Imag.* 2009. 1 (9): 256-265.

45. Costa FAO, Silva SHF, Neto OMF, Jorge VM, Silva MMG, Balzano PC. Tuberculoma cerebral simulando neoplasia. *Arq Bras Neurocirurg*. 1995. 1 (4): 152-155.
46. Delance AR, Safaee M, Clark AJ, Kaur G, Sun MZ. Tuberculoma do sistema nervoso central. *J Clin Neurosci*. 2013. 2 (20): 1333-1341.
47. Fath-Ordoubadi F, Lane RJ, Richards PG. Histological surprise: callosal tuberculoma presenting as malignant glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997. 6 (3): 98-99.
48. Beatrice AM, Selvan C, Mukhopadhyay S. Pituitary dysfunction in infective brain diseases. *Indian. J Endocrinol Metab*. 2013. 17 (3): 608-611.
49. Neyaz Z, Paliwal KV, Singh P, Srivastava KA, Verma R, Mohan S. Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of tubercular ventriculitis: a under-recognized complication of tubercular meningitis. 2014. 3 (42): 137-140.
50. Husain M, Dearman S. The relationship between anxiety, depression and illness perception in tuberculosis patients in Pakistan. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2008. 4 (1): 4.
51. Dias VV, Brissos S, Frey BN, Andreazza AC, Cardoso C, Kapazinski F. Cognitive function and serum levels, of brain- derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder bipolar disorders. 2009. 11 (6): 663-667.
52. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. A dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*. 2004. 27 (10): 589- 590.
53. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Santanna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder .*Expert Rev.Neurother*. 2008. 8 (7): 1101-1113.
54. Van Petten C. Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia*. 2004. 42 (10): 1394-1413.
55. Minichiello, L, Trk B. Signalling pathways in LTP and learning. *Nature reviews. Neuroscience*. 2009. 10 (12): 850– 860.
56. Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2011.10 (3): 209-219.
57. Bath KG, Schlit A. Le Fs. Stress effects on BDNF expression: effects of age, sex and form of tress. *Neuroscience*. 2013. 2 (39): 149-156.
58. Miller FD, Kaplan DR. Neurotrophin signaling pathways regulating neuronal apoptosis. 2001. 5 (8): 1045-1053.
59. Gunstad J, Benitez A, Smith J, Glickman E, Spitznagel MB, Alexander T. Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008. 21(3): 166-170.

60. Messaris E, Memos N, Chatzigianni E, Konstadoulakis MM, Menenakos E, Katsaragakis S, Voumvourakis C, Androulakis G. Time-dependent mitochondrial-mediated programmed neuronal cell death prolongs survival in sepsis. *Critical Care Medicine*. 2004. 3(2): 1764–1770.
61. Klein M, Koedel U, Pfister HW. Oxidative stress in pneumococcal meningitis: a future target for adjunctive therapy? *Prog Neurobiol*. 2006. 6 (8): 269-280.
62. Mitchell L, Smith SH, Braun JS, Herzog KH, Weber JR, Tuomanen EI. Dual phases of apoptosis in pneumococcal meningitis. *The Journal of infectious diseases*. 2004. 1 (9): 2039-2046.
63. Barichello T, Santos I, Savi GD, Simoes LR, Silvestre T, Comim CM, Sachs D, Teixeira MM, Teixeira AL, Quevedo J. TNF-alpha, IL-1beta, IL-6, and cinc-1 levels in rat brain after meningitis induced by *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of neuroimmunology*. 2010. 221 (1-2): 42-45.
64. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*. 2004. 27 (10): 589.
65. Laske C, Stellos K, Hoffmann N, Stransky E, Straten G, Eschweiler GW, Leyhe T. Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011. 1(4): 399-404.
66. Ward LC. Prediction of Verbal, Performance, and Full Scale IQs from seven subtests of the WAIS-R. *Journal of Clinical Psychology*. 1990. 4(6): 436-440.
67. Nascimento E, Figueiredo VLM. A terceira edição das Escalas Wechsler de Inteligência. 2002. 61-79.
68. Stano JF. *Rehabilitation Council Bulletin*. 2004. 4 (8): 56-57.
69. Doppelt JE. Estimating the Full Scale score on the Wechsler Adult Intelligence Scale from scores on four subtests. *Journal of Consulting Psychology*. 1956. 2(20): 63-66.
70. Nascimento E. WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - manual técnico. 2005.
71. Ryan JJ. Two Types of Tables for Use with the Seven-Subtest Short Forms of the WAIS-III. *Journal of Psychoeducational Assessment*. 1999. 1 (7): 145-151.
72. Ryan JJ, Ward LC. Validity, Reliability and Standard Errors of Measurement for Two Seven-Subtest Short Forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Psychological Assessment*. 1999. 1 (1): 207-211.
73. The Psychological Corporation. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence Manual*. San Antonio: Psychological Corporation. 1999.

74. Wechsler D. Wechsler Memory Scale—Third edition manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1987.
- 75.- Mantoan MAS, Silva TI, Alonso NB, Noffs MHS, Marques CM, Rios LB, Azevedo AM, Westphal-Guitti AC, Sakamoto AC, Yacubian EMT. Neuropsychological assessment and quality of life in patients with refractory temporal lobe epilepsy related to hippocampal sclerosis. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2006. 12 (4): 201-206.
76. Thompson SJ, Leigh L, Christensen R, Xiong X, Kun LE, Heideman RL, Reddick WE, Gajjar A, Merchant T, Pui CH, Hudson MM, Mulhern RK. Immediate neurocognitive effects of methylphenidate on Wagner, F. e cols. QI e WAIS-III 223 learning-impaired survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011. 19 (6): 1802-1808.
77. Tramontina S, Martins S, Michalowski MB, Ketzer CR, Eizirik M, Biederman J, Rohde LA. Estimated mental retardation and school dropout in a sample of students from state public schools in Porto Alegre, Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2002. 24 (4): 177-181.
78. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, Santin A, Kapczinski F. SerumBrain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience Letters*. 2006. 398 (3): 215-219.
79. Comim CM, Reis PA, Frutuoso VS, Fries GR, Fraga DB, Kapczinski F, Zugno AI, Barichello T, Quevedo J, Castro-Faria-Neto HC. Effects of experimental cerebral malaria in memory, brain-derived neurotrophic factor and acetylcholinesterase activity [correction for acitivity] in the hippocampus of survivor mice. *Neurosci Lett*. 2012. 523 (2): 104-107.
80. Tuon L, Comim CM, Petronilho F, Barichello T, Izquierdo I, Quevedo J, Dal-Pizzol F. Time-dependent behavioral recovery after sepsis in rats. *Intensive Care Med*. 2008. 34 (9): 1724-1731.
81. Comim CM, Cassol-Jr OJ, Constantino LC, Petronilho F, Constantino LS, Stertz L, Kapczinski F, Barichello T, Quevedo J, Dal-Pizzol F. Depressive-like parameters in sepsis survivor rats. *Neurotox Res*. 2010. 17 (3): 279-286.
82. Costa RD, Mendonça VM, Penido RA, Lyon S, Costa AMDD, Costa MD, Terra FS, Bretas TL, Antunes CMF, Teixeira AL. Study of the profile of the neurotrophin BDNF in new leprosy cases before, during and after multidrug therapy *Arq Neuropsiquiatria*. 2011. 69 (1): 100-104.
83. Barichello T, Lemos JC, Generoso JS, Carradore MM, Moreira AP, Collodel A, Zanatta JR, Valvassori SS, Quevedo J. Evaluation of the brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor and memory in adult rats survivors of the neonatal meningitis by *Streptococcus agalactiae*. *Brain Res Bull*. 2013.9 (2): 56-59.

84. Morichi S, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Kawashima H. Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with meningitis and encephalitis/encephalopathy. *Int J Neurosci*. 2013. 123 (1): 17-23.
85. Ritter C, Miranda AS, Giombelli VR, Tomasi CD, Comim CM, Teixeira AL, Quevedo J, Dal-Pizzol F. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. *Crit Care*. 2012. 16 (6): 234.
86. Neiwender CM, Conn PJ. Metabotropic Glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev. Pharmacol Toxicol*. 2010.5 (50): 295-322.
87. Nielsen N. Cerebral changes during exercise in the heat sports medicine. 2003. 3 (3): 1-11.
88. Caetano SC, Fonseca M, Hatch JP, Olvera RL, Nicoletti M, Hunter K, Lafer B, Pliszka SR, Soares JC. Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neurosci Lett*. 2007. 427 (3): 142-147.
89. Gallin JI, Farber JM, Holland SM, Nutman TB. O interferon-gama no tratamento de doenças infecciosas. *Ann Intern Med*. 1995. 123 (3): 216-224
90. Dodd JW. Doença pulmonar como determinante do declínio cognitivo e demência. *De Alzheimer Research & Therapy*. 2015. 7 (1): 32.
91. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, Soininen H. Doença pulmonar obstrutiva crônica e asma e o risco de comprometimento cognitivo leve e demência: Uma população com base de estudo. *Curr Alzheimer Res* 2013. 1 (10): 549-555.
92. Kunik ME, Roundy K, Veazy C, Soucek J, Richardson P, Wray NP. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. 2005. 12(7): 1205-1211.
93. Van de Beek D, Schmand B, Gans J, Weisfelt H, Vaessen H, Dankert J, Vermeulen M. Comprometimento cognitivo em adultos com boa recuperação após meningite bacteriana *Journal of Infectious Diseases*. 2002. 186 (7): 1047-1052.
94. Hoogman M, Beek D, Weisfelt M, Gans J, Schmand B. Resultado cognitivo em adultos após meningite bacteriana. *Psychiatry*. 2007. 7 (8) : 1092-1096.

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a), através deste, para participar, de forma voluntária, em uma pesquisa acadêmica. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Caso não aceite, não haverá qualquer tipo de penalização.

Informações sobre a pesquisa

Título: **AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE BDNF, ENOLASE E S100BETA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE**

Responsáveis:

Profa. Dra. Clarissa Martinelli Comim

Silvia Simão (Enfermeira - Aluna do Mestrado em Ciências da Saúde UNISUL)

Telefone para contato: **(48) 99982117 (Silvia)**

(48) 99085995 (Clarissa)

- A presente pesquisa tem como objetivo avaliar os níveis de BDNF, Enolase e S100B plasmáticos em pacientes portadores de tuberculose.
- Será coletado 5 ml de sangue para analisar os níveis de BDNF, S100 β e Enolase (proteínas relacionadas com algumas doenças) no sangue.
- A sua participação neste estudo poderá proporcionar, no âmbito pessoal, a identificação de algum problema não antes conhecido, e que poderá assim ser tratado de maneira mais específica e adequada; e no âmbito coletivo, poderá ajudar no desenvolvimento de um melhor plano de atendimento a outros pacientes
- Os pesquisadores deste estudo podem precisar examinar os seus registros clínicos a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto os seus registros serão sempre tratados confidencialmente.
- Os resultados deste estudo poderão ser enviados para publicação em uma revista ou jornal científico, mas você não será identificado por nome.
- Sua participação no estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar isto não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.
- Os participantes deste estudo comprometem-se a comparecer às avaliações, bem como submeter-se à retirar 5 ml de sangue.

Consentimento da participação da pessoa como sujeito

Eu, _____, RG/CPF
nº _____ abaixo assinado, concordo em
participar do estudo **AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE BDNF, ENOLASE E
S100BETA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE**, como
sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelos pesquisadores sobre a
pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como riscos e benefícios
decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu
consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Palhoça, ____/____/_____.

Nome