

## Comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC: uma revisão sistemática\*

Cognitive impairment in COPD: a systematic review

Irene Torres-Sánchez, Elisabeth Rodríguez-Alzuet, Irene Cabrera-Martos, Isabel López-Torres, Maria Paz Moreno-Ramírez, Marie Carmen Valenza

### Resumo

Os objetivos deste estudo foram caracterizar e esclarecer as relações entre os vários domínios cognitivos afetados em pacientes com DPOC e a doença em si, assim como determinar a prevalência de comprometimentos cognitivos em tais pacientes. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, Scopus e ScienceDirect. Os artigos incluídos forneciam informações sobre os comprometimentos cognitivos em pacientes com DPOC. A revisão dos achados de tais artigos mostrou uma relação significativa entre DPOC e comprometimento cognitivo. Os domínios cognitivos mais estudados são a memória e a atenção. Memória verbal e aprendizagem constituem o segundo domínio cognitivo mais comumente prejudicado em pacientes com DPOC. A prevalência de comprometimento da memória visuoespacial e da memória visual intermediária é 26,9% e 19,2%, respectivamente. Observamos que o comprometimento cognitivo está associado ao perfil de gravidade da DPOC e suas comorbidades. A revisão dos artigos demonstrou que há um comprometimento considerável dos domínios memória e atenção em pacientes com DPOC. Investigações futuras devem abordar os comprometimentos em diferentes domínios cognitivos em conformidade com o estágio da doença em pacientes com DPOC.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica; Comprometimento cognitivo leve; Hipóxia encefálica.

### Abstract

The objectives of this study were to characterize and clarify the relationships between the various cognitive domains affected in COPD patients and the disease itself, as well as to determine the prevalence of impairment in the various cognitive domains in such patients. To that end, we performed a systematic review using the following databases: PubMed, Scopus, and ScienceDirect. We included articles that provided information on cognitive impairment in COPD patients. The review of the findings of the articles showed a significant relationship between COPD and cognitive impairment. The most widely studied cognitive domains are memory and attention. Verbal memory and learning constitute the second most commonly impaired cognitive domain in patients with COPD. The prevalence of impairment in visuospatial memory and intermediate visual memory is 26.9% and 19.2%, respectively. We found that cognitive impairment is associated with the profile of COPD severity and its comorbidities. The articles reviewed demonstrated that there is considerable impairment of the cognitive domains memory and attention in patients with COPD. Future studies should address impairments in different cognitive domains according to the disease stage in patients with COPD.

**Keywords:** Pulmonary disease, chronic obstructive; Mild cognitive impairment; Hypoxia, brain.

### Introdução

A principal característica da DPOC é a obstrução crônica ao fluxo aéreo que tem impacto sistêmico e evolução progressiva.<sup>(1)</sup> É um importante problema de saúde que se estima será a quinta principal causa de incapacidade e a terceira principal causa de mortalidade no mundo até 2020.<sup>(2)</sup> A prevalência da DPOC na população global está

próxima de um por cento e aumenta com a idade. Entre os indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos na cidade de São Paulo, SP, sua prevalência varia de 6 a 15,8%.<sup>(3)</sup>

O perfil típico dos pacientes com DPOC inclui comorbidades múltiplas,<sup>(4,5)</sup> como doença cardíaca,<sup>(6)</sup> osteoporose,<sup>(7)</sup> diabetes mellitus tipo 2,<sup>(8)</sup> câncer

\*Trabalho realizado no Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha. Endereço para correspondência: Marie Carmen Valenza. Departamento de Fisioterapia, Universidad de Granada, Av. de la Ilustración s/n, 18016, Granada, España.

Tel. 34 958 248-035. E-mail: cvalenza@ugr.es

Apoio financeiro: Este trabalho contou com o apoio financeiro do *Colegio Profesional de Fisioterapeutas de Andalucía* (Processo nº SG/0300/13CO) e da *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica/Fundación Española del Pulmón* (SEPAR/Respira; Processo nº 061/2013).

Recebido para publicação em 16/9/2014. Aprovado, após revisão, em 2/2/2015.

**Tabela 1 - Características dos artigos selecionados.**

Estudo	Desenho	Objetivo	Tamanho da amostra e gravidade da DPOC	Características dos participantes com COPD	Intervenção	Resultados/Conclusões
Dodd et al. <sup>(19)</sup>	Estudo observacional	<p>Avaliar o desempenho neuropsicológico em pacientes com DPOC aguardando a alta hospitalar após exacerbação aguda e recuperação, em comparação a pacientes com DPOC estável e indivíduos-controle saudáveis.</p>	<p>110 participantes: 30 pacientes com DPOC em aguardando a alta hospitalar e após exacerbação e 50 pacientes ambulatoriais com DPOC estável e 30 indivíduos-controle saudáveis</p>	<p>Média de idade, 70 ± 11 anos; 15 (50%) eram do sexo feminino. Média de idade, 69 ± 8 anos; 28 (56%) eram do sexo feminino.</p>	-	<p>Em pacientes internados com exacerbação aguda da DPOC, o comprometimento da função cognitiva está associado a pior estado de saúde e maior tempo de internação. A função cognitiva pode não melhorar com a recuperação.</p>
Chang et al. <sup>(20)</sup>	Estudo de coorte	<p>Determinar em que medida a associação de DPOC e comprometimento cognitivo leva a desfechos adversos em saúde em adultos mais velhos.</p>	<p>3.093 pacientes: 431 com DPOC apenas e 29 com DPOC e comprometimento cognitivo</p>	<p>188 (43,7%) tinham 65-70 anos de idade; 2,10 (48,7%) eram do sexo feminino. 6 (21,3%) tinham 65-70 anos de idade; 10 (34,5%) eram do sexo feminino.</p>	Nenhuma	<p>Pacientes com DPOC e comprometimento cognitivo apresentaram as maiores taxas de internação e mortalidade por problemas respiratórios e por todas as causas.</p>
Dodd et al. <sup>(21)</sup>	Estudo observacional	<p>Avaliar se há diferenças significativas entre pacientes com DPOC e indivíduos-controle em termos da integridade da substância branca e da comunicação entre as redes de substância cinzenta em estado de repouso, e testar as diferenças observadas em relação a gravidade da doença, presença de doença cerebrovascular como comorbidade e disfunção cognitiva.</p>	<p>25 pacientes com DPOC não hipoxêmicos e 25 indivíduos-controle</p>	<p>Média de idade, 67,8 ± 8,1 anos; 11 (44%) eram do sexo feminino.</p>	Nenhuma	<p>Em pacientes com DPOC não hipoxêmicos estáveis, há redução da integridade da substância branca em todo o cérebro e distúrbio generalizado na ativação funcional da substância cinzenta, o que pode contribuir para a disfunção cognitiva. A integridade microestrutural da substância branca independe do tabagismo e da presença de doença cerebrovascular como comorbidade, mas a ativação funcional da substância cinzenta não. Os mecanismos permanecem obscuros, mas poderiam incluir doença cerebral de pequenos vasos causada pela DPOC.</p>
Villeneuve et al. <sup>(10)</sup>	Estudo observacional	<p>Determinar a frequência e os subtipos de CCL em pacientes com DPOC e avaliar a validade de dois testes de triagem cognitiva (o MMSE e a MoCA) na detecção de CCL em pacientes com DPOC.</p>	<p>45 com DPOC moderada a grave e 50 indivíduos-controle saudáveis</p>	<p>Média de idade, 68,84 ± 8,43 anos; 29 (64%) eram do sexo feminino.</p>	Nenhuma	<p>Neste estudo preliminar, uma proporção substancial de pacientes com DPOC apresentou CCL. A MoCA foi melhor que o MMSE na detecção de CCL em pacientes com DPOC.</p>
Martin et al. <sup>(22)</sup>	Ensaio clínico	<p>Determinar o efeito da hipóxia sobre o desempenho cognitivo em portadores de DPOC com PaO<sub>2</sub> &lt; a grave 6,6 kPa.</p>	<p>10 com DPOC moderada a grave</p>	<p>Média de idade, 64 anos; 3 (30%) eram do sexo feminino.</p>	<p>Por um curto período de tempo, os pacientes receberam O<sub>2</sub> a 21% quando a PaO<sub>2</sub> era &lt; 6,6 kPa.</p>	<p>O tempo curto de exposição à hipóxia não teve nenhum efeito adverso sobre a função cognitiva.</p>
Pereira et al. <sup>(23)</sup>	Ensaio clínico	<p>Avaliar o efeito de um programa de reabilitação pulmonar multidisciplinar sobre a função cognitiva em pacientes com DPOC, ajustando para potenciais fatores de confusão.</p>	<p>34 com DPOC moderada a grave e 18 indivíduos-controle saudáveis</p>	<p>Média de idade, 65,2 ± 7 anos; 17 (50%) eram do sexo feminino.</p>	<p>Reabilitação pulmonar de 3 meses</p>	<p>Mesmo após o ajuste para os fatores sociodemográficos que podem afetar a função cognitiva, os autores constataram que a reabilitação pulmonar melhorou o desempenho cognitivo em pacientes com DPOC. Houve diferenças relacionadas ao sexo e à idade nos escores cognitivos as quais persistiram após a reabilitação.</p>
Klein et al. <sup>(24)</sup>	Estudo de coorte	<p>Explorar a influência da DPOC sobre as funções atencionais, a aprendizagem e o pensamento lógico.</p>	<p>60 pacientes com DPOC e 60 indivíduos-controle</p>	<p>Média de idade, 63,2 ± 9,8 anos; 24 (40%) eram do sexo feminino.</p>	Nenhuma	<p>Em pacientes com DPOC, houve comprometimento global das funções cognitivas que foi influenciado negativamente pelo avançar da idade e aumentou proporcionalmente ao nível de gravidade da doença. A DPOC é um forte fator de risco para comprometimento cognitivo. Em pacientes com DPOC, a hipoxemia é um forte contribuinte para comprometimento cognitivo e o uso regular de oxigenoterapia domiciliar é um fator de proteção. Os profissionais de saúde devem considerar a triagem de pacientes com DPOC para comprometimento cognitivo.</p>
Thakur et al. <sup>(25)</sup>	Estudo de coorte	<p>Elucidar a associação entre a DPOC e o risco de comprometimento cognitivo, em comparação a indivíduos-controle sem DPOC.</p>	<p>1.202 pacientes com DPOC e 302 indivíduos-controle</p>	<p>Média de idade, 58,2 ± 6,2 anos; 691 (57,4%) eram do sexo feminino.</p>	Nenhuma	<p>Em pacientes com DPOC, a hipoxemia é um forte contribuinte para comprometimento cognitivo e o uso regular de oxigenoterapia domiciliar é um fator de proteção. Os profissionais de saúde devem considerar a triagem de pacientes com DPOC para comprometimento cognitivo.</p>

**Tabela 1 – Continuação...**

Estudo	Objetivo	Tamanho da amostra e gravidade da DPOC	Características dos participantes com COPD	Intervenção	Resultados/Conclusões
Antonelli-Incalzi et al. <sup>(14)</sup>	Avaliar se determinados padrões neuropsicológicos estão associados a várias limitações à independência física em pacientes com DPOC.	149 pacientes com DPOC	112 (75,2%) tinham mais de 65 anos de idade; 14 (9,4%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	Indicadores clássicos de gravidade da DPOC não mostraram correlação com autonomia pessoal.
Borson et al. <sup>(26)</sup>	Modelar a relação entre insuficiência respiratória e domínios relacionados à função cerebral, incluindo baixa do humor, cognição sutilmente prejudicada, inflamação sistêmica e anormalidades cerebrais estruturais/neuroquímicas.	9 indivíduos- controle saudáveis	Média de idade, 68,5 ± 8,0 anos; metade dos quais dependentes de oxigênio	Nenhuma	A DPOC está associada a leve diminuição do humor e da cognição. A DPOC grave está associada a inflamação sistêmica crônica e déficits cognitivos sutis (em tarefas de substituição de símbolos por dígitos). Os níveis de dessaturação de oxigênio parecem mediar alterações específicas na neuroquímica e estrutura cerebral que sugerem dano cerebral.
Orth et al. <sup>(27)</sup>	Analisar o desempenho na direção em pacientes com DPOC e em indivíduos- controle saudáveis.	17 pacientes com DPOC	Média de idade, 55,2 ± 9,3 anos.	Nenhuma	Em comparação aos indivíduos- controles saudáveis, os pacientes com DPOC têm maior predisposição a causar acidente de trânsito. O comprometimento do desempenho na direção em pacientes com DPOC não pode ser previsto com base na gravidade da doença.
Pinto de Lima et al. <sup>(28)</sup>	Testar a hipótese de que pacientes com DPOC clinicamente estáveis sem sintomas cognitivos evidentes podem ainda assim apresentar comprometimento cognitivo sutil.	30 pacientes com DPOC	Média de idade, 65 ± 8 anos; 10 (33%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	Pode haver encefalopatia subclínica em pacientes com DPOC, caracterizada por comprometimento sutil da habilidade cognitiva global.
Salik et al. <sup>(29)</sup>	Determinar a relação entre função cognitiva e qualidade de vida em portadores de DPOC com hipoxemia leve e obstrução moderada das vias aéreas.	32 pacientes com DPOC	Média de idade, 66,7 ± 2,5 anos; 14 (44%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	A função cognitiva em portadores de DPOC com hipoxemia pode não estar prejudicada apesar da baixa qualidade de vida dos mesmos.
Antonelli-Incalzi et al. <sup>(30)</sup>	Avaliar o papel prognóstico do comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC grave.	149 pacientes com DPOC que haviam sido submetidos a um período de reabilitação hospitalar após exacerbação aguda	Média de idade, 68,7 ± 8,5 anos; 22 (16,4%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	O comprometimento da capacidade de desenhar é um fator de risco para mortalidade, e testar essa capacidade pode melhorar a avaliação de pacientes com DPOC hipoxêmicos.
Corsonello et al. <sup>(31)</sup>	Determinar se o câncer é mais incapacitante do que outras doenças crônicas que são altamente prevalentes em idosos.	6 grupos de pacientes: Insuficiência cardíaca congestiva (n = 832) Diabetes mellitus (n = 939) DPOC (n = 399) Tumores sólidos não metastáticos (n = 813) Tumores sólidos metastáticos (n = 259)	178 (44,6%) tinham 65-79 anos de idade; 147 (36,8%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	O comprometimento cognitivo foi mais prevalente nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou COPD do que naqueles com câncer.
Antonelli-Incalzi et al. <sup>(32)</sup>	Determinar se o desempenho neuropsicológico de pacientes com AOS não tratados está de acordo com um padrão distinto.	49 pacientes com AOS recém-diagnosticados e não tratados multientarte 27 pacientes com demência leve a moderada do tipo Alzheimer 63 pacientes com DPOC grave		Nenhuma	Uma minoria de pacientes com AOS recém-diagnosticados tinha comprometimento neuropsicológico distinto. O maior índice de massa corpórea dos pacientes com AOS e comprometimento cognitivo indica que a síndrome metabólica também pode estar relacionada de forma causal com a disfunção cognitiva.

MMSE: *Mini-Mental State Examination* (Miniexame do Estado Mental); MoCA: *Montreal Cognitive Assessment* (Avaliação Cognitiva Montreal); CCL: comprometimento cognitivo leve; KPa: kilopascal; e OSA: apnéia obstrutiva do sono.

de pulmão<sup>(9)</sup> e comprometimento cognitivo.<sup>(10)</sup> Nos últimos anos, a relevância clínica do comprometimento cognitivo aumentou,<sup>(11)</sup> em razão do aumento da prevalência da DPOC e do interesse crescente nos aspectos que determinam a funcionalidade e a adesão ao tratamento<sup>(12,13)</sup> entre pacientes com a doença.<sup>(14)</sup>

Embora a DPOC e o comprometimento cognitivo tenham sido estudados separadamente (como doenças individuais), há evidências crescentes de uma relação entre os dois.<sup>(11)</sup> Hugg et al.<sup>(15)</sup> investigaram o comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC e constataram que tais pacientes apresentaram maior risco de desenvolver comprometimento cognitivo do que pacientes sem DPOC. A hipoxemia vista em alguns pacientes com DPOC parece ser um fator crucial para o comprometimento cognitivo, pois afeta as enzimas dependentes de oxigênio que são importantes na síntese de neurotransmissores como a acetilcolina.<sup>(16)</sup> Vários estudos mostram que o comprometimento cognitivo apresenta prevalência de 77% em pacientes com DPOC e hipoxemia.<sup>(17)</sup>

As principais hipóteses desta revisão foram que há uma relação entre os vários domínios cognitivos afetados em pacientes com DPOC e a doença em si e que a prevalência de comprometimento varia entre os diferentes domínios cognitivos. Esta revisão teve dois objetivos: o de caracterizar e esclarecer a relação entre os vários domínios cognitivos afetados em pacientes com DPOC e a doença em si e o de determinar a prevalência de comprometimentos nos diferentes domínios cognitivos em tais pacientes.

## Métodos

Nesta revisão da literatura, foi adotada a classificação dos domínios cognitivos de Lezak.<sup>(18)</sup> De acordo com esse autor, que é a atual referência em avaliação neuropsicológica, os domínios cognitivos correspondem a cinco áreas-chave: percepção, atenção, memória e aprendizagem, função executiva e linguagem. Foi adotada uma abordagem sistemática utilizando-se as seguintes *strings* de busca (compreendendo termos relacionados à DPOC e à classificação dos domínios cognitivos de Lezak): “cognitive impairment” AND “COPD”; “cognitive decline” AND “COPD”; “cognitive dysfunction” AND “COPD”; “hypoxia” AND “cognitive impairment” AND “pulmonary disease”; “cognitive impairment”

AND “hypercapnia” AND “pulmonary disease”; “cognitive attention” AND “COPD”; “memory and learning” AND “COPD”; “memory learning” AND “COPD” AND “cognitive”; “perceptive function” AND “COPD”; “verbal language” AND “COPD”; e “executive functions” AND “COPD”.

As seguintes bases de dados foram sistematicamente pesquisadas: PubMed, Scopus e ScienceDirect. As buscas foram limitadas a estudos em seres humanos publicados nos últimos dez anos com o intuito de focar o recente interesse e as evidências científicas nessa área. Os critérios de inclusão foram tratar-se de ensaio clínico, estudo epidemiológico, estudo observacional, estudo de coorte ou estudo de caso-controle e trazer informações sobre o assunto em questão (isto é, comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC). Foram excluídos artigos que tratavam de assuntos não relacionados a esse tópico, os que não estavam disponíveis em texto completo e os que eram artigos de revisão ou simples relatos de casos, assim como os publicados em outras línguas que não inglês, espanhol ou francês. O processo de seleção dos artigos é descrito como um fluxograma na Figura 1.

## Resultados

A busca resultou em 478 artigos. Após a análise dos resumos, apenas 16 artigos foram selecionados para inclusão nesta revisão. As características dos artigos selecionados são apresentadas na Tabela 1. Nossa revisão desses estudos revelou uma relação significativa entre DPOC e comprometimento cognitivo. É importante destacar que ainda não existe consenso sobre a definição de comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC. As diferentes definições operacionais de tal comprometimento entre os estudos analisados dificultou a avaliação desse aspecto nos mesmos.

Dadas as múltiplas classificações de domínios cognitivos e a complexidade das ferramentas de avaliação disponíveis, escolheu-se a classificação proposta por Lezak,<sup>(18)</sup> que é uma das mais completas e abrangentes classificações desse tipo concebidas até o momento. A Tabela 2 apresenta os vários testes utilizados e os domínios cognitivos avaliados nos artigos selecionados.

Dos 16 estudos selecionados, 14 eram estudos descritivos e 2 eram estudos experimentais. Dos 14 estudos descritivos, 11 eram estudos observacionais e 3 eram estudos transversais.

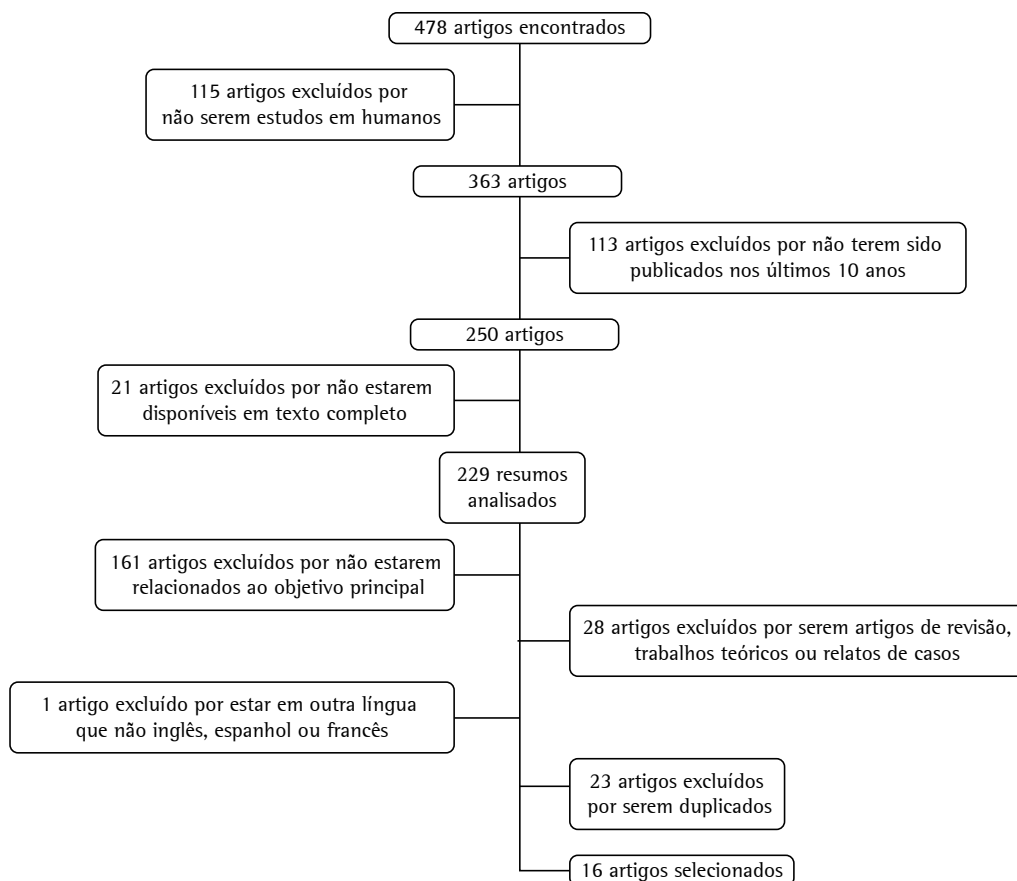


Figura 1 – Seleção dos artigos analisados nesta revisão.

## Discussão

Vários estudos controlados investigaram a prevalência de comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC,<sup>(21,25,28)</sup> mostrando que a prevalência desse comprometimento é maior em pacientes com DPOC do que em indivíduos-controle saudáveis.<sup>(10,31)</sup> De acordo com tais estudos, o comprometimento cognitivo leve está presente em 36% dos pacientes com DPOC e em 12% dos indivíduos sem DPOC. Em um estudo realizado por Antonelli-Incalzi et al.,<sup>(30)</sup> a prevalência de comprometimento cognitivo e comprometimento cognitivo grave em pacientes com DPOC foi de 32,8% e 10,4%, respectivamente.

A prevalência de comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC foi associada à gravidade da doença,<sup>(20,25)</sup> sendo de 3,9% entre pacientes com DPOC leve, 5,7% entre pacientes com DPOC moderada e 7,7% entre pacientes com DPOC grave. De fato, encontrou-se relação entre o escore do Miniexame do Estado Mental e a gravidade da

DPOC ( $r = -0,49, p < 0,001$ ).<sup>(28)</sup> Porém, o estudo realizado por Salik et al.<sup>(29)</sup> mostrou que a função cognitiva em portadores de DPOC com hipoxemia leve era semelhante à observada em indivíduos saudáveis. De acordo com esses autores, a função cognitiva é afetada pela hipoxemia apenas quando esta é grave. Além disso, Grant et al.<sup>(17)</sup> relataram uma prevalência de 77% de comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC hipoxêmica. Os motivos para essa variação entre os estudos incluem diferenças no nível de gravidade da DPOC e na idade dos pacientes incluídos nos estudos, assim como a utilização de diferentes critérios diagnósticos para a disfunção cognitiva e diferentes testes cognitivos.

Os estudos incluídos em nossa revisão apresentaram grandes tamanhos amostrais e incluíram uma grande variedade de pacientes, o que reduz qualquer viés nas taxas de prevalência. Sabe-se que a DPOC está associada a aumento do risco de comprometimento da função cognitiva,<sup>(26)</sup> mesmo quando os dados são ajustados para

idade, sexo, tabagismo e escolaridade.<sup>(19,25)</sup> Villeneuve et al.<sup>(10)</sup> relataram que a escolaridade foi a única variável para a qual houve diferenças significativas entre portadores de DPOC com comprometimento cognitivo leve, portadores de DPOC sem comprometimento cognitivo e indivíduos-controle saudáveis.<sup>(10)</sup> Os autores descartaram acidentes vasculares cerebrais e outras doenças cardiovasculares (todos comuns entre pacientes com DPOC) como fatores de risco. Baixa saturação periférica de oxigênio ( $\leq 88\%$ ) está fortemente associada a risco de comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC, e a utilização de oxigenoterapia domiciliar está associada à redução desse risco.<sup>(25)</sup> Inúmeros estudos exploraram a relação entre DPOC e comprometimento cognitivo. Enquanto alguns estudos abordaram essa questão globalmente utilizando testes de triagem, outros enfocaram a avaliação de domínios cognitivos específicos.<sup>(10,24,27)</sup>

A percepção é uma série de processos e atividades através dos quais extraímos informações sobre o nosso ambiente, as ações que realizamos dentro dele e o nosso próprio estado. Perceber o ambiente requer uma combinação adequada de atenção e percepção. Portanto, embora atenção e percepção sejam consideradas áreas separadas na classificação de Lezak, elas são muitas vezes avaliadas em conjunto. Partindo da hipótese de que acidentes automobilísticos seriam mais comuns entre os motoristas com DPOC do que entre os sem DPOC. Orth et al.<sup>(27)</sup> compararam pacientes com DPOC e indivíduos-controle saudáveis em termos de funções atencionais e perceptivas complexas. Os autores constataram que, em simulações de direção, os pacientes com DPOC mostraram valores de concentração menores e tiveram um número de acidentes significativamente maior do que os indivíduos-controle saudáveis.<sup>(27)</sup> De acordo com vários estudos,<sup>(10,24)</sup> as funções atencionais e executivas estão comumente prejudicadas no principal subtipo de comprometimento cognitivo leve encontrado em pacientes com DPOC.

A aprendizagem implica aquisição de informações e, portanto, altera o estado da memória. A memória verbal é um dos domínios cognitivos mais frequentemente prejudicados em pacientes com DPOC.<sup>(31)</sup> De acordo com Villeneuve et al.,<sup>(10)</sup> memória verbal e aprendizagem é o segundo domínio cognitivo mais comumente prejudicado em pacientes com DPOC. Em tais pacientes, a prevalência de comprometimento

da memória visuoespacial e da memória visual intermediária é de 26,9% e 19,2%, respectivamente.<sup>(14)</sup> Em pacientes com DPOC e apneia do sono, a memória verbal e a memória visual são os domínios cognitivos mais comumente afetados,<sup>(30)</sup> embora a velocidade de processamento, a memória de trabalho e a função executiva também sejam afetadas ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,02$ , e  $p \leq 0,001$ , respectivamente).<sup>(21)</sup>

O termo “funções executivas”, cunhado por Lezak, refere-se a habilidades envolvidas na formulação de objetivos, no planejamento para atingi-los e na realização eficiente dos comportamentos.<sup>(18)</sup> A avaliação das funções executivas em pacientes com DPOC mostrou que tais pacientes tendem a apresentar menores velocidades de processamento.<sup>(19)</sup> Vinte por cento dos pacientes com DPOC exacerbada exibem uma perda de velocidade de processamento significativa o suficiente para ser considerada patológica. Menor velocidade de processamento foi relacionada a tempo de internação, qualidade de vida medida com o *Saint George's Respiratory Questionnaire* e número de exacerbações da DPOC.<sup>(19)</sup>

A habilidade de entender e de se comunicar é determinada pela linguagem. Esse processo mental possibilita o pensamento estruturado, permitindo que um indivíduo faça conexões entre ideias e representações mentais. Há estudos que avaliaram a função cognitiva em uma série de doenças,<sup>(30)</sup> incluindo a apneia do sono e a DPOC. Foi constatado que portadores de DPOC com apneia do sono apresentam rendimento inferior em testes de fluência verbal e pensamento dedutivo do que portadores de DPOC sem apneia do sono. Há dados indicando que apenas 3% dos pacientes com DPOC apresentam um perfil cognitivo completamente normal.<sup>(19)</sup>

O comprometimento cognitivo tornou-se o foco da presente revisão por ser uma comorbidade comum em pacientes com DPOC. A força da nossa revisão é que ela explorou a relação entre DPOC e comprometimento cognitivo nos vários domínios cognitivos ao longo dos últimos dez anos, durante os quais foi realizada uma série de estudos clínicos relevantes sobre esse assunto. Além disso, os estudos incluídos apresentaram grandes tamanhos amostrais. Há uma série de revisões sobre comprometimento cognitivo em idosos e pacientes com DPOC.<sup>(33-36)</sup> A revisão realizada por Schillerstrom et al.<sup>(33)</sup> abordou o impacto da doença médica na função executiva.

**Tabela 2** – Testes ou baterias de testes utilizados na avaliação dos domínios cognitivos estudados nos artigos selecionados.

Instrumento de avaliação neuropsicológica ou função avaliada	Domínio cognitivo						
	Percepção	Atenção	Memória e aprendizagem	Pensamento abstrato e função executiva	Linguagem	Inteligência	Geral (triagem global)
Teste de Leitura de Adultos de Wechsler <sup>(19,22)</sup>						X	
Minixame do Estado Mental <sup>(10,19-21,25,28-30)</sup>							X
Teste das Figuras Complexas de Rey-Cópia e Teste das Figuras Complexas de Rey-Recordação <sup>(19,21,22)</sup>			X				
Escala Wechsler de Memória-III <sup>UK</sup> : Listas de Palavras <sup>(19)</sup>			X				
Teste de Fluência Verbal de Delis-Kaplan <sup>(19)</sup>					X		
Teste de Trilhas de Delis-Kaplan <sup>(10,19,22)</sup>				X			
Escala Wechsler de Inteligência para Adultos-III <sup>UK</sup> : Sequência de Números e Letras <sup>(19,21)</sup>				X			
Escala Wechsler de Memória-III <sup>UK</sup> : <i>Span</i> Espacial <sup>(19,23)</sup>				X			
Escala Wechsler de Inteligência para Adultos-III: Símbolos de Dígitos <sup>(19,26)</sup>				X			
Escala Wechsler de Inteligência para Adultos-III: Procura de Símbolos <sup>(19,21)</sup>				X			
Avaliação Cognitiva Montreal <sup>(10)</sup>							X
Teste de Intervalo de Dígito (Escala Wechsler de Inteligência para Adultos-III) <sup>(10,23)</sup>		X		X			
Teste de Substituição de Símbolos por Dígitos (Escala Wechsler de Inteligência para Adultos-III) <sup>(10)</sup>		X		X			
Fluência Verbal Semântica <sup>(10)</sup>		X		X			
Fluência Verbal em Letras (P, F e L) <sup>(10)</sup>		X		X			
Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey <sup>(10,23)</sup>			X				
Desenho de Blocos <sup>(10)</sup>	X						
Teste dos Sinos <sup>(10)</sup>	X						
Aprendizagem de Listas de Palavras, Recordação Tardia e Reconhecimento Tardio (Escala Wechsler de Memória-III) <sup>(21)</sup>			X				
Tarefa de Fluência Verbal-FAS ( <i>Delis-Kaplan Executive Function System</i> ) <sup>(21,23)</sup>				X			
Teste de Cor-Palavra de Stroop <sup>(10,23)</sup>				X			
Teste de Rede de Atenção <sup>(24)</sup>		X		X			
Matrizes Progressivas Padrão <sup>(24)</sup>							
Teste de Aprendizagem Verbal e Não-Verbal (parte do Sistema de Teste de Viena) <sup>(24)</sup>			X				
Matrizes Progressivas Coloridas de Raven <sup>(14)</sup>	X						
Teste de fluência verbal fonêmica <sup>(14)</sup>					X		
Tarefa de Blocos de Corsi ( <i>span visuoespacial</i> ) <sup>(14)</sup>	X		X				
<i>Span</i> Verbal de Palavras <sup>(14)</sup>		X	X				
Teste de Aprendizagem Auditiva de Rey com 15 palavras <sup>(14)</sup>			X				
Teste de Albert (exploração visual) <sup>(14)</sup>	X						
Cópia de desenhos geométricos com ou sem pontos de referência <sup>(14)</sup>	X						
Teste de Memória Visual Imediata <sup>(14)</sup>			X				
Construção de Frases <sup>(14)</sup>					X		
Simulador Computadorizado de Risco (teste do simulador de direção) <sup>(27)</sup>	X	X					
Escala de Avaliação de Demência-2 <sup>(26)</sup>							X
Teste de Desempenho Amplo-3 <sup>(26)</sup>						X	
Subteste de Memória Lógica da Escala Wechsler de Memória-III <sup>(26)</sup>			X				
Bateria para Avaliação da Deterioração Mental <sup>(30)</sup>							X
Teste Mental Abreviado de Hodkinson com 10 itens <sup>(31)</sup>							X

Em outra revisão, Dodd et al.<sup>(11)</sup> exploraram os mecanismos que causam lesão e disfunção no cérebro, discutindo os métodos utilizados para avaliar a cognição, reunindo evidências sobre a natureza e o nível do comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC. Outra revisão recente, realizada por Schou et al.,<sup>(37)</sup> investigou a ocorrência e a gravidade da disfunção cognitiva em pacientes com DPOC, explorando a relação entre a gravidade da DPOC e o nível de função cognitiva. Em nossa revisão, foram incluídos nove novos estudos sobre DPOC e comprometimento cognitivo, realizados entre 2009 e 2013, que foram excluídos da revisão realizada por Schou et al.<sup>(37)</sup> por não terem sido publicados dentro do intervalo de datas por eles estabelecido para a busca na literatura.

Uma das limitações da presente revisão é a grande variedade de medidas de desfecho avaliadas. Porém, nossa revisão da literatura mostrou claramente a existência de uma relação entre DPOC e comprometimento cognitivo. Essa relação parece ser determinada pela gravidade da DPOC e por suas comorbidades.

Os domínios cognitivos mais estudados são a memória e a atenção, ambas exploradas com ferramentas específicas de avaliação e consideravelmente prejudicadas em pacientes com DPOC. As evidências sugerem que uma avaliação estruturada da função cognitiva deve ser um componente de rotina da avaliação de pacientes com DPOC. Investigações futuras devem abordar o comprometimento nos vários domínios cognitivos em pacientes com DPOC de acordo com os diferentes estágios da doença.

## Referências

- de Batlle J, Romieu I, Antó JM, Mendez M, Rodríguez E, Balcells E, et al. Dietary habits of firstly admitted Spanish COPD patients. *Respir Med.* 2009;103(12):1904-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.06.001>
- Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA.* 2005;294(10):1255-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.10.1255>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Pneumol.* 2004;30(Suppl 5):1-42.
- de Oliveira JC, de Carvalho Aguiar I, de Oliveira Beloto AC, Santos IR, Filho FS, Sampaio LM, et al. Clinical significance in COPD patients followed in a real practice. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(1):43. <http://dx.doi.org/10.1186/2049-6958-8-43>
- Miravittles M, Murio C, Tirado-Conde G, Levy G, Muellerova H, Soriano JB, et al. Geographic differences in clinical characteristics and management of COPD: the EPOCA study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(4):803-14. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S4257>
- Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(7):760-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200404-5430C>
- Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1286-93. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200406-7540C>
- Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(4):962-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00012408>
- Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2005;60(7):570-5. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.037135>
- Villeneuve S, Pepin V, Rahayel S, Bertrand JA, de Lorimier M, Rizk A, et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study. *Chest.* 2012;142(6):1516-23. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-3035>
- Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J.* 2010;35(4):913-22. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00125109>
- Allen SC, Jain M, Ragab S, Malik N. Acquisition and short-term retention of inhaler techniques require intact executive function in elderly subjects. *Age Ageing.* 2003;32(3):299-302. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/32.3.299>
- Antonelli-Incalzi R, Gemma A, Marra C, Capparella O, Fuso L, Carbonin P. Verbal memory impairment in COPD: its mechanisms and clinical relevance. *Chest.* 1997;112(6):1506-13. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.112.6.1506>
- Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Trojano L, Acanfora D, Spada A, Izzo O, et al. Correlation between cognitive impairment and dependence in hypoxemic COPD. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2008;30(2):141-50. <http://dx.doi.org/10.1080/13803390701287390>
- Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, Ross JS. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):134-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200902-02760C>
- Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, Adams KM, Petty TL. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 1983;143(10):1941-7. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1983.00350100121023>
- Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, Adams KM, Timms RM. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 1982;142(8):1470-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1982.00340210062015>
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
- Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2013;144(1):119-27. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2099>
- Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults.



- J Am Geriatr Soc. 2012;60(10):1839-46. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04171.x>
21. Dodd JW, Chung AW, van den Broek MD, Barrick TR, Charlton RA, Jones PW. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multimodal cranial magnetic resonance imaging study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(3):240-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201202-0355OC>
22. Martin SE, Bradley JM, Buick JB, Crossan A, Elborn JS. The effect of hypoxia on cognitive performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;177(1):36-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2011.03.007>
23. Pereira ED, Viana CS, Taunay TC, Sales PU, Lima JW, Holanda MA. Improvement of cognitive function after a three-month pulmonary rehabilitation program for COPD patients. *Lung.* 2011;189(4):279-85. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-011-9303-6>
24. Klein M, Gauggel S, Sachs G, Pohl W. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on attention functions. *Respir Med.* 2010;104(1):52-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.08.008>
25. Thakur N, Blanc PD, Julian LJ, Yelin EH, Katz PP, Sidney S, et al. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:263-9. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S10684>
26. Borson S, Scanlan J, Friedman S, Zuh E, Fields J, Aylward E, et al. Modeling the impact of COPD on the brain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(3):429-34. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S2066>
27. Orth M, Diekmann C, Suchan B, Duchna HW, Widdig W, Schultze-Werninghaus G, et al. Driving performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 6:539-47.
28. Lima OM, Oliveira-Souza RD, Santos Oda R, Moraes PA, Sá LF, Nascimento OJ. Subclinical encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(4B):1154-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000700012>
29. Salik Y, Ozalevli S, Cimrin AH. Cognitive function and its effects on the quality of life status in the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;45(3):273-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2006.12.002>
30. Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Pedone C, Trojano L, Acanfora D, Spada A, et al. Drawing impairment predicts mortality in severe COPD. *Chest.* 2006;130(6):1687-94. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.6.1687>
31. Corsonello A, Pedone C, Carosella L, Corica F, Mezzeti B, Incalzi RA. Health status in older hospitalized patients with cancer or non-neoplastic chronic diseases. *BMC Geriatr.* 2005;5:10. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2318-5-10>
32. Antonelli Incalzi R, Marra C, Salvigni BL, Petrone A, Gemma A, Selvaggio D, et al. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome? *J Sleep Res.* 2004;13(1):79-86. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2869.2004.00389.x>
33. Schillerstrom JE, Horton MS, Royall DR. The impact of medical illness on executive function. *Psychosomatics.* 2005;46(6):508-16. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.psy.46.6.508>
34. Gasquoin PG. Cognitive impairment in common, noncentral nervous system medical conditions of adults and the elderly. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2011;33(4):486-96. <http://dx.doi.org/10.1080/13803395.2010.536759>
35. Landi F, Pistelli R, Abbatecola AM, Barillaro C, Brandi V, Lattanzio F. Common geriatric conditions and disabilities in older persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17 Suppl 1:S29-34. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcp.0000410745.75216.99>
36. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17 Suppl 1:S21-8. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcp.0000410744.75216.d0>
37. Schou L, Østergaard B, Rasmussen LS, Rydahl-Hansen S, Phanareth K. Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease--a systematic review. *Respir Med.* 2012;106(8):1071-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.03.013>

## ***Sobre os autores***

---

### ***Irene Torres-Sánchez***

Pesquisadora. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha.

### ***Elisabeth Rodríguez-Alzueta***

Pesquisadora. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha.

### ***Irene Cabrera-Martos***

Pesquisadora. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha.

### ***Isabel López-Torres***

Pesquisadora. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha.

### ***Maria Paz Moreno-Ramírez***

Pesquisadora. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha.

### ***Marie Carmen Valenza***

Professora Assistente. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha.