

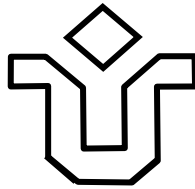
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO-UNIRIO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS NA  
ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA PROGRESSIVA  
PRIMÁRIA**

**RENATA ALVES PAES**

**Prof. Dra. Regina Maria Papais Alvarenga**  
ORIENTADORA

**Rio de Janeiro, RJ – Brasil**  
**Março/2007**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO-UNIRIO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

Dissertação apresentada ao término do Curso de Pós-Graduação *Stricto-Sensu* em Neurologia, Área de Concentração Neurociências, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre.

**Rio de Janeiro, RJ – Brasil**  
**Março/2007**

616.8 Paes, Renata Alves  
P126a

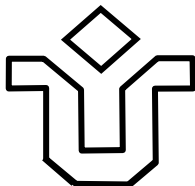
Alterações Neuropsicológicas na Esclerose Múltipla forma Progressiva Primária. Rio de Janeiro, 2007.

xvi 106 f.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Regina Maria Papais Alvarenga

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Mestrado em Neurologia, 2007.

1. EMPP Distúrbios neuropsicológicos; 2. EMPP avaliação neuropsicológica  
3. EMPP déficits cognitivos. I. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. II. Alvarenga, Regina Maria Papais.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO-UNIRIO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS NA ESCLEROSE  
MÚLTIPLA FORMA PROGRESSIVA PRIMÁRIA**

Por

**RENATA ALVES PAES**

Dissertação de Mestrado

**BANCA EXAMINADORA**

Profa. Dra. Regina Maria Papais Alvarenga  
Prof. Dra. Vilma Duarte Câmara  
Prof. Dr. Hércio Alvarenga

Conceito: \_\_\_\_\_.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil, 2007.

Aos meus pais, Edson (*in memorium*) e Sônia, que me deram a vida, apoio e incentivo.

Aos meus avós, Alcino e Hozana, pelo carinho e confiança.

Ao meu amor, Erick, por me incentivar e ajudar de tantas maneiras, tornando este trabalho menos árduo.

## AGRADECIMENTOS

- Ao nosso Senhor Deus que representa tudo que somos e não nos deixa vacilar nos momentos mais difíceis de nossa trajetória.
- Aos nossos pacientes que tanto me ensinaram e contribuíram ao nosso estudo quando permitiram serem objeto de investigação.
- A minha orientadora Profa. Dra. Regina Alvarenga pelo afeto, confiança e inestimável apoio neste estudo, e na minha vida profissional.
- Ao Emérito Prof. Hélcio Alvarenga, os meus respeitos, carinho e admiração.
- A Dra. Cláudia Vasconcelos, meus sinceros agradecimentos pela disposição em ajudar e por ser uma das pessoas que fez com que este estudo se tornasse possível.
- Ao Corpo Docente do Curso de Mestrado em Neurologia da UNIRIO, por todos os ensinamentos alcançados.
- Aos companheiros do Curso de Mestrado em Neurologia da UNIRIO, pela amizade e a troca de conhecimentos.
- Ao Dr. Marco Aurélio Negreiros que compartilhou seus conhecimentos e incentivou no estudo da neuropsicologia.
- Ao Prof. Jesus Landeira Fernandes, pelo empenho no tratamento estatístico dos dados encontrados no estudo.
- Aos amigos, pelo carinho e compreensão, mesmo nos momentos difíceis.

- A minha amiga Fátima Cristina Menezes da Silva pela amizade, carinho e prontidão no levantamento do material deste estudo, tornando-o real.
- A minha amiga Gabriela Medeiros Vieira pela amizade e auxílio na discussão do trabalho.
- À Psicóloga e colega de turma Rosângela Souza Kalil, que desde o início se mostrou amiga e sempre esteve pronta a ajudar.
- Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Morais de Sá pela confiança e colaboração em permitir a utilização do espaço físico da 10ª enfermaria para levantamento de material deste trabalho.
- A todos que participaram como grupo controle, pela colaboração, possibilitando que o estudo se tornasse possível.
- Ao secretário do Curso de Mestrado, Luiz Eduardo da Cruz Veiga pela atenção e colaboração.
- Aos meus clientes, pelo carinho e apoio.
- A CAPES, pelo apoio financeiro.

*“Deus está aqui nesse momento.  
Sua presença é real em meu viver.  
Entregue sua vida e seus problemas.  
Fale com Deus, ele vai ajudar você.  
Deus te trouxe aqui para aliviar os  
teus sofrimentos. É ele o autor da fé, do  
princípio ao fim, em todos teus tormentos.  
Se a cruz pesada for, Cristo estará  
contigo. E o mundo pode até fazer você chorar.  
Mas Deus te quer sorrindo...”*

(Canção: Simone Telésforo e Carlos Pappae)



## ÍNDICE DE QUADROS, TABELAS e FIGURAS

<b>Quadro 1</b>	– Critérios diagnósticos para EMPP segundo Thompson (2000).....	32
<b>Quadro 2</b>	– Critérios de RM de crânio segundo Barkof (1997) e Tintoré (2000).....	33
<b>Quadro 3</b>	– Critérios de RM de crânio segundo McDonald (2000)..	33
<b>Quadro 4</b>	– Critérios diagnósticos recomendados para EM: Diretrizes da Mesa Redonda Internacional. (McDonald 2001).....	34
<b>Quadro 5</b>	– Critérios diagnósticos de McDonald (2001) revisado por Polmann (2005).....	35
<b>Quadro 6</b>	– Revisão da Literatura das alterações cognitivas.....	65
<b>Quadro 7</b>	– Testes Neuropsicológicos aplicados.....	72
<b>Tabela 1</b>	– Características demográficas da amostra (n=26).....	76
<b>Tabela 2</b>	– Resultados da avaliação neuropsicológica.....	79
<b>Tabela 3</b>	– Valor preditor de déficits cognitivos de três baterias breves identificados na bateria neuropsicológica aplicada neste estudo.....	82
<b>Figura 1</b>	– Curva de Verossemelhança (Receiver Operating Characteristic – ROC).....	84

## LISTAS DE ABREVIATURAS

---

**BECRT - Enhanced Cued Recall Test – Buschke**

**BOC - Bandas Oligoclonais**

**COWAT- Controlled Oral Word Association Test**

**DP – Desvio Padrão**

**DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual 4<sup>th</sup> edition ou Manual Diagnóstico de Transtornos Mentais 4<sup>a</sup> edição**

**EDSS - Expanded Disability Status Scale**

**EM - Esclerose Múltipla**

**EMB - Esclerose Múltipla Benigna**

**EMM - Esclerose Múltipla Maligna**

**EMPP - Esclerose Múltipla Progressiva Primária**

**EMPS - Esclerose Múltipla Progressiva Secundária**

**EMPSU - Esclerose Múltipla Progressiva Surto**

**EMRR - Esclerose Múltipla Remitente Recorrente**

**FS - Sistema Funcional – Kurtzke**

**HL - Hospital da Lagoa**

**HUGG - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle**

**IPUB – Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro**

**LCR - Líquido Cefalorraqueano ou líquido**

**MIC - Teste de Blessed-Roth Modificado**

**MMSE - Mini Mental Status Examination**

**MS - Ministério da Saúde**

**OMS - Organização Mundial da Saúde**

**PASAT - Paced Auditory Serial Addition Task**

**RAVLT - Rey Auditory Verbal Learning Test**

**RM - Ressonância Magnética**

**ROC – Curva de Verossemelhança (Receiver Operating Characteristic)**

**SNC - Sistema Nervoso**

**SB - Substância Branca**

**SDMT - Digit Symbol Modalities Test**

**VEP - Potencial Evocado Visual**

**VPI - Velocidade do Processamento de Informações**

**UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro**

**WAIS-III - Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - Terceira Edição**

**WMS-R - Escala de Memória Wechsler – Revisada**

## RESUMO

**Introdução:** O perfil cognitivo da esclerose múltipla progressiva primária (EMPP) na população brasileira ainda é desconhecido e existe escassez de instrumentos de rastreamento cognitivo validados para nossa população. A Neuropsicologia aplicada ao estudo da esclerose múltipla progressiva primária auxilia na compreensão dos efeitos das lesões cerebrais na cognição e no comportamento de humano.

**Objetivos:** O objetivo deste estudo é avaliar a freqüência das alterações cognitivas na população brasileira (Rio de Janeiro) e validar um instrumento de rastreamento neuropsicológico para estas alterações.

**Desenho do Estudo:** Estudo observacional.

**Pacientes e métodos:** No estudo presente, administramos uma bateria de teste de neuropsicológico em 26 pacientes com EMPP e em 26 controles emparelhados a sexo, idade e nível de escolaridade.

**Resultados:** Em comparação aos controles, o déficit cognitivo foi observado em 50% dos pacientes com EMPP. Os pacientes apresentaram comprometimento em medidas de freqüência em funções cognitivas como, memória recente, verbal fluência e velocidade do processamento de informações. No presente estudo realizou-se o desenvolvimento uma bateria de rastreamento breve composta de três testes neuropsicológicos (Rey Auditorial Verbal Learning, Enhanced Cued Recall e Verbal Fluency) que apresenta 68.4% de sensibilidade e 97% de especificidade na identificação de alterações cognitiva em pacientes com EMPP.

**Conclusões:** A frequência de alterações cognitivas em nossos pacientes EMPP mostrou-se significativa e foi possível identificar as alterações cognitivas através de instrumento de rastreamento cognitivo breve. Não encontramos associação significativa em entre o comprometimento cognitivo e o grau de gravidade neurológica da doença (comprometimento físico), depressão, ou ansiedade.

**Palavras chaves:** EMPP + alterações neuropsicológicas; EMPP + testes de neuropsicológicos; EMPP + alterações cognitivas; EMPP + déficit cognitivo

## ABSTRACT

**Background:** The cognitive profile of primary progressive multiple sclerosis (PPMS) in Brazilian population is relatively unknown and no cognitive screening instruments have been validated for our population. The aim of the Neuropsychology applied to the primary progressive multiple sclerosis field is the comprehension of the effects of brain dysfunction on cognition and human behavior.

**Objectives:** The objective this study is to estimate the frequency of cognitive alterations in our environment and validate a neuropsychological screening instrument for these alterations.

**Patients and Methods:** In the present study, we administered a neuropsychological test battery in 26 patients with primary progressive multiple sclerosis and 26 controls matched to sex, age and education level.

**Study Design:** observation study.

**Results:** In comparison to the controls, 50% of the patients with PPMS showed cognitive impairment. The patients were more frequently impaired on measures of memory recent, verbal fluency and speed of the processing of information. We developed a short screening battery composed by our adapted version of three neuropsychological tests (Rey Auditorial Verbal Learning, Enhanced Cued Recall and Verbal Fluency) which presents a 68.4% sensitivity and 97% specificity in differentiating cognitive impaired PPMS patients.

**Conclusion:** The frequency of cognitive alterations in our PPMS patients shown to be high and it was possible to identify cognitive alterations through a brief screening instrument. Cognitive impairment was not significantly associated with physical disability, depression, anxiety.

**Keywords:** PPMS + neuropsychological alterations; PPMS + neuropsychological tests; PPMS + cognitive alterations; PPMS + cognitive impairment

## SUMÁRIO

---

Dedicatória.....	v
Agradecimentos.....	vi
Epígrafe.....	viii
Índice de figuras e gráficos.....	ix
Lista de abreviaturas.....	x
Resumo.....	xii
Abstract.....	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	20
2. OBJETIVOS.....	23
2.1. Objetivo Geral.....	23
2.2. Objetivos específicos.....	23
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	25
3.1. Esclerose Múltipla.....	25
3.2. Esclerose Múltipla Progressiva Primária.....	27
3.2.1. Frequência.....	27
3.2.2. Características clínicas.....	28
3.2.3. Diagnóstico.....	29
3.2.4. Características Patológicas.....	35
3.3. Neuropsicologia da Esclerose Múltipla.....	37



3.3.1. Exame Neuropsicológico.....	42
3.3.2. Interpretação dos resultados.....	43
3.4. Neuropsicologia.....	45
3.4.1. Alterações cognitivas na Esclerose Múltipla.....	45
3.4.2. Principais Funções Cognitivas Avaliadas.....	47
1. Rastreamento para Demência.....	47
2. Inteligência.....	48
3. Linguagem.....	49
4. Atenção.....	51
5. Velocidade de Processamento de Informações.....	53
6. Memória.....	56
7. Funções Executivas.....	61
8. Processamento Visual.....	62
9. Funções Visuo-perceptual, visuo-construcional, visuo-espacial.....	63
10. Transtorno do Humor, Afeto e Comportamento.....	66
11. Outras variáveis da doença.....	69
4. METODOLOGIA.....	70
4.1. MÉTODOS.....	70
4.1.1. Desenho do estudo.....	70
4.1.2. Pacientes e métodos.....	70
4.1.3. Testes neuropsicológicos aplicados.....	71
4.1.4. Critérios de inclusão.....	73
4.1.5. Critérios de exclusão.....	73
4.1.6. Grupo Controle.....	73

4.1.7. Aspectos éticos.....	74
4.1.8. Análise estatística.....	74
5. RESULTADOS.....	76
5.1. Características demográficas, clínicas e laboratoriais da amostra estudada.....	76
5.2. Padrão cognitivo.....	77
5.2.1. Freqüência das alterações cognitivas.....	77
5.2.2. Funções cognitivas alteradas e testes alterados.....	77
5.3. Correlação com outras variáveis da doença.....	80
5.3.1. EDSS.....	80
5.3.2. EDSS e Alterações cognitivas.....	80
5.3.3. Transtorno do Humor.....	80
5.3.3.1. Correlação entre Alterações cognitivas e Depressão.....	81
5.3.4. Correlação entre Tempo de doença e Alterações cognitivas.....	81
5.4. Instrumento breve sensível em identificar os déficits cognitivos.....	81
5.5. Contribuição do MMSE e do MIC na identificação das alterações cognitivas.....	83
5.5.1. Comparação entre MMSE, MIC e Bateria Breve.....	83
6. DISCUSSÃO.....	85
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÃO.....	93
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94

ANEXOS.....	106
-------------	-----

Anexo I – Aprovação do Projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Graffrée e Guinle .....	106
---	-----

Anexo II – Consentimento Informado para Participação da Pesquisa .....	107
--	-----

## 1. INTRODUÇÃO

---

A Neuropsicologia consiste no estudo da relação entre a mente e o cérebro sendo influenciada especialmente pela cognição (LURIA, 1973). Portanto, avalia as alterações comportamentais conseqüentes às lesões no sistema nervoso central (SNC), auxiliando no rastreamento de suas diferentes manifestações.

As testagens neuropsicológicas demonstraram que as alterações cognitivas são um dos sintomas clínicos da esclerose múltipla (EM) (RAO, 1991,1995; BOBHOLZ, 2003), com o perfil cognitivo semelhante à demência subcortical (RAO,1996).

As estruturas subcorticais mediam funções cognitivas fundamentais participando dos circuitos neurais integrados especialmente associando o córtex frontal e o sistema límbico. Quando uma doença afeta a bainha de mielina central, e estes circuitos associativos são lesados, algumas funções mentais como a atenção e a memória de evocação são afetadas. A alteração na condução neural entre regiões corticais específicas ocasiona também lentidão do processamento de informações e outros déficits cognitivos. Estudar as alterações neuropsicológicas na EM, implica em aprofundar o estudo do padrão neurocomportamental associado às alterações da substância branca (SB).

A esclerose múltipla progressiva primária (EMPP) é uma forma evolutiva rara, afeta 10% dos indivíduos com a doença. O seu diagnóstico é complexo por não obedecer ao clássico padrão clínico com surtos e remissões que caracteriza a esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR), que corresponde a 90% dos casos. O início insidioso e lento da EMPP torna fundamental a exclusão de uma série de enfermidades crônicas do SNC que também ocasionam lento e progressivo distúrbio, como a paraparesia tropical, compressões medulares e doenças degenerativas (THOMPSON, 1997, 2004, BRIEVA, 2002, MONTALBAN, 2005). Critérios para o diagnóstico da forma progressiva primária utilizando como suporte laboratorial resultados de exame do LCR, ressonância magnética (RM) e potencial evocado visual (PEV) somente foram descritos a partir de 2000 (THOMPSON).

Pacientes com EMPP tem um prognóstico desfavorável em relação ao desenvolvimento da incapacidade ao longo do tempo pela gravidade das disfunções motoras. No entanto, é citada uma menor frequência de disfunção cognitiva (THOMPSON, 1997).

A EMPP em relação à EMRR tem uma evolução em longo prazo mais incapacitante relacionada à alta frequência dos distúrbios piramidal e cerebelar e conseqüente comprometimento da deambulação. Altos índices de incapacidade dificultam a realização de alguns testes neuropsicológicos, o que nos levou a questionar se não poderia ser um dos fatores que contribuiu para que o perfil cognitivo da EMPP ainda não esteja definido.

A escolha de estudar as alterações cognitivas na EMPP está relacionada com minha formação profissional, com início em 1998, como estagiária no Setor de Neuropsicologia do Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do Hospital da Lagoa (HL - RJ) através do convênio Instituto de Psicologia (IP) /Instituto de Psiquiatria (IPUB) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e o Hospital da Lagoa (HL). O Setor de Neuropsicologia coordenado pelo Dr. Marco Aurélio Negreiros representava uma das linhas de pesquisa do Projeto Atlântico Sul. Um estudo multicêntrico sobre a EM no Brasil. Durante um ano e nove meses realizei avaliações neuropsicológicas nos pacientes e no grupo controle pesquisando as alterações cognitivas na EMRR. Este período possibilitou que eu aprofundasse meus conhecimentos em Neuropsicologia e despertou o interesse em trabalhar nesta área e com pacientes neurológicos.

Após a conclusão do curso de psicologia, mantive contato com a Dra. Regina Alvarenga responsável pelo ambulatório no HL, e conheci o trabalho da Dra. Cláudia Vasconcelos, médica responsável pelos pacientes EMPP. Ela estava realizando estudos nesta forma da doença, protocolando e realizando o diagnóstico segundo os critérios internacionais. Associado a este contexto, há a necessidade do Projeto Atlântico Sul continuar seus projetos de pesquisa e sendo a Neuropsicologia uma especialidade que tem muito a contribuir para uma melhor qualidade de vida destes doentes, aos seus familiares e aos profissionais envolvidos resolvemos, então, pesquisar as alterações cognitivas também na EMPP.

## **2. OBJETIVOS**

---

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Descrever as alterações cognitivas presentes nos pacientes com Esclerose Múltipla Progressiva Primária, atendidos no Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do Hospital da Lagoa (HL) – Rio de Janeiro.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever a frequência das alterações cognitivas nos pacientes com Esclerose Múltipla Progressiva Primária correlacionando com o tempo de doença e EDSS (Expanded Disability Status Scale – KURTZKE, 1983).
- Verificar as principais funções cognitivas alteradas.
- Verificar os principais testes neuropsicológicos alterados.
- Verificar a contribuição do Mini Mental Examination Scale (MMSE - FOLSTEIN, 1975) e Memory – Information – Concentration (MIC - Teste de BLESSED-ROTH Modificado, 1968) quanto à sua sensibilidade na identificação das alterações cognitivas.
- Desenvolver uma Bateria de Rastreamento Breve (composta pelos principais testes comprometidos na bateria neuropsicológica aplicada).

- Comparar o Mini Mental Examination Scale (MMSE - FOLSTEIN, 1975) e Memory – Information – Concentration (MIC - Teste de BLESSED-ROTH Modificado, 1968) à Bateria de Rastreamento Breve.
- Correlacionar o Transtorno do Humor com as alterações cognitivas na EMPP.
- Descrever o perfil cognitivo da Esclerose Múltipla Progressiva Primária.



### 3. REVISÃO DE LITERATURA

---

#### 3.1 Esclerose Múltipla

A EM é uma doença auto-imune e crônica, que provoca inflamação e desmielinização no sistema nervoso central (SNC), de etiologia ainda indeterminada, com prevalência e incidência bastante variadas. Acomete, com maior frequência, indivíduos brancos, na faixa entre 20 e 40 anos de idade e tem predomínio nas mulheres (KANTARCI e WEINSHENKER, 2005). O diagnóstico é realizado por avaliação clínica e exames complementares, em especial, a RM, o estudo do LCR e o PEV (McDONALD, 2001, POLMAN, 2005), sendo necessária a exclusão de outras condições que possam produzir um quadro clínico semelhante.

As lesões no SNC com distribuição aleatória são responsáveis pelo polimorfismo clínico. KURTZKE (1983) agrupou as disfunções neurológicas da EM, em sete sistemas funcionais (FS): (1) FS piramidal, (2) FS cerebelar, (3) FS tronco cerebral, (4) FS sensibilidade, (5) FS esfinteriano, (6) FS visual e (7) FS mental e a escala EDSS (Expanded Disability Status Scale - 1983) com escores de 0 a 10 para quantificar a incapacidade.

CHARCOT (1868) observou que alguns pacientes com EM evoluíam de forma lenta e progressiva. McALPINE e COMPSTON (1952) fizeram a primeira distinção entre o curso progressivo desde o início da manifestação da doença e aqueles cuja, a progressão seguia uma fase inicial de surtos e remissões (BRIEVA, 2002), a forma progressiva secundária (EMSP). Uma variedade de termos, como “esclerose múltipla crônica”, “esclerose múltipla cronicamente progressiva” e “esclerose múltipla maligna progressiva” foram utilizadas até a década de 90 para definir a forma progressiva da doença, dificultando a seleção dos pacientes para ensaios clínicos e terapêuticos. A ausência de uma terminologia única para as diversas formas evolutivas da EM foi reconhecida em 1994, incentivando o comitê consultor em triagens clínicas da Sociedade Nacional de Esclerose múltipla dos Estados Unidos da América a organizar, em 1995, uma pesquisa internacional, com o objetivo de padronizar definições e terminologias usadas nas diversas pesquisas sobre a esclerose múltipla e seus modelos de evolução. O resultado foi um consenso sobre a definição do curso clínico da EM, divulgado por LUBLIN e REINGOLD (1996):

**Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR)** - Doença com presença de surtos claramente definidos, com recuperação total ou com seqüela residual após recuperação; períodos entre surtos da doença caracterizados por ausência de progressão.

**Esclerose Múltipla Progressiva Primária (EMPP)** - Doença progressiva desde o início com ocasional platô e melhora mínima temporária aceita, sem ocorrência de surtos definidos.

**Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (EMPS)** - Doença inicialmente com curso surto-remissão seguido de progressão com ou sem surtos ocasionais, recuperações mínimas, e platô.

**Esclerose Múltipla Progressiva-Surto (EMPSU)** - Doença progressiva desde o início, com claros surtos agudos, com ou sem recuperação total, períodos entre surtos caracterizados por contínua progressão.

**Esclerose Múltipla Benigna (EMB)** - Doença na qual o paciente, após 15 anos do início da doença, permanece inteiramente funcional em todos os sistemas neurológicos.

**Esclerose Múltipla Maligna (EMM)** - Doença com curso rápido e progressivo levando a significativa incapacidade em múltiplos sistemas neurológicos ou à morte em relativamente curto espaço de tempo após o início da doença. (LUBLIN e REINGOLD, 1996, p.908-909).

Desde 1996 vários trabalhos publicados a respeito da forma progressiva da EM utilizaram a terminologia do consenso com o objetivo de facilitar a seleção e a separação dos pacientes em grupos homogêneos, aumentando a confiabilidade dos resultados (THOMPSON, 1997, 2000; BRIEVA, 2002; MONTALBAN, 2005).

## **3.2 Esclerose Múltipla Progressiva Primária**

### **3.2.1. Frequência**

Um número pequeno de pacientes, em média 10 a 15% apresenta uma evolução progressiva desde o início, sem ocorrência de surtos e remissões (THOMPSON, 2000, 2004). Enquanto 85 a 90% restantes têm uma evolução em EMRR (THOMPSON, 1997, BRIEVA, 2002, MONTALBAN, 2005).

Nos estudos brasileiros observamos uma frequência em torno de 8% em um estudo de 200 pacientes realizado em Curitiba (ARRUDA, 2001), 5,9% em outro com 118 pacientes, realizado em Pernambuco (FERREIRA, 2004). No Projeto Atlântico Sul - Rio de Janeiro (ALVARENGA, 2002), uma pesquisa de âmbito nacional, a frequência foi de 10,4% pacientes com EMPP entre 577

pacientes diagnosticados com EM. Enquanto VASCONCELOS (2003) na mesma região, num estudo de 26 pacientes com EMPP de uma amostra de 238 pacientes encontrou 10,92%. Estes resultados mostram-se bem próximo àqueles citados pela literatura (THOMPSON, 2000).

### **3.2.2. Características clínicas**

Os pacientes EMPP iniciam a doença de forma lenta e progressiva, geralmente monossintomática (freqüentemente paraparesia espástica), sem sinais clínicos indicativos de disseminação no SNC, ou polissintomáticos no início (BRIEVA, 2002), com uma síndrome cerebelar e em menor freqüência hemiparesia (VUCUSIC, 2003). A incapacidade observada no grupo EMPP é lenta desde o início, diferente daquela observada na EMSP, na qual a fase de progressão instala-se mais tarde após um período de surtos e remissões (THOMPSON, 1997; 2004, BRIEVA, 2002).

De acordo com THOMPSON (1997), em seu artigo de revisão sobre EMPP: “[...] Déficit cognitivo progressivo tem sido descrito raramente [...]”. Entretanto a incidência de déficits cognitivos tem sido mostrada na literatura (COMI, 1995, ZAKZANIS, 2000, GAUDINO, 2001, SONEVILLE, 2002). COMI (1995), encontrou déficits cognitivos em 7% dos pacientes EMPP. GAUDINO (2001) também encontrou déficits cognitivos na EMPP e seus resultados diferem dos de

THOMPSON (1997): “[...] os déficits cognitivos não é uma característica proeminente neste grupo de pacientes [...]”.

### **3.2.3. Diagnóstico**

Durante as últimas décadas vários pesquisadores vêm elaborando critérios diagnósticos mais específicos para EM, baseando-se principalmente nas suas características clínicas e apoiando-se nos resultados de exames complementares.

POSER *et al* (1983) publicou critérios que exigiam a ocorrência de surtos (presença de um sintoma ou sintomas de disfunção neurológica por um período maior que 24 horas, com ou sem confirmação objetiva) e que adotaram a análise do líquido cefalorraqueano (pesquisa de síntese intratecal de IgG e bandas oligoclonais-BOC) como apoio laboratorial ao diagnóstico; além disso consideraram os resultados de exames complementares (PEV e RM), de procedimentos como avaliação urológica especializada e teste do banho quente, como evidências paraclínicas. A doença foi por eles classificada como: Clinicamente Definida; Definida com apoio laboratorial; Clinicamente Provável e Provável com apoio laboratorial. De acordo com o número de surtos ocorridos até a data de aplicação dos critérios, número de evidências clínicas e paraclínicas, e com a presença ou não de alteração no LCR, essas categorias foram subdivididas. Porém esses critérios não podem ser aplicados à forma progressiva,

na qual não ocorrem surtos. Os autores reconhecem e conceituam como EM progressiva os casos em que a doença tem progressão mantida (período mínimo de seis meses) desde o início, sem evidência de surtos ou remissões (LUBLIN e REINGOLD, 1996). Os critérios de POSER *et al* (1983), embora mais direcionado à EMRR, foi o mais usado nos últimos 20 anos.

THOMPSON *et al* (2000), devido à dificuldade na aplicação dos critérios de POSER (1983) à forma da EMPP, criou critérios mais específicos. Segundo THOMPSON *et al* (2000) é necessário uma progressão com duração mínima de doze meses, sem presença de surtos. Como nos demais critérios diagnósticos para EM é necessário excluir outras enfermidades neurológicas com evolução progressiva. Considerou que os critérios devem ser aplicados somente a pacientes que iniciem a doença com idade entre 25 e 65 anos, embora tenha reconhecido que alguns pacientes com idade fora dessa faixa etária possam ter EMPP. Nesses critérios, os resultados dos exames complementares (análise do LCR, RM e PEV) são utilizados como evidências de apoio ao diagnóstico da EMPP. É necessário que, no LCR a síntese de IgG intratecal seja anormal (presença de bandas oligoclonais ou aumento do índice de IgG sangue/LCR). A ocorrência de pleocitose (maior que 50 células/ mm<sup>3</sup>) ou aumento de proteínas no LCR (maior que 100mg/dl) indica que outros diagnósticos devem ser investigados antes que os critérios sejam aplicados.

As evidências de imagens podem ser fornecidas por RM do crânio, RM de medula espinhal ou combinação de ambas. Nos casos em que apenas o exame de RM de crânio é avaliado, se a RM de crânio apresenta de quatro a oito lesões em T2 e há uma lesão na medula espinhal, o critério de imagem é considerado satisfatório.

O PEV alterado também é considerado como uma evidência diagnóstica nos casos em que ocorre preservação do formato da onda e prolongamento da latência da onda P100 abaixo do limite superior (ajustado à idade do paciente).

A partir dos critérios clínicos e laboratoriais descritos, foram formuladas três categorias de EMPP: Definida, Provável e Possível, cujas características estão descritas no quadro (1).

---

**EMPP definida**

- Progressão clínica por no mínimo um ano
- Evidência de LCR positivo
- Evidência de RM positiva *ou* RM duvidosa e PEV prolongado

**EMPP provável**

- Progressão clínica por no mínimo um ano e
- Evidência de LCR positivo e
- Evidência de RM duvidosa *ou* PEV prolongado

*Ou*

- Progressão clínica por no mínimo um ano e
- Evidência de RM positiva *ou* evidência de RM duvidosa e PEV prolongado (porém LCR não investigado ou negativo)

**EMPP possível**

- Progressão clínica por no mínimo um ano
- Evidência de RM duvidosa *ou* PEV prolongado

---

Quadro 1. Critérios Diagnósticos para EMPP. FONTE: THOMPSON (2000). Abreviações: EMPP= Esclerose múltipla progressiva primária; LCR= Líquido cefalorraqueano; RM=Ressonância magnética; PEV= Potencial evocado visual.

Em 2001, o Comitê Internacional, liderado por McDonald, revisou os critérios diagnósticos para forma EMRR, dando maior ênfase a RM, utilizou os critérios radiológicos de BARKHOF (1997) e TINTORÉ (2000) (quadro 2) e adotou a RM como método para demonstrar a disseminação das lesões no



tempo (quadro 3) e adotou os critérios específicos de Thompson et al (2000) para forma EMPP (quadro 4).

---

Três ou quatro das seguintes alterações:

1. Uma lesão realçada pelo gadolínio ou nove lesões hiperintensas em T2  
se não houver lesão realçada pelo contraste.
2. No mínimo uma lesão infratentorial
3. No mínimo uma lesão justacortical (envolvimento de fibras em “u” subcorticais)
4. No mínimo três lesões periventriculares

Nota: uma lesão da medula espinhal pode ser substituída por uma lesão cerebral.

---

Quadro 2 - Critérios de ressonância magnética do crânio adotado como evidência da disseminação das lesões no espaço. FONTE: BARKHOF (1997) e TINTORÉ (2000).

---

1. Se no primeiro exame de imagem realizado três meses ou mais após o início do evento clínico, há uma lesão realçada pelo gadolínio que não corresponde à alteração clínica inicial, é o suficiente para demonstrar a disseminação no tempo. Se não houver lesão realçada pelo gadolínio, deve ser realizado um acompanhamento por exames de imagem. O intervalo de tempo sugerido para realização de uma nova RM é de três meses. A ocorrência de uma nova lesão em T2 ou uma lesão realçada pelo gadolínio, preenche o critério para disseminação no tempo.

2. Se o primeiro exame de imagem é realizado menos que três meses após o início do evento clínico, uma segunda RM, feita três meses ou mais após o evento clínico inicial, mostrando uma nova lesão realçada pelo gadolínio, fornecerá evidência suficiente para disseminação no tempo. Entretanto, se nenhuma lesão realçada é vista no segundo exame, uma RM adicional feita no mínimo após três meses, mostrando uma nova lesão em T2 ou uma lesão realçada, será suficiente.

---

Quadro 3 - Critérios de ressonância magnética de crânio (adotados como evidência da disseminação das lesões no tempo). FONTE: McDONALD (2001)

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para diagnóstico da EM
Dois ou mais surtos; evidência clínica objetiva de 2 lesões ou mais lesões	Nenhum teste adicional é requerido
Dois ou mais ataques; evidência clínica objetiva de 1 lesão	Disseminação no espaço, demonstrada pela RNM <sup>b</sup> Ou duas ou mais lesões detectadas pela RM compatível com EM mais LCR positivo <sup>b</sup> Ou aguardar um surto clínico adicional comprometendo um local diferente.
Um surto; evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões	Disseminação no tempo, demonstrada por RM <sup>c</sup> Ou segundo surto clínico
Um surto; evidência clínica de 1 lesão (apresentação monossintomática)	Duas lesões ou mais detectadas pela RM compatíveis com EM, mais o LCR positivo <sup>b</sup> E disseminação no tempo demonstrada pela RM <sup>c</sup> Ou segundo surto clínico
Progressão insidiosa	LCR positivo <sup>b</sup> e disseminação no espaço sugestivo de EM demonstrada por: 1.nove ou mais lesões T2 no cérebro ou 2.duas ou mais lesões na medula espinhal, ou 3. 4-8 lesões cerebrais e 1 na medula espinhal  Ou PEV <sup>e</sup> anormal associado a 4-8 lesões,ou com menos de 4 lesões cerebrais e com 1 lesão na medula espinhal detectada na RM e disseminação no tempo demonstrada pela RM <sup>c</sup>  Ou progressão contínua por 1 ano.

Quadro 4 - Critérios diagnósticos recomendados para Esclerose múltipla: diretrizes da Mesa Redonda Internacional a respeito do diagnóstico da Esclerose múltipla (2000). FONTE: McDONALD (2001).

<sup>a</sup>De acordo com os critérios de RM para disseminação das lesões no espaço derivados de BARKHOF (1997) e TINTORÉ (2000), expostos no quadro (2); <sup>b</sup> Presença de bandas oligoclonais (método de focalização isoeletrica); <sup>c</sup> De acordo com os critérios de RM para disseminação das lesões no tempo, expostos no quadro (3); <sup>e</sup> Lentidão com preservação do formato da onda.

Em Dezembro de 2005, POLMANN *et al* revisaram os critérios clínicos para as duas formas clínicas. O LCR anormal não é mais considerado um requisito essencial para o diagnóstico da EMPP (quadro 5).

---

**Requisito Central para o diagnóstico**

Progressão Neurológica Insidiosa sugestiva de EM acrescido de 1 ano de progressão da doença determinada retrospectivamente ou prospectivamente.

**Requisito Adicional para o diagnóstico**

1. RNM de crânio positiva (9 lesões em T2) e LCR positivo.  
ou
2. RNM de crânio positiva (no mínimo 4 lesões em T2 com PEV positivo) e LCR positivo.  
ou
3. RNM da medula espinhal positiva (2 lesões focais em T2) e LCR positivo.  
ou
4. RNM de crânio positiva (9 lesões ou no mínimo 4 em T2 com PEV positivo) e RNM da medula espinhal positiva (2 lesões focais em T2).

---

Quadro 5 – Critério diagnóstico de McDONALD (2001) para EM revisado por POLMANN. FONTE: POLMANN (2005)

### 3.2.4. Características Patológicas

Na EM, segundo INGLESE (2005), uma das principais características patológicas é a distribuição de placas desmielinizantes no SNC. A perda axonal é considerada um dos principais determinantes dos déficits neurológicos. Para KUTZELNIGG (2005) haveria diferenças patológicas entre os pacientes com EM, onde a desmielinização está relacionada ao curso da doença. Este estudo concluiu existir diferenças patológicas entre a EMPP e EMRR. A desmielinização

focal está presente em todos os estágios da doença. Na EMRR as lesões mostram-se ativas enquanto na EMPP as placas na SB mostram-se inativa. Concluindo que a EM inicia como uma inflamação focal do SNC, placas desmielinizantes da SB. Com a cronicidade, é observada uma inflamação difusa em todo o cérebro associado a uma perda axonal lentamente progressiva na SB aparentemente normal (SBAN) e desmielinização cortical. Com relação a reação inflamatória na SBAN, no grupo EMPP, mostra-se difusa e menor que na EMRR (focal).

### 3.3. Neuropsicologia

---

A Neuropsicologia pode ser definida como uma ciência dedicada a estudar a expressão do comportamento por meio das disfunções cerebrais. É exercida por psicólogos e considerada como um ramo novo das Neurociências (LEZAK, 1995). Trata-se de uma especialidade que tem como objetivo compreender a relação entre danos cerebrais e os efeitos na cognição e comportamento dos indivíduos.

Na Idade Média já havia tentativas de localizar as funções cerebrais, onde os filósofos e naturalistas consideravam que as faculdades mentais poderiam estar localizadas nos três ventrículos cerebrais e as explicações advindas da natureza espiritual. O anatomista Franz Joseph Gall (1758-1828), no início do século XIX, afirmou que as faculdades humanas estavam localizadas em áreas cerebrais particulares. Ele foi um dos fundadores da Frenologia, uma prática de avaliar traços de personalidade e capacidades mentais pela medição de saliência do crânio (GAZZANIGA, 2005). Em 1861, Paul Broca, ao descrever o cérebro de um paciente com distúrbio da fala motora, concluiu que o terço posterior do giro frontal inferior esquerdo seria o centro para as imagens motoras das palavras. E pela primeira vez, havia-se localizado uma função mental complexa em uma área específica do córtex, mostrando também uma diferenciação hemisférica com respaldo experimental. Essa região frontal

esquerda tornou-se crucial para a produção da linguagem e foi chamada de Área de Broca (GAZZANIGA, 2005). Este episódio representa o marco inicial da neuropsicologia (KRISTENSEN, 2001).

Posteriormente, o psiquiatra Carl Wernicke (1848-1905), em 1874, descobriu que o terço posterior do giro temporal superior esquerdo, estava relacionado à capacidade de compreender a fala audível, uma das formas clínicas da afasia, a afasia sensorial. O nome afasia sensorial escolhido por Wernicke em contraste a afasia motora de Broca. Segundo ele, na afasia motora, os sujeitos falam pouco mais compreendem a linguagem, enquanto na afasia sensorial a fala está preservada, mas a linguagem está prejudicada (KRISTENSEN, 2001). Gall, Broca e Wernicke reforçaram a vertente Localizacionista, que acreditava que as formas complexas da atividade mental poderiam “ser localizadas em regiões circunscritas do córtex cerebral, da mesma forma que as funções elementares” (LURIA, 1981). Contraopondo essa teoria, havia a vertente Unitarista/Globalista que postulava que os fenômenos mentais complexos seriam resultados da atividade de todo o cérebro. Como representante o Kurt Goldstein (1878-1965), influenciado pela teoria da Gestalt, postulava que quanto mais massa cerebral, mais desenvolvida seria a respectiva função cerebral.

O termo Neuropsicologia foi utilizado pela primeira vez em 1913 em uma conferência proferida por William Osler, nos Estados Unidos (BRUCE, 1985). E apareceu ainda como um subtítulo na obra de Donald Hebb (1949), chamada *The Organization of Behavior: a Neuropsychological Theory*. No entanto, anterior a

esta data a psicologia almejava o status de ciência através da psicologia fisiológica. Entretanto, na psicologia, o Evolucionismo influenciou os estudos funcionais sobre o comportamento, pensamento e inconsciente colocando em segundo plano as relações entre mente e cérebro. Diferentemente dos médicos que tratavam e estudavam os problemas de afasia e a associação desta disfunção com alguma parte do cérebro (KRISTENSEN, 2001).

Alexander Romanovich Luria (1901-1978) é considerado o fundador da vertente soviética da Neuropsicologia e não se integra em nenhuma das duas correntes (“localizacionismo” X “unitarismo/holismo”). Enfatiza a importância de se compreender a construção de processos mentais ao invés da sua localização. Luria concebia uma ciência que mantinha uma consonância entre a fisiologia e a neurologia sem depender integralmente destas (COLE, 1993) e sem perder de vista a visão humanista na compreensão e entendimento das condições clínicas estudadas (LURIA, 1992).

Luria, durante a Segunda Guerra Mundial, desenvolveu um estudo em indivíduos portadores de lesão cerebral onde mapeava as respectivas lesões cerebrais e anotava as alterações no comportamento. Tinha como objetivo específico de estudar as bases neurológicas do comportamento. Através desse estudo elaborou a Teoria do Sistema Funcional.

A base anatômica de um sistema funcional é constituída por certo número de áreas corticais e regiões subcorticais atuando em conjunto, associadas

em feixes/vias de fibras, e corresponde ao fundamento neural de uma função (neuro)psicológica/cognitiva. Portanto, de acordo com a Teoria de Sistema Funcional, as funções mentais organizam-se em sistemas de zonas que trabalham em concerto, cada qual exercendo seu papel específico dentro do sistema. No entanto, se uma lesão ocorrer em um único local ou lesões ocorrerem em locais diferentes, todo o sistema funcional pode ser perturbado (LURIA, 1973).

LURIA (1981) definiu neuropsicologia como “a ciência da organização cerebral dos processos mentais humanos”, que tem “como objetivo específico e peculiar investigar o papel dos sistemas cerebrais individuais nas formas complexas de atividades mentais”. Dois princípios básicos da Neuropsicologia Clínica foram expostos por Luria: primeiro, localizar as lesões cerebrais responsáveis pelos distúrbios específicos de comportamento; segundo, permitir uma compreensão dos componentes de funções psicológicas complexas relacionadas com as operações diferentes do cérebro.

Desde então, a neuropsicologia desenvolveu testes que promovem um mapeamento qualitativo das áreas cerebrais e a investigação das mesmas, através de um exame minucioso e sistemático de habilidades perceptuais, cognitivas e motoras. Esse processo, que caracteriza a avaliação neuropsicológica, tem como objetivo estudar a expressão das disfunções cerebrais sobre o comportamento, compreendendo o ser humano numa perspectiva bio-psico-social.



Em 1996, a Neuropsicologia Clínica é oficialmente reconhecida como área de especialidade do psicólogo pela APA (Associação de Psicologia Americana). Define-se como neuropsicólogo clínico o “psicólogo profissional que aplica os princípios de avaliação e intervenção baseadas no estudo científico do comportamento humano e suas relações com o funcionamento normal e anormal do SNC”.

No Brasil, com a resolução nº 014/00 publicada no Diário Oficial da União em 22/11/2000, o Conselho Federal de Psicologia oficializou diferentes especialidades para título de especialista (psicologia escolar/educacional, organizacional e do trabalho, de trânsito e outras). A especialização em Neuropsicologia foi oficializada através da Resolução nº 02/04 publicada no diário oficial em 05/03/2004, onde o Conselho Federal de Psicologia passa a reconhecer a Neuropsicologia como uma especialidade na Psicologia para finalidade de concessão e registro do título de especialista.

### **3.3.1. Exame Neuropsicológico**

O exame neuropsicológico compreende a avaliação de diferentes domínios cognitivos como: percepção, memória, atenção, linguagem, praxia e função executiva, além de avaliar transtorno do humor, transtorno de personalidade e funcionamento social. É realizado através das seguintes etapas: anamnese, aplicação de uma bateria de testes psicométricos padronizados e normatizados, realização de uma avaliação funcional, interpretação dos resultados, perfil neuropsicológico e hipótese etiológica.

Os testes psicométricos e neuropsicológicos são organizados em baterias fixas ou flexíveis. As baterias fixas são aplicáveis em pesquisas, em protocolos específicos para investigação de uma população particular; e as baterias flexíveis são mais apropriadas para a investigação clínica. Podem ser utilizados como medidas padronizadas; como medidas quantitativas comparáveis ao longo da evolução do quadro e alguns testes claramente se correlacionam com estruturas cerebrais.

Enquanto o exame neurológico avalia a presença ou ausência de efeitos ou sinais, os testes neuropsicológicos examinam as habilidades cognitivas numa escala que varia desde os desempenhos superiores à média até os gravemente comprometidos. Os testes neuropsicológicos também consideram a relação

estabelecida entre cada função cognitiva avaliada com gênero, idade e a escolaridade do sujeito avaliado (SPREEN, 1998).

A avaliação neuropsicológica é um exame complementar e tem o objetivo de: estabelecer a presença ou não de disfunção cognitiva; auxiliar no diagnóstico diferencial; contribuir para o planejamento do tratamento; acompanhar a evolução do quadro em relação ao tratamento medicamentoso e cirúrgico; acompanhar a evolução da reabilitação e documentar o déficit cognitivo.

### **3.3.2. Interpretação dos Resultados**

Na interpretação dos resultados ocorre a necessidade de considerar várias variáveis como: escolaridade; idade; motivação, interesse e cooperação; interferências externas; pré-morbididade; uso de medicamentos; validação e adaptações; baixas sensoriais (visão, audição); sensibilidade e especificidade dos testes.

Segundo LEZAK (1995), a interpretação do desempenho no teste baseia-se em uma pressuposição de que o paciente deva realizar as tarefas de determinada forma; desvios da expectativa requerem avaliação. A maioria das pessoas saudáveis apresenta um desempenho dentro de uma variação estatisticamente estabelecida em testes cognitivos. E essa variação do nível de desempenho é

também considerada característica de pessoas saudáveis. Desvios abaixo dessa expectativa sugerem a questão de prejuízo.

Na interpretação de desempenho deve-se considerar a variável demográfica, estimar os níveis de capacidade pré-mórbida, fazer comparações entre indivíduos (antecedentes educacionais e ocupacionais, sexo e raça) com seu nível de desempenho no teste atual. Quanto mais gravemente prejudicado o paciente, mais improvável que esteja atuando a níveis pré-mórbidos em qualquer dos testes. Isso aumenta o nível de confiança do examinador em dados demográficos e históricos para estimar o funcionamento pré-mórbido.

A qualidade de uma avaliação neuropsicológica depende de muitos fatores e deve-se considerar com cautela conclusões de avaliações nas quais apenas escores de teste são considerados. É fundamental a utilização de informações da história, entrevistas e observações de comportamento para concluir diagnóstico. É importante afirmar que os testes fornecem uma medida do tipo do grau de transtorno cognitivo, mas com frequência não pode especificar sua causa e nem medem dano cerebral. Além de considerar que nem sempre um mau desempenho em testes neuropsicológicos significa necessariamente que o paciente tem um distúrbio cerebral, ou seja, outras possíveis interpretações podem existir (HOWIESON e LEZAK, 2006).

### **3.4. Neuropsicologia da Esclerose Múltipla**

#### **3.4.1 Alterações Cognitivas na EM**

Estudos com testagens neuropsicológicas demonstram que os pacientes com EM apresentam alterações cognitivas (RAO,1991). O processo de desmielinização e degeneração axonal que caracteriza a EM pode comprometer também as fibras da SB que conectam o córtex pré-frontal a outras áreas cerebrais (áreas corticais de associação) ocasionando distúrbios cognitivos (RAO,1996; CASTRO, 2002).

Segundo KUJALA (1996) apenas a partir do exame das funções cognitivas pode-se saber qual indivíduo está com o intelecto comprometido, independentemente do tipo de evolução clínica.

Os estudos de prevalência (cortes transversais) indicam que 54 a 65% dos pacientes apresentam déficits cognitivos (RAO, 1991). O estudo longitudinal conduzido por AMATO (2001) demonstrou que após 10 anos de evolução a frequência dos distúrbios cognitivos aumenta de 24% para 66%.

Segundo RAO (1995), ocorrem déficits na avaliação neuropsicológica nas funções como: memória secundária, memória trabalho, atenção, velocidade do processamento de informações, funções executivas, percepção visuo-espacial e um desempenho normal ou com déficit leve em: testes de inteligência, linguagem, memória de curto prazo e memória implícita. E num estudo anterior concluiu que existe uma fraca ou nenhuma correlação entre a incapacidade física e disfunção cognitiva (RAO, 1991a). Para CASTRO (2002), as principais funções cognitivas comprometidas são: atenção sustentada, fluência verbal, raciocínio abstrato, percepção visuo-espacial, resolução de problemas e formação de conceitos, memória de trabalho e velocidade do processamento de informações (VPI). BOBHOLZ e RAO (2003) apontam que aproximadamente metade dos pacientes com EM desenvolveriam distúrbios cognitivos na memória recente, atenção, velocidade do processamento de informações, habilidades visuo-espaciais e funções executivas; e estes estariam associados ao declínio nas atividades da vida diária. No estudo de BENEDICT (2004), os pacientes com EM freqüentemente apresentam déficits na VPI e exibem estados psicopatológicos como depressão e em menor freqüência estados eufóricos.

Os distúrbios cognitivos na EM mostram-se relativamente freqüentes e com intensidade de leve a moderada; ou apresentam déficits cognitivos isolados (RAO, 1991,1996, CASTRO, 2002).

### **3.4.2. Principais Funções Cognitivas Avaliadas**

#### **1. TESTES DE RASTREAMENTO PARA DEMÊNCIA**

Demência é definida como uma síndrome com comprometimento de memória e pelo menos uma das seguintes perturbações cognitivas: afasia, apraxia, agnosia, perturbações das funções executivas e humor ou personalidade. Os déficits cognitivos devem ser suficientemente severos para comprometer o funcionamento sócio-ocupacional e representa um declínio em relação a um nível anteriormente superior de funcionamento intelectual. O diagnóstico não deve ser feito se os déficits cognitivos ocorrem exclusivamente durante o curso de um *delirium* (DSM-IV-TR, 2000).

Para os autores como KUJALA (1996); FOLSTEIN (1975); BEATTY (1990); RAO (1995); NEGREIROS (1996 b), o Mini Mental Examination Scale (MMSE) é um teste limitado para o diagnóstico de demência e não poderia ser utilizado como o único recurso para avaliar o declínio cognitivo dos pacientes com EM. Pode ser utilizado como um teste de rastreamento para detectar problemas de orientação, execução de ordens e outras funções associadas à demência, ou a outros prejuízos neuropsicológicos. Apenas numa avaliação neuropsicológica completa que examina várias funções cognitivas poderia avaliar os déficits cognitivos.

Em uma pequena porcentagem dos pacientes (menos de 10%) ocorre um prejuízo grave o suficiente para caracterizar uma síndrome demencial (RAO, 1996). CASTRO (2002) define que o padrão de deterioração cognitiva não é uniforme. Nas fases iniciais da EM tal declínio apresenta em geral, início insidioso ou leve, influenciado pela variabilidade interindividual e pelas alterações anatomopatológicas predominantes nas lesões, seu número e localização. Nos casos graves, como RAO (1996), classifica demência subcortical.

## **2. INTELIGÊNCIA**

Segundo WECHSLER (1944), a inteligência seria a capacidade do indivíduo para agir deliberadamente, pensar racionalmente e lidar efetivamente com seu ambiente. Considerava a inteligência não só como uma entidade global, mas como um conjunto de capacidades específicas como: motivações, traços de personalidade (ansiedade, persistência e consciência de objetivos) e outras variáveis não intelectivas que contribuem para o desempenho em situação de testagem (WECHSLER, 2004).

Para avaliar a inteligência dos pacientes com EM freqüentemente utiliza-se baterias fixas, como a Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler – Revisada (WECHSLER, 2001), baseando-se nos resultados do Quociente de Inteligência Verbal e de Execução (ANDRADE, 2004).



Segundo BEATTY (1993), a partir da Bateria Wais ou Wais-R (Wechsler Adult Intelligence Scale ou a revisada), a inteligência encontra-se fracamente afetada nos pacientes com EM enquanto para RAO (1995) os pacientes mostram pequenos declínios no padrão de medida da inteligência. HEATON (1995), conclui que o declínio intelectual estaria relacionado ao curso da doença, sugerindo que pacientes crônicos progressivos estariam mais comprometidos que os pacientes remitante recorrentes.

Em estudo mais recente, ANDRADE (2004) encontrou comprometimento na Escala Wechsler, principalmente no Quociente de Execução. Resultado também encontrado na pesquisa de BRASSINGTON e MARCH (1998), concluindo que este comprometimento poderia estar relacionado ao tempo de reação e a VPI necessária para a execução de algumas destas tarefas. Quanto à inteligência, os estudos acima mostram uma uniformidade nos resultados, ou seja, a inteligência está relativamente preservada.

### **3. LINGUAGEM**

A linguagem é uma função específica e única do córtex cerebral expressada em múltiplas formas. Segundo DAMAZIO (1992) pode ser definida como a capacidade que temos de decodificar sons verbais em conceitos inteligíveis (compreensão) e transmitir nossos conceitos em palavras (expressão), possibilitando ao ser humano entender e realizar discursos conforme as normas da língua. A capacidade de operar a linguagem requer o aprendizado da língua

sendo, portanto, adquirida. A leitura e a escrita também são manifestações da linguagem (NEGREIROS, 1996). A linguagem além da função de comunicação interindividual contribui para a organização de operações mentais (CASTRO-CALDAS, 2004).

A linguagem é uma função cognitiva que se encontra relativamente preservada na EM e essa conclusão tem sido um consenso na literatura. Os distúrbios do discurso como hipofonia e disartria são comuns, especialmente em pacientes com danos no tronco cerebral e cerebelo. Para HEATON (1985), o prejuízo na fluência verbal pode estar mais relacionado ao comprometimento de linguagem, no caso de ausência de sintomas afásicos. Para BEATTY (1993) e RAO (1995), afasia, alexia, agrafia são raros.

A fluência verbal estaria usualmente prejudicada, pois requer rápido acesso a informações armazenadas na memória (BEATTY, 1993). BEATTY (2005), concluiu que na fluência verbal há um comprometimento similar para os testes de fluência semântica e fonêmica. HENRY (2005) sugere a fluência verbal é uma das medidas neuropsicológicas mais sensíveis para o comprometimento cognitivo na EM. Associada ao grau de comprometimento físico estaria mais comprometida no curso progressivo em relação ao curso remitente recorrente. Para HENRY (2005) o comprometimento do curso progressivo pode estar relacionado à idade destes pacientes que são mais velhos, a um maior tempo de doença e ao comprometimento neurológico. Entretanto, para ACHIRON (2005), a fluência verbal mostra-se afetada na fase inicial da EM.

#### 4. ATENÇÃO

A atenção é a capacidade de focalizar estímulos internos e externos ao corpo em detrimento de outros estímulos. Segundo MUIR (1996), divide-se em três formas: atenção sustentada, dividida e seletiva. A atenção sustentada é o estado de prontidão para detectar e responder a certas alterações específicas na situação de estímulos. Na atenção dividida há a necessidade de atender concomitantemente a duas ou mais fontes de estimulação, o que pode envolver tanto aspectos espaciais como temporais. A atenção seletiva, segundo NAHAS, (2004) refere-se à capacidade de direcionar a atenção para uma determinada porção do ambiente, enquanto os demais estímulos à sua volta são ignorados (ANDRADE, 2004).

Para avaliar a atenção, o Digit Span (Wechsler - Bateria WAIS, 2001) é freqüentemente utilizado porque além da atenção, fornece o span (quantidade máxima de material retido) do material verbal em geral. O Digit Span recebeu críticas no que diz respeito aos escores, porque o processo cognitivo entre as formas Forward e Backward seria diferente. Na forma Forward observa-se atenção/concentração e memória de trabalho enquanto na forma Backward haveria outro processo cognitivo, uma manipulação de material na memória.

FOONG (2000) realizou um estudo sobre a atenção e encontrou déficits em pacientes na forma progressiva primária e secundária. SONNEVILLE (2002) investigou a atenção focalizada, sustentada e função executiva na EMRR, EMPP

e EMSP. Concluiu que o curso da doença estaria associado à severidade dos déficits na atenção. Na EMSP os déficits são mais extensos que na EMPP e os EMRR são os menos afetados. Na sustentação e foco da atenção os grupos EMSP e EMPP comparados ao EMRR, apresentam flutuações principalmente na atenção sustentada. CASTRO (2002) observou um maior comprometimento na atenção-concentração, principalmente em pacientes que tinham um maior tempo de doença, um alto grau de incapacidade física e a forma EMSP.

A atenção é fundamental para o desempenho cognitivo, e por isso deve ser avaliada cuidadosamente à medida que um desempenho cognitivo reduzido na ausência de déficits consistentes de memória, linguagem e de outras funções cognitivas, pressupõe-se problemas na atenção (COHEN, 2006).

As lesões subcorticais secundárias à desmielinização podem interromper o controle atencional e as lesões na SB subcortical também reduzem a velocidade de transmissão neural, tornando o tempo de processamento mais lento, reduzindo a capacidade de atenção e criando obstáculos ao processamento cognitivo (YUDOFISKY, 2006).

## 5. VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO DE INFORMAÇÕES

A velocidade do processamento de informações (VPI) é a capacidade de acessar os dados armazenados rapidamente, quando necessário. O Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Stroop Interferência Test, Symbol Digit Modality Test (SDMT) estão entre os testes mais utilizados para avaliar a VPI (BEATTY, 1993).

Como a EM é uma doença que afeta a mielina, uma hipótese como consequência seria o comprometimento na VPI. Assim, vários estudos procuraram confirmar esta hipótese e concluíram que ocorre uma lentidão cognitiva e déficits em tarefas que exigem substituição de números por símbolos ou vice versa (Digit Symbol). O comprometimento é mais significativo quando a resposta desejada for escrita - Digit Symbol Gráfico (Wais – III-R) em relação à resposta falada (Digit Symbol Oral) que o déficit é fraco (BEATTY, 1993).

Segundo BEATTY (1993), estas medidas de VPI podem ser suscetíveis a viés de confusão nos resultados devido aos comprometimentos visuais, auditivos, perceptivos e na memória curto-prazo ou raciocínio aritmético. Mas para RAO (1995) os diversos testes confirmam que o processamento de informações nos pacientes com EM é mais lento que no grupo controle. Também encontrou o corpo caloso como freqüentemente afetado na EM. E como é a principal fibra que conecta os hemisférios cerebrais, se afetado, poderia ocasionar uma desconexão inter-hemisférica prejudicando na conjugação de informações em ambos os

hemisférios cerebrais (associação de elementos verbais do hemisfério esquerdo com elementos não-verbais do hemisfério direito, por exemplo). Podendo levar a uma lentidão na VPI, prejuízo em tarefas envolvendo lateralidade, atenção sustentada, vigilância (RAO, 1989) e em outras como, a habilidade visuo-perceptual, controle da atenção (RAO, 1995).

GRIBSBY (1994) demonstrou o comprometimento em tarefas de VPI pode significar um crescente isolamento do córtex pré-frontal, conseqüência das lesões desmielinizantes nestas vias, diminuindo, em decorrência, a capacidade para controlar ativamente habilidades relacionadas ao processamento de informações, bem como outras atividades próprias da região – controle comportamental, reverberação, estratégias organizacionais e no “esforço durante a aquisição e recuperação de informações”. Estes fatores também podem prejudicar os resultados de testes de memória com a curva aprendizagem e recordação tardia - supraspan (ANDRADE, 2004).

Quanto a VPI, SONNEVILLE (2002) encontrou que o curso da doença está associado à severidade dos déficits, onde a diferença entre a EMPP e EMSP foi restrita ao tempo de sustentação da atenção durante a realização da tarefa. HUIJBREGTS (2004) demonstrou que o grupo EMRR em relação aos controles apresentou déficits em tarefas que envolviam processos superiores como Memória de Trabalho e com relação aos grupos EMPP e EMSP o desempenho foi melhor em tarefas de VPI (SDMT e PASAT). Estes dois últimos grupos apresentaram déficits em relação aos controles em todas as tarefas. Mas em relação à VPI o

grupo EMSP apresentou um déficit mais significativo em relação ao grupo EMPP. Concluindo que existiriam diferentes perfis cognitivos para cada forma da doença.

DENNEY (2004) encontrou no seu estudo que o grupo EMRR em relação ao EMPP apresenta déficits na leitura da palavra e nomeação da cor no Teste Stroop Color.

COLLO (2006) comparou indivíduos na forma EMRR e EMPP na VPI. No estudo não foi possível analisar o curso da doença como um fator preditivo no processamento de informações nem na qualidade de vida. Concluíram apenas que a qualidade de vida está associada à medida da VPI. Com relação à lentidão, ocorre maior comprometimento nas formas EMPP e EMSP do que na EMRR (SONNEVILLE, 2002). Para HENRY (2005), o Digit Symbol versão oral seria uma medida neuropsicológica sensível ao comprometimento cognitivo na EM.

A VPI é uma função cognitiva primariamente afetada na EM (DENNEY, 2005; COLLO, 2006; GONZALES-ROSA, 2006; NOCENTINI, 2006). A lentidão é mais grave na EMSP em relação à EMPP (HUIJBREGTS, 2004; DENNEY, 2005). Essa medida interfere na qualidade de vida dos pacientes independente do nível de comprometimento neurológico medido pelo EDSS (DENNEY, 2005; COLLO, 2006) ou do nível de Depressão (DENNEY, 2005).

## 6. MEMÓRIA

A memória é a capacidade de armazenar informação oriunda da experiência e evocar grande parte dessa informação intencionalmente, ou seja, é o mecanismo de armazenamento e/ou evocação das informações (PUVES, 2005). É uma função cognitiva complexa e que pode estar afetada em uma ou mais etapas do processo mnêmico: registro, retenção, evocação ou reconhecimento. Pode estar alterada numa perspectiva temporal de armazenamento como na memória imediata ou de trabalho ou operacional; na memória recente, de curta duração ou secundária ou na memória remota, longo-prazo ou terciária. As alterações também podem ser encontradas quanto à modalidade (verbal e não-verbal) ou quanto ao sistema cerebral: Explícita (Declarativa) que se subdivide em semântica ou episódica; e Implícita (procedural) que se refere aos hábitos motores ou reflexos condicionados (não consciente).

FOONG (2000) encontrou déficits de memória e atenção nos pacientes EMPP e EMPS, sendo que na memória de trabalho e espacial os pacientes com EMPS mostraram-se significativamente mais comprometidos. Este estudo concluiu que existe uma leve diferença na proporção de pacientes na forma EMPP e EMSP que apresentam um comprometimento cognitivo severo. O desempenho não estava associado com a duração da doença ou da fase progressiva. HUIJBREGTS (2004), em seu estudo, encontrou nos EMRR déficits na memória de trabalho, as formas progressivas (primária e secundária) apresentaram um desempenho mais comprometido do que os controles em todas as tarefas



realizadas. Concluindo, na forma remitente recorrente o desempenho é melhor que nas formas progressivas.

A memória está intimamente ligada à aprendizagem e a memória é a consequência natural da aprendizagem. GAUDINO (2001) sugeriu que a dificuldade primária na EM estaria na aprendizagem verbal e no desempenho da memória. Nas formas progressivas (EMPP e EMSP) os déficits mais significativos estariam relacionados à aquisição de novas informações (verbais), concluindo o autor que o problema primário na EM estaria na memória. Os déficits na memória verbal estariam mais presentes no curso progressivo observado a partir da dificuldade em usar a nova informação aprendida. Na EMPP, os déficits estariam na evocação, e o reconhecimento menos comprometido do que a aquisição inicial das informações. Enquanto a memória viso-espacial estaria mais comprometida na EMRR. Na aprendizagem de material não-verbal as formas EMRR e EMSP mostraram-se mais comprometidas.

A memória é descrita como a função cognitiva mais frequentemente afetada quando comparada a outras funções cognitivas como: linguagem e a habilidade visuo-motora.

Memória imediata ou de curto prazo (informações apresentadas há pouco segundos atrás) avaliada pelo Digit Span e Brown Peterson Interference Test o desempenho é considerado normal ou perto do normal nos pacientes com EM (RAO, 1991). RAO (1995) encontrou desempenho intacto no Forward e déficit no

Backward indicando memória imediata normal com um comprometimento em manipular informações (memória operante).

A memória recente, secundária ou de longo prazo refere-se ao armazenamento permanente ou mais estável de recordações. O processo em que as informações se transformam em representações mentais é referido como codificação; e o processo de trazer à consciência as informações armazenadas ou relembrar é denominado recuperação ou evocação (WECHSLER, 2004). Os déficits neste tipo de memória são extensivamente documentados quando utilizam testes de listas de palavras, pares de palavras ou histórias. RAO (1995) encontrou pobre desempenho em tarefas que requerem evocação livre para material verbal (histórias ou pares de palavras) e não verbal (desenhos geométricos ou matrizes). Pacientes com EM, em testes de histórias evocam menos detalhes do que os controles (RAO, 1984). No teste da lista de palavras, os pacientes evocam menos que os controles; ou a curva de aprendizagem é semelhante aos controles (RAO, 1984, BURG, 1987) ou pouco reduzida (BEATTY e GANGÉ, 1977). O teste de lista de palavras geralmente mais utilizado é o RAVLT. Neste teste é possível observar a ocorrência de interferência pro ativa ou retroativa. Para DELIS (1987), nos pacientes com EM, a evocação livre encontra-se abaixo da média e ausência de interferência proativa e retroativa. Para HEATON (1985), o que ocorre na EM é a perda da informação ao longo do tempo, ocorrendo uma interferência proativa apesar do contínuo número de tentativas. Este desempenho mostra uma redução na curva de aprendizagem.

Os testes de memória de reconhecimento contribuem para verificar o armazenamento e a evocação/recuperação de informações. Na EM, a memória de reconhecimento é normal ou pouco comprometida, sugerindo mecanismo de armazenamento semântico normal (RAO, 1995). As funções de memória, aprendizagem, recuperação da memória de curto e longo prazo encontram-se prejudicadas enquanto a capacidade de memória de curto prazo (Span) permanece, sobretudo, intacta. E isto é demonstrado quando os pacientes são capazes de aprender (apresentando uma curva de aprendizagem) embora a aquisição de novas informações tenha-se revelado mais lenta do que os controles. No Teste de Memória Codificada e Auxiliada (Enhanced Cued Recall Test - BUSCHKE, 1984) o que ocorre é uma diferença entre a evocação livre e auxiliada, ou seja, os pacientes podem apresentar comprometimento na evocação livre, o que dificilmente ocorre quando são fornecidas pistas. O reconhecimento é normal ou perto do normal como no teste da lista de palavras. KUJALA concluiu (Memory Deficits in Early Cognitive Deterioration in MS, 1996) que comprometimento da memória e aprendizagem para material verbal, não-verbal, e inatenção associados estaria relativamente relacionado ao declínio cognitivo na EM.

BEATTY (1993) também encontrou em seu estudo que a memória de reconhecimento geralmente está intacta. Observam-se esquecimento perto do normal, ocorrência de interferência proativa e algum déficit em recuperar informações, mostrando pobre desempenho em evocação livre. Uma alternativa para explicar este resultado seria um déficit no armazenamento inicial da informação onde ocorre deficiência na evocação no 1º ensaio no teste da lista ou

ser devido ao processamento lento de informações ou capacidade restrita de processamento da memória imediata.

Quanto à memória remota, utilizando a bateria para reconhecer pessoas famosas ou eventos públicos de décadas passadas, BEATTY (1993) encontrou um comprometimento tanto para informações recentes quanto para passado remoto.

THORNTON (2002) verificou na memória de longo-prazo que os déficits estão na evocação, enquanto o processo de armazenamento está geralmente intacto. Entretanto, concluiu que os déficits mnemônicos na EM estão em ambos, especialmente problemas com armazenamento de informações contextuais, onde o acesso a essas memórias seria beneficiado por estratégias de armazenamento semântico. Para ACHIRON (2005), a memória verbal encontrar-se-ia afetada na fase inicial da EM.

DENNEY (2004) encontrou no seu estudo que os grupos EMRR e EMPP estavam comprometidos em relação aos controles nas funções de aprendizagem verbal e memória, exceto no reconhecimento tardio. Nesta medida apenas o grupo EMPP mostrou-se significativamente mais comprometido que os controles. Entretanto, segundo os autores nem todos os aspectos da memória estariam afetados, principalmente porque a capacidade de reconhecimento está normal ou com comprometimento leve. Assim, os vários tipos de memória implicam em

avaliar de diversas formas e considerar os diferentes circuitos cerebrais envolvidos em cada uma delas.

## **7. FUNÇÕES EXECUTIVAS**

Segundo LEZAK (1995), as funções executivas incluem a capacidade de iniciar ações, planejar e prever meios de resolver problemas, antecipar conseqüências e mudar as estratégias de modo flexível, monitorando o comportamento passo a passo e comparando com os resultados parciais com o plano original.

Na EM são relatadas alterações relacionadas ao lobo frontal na formação conceitual, raciocínio abstrato e planejamento e tais funções cognitivas que estariam relacionadas ao lobo frontal (RAO, 1995; BEATTY, 1993). Os testes como, Raven Progressive Matrices (solução de problemas/raciocínio abstrato), figura complexa de Rey-Osterreith (habilidades visuo-construtivas) e fluência verbal são utilizadas para avaliar as funções executivas e o comprometimento nas funções do lobo frontal. É considerado no desempenho dos testes a fadiga e o déficit da atenção sustentada relatada na EM, onde o desempenho apresentado poderia ser uma combinação destes comprometimentos.

Na solução de problemas, testes como: Wisconsin Card Sorting Test, Levines Hypotesis Testing Task e Raven Progressive Matrices, observam-se grande número de respostas perseverativas (abandono, desistência ou hipóteses

irrelevantes). O que para BEATTY (1993) é semelhante a pacientes com lesões nos lobos frontais, e podem refletir desconexões nos circuitos dos lobos frontais.

ZAKZANIS (2000), concluiu que os pacientes do curso crônico progressivo (EMPP e EMSP) os déficits estariam em tarefas de função executivas (frontal) em relação aos EMRR, que os déficits estariam em funções de memória. DENNEY (2004) encontrou no seu estudo que o grupo EMRR em relação ao EMPP, apresentou déficits no planejamento inicial no teste de função executiva (Tower of London – TOL) e não encontrou diferenças nas principais medidas da função executiva avaliada pelos testes Tower of London (TOL) e Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

## **8. PROCESSAMENTO VISUAL**

Em tarefas de processamento visual, BEATTY (1993) encontrou a discriminação de faces e emoções na expressão facial levemente comprometida. Quanto ao comprometimento no desempenho da Bateria Wais é difícil determinar se é devido à deficiência visual, forte comprometimento no processamento, análise visuo-perceptual ou visuo-espacial (BEATTY,1993).

## **9. FUNÇÕES VISUO-PERCEPTUAL, VISUO-CONSTRUCIONAL, VISUO-ESPACIAL**

Anteriormente chamada de Apraxia Construcional ou Construtiva seria a alteração na capacidade de construir, isto é, reunir elementos em dois ou em três planos do espaço (GIL, 2002). Segundo HOWIESON e LEZAK (2006), em análise mais recente a capacidade de construção foi separada das praxias. Demonstrou que os déficits envolvem avaliação prejudicada de um ou mais aspectos de relações espaciais. Estes incluem distorções na perspectiva, angulação, tamanho e julgamento de distância. Ao contrário das apraxias, a dificuldade não é uma incapacidade de traçar linhas ou montar construções, mas, sim, percepções e julgamento errôneos envolvendo relações espaciais (YUDOFISKY, 2006).

A Figura Complexa de Rey-Osterrieth (REY, 1941) é um teste utilizado não apenas como teste de memória não verbal, mas para avaliar os déficits construcionais, visuo-perceptuais ou uma combinação de déficits. Para PETERSON (1990), a cópia da Figura está relacionada ao lobo frontal e a evocação ao lobo temporal enquanto para SACCHETTI (1992), a memorização da figura estaria relacionada ao lobo parietal e a evocação ao lobo frontal. Para CASEY e FENNELLI (1985), obteve uma significativa correlação entre o comprometimento na cópia da figura em 41 pacientes de EM crônicos e com grave déficit físico. ANDRADE (1999) encontrou na evocação da figura de Rey-Osterrieth um desempenho pior que os controles (comprometimento médio), mas na cópia a habilidade construcional na EMRR foi considerada normal embora na

organização apresentasse uma lentidão em sua execução. Os déficits no planejamento e organização estariam associados aos sistemas frontais. Para GAUDINO (2001), a memória verbal é mais afetada nas formas progressivas, enquanto que na forma EMRR os déficits estariam na memória visoespacial, embora na cópia da figura o desempenho seja normal ou levemente comprometido (ANDRADE, 1999). SONNEVILLE (2002) demonstrou que a organização e coordenação visuo-motora foi considerada dentro do normal nos EMRR. Os autores mencionados anteriormente associam os déficits construcionais ao comprometimento de funções cognitivas de planejamento e execução do que ao comprometimento sensório-motor. Segue abaixo o Quadro (6) com as principais funções cognitivas alteradas na EM e na EMPP; e em quais estudos houve correlação com idade, tempo de doença, curso e grau de comprometimento físico; e os respectivos autores e ano.

Abreviações do Quadro (6): Fl. Verbal: fluência verbal; At.Sustentada: atenção sustentada; VPI: velocidade de processamento de informação; L. prazo: longo prazo; REC: reconhecimento; F. Executiva: funções executivas; F. visuo-espacial: funções visuo-espacial; EMPP: esclerose múltipla progressiva primária; EMRR: esclerose múltipla remitente recorrente.



Funções Cognitivas	F. Cog. Alteradas EM	Autor/ano	EMPP X EMRR EMPP X Controle	Autor/ano	outras variáveis
Demência	menos 10%	Rao, 1996 Castro, 2002	-	-	-
Inteligência	normal ou déficit leve	Rao, 1995; Heaton, 1995; Andrade, 2004	maior comprometimento	Heaton, 1995	curso
Linguagem	normal ou déficit leve	Rao, 1996	-	Henry, 2005	idade, tempo e comprometimento físico
Fl. Verbal	comprometida	Beatty, 1993/2005; Castro 2002; Henry, 2005	maior comprometimento	-	-
	déficit fase inicial	Achiron, 2005	-	-	-
Atenção	comprometida	Rao, 1995;	maior comprometimento	Foong, 2000; Sonnevile, 2002	Curso
	-	Bobholz e Rao, 2003	maior comprometimento EMRR	-	-
At. Sustentada	-	Castro, 2002	maior comprometimento EMRR	Sonneville, 2002; Castro 2002	tempo e comprometimento físico
VPI	comprometida	Rao, 1995; Bobholz e Rao, 2003;	maior comprometimento	Sonneville, 2002;	curso
	lentidão	Castro, 2002; Benedict, 2004	-	Huijbregts, 2004; Collo, 2006	-
	Primariamente afetada	Denney, 2005; Collo, 2006; Gonzales-Rosa, 2006; Nocentini, 2006	-	-	-
- Memória	comprometida	Rao, 1995; Kujala, 1996	comprometida	Foong, 2000	sem associação
	Primariamente afetada	-	-	Gaudino, 2001;	curso progressivo
- Imediata ou Curto prazo	comprometida	Rao, 1995	-	Deney, 2004	-
- Recente, Secundária ou L. prazo	comprometida verbal e não verbal	Rao, 1995; Bobholz e Rao, 2003; Thornton, 2002	-	-	-
- REC	normal ou déficit leve	Beatty, 1993; Rao, 1995; Deney, 2004	-	-	-
- Trabalho	comprometida	Rao, 1995; Bobholz e Rao, 2003; Castro, 2002	comprometida	Foong, 2000; Huijbregts, 2004	curso progressivo
- Espacial	-	-	comprometida	Foong, 2000	sem ao tempo ou curso
F. Executivas	comprometida	Beatty, 1993; Rao, 1995; Castro, 2002; Bobholz e Rao, 2003	comprometida	Zakzanis, 2000	curso
F. Visuo-espacial	comprometida	Rao, 1995; Castro, 2002; Bobholz e Rao, 2003	-	-	-

## 10. TRANSTORNO DO HUMOR

Os transtornos do humor podem acompanhar uma variedade de doenças neurológicas, psiquátricas e médicas (HOWIESON e LEZAK, 2006) podem causar déficits comportamentais e de desempenho tanto motor (lentidão motora, dificuldade de traduzir pensamento para ação, falta de interesse, fadiga) como distúrbios cognitivos: na atenção, memória, no retardo psicomotor e funcionamento executivo deficiente (MAYBERG, 2006).

Inúmeros questionários foram criados para medir sintomas de sofrimento emocional, principalmente porque são úteis para estabelecer a evidência de exagero de sintomas e auxiliam em diagnósticos diferenciais. O transtorno do humor é freqüentemente avaliado pelas Escalas Beck de Depressão e Ansiedade (RANDOLPH, 2000; MENDES, 2003), Escala Hamilton de Ansiedade e Depressão - HAD (MENDES, 2003); Escala Zung de Depressão (RAO, 1991b).

MENDES (2003) encontrou a depressão como um transtorno do humor freqüente (17,9%) e ansiedade em 34,5% dos pacientes com EMRR. Os altos escores de depressão correlacionavam-se com a maior incapacidade funcional; e não a variáveis como tempo de doença, sexo ou idade.

Segundo BENEDICT (2004) freqüentemente encontra-se nos pacientes com EM estados psicopatológicos como depressão. O transtorno do humor mais comum é o Transtorno Depressivo Maior de 25% a 50% (MINDEN, 1990, 2000; SADOVNICK, 1996; PAT, 1999; FEINSTEIN, 2001), ou em variação menos severa, desordem de ajustamento com humor deprimido.

ZABAD (2005) encontrou uma relativa freqüência de depressão maior na EMPP quando comparado a EMRR, embora o estudo tenha concluído que a prevalência de depressão maior na EMPP é menor que na forma EMRR. Nestes resultados devem ser consideradas algumas limitações como o tamanho da amostra (número da forma EMRR é muito maior); sexo, idade, atividade da doença, status do comprometimento físico que afeta o ajustamento na vida sócio-ocupacional o que aumenta o risco para a depressão. Um fator, por exemplo, é que na forma EMRR observa-se uma maior prevalência em indivíduos jovens e em mulheres. Outra dificuldade é quanto à metodologia diversificada empregada nos estudos na avaliação da Depressão Maior, que podem levar aos erros na prevalência. O estudo de ZABAD (2005) avaliou o impacto biopsicossocial da depressão na EM e associou a inflamação como um dos fatores responsáveis pela depressão na EM. Como a EMPP apresenta uma menor inflamação, então apresentaria uma baixa prevalência da depressão em relação à EMRR. Segundo o estudo, a diferença na freqüência da depressão entre a EMRR e EMPP mostra a necessidade de futuras investigações considerando o grau de impacto das variáveis: sexo, idade, idade do primeiro surto, grau de incapacidade física,

exames de neuroimagem, atividade da doença, fatores psicossociais e nível de inflamação na associação entre o curso da EM e a depressão.

ARNETT (2001) estudou a relação entre depressão e o desempenho em tarefas executivas, principalmente comprometimento no planejamento. Encontrou que a lentidão do processamento de informações e habilidade de planejamento possa ser uma característica dos pacientes com EM deprimidos. Na análise em torno de 25% foi sensível a influência da depressão nas tarefas de atenção e memória de trabalho.

JULIAN (2007) concluiu que a depressão tem influencia na queixa dos pacientes sobre seus déficits cognitivos (aspecto subjetivo). O mesmo não foi observado quando avaliados objetivamente através da avaliação neuropsicológica. Assim a depressão afetaria a confiabilidade da queixa e uma maior fidedignidade quanto as queixas cognitivas poderia ser obtida após o fim do tratamento para depressão.

Com relação à ansiedade, FEINSTEIN (2007) concluiu que em torno de 75% dos pacientes com EM apresentam algum dos transtornos de ansiedade (pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, ansiedade generalizada). São transtornos comuns e o diagnóstico é freqüentemente esquecido, portanto, não recebem tratamento. A depressão e limitação social seriam fatores de risco associados.

## 11. OUTRAS VARIÁVEIS DA DOENÇA

A incapacidade física através do EDSS foi associada ao déficit cognitivo (RAO, 1991). Mas segundo CASTRO (2002), a forma progressiva contraria essa correlação, à medida que atividade mental apresenta-se normalmente intacta apesar de apresentar uma incapacidade física severa.

CASTRO (2002), afirma que parece não existir correlação entre deterioração cognitiva e outras variáveis da doença como dados demográficos (idade, sexo, coeficiente intelectual e nível cultural), curso clínico, alterações do humor, medicação e fadiga. Embora afirme que a forma progressiva secundária apresente maior deterioração cognitiva.

## 4. METODOLOGIA

---

### 4.1. Método

#### 4.1.1. Desenho do Estudo

Estudo transversal.

#### 4.1.2. Pacientes e Métodos

O presente estudo foi realizado no período de Março de 2005 a Novembro de 2006, quando foram selecionados 32 pacientes com EMPP do total de pacientes atendidos no Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do Hospital da Lagoa (HL) – Rio de Janeiro. Os pacientes são acompanhados pelo Médico Neurologista responsável pelos atendimentos aos casos com a forma EMPP. Os pacientes foram encaminhados para o setor de Neuropsicologia e avaliados pela autora (PAES, R.). Em função de variáveis como: dificuldade de locomoção e a distância entre o hospital e o local de moradia a avaliação neuropsicológica foi realizada em apenas uma sessão com a duração em torno de uma hora e meia. Quatro pacientes foram avaliados em suas residências. Segundo os critérios de Exclusão (4 e 5), 6 pacientes não participaram do procedimento estatístico.

A amostra foi 26 pacientes e segundo os critérios diagnósticos:

Thompson *et al* (1999): 21 pacientes (81%)

Mc Donald *et al* (2001): 22 pacientes (85%)

Polman *et al* (2005): 24 pacientes (92%)

Categoria: 19 Definidos, 7 Prováveis.

Os pacientes foram submetidos aos seguintes instrumentos:

- 1- Anamnese – Para coleta de dados de identificação, endereço, doenças pré-existent, medicamentos e exames complementares.
- 2- Inventários Beck para Ansiedade e Depressão (Casa do Psicólogo, 2001) – instrumentos auto-aplicáveis. Validado para população brasileira.
- 3-Bateria de Testes Neuropsicológicos – a mesma utilizada em um trabalho anterior por NEGREIROS (2007) no mesmo local na EMRR (quadro 7).
- 4- E assinaram um termo livre e informado para a participação na pesquisa (anexo II). Todos os instrumentos acima citados foram realizados pelo próprio pesquisador.

#### **4.1.3. Testes Neuropsicológicos Aplicados**

A bateria foi composta dos seguintes testes (quadro 7):

##### **Screening para demência:**

1)Mini Mental State Examination - MMSE (Folstein, 1975; Bertolluci, 1994): Tarefas como orientação, denominação de objetos, repetição de frases, atenção-concentração, cumprimento do comando escrito e outros. Validado para população brasileira.

2)Memory – Information – Concentration - MIC (Teste de Blessed-Roth Modificado, 1968): tarefas como memória-orientação-concentração.

##### **Extensão da Atenção e Tracking:**

3)Digit Span (Bateria Wais III - Wechsler, 2004): Avaliam a amplitude da atenção e memória de trabalho respectivamente. Validado para população brasileira.

##### **Concentração e Velocidade de Processamento de Informações:**

4)Digit Symbol Oral (versão oral, 1982, Negreiros, 1996): mede a atenção, a velocidade do processamento de informações. Baseado no equivalente gráfico da Bateria Wais III. Este teste foi adaptado para eliminar o aspecto motor. O estímulo é audiovisual e a resposta é oral.

## Linguagem

5)Fluência Verbal: Controlled Oral Word Association Test - COWAT (Benton, 1976): Fluência semântica: animais e frutas e Fluência fonêmica: palavras com as letras “F”, “A” e “S”. Trata-se de um teste de associação verbal oral controlada que é uma medida de Output verbal e função executiva.

## Memória:

6)Teste de Memória Codificada e Auxiliada (BECRT - Enhanced Cued Recall Test - Buschke, 1984): Avalia simultaneamente a memória verbal e não-verbal possibilitando aferir o auxílio de pistas semânticas no processo evocativo.

7)Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT – Rey, 1964): Verifica a memória verbal e como incluímos uma etapa de evocação tardia e uma etapa de reconhecimento permitiu avaliar a retenção, evocação livre e reconhecimentos verbais.

## Pensamento Abstrato/ Conceitual:

9)Raven Progressive Matrices (Raven, 1960; 1998 - versão reduzida): Objetiva avaliar a capacidade de análise perceptual complexa, abstração e lógica que também são parâmetros de funções executivas. Para eliminar o efeito da fadiga e excesso de tempo do teste original utilizamos apenas as séries A e C do mesmo. Validado para população brasileira.

---

FUNÇÕES COGNITIVAS	TESTES NEUROPSICOLÓGICOS
Screening para demência	1. Mini Mental State Examination (MMSE) 2. Teste de Blessed-Roth Modificado (MIC)
Atenção/Concentração	3. Digit Span
Velocidade do Processamento de Informações (VPI)	4. Digit Symbol Oral
Fluência Verbal	5.Controlled Oral Word Association Test (COWAT) Semântica: Animais e Frutas Fonêmica: F-A-S
Memória	7. Buschke Enhanced Cued Recall Test (BECRT) 8. Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)
Pensamento Abstrato/Conceitual	9. Raven Progressive Matrices
Transtorno do Humor	10. Inventário Beck de Ansiedade (BAI) Inventário Beck de Depressão (BDI)

---

Quadro 7 – Funções cognitivas e testes neuropsicológicos aplicados



## **Pacientes**

### **4.1.4. Critérios de Inclusão:**

1. Classificação quanto à forma evolutiva de EMPP de acordo com o consenso internacional (Lublin e Reingold,1996);
2. Diagnóstico de EMPP de acordo com os critérios de Thompson *et al* (1999), Mc Donald *et al* (2001) e Polman *et al* (2005);

### **4.1.5. Critérios de Exclusão:**

1. Estado de surto ou exacerbação dos sintomas;
2. Usuários de substâncias psicoativas;
3. Condições clínicas coexistentes como, alteração tireoidiana, hipertensão arterial, HIV, sífilis e outras doenças neurológicas e psiquiátricas do eixo I (DSM-IV-Tr, 2000);
4. Presença de comprometimento físico que interferisse na execução de toda bateria de testes neuropsicológicos;
5. Indivíduos com menos de 4 anos de estudo.
6. Não concordância com os termos do consentimento informado.

### **4.1.6. Controles**

O grupo controle foi organizado por igual número de adultos saudáveis pareados individualmente com os pacientes por idade ( $\pm 3$  anos), escolaridade ( $\pm 1$  ano) e sexo. Uma entrevista foi realizada em pacientes e controles para excluir pessoas com história de abuso de substâncias, uso atual de substâncias psicoativas, presença de doenças neurológicas ou psiquiátricas e presença de condições clínicas que afetassem a cognição.

#### **4.1.7. Aspectos Éticos**

O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HUGG em 14 de dezembro de 2006 (Anexo I). Todos os pacientes leram e assinaram espontaneamente o Consentimento Informado (Anexo II), de acordo com as normas vigentes e estabelecidas pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil, e esclarecidos sobre o estudo neuropsicológico a que seriam submetidos.

#### **4.1.8. Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada segundo bases do estudo de RAO *et al* (1991), Os resultados foram apresentados com suas médias e o desvio padrão da respectivamente. O test t de student com duas caudas foi empregado para detectar diferenças significativas entre EMPP e o grupo controle nas 27 variáveis cognitivas. O qui quadrado foi utilizado para identificar as diferenças na porcentagem entre os grupos e a análise de correlação de Pearson para avaliar a relação entre o déficit cognitivo nos pacientes e o grau de comprometimento da doença de acordo com o EDSS. O valor de  $p < 0.05$  é considerado estatisticamente significativo.

O déficit cognitivo foi definido de acordo com o procedimento estatístico empregado por RAO *et al*, uma técnica para corrigir diferenças individuais nas habilidades cognitivas pré-mórbidas (RAO, 1991a). A regressão múltipla foi

aplicada a cada escore dos 27 índices cognitivos (variáveis dependentes) e as variáveis demográficas como, sexo, idade e anos de estudo (variáveis independentes). O resíduo padronizado para cada uma das variáveis foi obtido subtraindo-se de cada um dos escores brutos seus respectivos escores após sofrerem a regressão múltipla. O comprometimento em cada uma dessas variáveis foi definido com a medida do quinto percentil no escore do resíduo padronizado do grupo controle.

O comprometimento cognitivo na EMPP foi definido com o percentil 95 do total de número de déficits nos índices cognitivos do grupo controle. A frequência dos déficits cognitivos foi calculada através da diferença entre as porcentagens dos pacientes EMPP que apresentaram déficit cognitivo definido como grau falso positivo e as porcentagens do grupo controle classificados como cognitivamente preservados.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Características demográficas:

A tabela 1 apresenta a porcentagem e o desvio padrão das variáveis demográficas do grupo EMPP e do grupo controle. Não existem diferenças entre sexo, idade e anos de estudo entre os dois grupos (todos  $p' > 0.1$ ). Os resultados indicam a incidência de 61.5% do sexo feminino ( $n= 16$ ) e 38.5% do sexo masculino ( $n= 10$ ), tendendo a ser maior em mulheres do que homens.

	EMPP	Controle
Duração da doença		
< 5 anos	3 (11%)	-
6a – 12 anos	14 (54%)	-
> 13 anos	9 (35%)	-
EDSS		
< 3.0	3 (11%)	-
3.5 – 6.0	9 (35%)	-
> 6.5	14 (54%)	-
Escolaridade	11.6 (3.4)	11.6 (3.3)
Idade	49.9(8.2)	49.0(8.4)
Sexo		
Masculino	38.5%	38.5%
Feminino	61.55	61.5%
Transtorno do Humor		
Ansiedade	12.6 (10.7)	9.5 (10.7)
Depressão	14.6 (8.5)	5.5 (4.2)
Avaliação Neuropsicológica		
Testes Comprometidos	6.8 (0.9)	2.1 (0.4)

Tabela 1 - Características demográficas da amostra ( $n=26$ )

## **5.2. Padrão cognitivo**

### **5.2.1 Freqüência das alterações cognitivas**

A tabela 2 apresenta o número de testes comprometidos nas 27 variáveis cognitivas. E podemos observar que os pacientes EMPP apresentam um índice de fracasso quando comparado ao grupo controle ( $t_{50} = 4.6$ ;  $p < 0.001$ ).

Utilizando o ponto de corte de cinco ou mais números de testes comprometidos (percentil 95 de fracasso nos testes entre o grupo controle) a freqüência de déficit cognitivo foi de 61.5% na EMPP e 11.5% no grupo controle. Dessa forma, a freqüência do comprometimento cognitivo em nossa amostra foi estimada em 50%.

### **5.2.2. Funções cognitivas alteradas e testes alterados**

A tabela 2 (a seguir) descreve o EPM de cada um das 27 variáveis cognitivas entre EMPP e grupo controle. A comparação do test t com duas caudas entre os grupos indica que EMPP apresentou um desempenho inferior ao desempenho do grupo controle ( $p$ 's  $< 0,05$ ) em alguns testes. Nesta tabela mostra a porcentagem de pacientes EMPP em relação ao quinto percentil do grupo controle em cada teste aplicado. Apresenta a porcentagem de pacientes EMPP abaixo do grupo controle e a ordenação dos testes comprometidos segundo o grau de sensibilidade. A memória de longo-prazo mostrou-se a

variável cognitiva mais sensível. Em torno de 60% dos pacientes com EMPP apresentou déficit na evocação 1 (após a leitura da lista B) do RAVLT, o que representa a presença da interferência proativa. E o reconhecimento não se mostrou afetado (15.4%;  $p > 0.01$ ).

A memória de longo-prazo através do BECRT também se mostrou uma variável sensível, em torno de 60% dos pacientes EMPP apresentaram déficits na primeira evocação livre. Estes índices na memória de longo-prazo através do RAVLT e do BECRT indicam que a memória e aprendizagem neste grupo de pacientes apresentam déficits.

A fluência verbal e o Digit Symbol oral foram outras variáveis cognitivas sensíveis, onde em torno de 40% dos pacientes EMPP apresentaram déficits. Na fluência verbal fonêmica foi em dizer palavras que iniciem com a letra “A” (42.3%).

Avaliando ainda a tabela 2 podemos observar que após as variáveis mencionadas anteriormente, a memória de longo prazo através dos RAVLT e BECRT continuam sendo as variáveis cognitivas sensíveis, mais a fluência verbal fonêmica com a letra “S” (34.6%); e empatadas a letra “F” e a fluência semântica de nomes de frutas (30.8%). O raciocínio abstrato/conceitual apresentou um comprometimento médio (34.6%). Podemos perceber que em alguns testes o  $p$  foi maior que 0.01 ( $p > 0.01$ ), ou seja, os déficits não foram significativos.

Testes Neuropsicológicos	EMPP	Grupo Controle	p	%EMPP <5%il	Ordem
<b>Rastreamento para Demência</b>					
MMSE	26,9 (2,5)	28,5 (1,2)	p<0,01	30,8%	10
MIC	1,57 (1,5)	1,61 (2,1)	p>0,01	0,0%	24
<b>Atenção/ Concentração</b>					
Digit Symbol	40,23 (9,3)	48,19 (8,1)	p<0,01	38,5%	4
<b>Memória</b>					
<b>Curto-prazo</b>					
<b>Digit Span</b>					
Foward	5,85 (1,1)	6,03 (0,8)	p>0,01	15,4%	19
Backward	3,62 (1,1)	4,20 (0,8)	p>0,01	23,1%	15
<b>Longo-prazo</b>					
<b>RAVLT</b>					
RAVLT 1	4,77 (1,2)	6,00 (2,1)	p>0,01	0,0%	24
RAVLT 2	6,81 (1,7)	8,88 (2,6)	p<0,01	19,2%	18
RAVLT 3	7,88 (2,3)	10,15 (2,5)	p<0,01	23,1%	15
RAVLT 4	8,69 (2,7)	11,46 (2,3)	p<0,01	38,5%	4
RAVLT 5	9,38 (2,4)	11,96 (2,1)	p<0,01	34,6%	7
RAVLT-Evoc 1	5,46 (2,9)	9,50 (3,3)	p<0,01	57,7%	1
RAVLT-Evoc 2	5,92 (3,2)	9,23 (3,3)	p<0,01	23,1%	15
RAVLT- Rec	27,34 (2,2)	28,34 (1,9)	p>0,01	11,5%	21
<b>BECRT</b>					
Evoc 1	9,84 (2,1)	12,23 (1,9)	p<0,01	57,7%	1
Evoc 2	11,42 (2,2)	13,23 (1,3)	p<0,01	38,5%	4
Evoc 3	12,57 (2,4)	13,77 (1,2)	p<0,01	30,8%	10
Pista 1	6,00 (2,1)	3,73 (1,8)	p>0,01	0,0%	24
Pista 2	4,29 (2,0)	2,73 (1,3)	p>0,01	0,0%	24
Pista 3	3,27 (2,4)	2,23 (1,2)	p>0,01	7,7%	23
BECRT- Evoc	47,42 (1,1)	47,92 (0,7)	p>0,01	26,9%	13
BECRT- Reconh	47,96 (0,1)	47,96 (0,2)	p>0,01	15,4%	20
<b>Fluência Verbal</b>					
<b>COWAT Fonêmica</b>					
Letra "F"	10,23 (4,3)	14,03 (4,2)	p<0,01	30,8%	10
Letra "A"	9,04 (3,6)	11,88 (2,8)	p<0,01	42,3%	3
Letra "S"	9,26 (4,18)	13,31 (3,7)	p<0,01	34,6%	7
<b>COWAT Semântica</b>					
Animal	13,73 (3,7)	16,61 (4,6)	p>0,01	11,5%	21
Fruta	12,65 (2,7)	15,50 (2,8)	p<0,01	30,8%	10
<b>Pensamento Abstrato/conceitual</b>					
Raven	15,34 (4,2)	18,84 (3,4)	p<0,01	34,6%	7

### **5.3. Correlação com outras variáveis da doença**

#### **5.3.1. EDSS**

O EDSS não foi considerado um critério de exclusão e três pacientes apresentavam o EDSS Leve (0-3); nove, Moderado (3,5-6,0) e quatorze, Grave (6,5-8,0). Neste estudo encontramos correlação entre o EDSS e tempo de doença ( $r= 0,48$ ). Uma correlação média, que significa em quase 50% dos pacientes apresenta incapacidade ao longo do tempo pela gravidade dos distúrbios neurológicos.

#### **5.3.2. EDSS e Alterações cognitivas**

Não encontramos correlação entre os déficits cognitivos e o grau de severidade da doença medida pelo EDSS ( $r= - 0.04$ ;  $p> 0.8$ ).

#### **5.3.3. Transtorno do Humor**

Apenas 25 pacientes responderam os inventários Beck de Ansiedade e Depressão. Apenas um paciente não respondeu, porque precisou interromper a avaliação. Com relação à ansiedade não houve diferença significativa ( $t_{45} = 0.9$ ;  $p> 0.3$ ), entretanto para depressão encontramos uma diferença significativa



(tabela 1). Em relação ao grupo controle, os pacientes encontram-se mais deprimidos ( $t_{45} = 4.6$ ;  $p > 0.01$ ).

### **5.3.3.1. Correlação entre Alterações cognitivas e Depressão**

Como não foi significativa a frequência de ansiedade em nosso estudo, decidimos observar a correlação entre alterações cognitivas e a depressão. E não encontramos correlação entre essas duas variáveis ( $r = 0,15$ ).

### **5.3.4. Tempo de Doença e Alterações Cognitivas**

Não encontramos correlação entre essas duas variáveis ( $r = 0,03$ ).

## **5.4. Instrumento breve sensível em identificar os déficits cognitivos**

Para determinar um instrumento sensível aos déficits cognitivos entre os pacientes EMPP foi observando o grau de sensibilidade e especificidade em três baterias breves. Nestas baterias foram incluídos os índices mais sensíveis extraídos da bateria neuropsicológica aplicado neste estudo: a evocação 1 da RAVLT após a leitura da lista B; a primeira evocação livre do BECRT e a letra “A” da Fluência Verbal (tabela 5).

A Bateria 1 inclui a evocação 1 da RAVLT após a leitura da lista B; a primeira evocação livre do BECRT e a letra “A” da Fluência Verbal. Bateria 2 foi composta de todos os testes da Bateria 1 mais a segunda evocação livre do

BECRT. Na Bateria 3, toda a Bateria 2 mais o Digit Symbol Oral. A classificação dos pacientes EMPP em cada uma dessas baterias ocorreu segundo dois critérios de ponto de corte: um método leniente, o qual consistiu em um ou mais testes comprometidos, e o método mais conservador, que consistiu em dois ou mais testes comprometidos.

	Um ou mais testes comprometidos		Dois ou mais testes comprometidos	
	Sensibilidade	Especificidade	Sensibilidade	Especificidade
Bateria 1	68,4	97,0	21,1	100,0
Bateria 2	73,7	93,9	47,4	100,0
Bateria 3	73,7	90,9	52,6	100,0

Tabela 3. Valor preditor de déficits cognitivos de três baterias breves identificados na bateria neuropsicológica aplicada neste estudo.

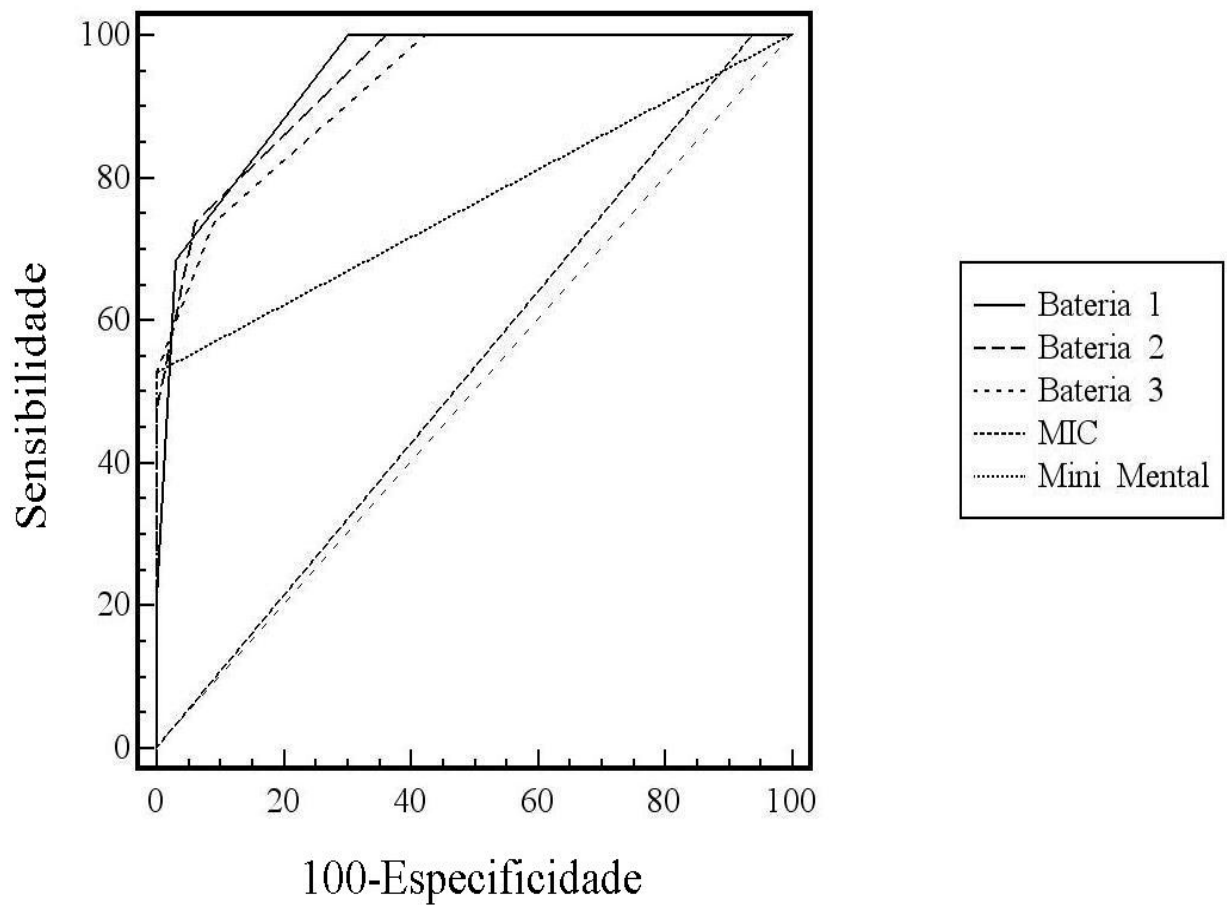
Na tabela 3, observamos a existência de uma relação inversa entre o grau de sensibilidade e especificidade nas baterias com pontos de corte diferentes. O método mais conservador apresentou uma alta especificidade (100%), embora uma baixa sensibilidade (21.1% a 52.6%). Em contraste, o método mais leniente mostrou uma alta sensibilidade (68.4% a 73.7%) e uma alta especificidade (90.9% a 97%). Em função destas medidas e da necessidade de uma bateria de rastreamento de déficits cognitivos que não seja exaustiva para os pacientes, escolhemos a Bateria 1. Na figura 1 podemos observar que não tem uma diferença significativa entre as três baterias, mas a Bateria 1 mostra-se como o melhor instrumento.

## **5.5. Contribuição do MMSE e do MIC na identificação das alterações cognitivas**

### **5.5.1. Comparação entre MMSE, MIC e Bateria Breve**

A curva de verossemelhança (ROC - Receiver Operating Characteristic) para as Bateria 1, 2 e 3 mais o MMSE e o MIC estão apresentados na figura 1. A diagonal ao longo do gráfico indica que o instrumento não tem nenhuma habilidade discriminativa entre pacientes e pessoas saudáveis, uma vez que as taxas de falso positivo e verdadeiro positivo sempre apresentam os mesmos valores independentemente do resultado bruto do instrumento.

Na figura 1 ao comparar os testes de rastreamento com as baterias, observamos que o MIC não é um teste sensível, enquanto o MMSE mostrou uma sensibilidade em torno 30% na identificação das alterações cognitivas dos pacientes. Todas as baterias apresentam a capacidade de discriminar as alterações cognitivas na EMPP. A Bateria 1 mostrou alta sensibilidade (68.4%) na identificação de alterações cognitivas, principalmente quando comparada aos dois testes de rastreamento (MIC e o MMSE).



## 6. DISCUSSÃO

---

Esta pesquisa teve por objetivos estudar a freqüência dos déficits cognitivos e as principais funções cognitivas alteradas na EMPP, bem como o quanto o grau de incapacidade medida pelo EDSS (*Expanded Disability Status Examination Scale* - Kurtzke, 1983) influencia nos déficits cognitivos. Outro enfoque foi a discussão sobre a sensibilidade dos testes de rastreamento como o *Mini Mental Examination Scale*, amplamente utilizado por neurologistas para a identificação de distúrbios cognitivos na EM, comparado com testes mais sensíveis de nosso instrumento.

Embora o tema cognição e EM seja objeto de várias publicações científicas, trabalhos sobre a prevalência de déficits cognitivos na EMPP (COMI, 1995; THOMPSON, 1997) em geral, discutem as principais funções cognitivas comprometidas nos testes neuropsicológicos, mas não apresentam a freqüência dos déficits cognitivos na EMPP.

Na revisão da literatura encontramos uma freqüência de 50 a 60% de déficits cognitivos na EM como um todo e não especificamente na forma progressiva (RAO, 1991a; 1995). COMI (1995) realizou em 31 pacientes com EM, sendo 17 pacientes EMSP e 14 pacientes com EMPP encontrou a freqüência de 53% na EMSP e 7% na EMPP. Num estudo mais recente,

SOLARI (2002), não especificou o número de pacientes com EMPP, mas relata que 50% destes pacientes apresentavam déficits cognitivos. Os dados desta pesquisa confirmam esta alta frequência (50%).

Essa variação de resultados pode estar associada aos seguintes fatores:

A EMPP é uma forma evolutiva rara correspondendo a 10% dos casos. A maioria dos estudos apresenta um número reduzido da amostra, não sendo, portanto, representativa do grupo.

Até a década de 90 os estudos com testagem neuropsicológica eram realizados em pacientes com EMRR, ou em grupos de pacientes com EM evoluindo clinicamente em surto-remissão ou progressão primária ou secundária, desconsiderando-se as diferenças na fisiopatologia destas duas condições desmielinizantes primárias.

Acreditava-se que na EMPP por ser caracterizada clinicamente por uma mielopatia crônica com grande acometimento medular, existiria menor acometimento cerebral e conseqüentemente menor frequência de alterações cognitivas. Uma hipótese para o número baixo de queixas cognitivas seria o comprometimento motor proeminente.

Outra questão é a interferência de graves disfunções neurológicas na realização da bateria de testes neuropsicológicos. Na maioria dos trabalhos são excluídos os pacientes com incapacidade neurológica grave (EDSS maior

que 6.5). Este critério de exclusão poderia interferir na exata estimativa da frequência dos déficits cognitivos e na avaliação do perfil cognitivo da EMPP, uma vez que apenas pacientes com incapacidade leve ou moderada estariam sendo testados.

Por último, a falta de homogeneização de critérios (inclusão e exclusão) e instrumentos de coleta de dados entre as pesquisas (bateria longas ou curtas), dificulta a comparação dos resultados.

No presente estudo não excluimos pacientes com EDSS grave (6,5-8,0), porque a maioria apresentava EDSS de moderado a grave. A nossa amostra, portanto, é representativa do grupo de pacientes com EMPP atendidos no Hospital da Lagoa, centro de referência no Rio de Janeiro para tratamento desta enfermidade, onde realizamos a pesquisa.

Encontramos correlação entre EDSS e tempo da doença ( $r= 0.48$ ). E não encontramos correlação entre alterações cognitivas e as variáveis tempo de doença ( $r= 0.03$ ) e incapacidade neurológica medida pelo EDSS ( $r= - 0.04$ ) da mesma forma que outros autores (RAO, 1991,1993, FOONG, 2000; GAUDINO, 2001; SONNEVILLE, 2002).

Com relação aos estados psicopatológicos encontramos os pacientes EMPP mais depressivos que o grupo controle ( $t_{45} = 4.6$ ;  $p > 0.01$ ), mas não encontramos a mesma associação entre a depressão e alterações cognitivas

( $r= 0,15$ ) da mesma forma que outros autores (RAO, 1991; 1993, BENEDICT, 2004; JULIAN, 2007).

Nos testes de rastreamento para demência (MMSE e MIC), o MMSE identificou alterações cognitivas em torno de 30% dos pacientes, portanto, mostrou-se sensível. RAO (1995) já afirmava que o MMSE não deveria ser o único recurso de avaliação cognitiva nos pacientes com EM, reforçando desta forma o valor da aplicação de uma bateria de testes neuropsicológicos. O MIC não foi sensível na identificação dos déficits cognitivos (0%;  $p > 0.01$ ).

A principal alteração na fluência verbal foi na fluência fonêmica (letra “A” comprometida em 42.3%). A letra “S” (34.6%;  $p < 0.01$ ) e a fluência verbal semântica para frutas (30.8%;  $p < 0.01$ ) também se mostraram comprometidas com menor frequência. Estes resultados são similares aos encontrados nos estudos de BEATTY (2005) que afirma que tanto a fluência semântica quanto a fonêmica mostra-se afetadas. HENRY (2005) afirma ser a fluência verbal uma das medidas neuropsicológicas mais sensíveis para comprovar o comprometimento cognitivo na EM. Nosso estudo confirma esta afirmativa. A fluência verbal foi um dos testes selecionados em nossa bateria breve de rastreamento (Bateria 1).

A atenção/concentração avaliada principalmente pelo Digit Span não se mostrou afetada. A forma Forward apresenta alterações em 15.4% e na forma Backward, 23.1% ( $p's > 0.01$ ), indicando preservação da memória de curto prazo nos pacientes EMPP.



A Velocidade de Processamento de Informações (VPI) é considerada uma das principais funções cognitivas alteradas na EM (BENEDICT, 1993; SONNEVILLE, 2002, DENNEY, 2004). Esta alteração está presente desde o início da doença (DENNEY, 2005; COLLO, 2006; GONZALES-ROSA, 2006; NOCENTINI, 2006). Segundo HENRY (2005) a VPI seria uma medida neuropsicológica sensível na demonstração do comprometimento cognitivo na EM. No presente estudo, a VPI foi avaliada pelo Digit Symbol Oral e os resultados (38.5%;  $p < 0.01$ ) confirmam esta assertiva.

O déficit no raciocínio abstrato/conceitual foi encontrado em 34.6 % ( $p < 0.01$ ) dos pacientes EMPP, sem grandes diferenças dos resultados encontradas em testes que avaliavam a fluência verbal e a VPI. As diferenças que encontramos entre pacientes e grupo controle podem ser atribuídas à disfunção executiva que está relacionada ao lobo frontal (BEATTY, 1993; RAO, 1995; FOONG, 1997).

A memória recente ou de longo prazo no nosso estudo mostrou-se significativamente afetada nos estágios da aprendizagem, evocação livre (evocação 1) e evocação tardia. O comprometimento dos pacientes com EMPP para o material verbal foi em torno de 60% ( $p < 0.01$ ). Concluímos ser a evocação tardia uma medida sensível para os déficits de memória nestes pacientes. No material não verbal, a medida mais sensível foi a primeira evocação livre (60%), que diminuiu ao longo do teste em função do fornecimento de pistas. Entretanto, a memória de reconhecimento para

material verbal e não-verbal esteve preservada (11.5% e 15.4%;  $p>0.01$ , respectivamente) nos pacientes analisados confirmando dados de BEATTY, 1993; THORNTON, 2002.

Com relação à memória nossos resultados confirmam alteração na memória de longo prazo. A memória de curto-prazo e o reconhecimento foram considerados normais. Estes resultados são semelhantes aos de GAUDINO (2001) que apontou os déficits de memória como uma dificuldade primária na EM, principalmente para material verbal. Os déficits estariam na evocação livre do material anteriormente apresentado, na aquisição inicial das informações (processo de aprendizagem – curva de aprendizagem) mais do que no reconhecimento, onde os pacientes com EM se beneficiam com o auxílio de pistas.

Podemos afirmar que a alta frequência de déficits cognitivos, as alterações na memória associadas ao comprometimento de funções executivas indicando comprometimento frontal-subcortical e a falta de correlação entre alterações cognitivas e o grau de incapacidade neurológica (EDSS), tempo de doença ou depressão estão de acordo com dados da literatura.

Verificamos que o padrão de alteração cognitiva na EMPP não corresponde a um comprometimento global (RAO, 1991a,1996, CASTRO, 2002) sendo afetadas em especial a velocidade de processamento de informações e a memória recente (BENEDICT, 2004).

Um grande número de baterias de rastreamento foi proposto para identificação de alterações neuropsicológicas na EM (RAO, 1991; BEATTY, 1995; BASSO, 1996; SOLARI, 2002; BENEDICT, 2006; SEPULCRE, 2006). O estudo de RAO (1991) é considerado um dos mais importantes devido a tentativa de criar uma Bateria Neuropsicológica Breve (Brief Repeatable Neuropsychological Battery - BRB-N).

No presente estudo foi construído uma bateria de “screening” ou rastreamento para a EMPP, segundo o modelo proposto por RAO (1991). A bateria escolhida foi a Bateria 1, que apresenta 68.4% de sensibilidade e 97% de especificidade na identificação de alterações cognitivas na EMPP. Esta bateria é composta dos seguintes testes: evocação 1 da RAVLT após a leitura da lista B; a primeira evocação livre do BECRT e a letra “A” da Fluência Verbal. Representa um instrumento extremamente útil para ser incluído nos protocolos brasileiros de investigação na EMPP. Cabe enfatizar que o *Mini Mental Examination Scale* (MMSE) embora seja um instrumento de rastreamento importante, não substitui a avaliação clínica, a necessidade do uso de uma bateria neuropsicológica completa, incluindo avaliação cognitiva, emocional, assim como o impacto destes aspectos nas atividades da vida diária destes pacientes.

Finalmente, é importante que se analisem os resultados obtidos pela presente pesquisa tendo-se em conta suas limitações. A primeira diz respeito à dificuldade de comparação de resultados com os trabalhos pioneiros de RAO (1991). Não foi utilizada a mesma bateria de testes; não foi analisada a

capacidade visuo-espacial dos pacientes e nem a realização da correlação entre alterações cognitivas e uso de medicação, e exames de neuroimagem.

Apesar das limitações expostas, este trabalho é pioneiro em estudar a frequência de alterações cognitivas na EMPP no Brasil. Além disso, é importante destacar que estudos como esses são fundamentais para os serviços de saúde, pacientes e familiares, pois trazem elementos que poderão contribuir para a melhoria do atendimento e qualidade de vida destes pacientes.

Estudos futuros comparando as alterações cognitivas na EMPP a outras formas da EM, tornam-se mandatórios para ampliar o conhecimento da clínica e da fisiopatologia desta doença que atinge a substância branca cerebral; e aumentar o conhecimento sobre as alterações neurocognitivas e comportamentais quando a substância branca cerebral é afetada.

## 7. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÃO

---

- ✓ Estudos que abordam a frequência de alterações cognitivas na EMPP são escassos, não sendo encontradas informações referentes aos países da América Latina.
- ✓ A frequência de do comprometimento cognitivo em nossa amostra foi estimada em 50%.
- ✓ Não foi encontrada correlação entre os déficits cognitivos e o grau de incapacidade neurológica medida pelo EDSS, tempo de doença ou depressão.
- ✓ Foi encontrada alteração de humor significativa para Depressão nos pacientes EMPP.
- ✓ A bateria 1 se mostrou mais sensível em identificar as alterações cognitivas do que os testes de rastreamento (MMSE e MIC).
- ✓ As funções cognitivas mais afetadas são: memória recente e velocidade de processamento de informações.
- ✓ Os déficits cognitivos encontrados na EMPP são semelhantes às alterações das funções executivas (frontal-subcortical).

### RECOMENDAÇÃO

- ✓ Pesquisas futuras com uma população maior correlacionando os resultados de avaliações neuropsicológicas com exames de neuroimagem poderão trazer benefícios na compreensão da fisiopatologia e na clínica da EMPP.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Alvarenga RM, Alvarenga H. Esclerose Múltipla Manifestações Clínicas, Aspectos Epidemiológicos e Critérios Diagnósticos. Rev Neurologia. 1995; 31(2).

Alvarenga RM. Neurologia Clínica: Um Método de Ensino Integrado. 1996. Universidade do Rio de Janeiro, 1: 83-108; 212-213.

American Psychological Association. Definition of clinical neuropsychologist. Clin. Neuropsychol. Periódico online 1989. Disponível em: <http://www.div40.org/def.html>. Acesso em: 17 out. 2000.

Andrade VM, Bueno OFA, Oliveira ASB, Oliveira EML, Miranda MC. Cognitive Profile of Patients with Relapsing Remiting Multiple Sclerosis. Arq Neuropsiquiatr 1999; 57(3-B): 775-783.

Andrade VM, Santos FH. Neuropsicologia Hoje. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA, editores. Neuropsicologia Hoje. São Paulo: Artes Médicas, 2004. p. 3-12.

Armstrong C, Onishi K, Robinson K, D'Esposito M, Thompson HRA, Grossman M. Serial position and temporal effects in Multiple Sclerosis: Two Subtypes of Defective Memory Mechanisms. Neuropsychology. 1996; 34(9): 853-862.

Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ. Depression in Multiple Sclerosis: Relationship to planning ability. J Int Neuropsychol Soc. 2001; 7: 665-674.

Arruda WO, Scola RH, Teive HAG, Werneck LC. Report on 200 cases from Curitiba, Southern Brazil and comparison with other Brazilian series. Arq Neuropsiquiatr. 2001; 59(2-A): 165-170.

Barget B, Camplais, P., Borudette, D. Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: Natural History, Pathophysiology and Management. CNS. 16(7), 445-455, 2002.

Barkhof F., Scheltens P, Frequin STMF, Nauta J J P, Tas MW, Valk J, Hommes R. – Relapsing – Remitting Multiple Sclerosis: Sequential Enhanced MR Imaging VS Clinical Findings in Determining Disease Activity. AJR. 1992; 159: 1041-1047.

Barkhof F. Comparison of MRI criteria at presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997; 120: 2059-69.

Basso MR, Hazen SB, Lynn JRK, Barstein RA. Screening for Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1996; 53: 980-84.

Beatty WW, Goodkin DE. Screening for Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol*. 1990; 47: 297.

Beatty WW, Monson N. Metamemory in Multiple Sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1991; 13: 303-27.

Beatty WW. Cognitive and Emotional Disturbances in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 1993; 1: 189-204.

Beatty WW, Paul RH, Wilbanks SL, Hames KA, Blanco CR, Goodkin DE. Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology*. 1995; 45:718-23.

Beatty WW. Verbal abstraction deficit in multiple sclerosis. *Neuropsychology*. 1995; 9: 198-205.

Beatty WW, Monson N. Problem solving by patients with multiple sclerosis: comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *J Int Neuropsychol Soc*. 1996; 2: 134-40.

Benedict RHB, Carone DA, Bakshi R. Correlating Brain Atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging*. 2004; 14 Supp: S36-45.

Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Guttman BW. Validity of minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006; 12:549-558.

Benton AL, Hamsher KS. *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City: University of Iowa Press; 1976.

Bertollucci MHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-exame do Estado Mental em uma população geral. Impacto da Escolaridade. Arq. Neuropsiquiatr. 1994; 52: 1-7.

Blessed GTBE, Roth, M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. Br. J Psychiatry. 1968; 114: 797-811.

Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. Curr Opin Neurol. 2003; 16: 283-88.

Brieva L, Río J, Montalbán X. Esclerosis múltiple primariamente progressiva. Rev.Neurol. 2002; 35 (11):1074-1080.

Buschke H, Fuld PA. Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. Neurology. 1974; 24: 1019-25.

Buschke H. Cued recall in amnesia. J Clin Neuropsychol. 1984; 6: 433-40.

Cambier J, Mason M, Dehen H. Esclerose em Placas. Tradução: Novis, SAP. Manual de Neurologia. 2ªed. Ed. Atheneu 1988. p.278-297.

Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Ingle GT, Miller DH, Borrás C, Brochet B, Dousset V, Falautano M, Filippi M, Kalkers NF, Montalban X, Polman CH, Langdon DW. A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. Brain. 2005; 128: 2891-98.

Castro P, Aranguren A, Arteché E, Otano M. Deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple. Anales Sis San Navarra. 2002; 25(2): 167-78.

Castro-Caldas A. Neuropsicologia da Linguagem. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA. Neuropsicologia Hoje. 2004. São Paulo: Artes Médicas. p. 165-208.

Cole M. Epílogo: Um retrato de Luria.. Tradução: Cipolla MB. In: A construção da mente. 1992. São Paulo: Ícone. p. 193-228.

Collo SLB. Quality of life in multiple sclerosis: Does information-processing speed have an independent effect? Arch Clin Neuropsychol. 2006; 21: 167-74.



Cohen RA, Salloway S, Zawacki T. Aspectos neuropsiquiátricos dos transtornos da atenção. In: Yudofsky SC, Hales RE. Neuropsiquiatria e neurociências na prática clínica. 4ª ed. São Paulo: Artes Médicas. 2006. p. 195-216.

Comi G, Filipi M, Martinelli V, Campi A, Rodgher M, Albertoni M, Sibarian, Canal N. Brain MRI Correlates of Cognitive Impairment in Primary and Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci.* 1995; 132: 222-27.

Cunha PJ, Novaes MA. Avaliação Neurocognitiva no abuso e dependência do álcool: implicações para o tratamento. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004; 26:Suppl 23-27.

Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67:661-63.

Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter speed. *J Inter Neuropsychol Soc.* 2004; 10: 949-56.

Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychology.* 2005; 1-15.

DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual. Edição revisada, 2000.

Engelhardt E, Rozenthal M, Lacks J. Neuropsicologia: I. Introdução. *Rev Bras Neurologia.* 1995; 31(1): 39-41.

Engelhardt E, Rozenthal M, Lacks J. Neuropsicologia: III. Conceitos Básicos. *Rev Bras de Neurologia.* 1995; 31(3): 151-55.

Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Dyoul B, Ron MA. Clinically Isolated Lesion of the Types Seen in Multiple Sclerosis: A Cognitive, Psychiatric and MRI Follow up Study. *J Neurol Neurosug Psychiatry.* 1992; 55: 869-76.

Feinstein A, Ron M, Thompson A. A Serial Study of Psychometric and Magnetic Resonance Imaging Changes in Multiple Sclerosis. *Brain.* 1993; 116: 569-602.

Ferreira MLB, Machado MIM, Vilela ML, Guedes MJ, Ataíde L, Santos S, Laurentino SG. Epidemiologia de 118 casos de Esclerose Múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do Hospital da Restauração de Pernambuco. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2004; 62(4): 1027-32.

Filipi M, Miller DH. Magnetic Resonance Imaging in the Differential Diagnóstico and Monitoring of Treatment of Multiple Sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 1996; 09: 178-86.

Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A Comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* 2000; 247: 97-101.

Francis GS, Evans AC, Arnold DL. Neuroimaging in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 1995; 13(1): 147-71.

Franklin GM, Heaton RK, Nelson LM, Filley CM, Seibert C. Correlation of Neuropsychological and MRI Finding in Chronic/ Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1988; 38: 1826-29.

Gaudino EA, Chiaravalloti ND, Deluca J, Diamond BJ. A Comparison of Memory Performance in Relapsing-Remitting, Primary Progressive and Secondary Progressive, Multiple Sclerosis. *J Neuropsychiatry, Neuropsychol Behav, Neurology.* 2001; 14(1): 32-44.

Gazzaniga MS, Heatherton TF. O Cérebro. In: *Ciência Psicológica: Mente, Cérebro e Comportamento.* 2005. 2ª ed., São Paulo: Artes Médicas, p.118-143.

Gil R. As Apraxias. In: *Neuropsicologia.* Gil R, 2ª edição, Editora Santos, p. 77-92, 2002.

Gonzalez-Rosa JJ, Vazquez-Vaquero M, Duque P, Borges M, Gamero MA, Izquierdo CG. Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC Neurosci.* 2006, 7: 39-54.

Heilman KM. Valenstein, E *Clinical Neuropsychology.* Oxford University Press, 3ª edição, 1993.

Henry JD, Beatty WW. Verbal Fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia.* 2005.1-9.

Honing LS, Ramsay RE, Sharamata WA. Event – Related P300 in Multiple Sclerosis Arch Neurol. 1992; 49: 44-50.

Howiewon DB, Lezak MD. A Avaliação Neuropsicológica. In: Yudofsky SC, Hales RE. Neuropsiquiatria e Neurociências na prática clínica. 2006. 4ª ed. São Paulo: Artes Médicas. p.195-216.

Huijbregts SCJ, Kalkers NF, De Sonnevile LMJ, De Groot V, Reuling IEW, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. Neurology. 2004; 63: 335-39.

Hutchinson M, Stack J, Buckley P. Bipolar Affective Disorder Prior to the Onset of Multiple Sclerosis. Acta Neurol Scand. 1993; 93: 329-335.

Janculiak D, Mubrin Z, Brinar V, Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurgery. 104, 221-227, 2002.

Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. Mult Scler. 2007; 13: 81-86.

Kantarci OH, Weinshenker B. Natural history of Multiple Sclerosis. Neurol Clin. 2005; 23: 17-38.

Kantarci OH, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. Curr Opin Neurol. 2006; 19: 248-54.

Kingsley RE. Manual de Neurociência. 2ª edição. Editora Guanabara Koogan, 2001.

Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2007; 13: 67-72.

Krauss JA., Schütze C, Brokate B, Kröger B, Schwendemann G, Hildebrandt H Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. J. Neurol. 2004; 1-6.

Kristensen CH, Almeida RMM, Gomes WB. Desenvolvimento Histórico e Fundamentos Metodológicos da Neuropsicologia Cognitiva. Psicologia Reflexão e Crítica. 2001;14(2): 259-274, 2001.

Kujala AP, Portin R, Revonsuo A, Rumtiamen J. Attention Related Performance in Two Cognitively Different Subgroup of patient With Multiple Sclerosis J Neurol Neurosug Psychiatry. 1995; 59: 77-82.

Kujala P, Portin R, Rumtiamen J. Memory Deficit and Early Cognitive Deterioration in MS. Acta Scad. 1996; 93: 329-335.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology. 1983; 33: 1444-52.

Lezak MD. Neuropsychological Assessment. 3<sup>a</sup> ed. 1995. New York: Oxford University Press.

Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology. 1996; 46: 907-911.

Luria MD. The Working Brain. Introduction to neuropsychology. 1973. Nova York: Basic Book.

Luria MD. Fundamentos de Neuropsicologia. 1981. São Paulo: EDUSP.

Luria MD. A construção da mente. Tradução: Cipolla, MD. 1992. São Paulo: Ícone.

Maurelli M, Marchioni E, Cerretano R, Bosone D, Bergamaschi R, Citterio A, Martelli A, Sibilla L, Savoldo F. Neuropsychological assessment in MS: clinical, neuropsychological and Neuroradiological relationships. Acta Neurol, Scand. 1992; 86:124-128.

Mayberg HS, Keightley M, Mahurin RK, Brannan SK. Aspectos Neuropsiquiátricos dos transtornos afetivos e do humor. In: Yudofsky SC, Hales RE. Neuropsiquiatria e neurociências na prática clínica. 4<sup>a</sup> ed. 2006. São Paulo: Artes Médicas, p. 839-860.

McCarthy M, Beaumont JG, Thompson R, Peacock S. Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. Arch Clin Neuropsychol. 2005; 1-14.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M,

Sibley W, Thompson A, Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2001; 50: 121-27.

Miller DH. Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy in Multiple Sclerosis *Curr Opin Neurol.* 1995; 8: 210-15.

Montalban X. Primary progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18: 261-66.

Nahas TR , Xavier GF. Atenção. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA. *Neuropsicologia Hoje.* 2004. São Paulo: Artes Médicas. p. 77-99.

Negreiros MAGM. *Neuropsicologia.* 1996;1.

Negreiros MAGM, Alvarenga RMP, Mattos PE. Alterações neurocognitivas na Esclerose Múltipla: Resultados de primeiro estudo piloto. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1996a; 54 Suppl: 97.

Negreiros, MAGM, Colin DD, Mattos PM, Alvarenga RMP. FS mental no EDSS: Dificuldades no estadiamento cognitivo da esclerose múltipla. *Arq Neuropsiquiatr.* 1996b; 54 Suppl: 531.

Negreiros MAGM, Mattos P, Paes RA, Fernandes JL, Papais-Alvarenga RM. Frequency and Neuropsychological Screening Test Validation of Cognitive Dysfunction in Brazilian's Multiple Sclerosis Patients. 2007. *J Clin Exp Neuropsychological.* No prelo 2007.

Nocentine U, Pasqualetti P, Bonavita S, Buccafusca M, De Caro MF, Farina D, Girlanda P, Le Pira F, Lugaresi A, Quattrone A, Reggio A, Salemi G, Savettieri G, Tedeschi G, Trojano M, Valentino P, Caltagirone C. Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006; 12: 77-87.

Noy S, Archin A, Gabbay V, Barak Y, Rotstein Z, Laor N, Sarova – Pinhas J. New Approach to Affective Symptoms in Relapsing – Remitting Multiple Sclerosis. *Comprehensive Psychiatry.* 1995; 36(5): 309-395.

Okuda B, Tanaka H, Tachibana H, Iwamoto Y, Kawabata K, Sugit M. Visual Form Agnosia in Multiple Sclerosis. *Acta Scand.* 1996; 94: 38-44.

Pannizzo F, Staiimeyer MJB, Friendmam J, Jennis RJ, Zabriskie J, Plank C, Zimmermam R, Whalen JP, Cahill PT. Quantitative MRI Studies Assessment of Multiple Sclerosis. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1992; 24: 90-99.

Pittion-Vouyvitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci*. 2006; 243: 39-45.

Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria". *Ann neurol*. 2005; 58(6): 840-6.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers G., Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH. New Diagnóstico Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelinis for Research Protocols. *Ann Neurol*. 1983. 13(3): 227-231, 1983.

Pozzoli C, Fieschi C, Perani D, Paulesce, Comi G, Bastianello S, Bernard S, Bettinard V, Bozzao L, Canal N. D'Antona R, Lenzi GL, Martinelli V, Fazio F Relationship Between Corpus Callosum Atrophy and Cerebral Metabolic Asymmetrie in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 1992; 112: 51-57.

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. A Memória Humana. In: *Neurociências*. 2ª edição. 2005. São Paulo: Artes Médicas,p. 665-681.

Randolph JJ, Arnett PA, Higginson CI, Voss WD. Neurovegetative Symptoms in Multiple Sclerosis: Relationship to Depressed Mood, Fatigue, and Physical Disability. *Arch Clin Neuropsychology*.2000; 15(5): 387-398.

Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, Aubin-Faubert PST, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*. 1989; 39: 161-166.

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991a; 41,p. 685-691.

Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L., Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*. 1991b; 41: 692-696, 1991(b).

Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, Bernadin L, Leo GJ, Luchetta T, Unverzagt F. Memory Dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*. 1993; 7: 364-74.

Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1995; 8: 216-220.

Rao SM. White Matter Disease and Dementia. *Brain and Cognition*. 1996; 31: 250-268.

Raven JC. *Guide to the Standard Progressive Matrices*. 1960. London: HK Lewis.

Raven JC. *Matrizes Progressivas*. Tradução e adaptação: Campos, F. Centro Editor de Psicologia Aplicada(CEPA), 1998.

Rey A. *L'examen clinique em psychologie*. 1964; Paris: Press Universitaires de France.

Rey A. *Teste de Cópia e de Reprodução de Memória de Figuras Geométricas Complexas*. Tradução: Oliveira, MS. 1999. Casa do Psicólogo.

Richardson JTE. Memory Impairment in Multiple Sclerosis: Reports of Patient and Relatives. *Brit J Clin Psychol*. 1996; 35: 205-219.

Rudick RA. The Value of Brain Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1992; 49: 685-86.

Sacchetti TS, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lubin F, Knober R, Field HL. Neuropsychological and Structural Brain Lesion in Multiple Sclerosis: A regional Analysis. *Neurology*. 1992; 4: 1291-1295.

Sanvito WL, Tilbery CP. O Impacto Social e Econômico da Esclerose Múltipla. *Rev Bras de Medicina*. 1996; 53(8).

Sepulcre J, Vanotti S, Hernández, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, Villoslada P. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology tes. *Mult Scler*. 2006; 12: 187-195.

Sharck B, Hughes RAC. Clinical Scales for Multiple Sclerosis. J Neurol Sci. 135, 1-9, 1996.

Smith A Symbol Digit Modalities Test (SDMT) manual (revised). 1982; Los Angeles: Western Psychological Services.

Solari A, Mancuso L, Mendozzi L, Serrati C. Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2002; 8: 169-176.

Sonneville LMJ, Boringa JB, Reuling IEW, Lazeron RHC, Ader HJ, Polman CH Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. Neuropsychologia. 2002; 40, 1751-1765.

Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. 1998. New York: Oxford Univ Press.

Thiers VO, Argimon ILL, Nascimento RFL. Neuropsicologia: A expressão comportamental dos processos mentais. Disponível em: [www.psicologia.com.pt](http://www.psicologia.com.pt). Acesso em: 30 Mar. 2006.

Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, Montalban X, De Sá J. Primary Progressive Multiple Sclerosis. Brain. 1997; 120: 1085-96.

Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI. Diagnostic Criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. Ann Neurol. 2000; 47: 831-35.

Thompson AJ. Overview of primary progressive multiple sclerosis (PPMS): similarities and differences from other forms of MS, diagnostic criteria, pros and cons of progressive diagnosis. Mult Scler. 2004; 10 Suppl: S2-7.

Thornton AE, Raz N, Tucker A. Memory in multiple sclerosis: Contextual encoding deficits. J Int Neuropsychol Soc. 2002; 8: 395-409.

Tilbery CP. Esclerose Múltipla. Tratamento das Doenças Neurológicas. 2000. Editora Guanabara Koogan, p. 459-561.

Vasconcelos CCF. Esclerose Múltipla forma inicialmente progressiva: estudo clínico e evolutivo de 26 casos da cidade do Rio de Janeiro. 2003. Dissertação (Mestrado em Neurologia), Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2003.



Vukisic S, Confavreux C. Primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2003; 206:153-155.

Wallace CJ, Seland TP, Fong TC. Multiple Sclerosis: The Impact of MR Imaging. *ARJ.* 1996; 158: 849-857.

Weinshenker BG. The Natural History of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 1995; 13(1): 119-145.

Wechsler, D. Wais-III: Escala de Inteligência Wechsler para adultos. Manual para administração e avaliação; Adaptação e padronização de uma amostra brasileira: Nascimento E. Tradução: Silva MCVM. 1ª ed., 2004. São Paulo: Casa do Psicólogo.

Zakzanis KK. Distinct Neurocognitive Profiles in Multiple Sclerosis Subtypes. *Arch Clin Neuropsychology.* 2000; 15(2): 115-136.

## ANEXO I



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - HUGG

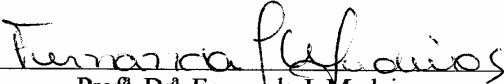
MEMO CEP / N° 112 / 2006

Rio de Janeiro, 20 de dezembro de 2006

Ilma  
Prof. Regina Maria Papais Alvarenga  
Disciplina de Neurologia

Conforme determinação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em sua reunião de 14 de dezembro de 2006, o projeto “**As Alterações Neuropsicológicas na Esclerose Múltipla na Forma Progressiva Primária**”, foi analisado e aprovado, de acordo com a Resolução 196/96.

Atenciosamente,

  
Prof. Dr. Fernanda J. Medeiros  
Coordenadora do CEP-HUGG

## ANEXO II

### Termo de Consentimento Livre e Informado

#### A Correlação entre Qualidade de Vida e Alterações Motoras em Pacientes com Esclerose Múltipla

Instituição Responsável:

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Rua Mariz e Barros, 775 -  
Tijuca - Rio de Janeiro - Brasil  
Tel.: 2568-9760

Nome do informante: \_\_\_\_\_

Este é um projeto de pesquisa realizado pelo Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. A finalidade deste estudo é comparar a qualidade de vida dos pacientes com Esclerose Múltipla com as suas alterações motoras. A Esclerose Múltipla é uma doença do Sistema Nervoso Central e é considerada como uma doença incapacitante. A avaliação da qualidade de vida tem sido cada vez mais utilizada na área da saúde. Assim, a mensuração do impacto da doença na qualidade de vida do paciente torna-se uma ferramenta cada vez mais importante. O senhor (a) foi selecionado para ser um dos 60 pacientes que participará deste estudo por apresentar o diagnóstico de Esclerose Múltipla e residir na localidade do município em que está sendo realizada a pesquisa.

#### **Objetivos do estudo**

Este trabalho tem os seguintes objetivos:

1. Analisar a Qualidade de Vida dos pacientes de Esclerose Múltipla.
2. Correlacionar a Qualidade de Vida com a velocidade da marcha nos pacientes de Esclerose Múltipla.
3. Correlacionar a Qualidade de Vida com espasticidade nos pacientes de Esclerose Múltipla.
4. Correlacionar a Qualidade de Vida com a Fadiga.
5. Correlacionar a Qualidade de Vida com o Índice de Incapacidade nas atividades de vida diária nos pacientes de Esclerose Múltipla.

#### **Como será feito o estudo**

Se a senhor (a) concordar em participar deste estudo, será preenchido um questionário sobre qualidade de vida de forma auto-aplicável. Na mesma consulta será solicitado que a senhor (a) responda a um questionário sobre idade, gênero, escolaridade, renda mensal e profissão. Posteriormente, a senhor (a) responderá um questionário sobre fadiga e outro sobre Incapacidade, por fim realizará um teste físico para os membros superiores, com duração de dois minutos, um teste físico para os membros inferiores com duração máxima de 30 segundos, e uma avaliação da resistência articular ao movimento passivo deitado (a) na maca.

#### **Desconfortos e riscos**

Os questionários e testes realizados não apresentam riscos à saúde do paciente e apresentam uma duração máxima de 30 minutos para serem preenchidos.

**Benefícios****esperados**

A principal finalidade da nossa pesquisa é avaliar a qualidade de vida do paciente com Esclerose Múltipla e correlacionar com as alterações motoras para detectar qual é a função motora que influencia mais na qualidade de vida.

**Liberdade****de****recusar**

A participação no estudo é totalmente voluntária.

**Confidencialidade**

Todas as informações obtidas neste estudo são confidenciais, uma vez que seu nome não será associado às análises a serem realizadas. Os questionários ficarão num arquivo trancado no HUGG. Os resultados dos exames serão entregues durante a consulta com o profissional de saúde.

**Em****caso****de****dúvidas**

Caso tenha qualquer dúvida sobre esta pesquisa, pergunte ao profissional de saúde que está lhe atendendo. Se o senhor (a) concordar em participar e desejar ter outras informações poderá contactar os responsáveis técnicos pela pesquisa no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle: Leandro Alberto Calazans Nogueira, Felipe Resende Nóbrega, Regina Alvarenga no telefone 25689760.

Sua participação será valiosa já que os resultados deste estudo são importantes para o desenvolvimento de estratégias de tratamento e prevenção de disfunções motoras e melhoria de qualidade de vida em pacientes com Esclerose Múltipla no Rio de Janeiro.

Responda as perguntas a seguir, circulando a resposta SIM ou NÃO:

1- O senhor (a) leu o termo de consentimento?  
SIM NÃO

2- Foram respondidas todas as suas perguntas sobre o estudo?  
SIM NÃO

3- O senhor (a) se sente completamente esclarecido (a) sobre o estudo?  
SIM NÃO

4- O senhor (a) concorda em fazer parte deste estudo?  
SIM NÃO

Se concorda em participar deste estudo, por favor, assine o seu nome abaixo:

\_\_\_\_\_  
Sua assinatura

\_\_\_\_\_  
Assinatura do profissional de saúde