



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA  
DOUTORADO EM NEUROLOGIA

**RENATA ALVES PAES**

**FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS EM TRÊS FORMAS  
EVOLUTIVAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: REMITENTE-RECORRENTE,  
PROGRESSIVA PRIMÁRIA E BENIGNA POR MEIO DA  
APLICAÇÃO DE UMA BATERIA NEUROPSICOLÓGICA BREVE**

RIO DE JANEIRO  
2011

**RENATA ALVES PAES**

**FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS EM TRÊS FORMAS  
EVOLUTIVAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: REMITENTE-RECORRENTE,  
PROGRESSIVA PRIMÁRIA E BENIGNA POR MEIO DA  
APLICAÇÃO DE UMA BATERIA NEUROPSICOLÓGICA BREVE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Neurologia, área de concentração Neurociências.

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

RIO DE JANEIRO  
2011

Paes, Renata Alves.  
P126      Frequência das alterações cognitivas em três formas evolutivas da esclerose múltipla: remitente-recorrente, progressiva primária e benigna por meio da aplicação de uma bateria neuropsicológica breve / Renata Alves Paes, 2011.  
91f. ; 30 cm

Orientador: Regina Maria Papais Alvarenga.

Tese (Doutorado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

1. Esclerose múltipla. 2. Cognição. 3. Cognição - Avaliação. 4. Bateria neuropsicológica. I. Alvarenga, Regina Maria Papais. II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Doutorado em Neurologia. III. Título.

CDD – 616.834

**RENATA ALVES PAES**

**FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS EM TRÊS FORMAS  
EVOLUTIVAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: REMITENTE-RECORRENTE,  
PROGRESSIVA PRIMÁRIA E BENIGNA POR MEIO DA  
APLICAÇÃO DE UMA BATERIA NEUROPSICOLÓGICA BREVE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Maria Papais Alvarenga  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof. Dr. Helcio Alvarenga  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO  
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

---

Prof. Dr. José Mauro Braz de Lima  
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

---

Prof. Dr. Jesus Landeira Fernandes  
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - PUC

---

Prof. Dr. Paulo Eduardo Luiz de Mattos  
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

## DEDICATÓRIA

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

A minha família, Erick e a Ana Clara minha filha, motivo de tanta felicidade.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao nosso Senhor Deus que representa tudo que somos e não nos deixa vacilar nos momentos mais difíceis de nossa trajetória.

A minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Alvarenga pelo afeto, confiança e inestimável apoio neste estudo, e na minha vida profissional.

Aos nossos pacientes do ambulatório da Lagoa e do HUGG que tanto me ensinaram e contribuíram ao nosso estudo quando permitiram ser objeto de investigação.

A amiga Dora Neide Rodrigues por todo carinho, disponibilidade e auxílio na execução deste trabalho.

As mestrandas Aline Braz de Lima e Cintia Vilela Kirchmeyer pelo carinho e auxílio na avaliação de nossa população.

A Dra. Cláudia Vasconcelos, meus sinceros agradecimentos pela disposição em ajudar.

Ao Professor Emérito Hércio Alvarenga, os meus respeitos, carinho e admiração.

Ao Corpo Docente do Curso de Doutorado em Neurologia da UNIRIO, por todos os ensinamentos alcançados.

Aos amigos, pelo carinho e compreensão, mesmo nos momentos difíceis.

A todos que participaram como grupo controle, pela colaboração, possibilitando a conclusão deste estudo.

Aos secretários do Curso, Luiz Eduardo e Heleine pela atenção e colaboração.

Aos meus pacientes e alunos da graduação, pelo carinho e apoio.

“O homem modifica o mundo. Ele é um ser em constante construção,  
um ser único que atua, modifica e é pelo mundo modificado”.

B.F.Skinner

## RESUMO

**Introdução:** Comprometimento cognitivo é freqüente no quadro clínico da EM, interfere negativamente no desempenho funcional dos pacientes e pode ser avaliado por baterias neuropsicológicas (RAO et al., 1991a, 1991b). As Baterias Neuropsicológicas Breves (BNB) representam na atualidade a ferramenta neuropsicológica mais utilizada em pesquisa para avaliação cognitiva. Dando continuidade a estudos realizados no Rio de Janeiro sobre cognição na EM nas formas remitente-recorrente (EMRR) e progressiva primária (EMPP) com baterias extensas e nas formas remitente-recorrente e progressiva primária com bateria breve o presente estudo investiga as alterações cognitivas nestas duas formas e acrescentou a forma benigna (EMB) com a aplicação de uma bateria neuropsicológica breve (BNB). **Objetivos:** O estudo teve como objetivos determinar a freqüência de alterações cognitivas em pacientes com EMRR, EMPP e EMB pela aplicação de BNB e verificar quais as alterações cognitivas mais frequentes nestes três grupos de pacientes. **Metodologia:** Estudo de grupo-controle, que incluiu 91 pacientes com EM na faixa etária de 18 a 65 anos, de ambos os sexos e escolaridade oscilando entre 8 a 22 anos de estudo, do ambulatório de neurologia do Hospital Universitário Gafrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (HUGG/UNIRIO) e do Hospital da Lagoa com diagnóstico de EMRR, EMPP ou EMB pelos critérios de McDONALD (2001), avaliados por neurologista e um grupo controle de indivíduos saudáveis, pareados por sexo, idade e escolaridade. Pacientes e controles foram submetidos a avaliação neuropsicológica breve composta de 4 testes: *Rey Auditory Verbal Learning Test*, *Hooper Visual Organization Test*, *COWAT*, *Symbol Digit* e questionário para ansiedade e depressão. A aplicação da BNB foi individual, realizada por neuropsicólogas, em sessão única. **Resultados:** A amostra final foi composta de 91 pacientes (53 EMRR, 14 EMPP e 24 EMB) e igual número de controles. A freqüência de déficit cognitivo no grupo EMRR foi de 13%, na EMPP foi de 50% e na EMB de 38%. No grupo de EMRR as funções mais comprometidas foram: atenção concentrada, velocidade do processamento de informação seguida de fluência verbal. No grupo da EMPP quase todas as funções avaliadas mostraram-se comprometidas com diferentes níveis. Na EMB, foi a atenção concentrada, velocidade do processamento de informação e memória de longo prazo. O tempo médio de execução da bateria breve foi



significativo para a EMPP e EMB. **Conclusões:** A BNB é sensível para detectar a frequência de déficit cognitivo nas três formas da doença e foi capaz de discriminar as funções mais acometidas em cada forma da doença. Pacientes com EMPP foram significativamente mais comprometidos que os EMRR e a EMB mais comprometida que a EMRR. A bateria neuropsicológica breve foi tão eficaz quanto a bateria extensa para detectar comprometimento cognitivo na EM.

Palavras-chave: Cognição. Bateria neuropsicológica. Esclerose múltipla.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cognitive dysfunction is a common finding in Multiple Sclerosis (MS) patients. It gradually interferes in patients' daily functional activities and can be assessed through a brief neuropsychological battery (RAO et al., 1991a, 1991b). Nowadays, the Brief Neuropsychological Battery (BNB) represents the most popular neuropsychological testing instrument in research to assess cognitive skills. Continuing studies on the cognition aspects of MS - with the RRMS and PPMS clinical forms - carried out in Rio de Janeiro, using a comprehensive neuropsychological battery and a brief one in RRMS and PPMS groups, this study investigates changes in cognitive functions of these clinical forms. Benign Multiple Sclerosis (BMS) patients were also included and assessed with the brief neuropsychological battery (BNB). **Objectives:** To determine frequency rates of cognitive changes in RRMS, PPMS and BMS patients through the BNB. To check which changes presented higher frequency rates in these 3 groups of patients. **Methodology:** A group-control design that included 91 MS patients, of both genders, ranging from 18 to 65 years, and different educational levels from (8 to 22 of education). The subjects were enrolled at the Neurology outpatient service of the teaching Hospital Gafrée e Guinle from the Federal University of the state of Rio de Janeiro (HUGG/UNIRIO) and at the multiple Sclerosis unit of the neurology service of Hospital da Lagoa. All MS patients were diagnosed according to McDONALD criteria for definite MS (2001), by a neurologist. The control group with healthy subjects was paired to the MS group according to gender, age and educational level. All subjects in the sample, MS patients and healthy controls were submitted to a brief neuropsychological assessment. The brief neuropsychological battery comprised 4 tests: *Rey Auditory Verbal Learning Test*, *Hooper Visual Organization Test*, *COWAT*, *Symbol Digit*. Both Beck inventories, for anxiety (BAI) and depression (BDI) were also applied to the sample. BNB was applied individually by neuropsychologists in a single session. **Results:** The final sample comprised 91 subjects (53 RRMS, 14 PPMS and 24 BMS) and 91 healthy controls. Frequency rates of cognitive dysfunction in the RRMS group was 13%; in PPMS, 50% and in BMS, 38%. The most impaired cognitive functions in the RRMS group were: attention span, information speed processing, followed by verbal fluency. In the PPMS group nearly all cognitive functions were impaired, on different levels. In BMS, attention span,

information speed processing and long-term memory showed some degree of impairment. Average time subjects took to conclude BNB was significant to PPMS and BMS groups. **Conclusions:** BNB is sensitive to detect frequency of cognitive dysfunction in the 3 clinical forms of MS and it could discriminate the most impaired functions of each clinical form. PPMS patients showed more impairment than RRMS; whereas BMS presented more impairment than the RRMS patients. The brief neuropsychological battery was as efficient as its comprehensive version to detect cognitive decline in MS.

Keywords: Cognition. Neuropsychological battery. Multiple sclerosis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Diagrama indicando os grupos de pacientes com EM e controles com as porcentagens e médias das variáveis demográficas .....	31
Gráfico 1	Grau de sensibilidade dos testes na EMRR, EMPP e EMB (parte 1)	37
Gráfico 2	Grau de sensibilidade dos testes na EMRR, EMPP e EMB (parte 2) .....	37
Gráfico 3	Principais testes alterados na EMRR, EMPP e EMB .....	38
Gráfico 4	Tempo de Execução da Bateria Breve .....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Instrumentos utilizados e funções aferidas .....	28
Tabela 2	Média e Desvio padrão nos grupo EM e controles das variáveis demográficas .....	30
Tabela 3	Resultados do desempenho de pacientes com EMRR na BNB .....	33
Tabela 4	Resultados do desempenho de pacientes com EMPP na BNB .....	34
Tabela 5	Resultados do desempenho de pacientes com EMB na BNB .....	35
Tabela 6	Grau de sensibilidade dos testes na EMRR, EMPP e EMB .....	36
Tabela 7	Déficit cognitivo na amostra total .....	39
Tabela 8	Déficit cognitivo e sintomas auto-relatados para depressão e ansiedade .....	40
Tabela 9	Correlação entre déficit cognitivo x BAI e BDI .....	40
Tabela 10	Tempo de Execução da Bateria Breve .....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BNB	Bateria Neuropsicológica Breve
BNE	Bateria Neuropsicológica Extensa
BRB-N	<i>Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test</i>
BUSCHKE ou BECR	<i>Buschke Enhanced Cued Recall Test</i>
COWAT	<i>Controlled Oral word Association Test</i>
DP	Desvio Padrão
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerose múltipla
EMB	Esclerose múltipla benigna
EMPP	Esclerose múltipla progressiva primária
EMPS	Esclerose múltipla progressiva secundária
EMRR	Esclerose múltipla remitente-recorrente
EMSP	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
EV1	Evocação imediata
EV5	Quinta evocação da lista de palavras
EVB	Evocação da lista B de palavras
EVT1	Evocação não imediata da lista de palavras
EVT2	Evocação tardia da lista de palavras
FS-EDSS	<i>Functional Systems/Expanded Disability Status Scale</i>
HOOPER (HVOT)	<i>Hooper Visual Organization Test</i>
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
LCR	Líquido cefalorraquiano ou Líquor
MACFINS	<i>Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis</i>
NPSBMS	<i>Neuropsychological Screening Battery for Multiple Sclerosis</i>
PASAT	<i>Paced Auditory Serial Addition Task</i>
RAVLT	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
RBANS	<i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status</i>
RM	Ressonância Magnética
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
VPI	Velocidade do Processamento de Informação

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
1.1	<b>ESCLEROSE MÚLTIPLA</b> .....	15
1.1.1	<b>Freqüência</b> .....	17
1.1.2	<b>Alterações cognitivas na esclerose múltipla</b> .....	18
1.1.3	<b>Linha de pesquisa: Alterações Neuropsicológicas na Esclerose Múltipla</b> .....	20
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	23
2.1	OBJETIVO GERAL .....	23
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	23
3	<b>METODOLOGIA</b> .....	24
3.1	APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA .....	24
3.2	DESENHO DO ESTUDO .....	24
3.3	AMOSTRA .....	24
3.3.1	<b>Seleção de Pacientes</b> .....	25
3.3.2	<b>Seleção de controles</b> .....	25
3.3.3	<b>Critérios de Inclusão</b> .....	25
3.3.4	<b>Critério de Exclusão</b> .....	26
3.4	MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES .....	26
3.4.1	<b>Avaliação Neurológica</b> .....	26
3.4.2	<b>Avaliação Neuropsicológica Breve</b> .....	26
3.4.2.1	<i>Avaliador e local</i> .....	26
3.4.2.2	<i>Instrumentos e funções aferidas</i> .....	27
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	28
4	<b>RESULTADOS</b> .....	30
4.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS .....	30
4.2	PADRÃO COGNITIVO .....	31
4.2.1	<b>Funções cognitivas comprometidas e testes alterados</b> .....	31
4.2.2	<b>Funções cognitivas comprometidas na EMRR, EMPP e BEM</b> .....	36
4.2.3	<b>Frequência das alterações cognitivas</b> .....	39

4.2.4	<b>Comprometimento cognitivo e Sintomas de Ansiedade e Depressão através de escalas de auto-relato Beck .....</b>	<b>39</b>
4.2.5	<b>Correlação do déficit cognitivo e Sintomas Relatados para Depressão e Ansiedade .....</b>	<b>40</b>
4.2.5.1	<i>Tempo de execução da bateria .....</i>	<i>40</i>
5	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>42</b>
6	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>48</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>49</b>
	<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Informado .....</b>	<b>55</b>
	<b>APÊNDICE B - Bateria Breve - Entrevista .....</b>	<b>57</b>
	<b>APÊNDICE C - Laudo neuropsicológico da Bateria Breve na Esclerose Múltipla .....</b>	<b>58</b>
	<b>APÊNDICE D - A brief Neuropsychological screening test battery for cognitive dysfunction in Brazilian multiple sclerosis patients (Artigo publicado na revista Brain Injury em 2008) .....</b>	<b>59</b>
	<b>APÊNDICE E - Different cognitive profiles of Brazilian patients with relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis (Artigo publicado na revista Arquivos de Neuropsiquiatria em 2011) .....</b>	<b>69</b>
	<b>APÊNDICE F - A brief Neuropsychological screening test battery for cognitive dysfunction in Brazilian multiple sclerosis patients (Artigo aceito para publicação no Jornal Brasileiro de Psiquiatria em 2011) .....</b>	<b>76</b>
	<b>ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG .....</b>	<b>91</b>



## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 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; WEINSHENKER, 2005). O diagnóstico é realizado por avaliação clínica e exames complementares, em especial, a RM, o estudo do LCR e o PEV (McDONALD et al., 2001; POLMAN et al., 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*) (KURTZKE, 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; RÍO; MONTALBÁN, 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).

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 et al., 1997, 2000; BRIEVA; RÍO; MONTALBÁN, 2002; MONTALBAN, 2005). Para as outras formas da doença os critérios também continuam sendo revisados como forma de preservar a sensibilidade e especificidade objetivando o diagnóstico precoce e uniforme (McDONALD, 2005; POLMAN et al., 2011). A definição da EMB segundo Lublin e Reingold (1996) aponta

para o tempo de evolução maior de 15 anos de doença (AMATO et al., 2006, 2008; HVIID et al., 2010) e outros estudos (ALVARENGA et al., 2004; SAYAO et al., 2011) utilizam critérios de Weinshenker (1995) da clínica Mayo (EUA) com o tempo mínimo de 10 anos de doença e EDSS, menor que 3. A EMB é classificada como um subgrupo de pacientes (em torno de 30%) com EM que apresentam baixa incapacidade no EDSS ao longo do tempo (acima de 10 anos) (HVIID et al., 2010; SAYAO et al., 2011).

### 1.1.1 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 et al., 2000; THOMPSON, 2004). 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 et al., 1997; THOMPSON, 2004; BRIEVA; RÍO; MONTALBÁN, 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 et al., 2000). Enquanto 85 a 90% restantes têm uma evolução em EMRR (THOMPSON et al., 1997, BRIEVA; RÍO; MONTALBÁN, 2002; MONTALBAN, 2005). A EMRR caracteriza-se pela presença de surtos definidos por manifestações neurológicas de instalação aguda ou subaguda indicativas de comprometimento de substância branca, com duração mínima de 24 horas com recuperação total ou parcial. Quando ocorre progressão de sintomas ao longo da doença, trata-se da forma secundariamente progressiva (EMPS) (LUBLIN e REINGOLD, 1996).

### 1.1.2 Alterações cognitivas na esclerose múltipla

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

Os estudos de prevalência (cortes transversais) indicam que 54 a 65% dos pacientes apresentam déficits cognitivos (RAO et al., 1991a). O estudo longitudinal conduzido por Amato e colaboradores (2006) demonstrou que após 10 anos de evolução a frequência dos distúrbios cognitivos aumenta de 24% para 66%.

Até a década de 80, o comprometimento cognitivo era avaliado através da semiótica clínica com perguntas sobre memória e atenção e apresentavam baixos percentuais. No Brasil, no estudo de Alvarenga e Alvarenga (1995) com 88 pacientes com EM utilizou o FS mental da Escala de Kurtzke (1983) e encontrou baixo índice de comprometimento cognitivo (6,5%). Ao contrário, estudos nesta mesma época com testes neuropsicológicos revelaram um percentual de 50% de comprometimento cognitivo nos pacientes com EM (RAO et al., 1991a). Neste estudo, segundo o autor, o padrão de comprometimento cognitivo dos pacientes com EM não é uniforme: algumas funções como memória recente, atenção sustentada, fluência verbal, raciocínio conceitual e percepção visoespacial, apresentavam maior frequência de comprometimento. Entretanto, as funções de linguagem, memória remota e imediata estavam frequentemente menos comprometidas.

Rao e colaboradores (1991a) e Rao (1995) afirmou que o déficit cognitivo ocorre em torno de 45 a 65% dos pacientes com EM, e as funções mais comprometidas são, memória recente, atenção, velocidade de processamento de informação, funções executivas e percepção visoespacial. Enquanto funções cognitivas como, inteligência geral, linguagem e certos aspectos da memória (capacidade de curto prazo e implícita) não apresentavam comprometimento. Os estudos de autores como Zakzanis (2000), Huijbregts e colaboradores (2004), Lasprila e colaboradores (2007), Negreiros e colaboradores (2008), Paes e colaboradores (2009) encontraram resultados semelhantes. Rao (1995) fez uma

revisão dos estudos da cognição na EM e confirmou comprometimento cognitivo destes pacientes em diferentes funções cognitivas: atenção/concentração e uma lentidão na velocidade do processamento de informação. Na memória de trabalho o desempenho estaria normal ou próximo do normal. Entretanto, os pacientes com EMPP podem apresentar índices mais elevados de disfunção cognitiva do que pacientes com EMRR em função de armazenamento. Em relação à memória secundária os déficits podem estar relacionados à alteração na codificação ou na recuperação do material. A Memória de reconhecimento é normal ou menos comprometida que a recuperação (evocação). O desempenho em medidas de fluência verbal correlacionou com a medida de comprometimento da memória, sugerindo problema com recuperação de material semântico. O comprometimento da recordação é tipicamente observado na primeira tentativa de recordação implicando em problema com codificação (RAO, 1995). Neste mesmo estudo, segundo o autor, na tarefa de percepção visoespacial há um número significativo de pacientes que tem comprometimento nos testes Hooper Visual Organization, Benton de Orientação e Judgment of Line, Facial Recognition e Visual Form Discrimination.

Para Castro e colaboradores (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 desenvolvem distúrbios cognitivos na memória recente, atenção, velocidade do processamento de informações, habilidades visuo-espaciais e funções executivas (AMATO et al., 2008). Estes estariam associados ao declínio nas atividades da vida diária (HVIID et al., 2010; SAYAO et al., 2011). No estudo de Benedict, Carone e Bakshi (2004), os pacientes com EM freqüentemente apresentam déficits na VPI e exibem estados psicopatológicos como depressão (AMATO et al., 2006, 2008) e em menor freqüência estados eufóricos.

Em relação ao perfil do comprometimento cognitivo, Soneville e colaboradores (2002) verificaram que os pacientes com EMPS e EMPP apresentam pior performance em tarefa de velocidade de processamento da informação que a forma EMRR, e, com relação aos transtornos do humor encontrou que a depressão e ansiedade não estão correlacionadas ao comprometimento cognitivo. Entretanto, Amato e colaboradores (2008) ao estudar a forma Benigna encontrou 11 pacientes

comprometidos cognitivamente (23%) e a depressão grave através do inventário Beck. E como este grupo apresentou lentidão cognitiva no DSMT e alterações de lobo frontal, afirma a relação entre depressão e alterações de atenção e lobo frontal.

O transtorno do humor é frequentemente avaliado pelas Escalas Beck de Depressão e Ansiedade (MENDES et al., 2003; SAYAO et al., 2011). Mendes e colaboradores (2003) utilizando esta escala a autora encontrou depressão (17,9%) e ansiedade em (34,5%) dos pacientes com EMRR. Os altos escores na escala de depressão correlacionaram-se com maior incapacidade funcional e não com variáveis como tempo de doença, sexo e idade. Sayao e colaboradores (2011) encontrou depressão em 21% (n=13/61) dos pacientes na forma benigna.

Os distúrbios cognitivos na EM mostram-se relativamente freqüentes e com intensidade de leve a moderada; ou apresentam déficits cognitivos isolados (RAO et al., 1991a, 1996; CASTRO et al., 2002). Segundo Rao e colaboradores (1991a) o comprometimento cognitivo é um dos sintomas presentes no quadro clínico na EM e este déficit cognitivo interfere negativamente no desempenho funcional dos pacientes (RAO et al., 1991b; RAO, 1995). Deste modo, a avaliação neuropsicológica torna-se parte complementar dos exames clínicos desta doença.

### **1.1.3 Linha de pesquisa: Alterações Neuropsicológicas na Esclerose Múltipla**

A história natural da Esclerose Múltipla em pacientes do Rio de Janeiro vem sendo descrita a partir de 1990 por neurologistas do serviço de neurologia do Hospital da Lagoa (HL) em associação a docentes da UNIRIO. A primeira publicação deste grupo (ALVARENGA; ALVARENGA, 1995) apresentou dados demográficos de 88 pacientes (30% afrobrasileiros), analisados quanto as sequelas neurológicas a longo prazo pela Escala dos Sistemas Funcionais e Incapacidade de Kurtzke (FS/EDSS). Foi encontrado baixo índice de comprometimento cognitivo (6,5%) numa freqüência semelhante à descrita por Kurtzke no estudo da “Army series” (KURTZE, 1970).

A organização do setor de neuropsicologia no serviço de neurologia do HL foi possível a partir da parceria com o Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), que orientou e treinou a equipe do núcleo de neuropsicologia. Assim, os pacientes com EMRR passaram a ser avaliados no HL

por uma bateria neuropsicológica extensa (BNE), organizada de acordo com o modelo de Rao e colaboradores (1991a). Num primeiro estudo foi descrita a frequência de 51.8% de comprometimento cognitivo num grupo de 50 pacientes (NEGREIROS et al., 2008). Paes e colaboradores (2009) dando continuidade ao estudo utilizaram a mesma bateria na forma EMPP encontrando a frequência de 50% de comprometimento cognitivo.

A Bateria Neuropsicológica Breve (BNB) destina-se a avaliações prévias para detectar comprometimento cognitivo e nos casos positivos indicar uma avaliação mais extensa e ainda para realizar monitoramento do comprometimento cognitivo. O uso da BNB eliminou as grandes dificuldades encontradas com a aplicação de baterias extensas como o longo tempo de exposição do paciente a testagem, o grande número de itens de testes a serem analisados bem como a necessidade de maior tempo de treinamento especializado para habilitar o psicólogo nesta atividade (RAO et al., 1991a, 1995; GAUDINO et al., 2001; SOLARI et al., 2002; DELOIRE et al., 2006; SEPULCRE et al., 2006; KOUTSIS et al., 2007; PARMENTER et al., 2007; NEGREIROS et al., 2008; PAES et al., 2009). A BNB tem sido utilizada em diversos estudos como os de, Gaudino e colaboradores (2001), Deloire e colaboradores (2006), Sepulcre e colaboradores (2006) e Parmenter e colaboradores (2007), em diferentes patologias.

A BNB apresentada nesta tese foi organizada pela autora e pela neuropsicóloga Dora Rodrigues tendo como base os testes com maior índice de sensibilidade e especificidade apresentados nos estudos de Negreiros e colaboradores (2008) e Paes e colaboradores (2009). Além disto, foi acrescentado o teste de Hooper Visual Organization (HVOT) e Symbol Digit Modalities (DSMT) original, considerados mais adequados para avaliação visoespacial e da velocidade do processamento da informação na EM, uma vez que não dependem para a sua realização da integridade da função motora, a mais atingida nesta enfermidade.

Resultados parciais foram apresentados numa primeira publicação, comparando pacientes com EMRR e EMPP (RODRIGUES et al., 2011) tendo sido possível identificar diferentes perfis cognitivos. Neste estudo dos 66 pacientes, 50 EMRR e 16 EMPP o comprometimento cognitivo foi de 56% e 75% respectivamente. A velocidade de processamento da informação, organização visoespacial e a memória de longo prazo foram as funções cognitivas mais comprometidas e o

*Symbol Digit Modalities Test* (DSMT) foi o teste mais sensível para as duas formas da doença.

Todos estes estudos não contemplaram a forma benigna (EMB), que se caracteriza por baixa incapacidade analisada pela escala FS/EDSS após 10 anos de doença. No entanto já foi demonstrado que a escala de Kurtzke é insuficiente para identificar disfunções cognitivas na EM (ALVARENGA; ALVARENGA, 1995).

Nesta tese apresentaremos a avaliação do perfil cognitivo da EMB comparado com as formas EMRR e EMPP. Benedict e Fazekas (2009) apontam a avaliação neuropsicológica como ferramenta útil no diagnóstico e na mensuração do prognóstico cognitivo da EMB. Segundo o autor a integridade do funcionamento neuropsicológico é preditor da forma benigna.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a frequência de alterações cognitivas em pacientes com esclerose múltipla nas formas remitente-recorrente (EMRR), progressiva primária (EMPP) e forma benigna (EMB) pela aplicação de uma bateria neuropsicológica breve (BNB).

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Verificar a frequência de alterações na memória, atenção e velocidade de processamento de informação, fluência verbal e organização visoespacial.
2. Comparar a frequência destas disfunções cognitivas em pacientes e controles.
3. Comparar a frequência destas disfunções cognitivas em pacientes com EMRR, EMPP e EMB.
4. Comparar os resultados da BNB com estudos neuropsicológicos prévios que utilizaram baterias extensas para avaliação cognitiva da EM.
5. Identificar o tempo de execução da BNB.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

O projeto da pesquisa foi submetido ao comitê de ética do HUGG e aprovado de acordo com a Resolução do CNS n. 196/96 pelo Prof. Pedro Eder Portari Filho. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo CEP-HUGG em 15 de Setembro de 2011, sob o número 68/2011 de acordo com a Resolução CNS nº 196/96 e comunicado através do memorando de número 110/2011 (ANEXO A). Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa, assinaram o termo de consentimento livre e informado no momento da avaliação neuropsicológica (APÊNDICE A). O resultado de cada avaliação foi colocado a disposição de todas as pessoas avaliadas (APÊNDICE B) e entregue para quem se interessou sob a forma de um laudo BNB assinado pela psicóloga que avaliou (APÊNDICE C).

#### 3.2 DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido sob o modelo epidemiológico observacional de tipo transversal com grupo-controle, de base ambulatorial. O pareamento por sexo, idade, escolaridade 1:1 permitiu estimar a comparação do desempenho cognitivo da amostra sem EM (controles saudáveis) com desempenho da amostra com EM (casos).

#### 3.3 AMOSTRA

A amostra analisada foi de conveniência, composta de pacientes com EMRR EMPP e EMB entre agosto de 2008 a outubro de 2011. Os controles foram alocados por frequência de entrada dos casos pareados por sexo, idade e escolaridade.

### **3.3.1 Seleção de Pacientes**

O recrutamento de pacientes com EM foi realizado no Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa (HL/Rio de Janeiro) e no ambulatório de neurologia do HUGG, com a participação de docentes da UNIRIO, neurologistas do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa, e alunos do Programa de Pós-Graduação em Neurologia da UNIRIO.

### **3.3.2 Seleção de controles**

Os controles selecionados, adultos saudáveis, foram pareados individualmente com o grupo de pacientes baseados na idade ( $\pm 3$  anos), escolaridade ( $\pm 1$  ano) e sexo. Recrutados em locais variados da cidade do Rio de Janeiro, entre acompanhantes dos pacientes, funcionários do HUGG e amigos do pesquisador. Aplicamos uma entrevista 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.

### **3.3.3 Critérios de Inclusão**

A amostra foi composta de pessoas adultas de ambos os sexos, na faixa etária de 18 a 65 anos, classificados de acordo com Lublin e Reingold (1996) em EMRR, EMPP e EMB. A EMPP todos preencheram pelo menos um dos 3 critérios específicos Thompson e colaboradores (2000), McDonald e colaboradores (2001) e Polman e colaboradores (2005). Os pacientes com EMB foram definidos através do EDSS  $\leq 3.0$  e com duração da doença  $\geq 10$  anos segundo os critérios de Weinshenker (1995).

### **3.3.4 Critério de Exclusão**

Foram excluídos pacientes com doenças clínicas, outras doenças neurológicas, história ou evidência de transtornos psiquiátricos, traumatismo craniano, eventos com perda da consciência, déficit visuais e auditivos que pudessem comprometer a realização dos testes neuropsicológicos assim como falta de fluência da língua portuguesa.

## **3.4 MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES**

### **3.4.1 Avaliação Neurológica**

A avaliação neurológica para o diagnóstico é o grau de incapacidade foram realizados por médicos do Ambulatório de Neurologia do HUGG e do ambulatório do Hospital da Lagoa utilizando critérios diagnósticos de Weinschenker (1995), Thompson e colaboradores (2000), McDonald e colaboradores (2001) e Polman e colaboradores (2005) e escalas do dos Sistemas Funcionais e Escala Expandida de Incapacidade de Kurtzke (FS/EDSS - KURTZKE, 1983).

### **3.4.2 Avaliação Neuropsicológica Breve**

#### *3.4.2.1 Avaliador e local*

A avaliação neuropsicológica foi realizada pela Doutoranda Renata Paes e pelas psicólogas Dora Neide Cerqueira e Cintia Kirchmeyer com experiência em testagem neuropsicológica. O local de escolha para esta etapa da pesquisa foi uma sala no DIP e no anfiteatro no HUGG, setor da Pós-Graduação da neurologia.

### 3.4.2.2 Instrumentos e funções aferidas

O teste *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT - SPREEN; STRAUSS, 1998) é um teste que avalia a capacidade de aprendizagem verbal, memória de trabalho, memória a curto prazo, memória a longo prazo e capacidade de reconhecimento da informação apresentada. Este teste é composto por uma lista de 15 palavras que devem ser repetidas pelo examinando por 5 vezes. Nesta etapa do teste é possível verificar a curva de aprendizagem e memória de trabalho. Além desta lista, lista A, tem a lista B composta também de 15 palavras que será repetida apenas uma vez após a quinta recordação da lista A. Após a recordação da lista B, lista distratora, a lista A é recordada novamente (evocação não imediata) para avaliar a memória de curto prazo. Após um intervalo de 15 minutos a lista A é recordada novamente para aferir a memória de longo prazo. O teste tem ainda uma terceira lista composta de 30 palavras dentre as quais estão as palavras originais da lista A. Após a evocação tardia da lista, é lido para a pessoa as 30 palavras onde ele deve reconhecer as palavras que são da lista original.

O *Digit Symbol Modalities Test* (SDMT - SMITH, 1973) mede a capacidade de atenção e a velocidade do processamento da informação. Pode ser administrado em duas versões: oral e escrita. O formato é de uma folha ofício e no topo da folha há um quadro associando os números de um a nove a símbolos. Nas linhas subsequentes até o final da folha estão impressos apenas os símbolos onde o examinando deve parear os números correspondentes aos símbolos. Na versão escrita, o pareamento é realizado escrevendo abaixo do símbolo o número correspondente. Na versão oral, o paciente diz o número que associa ao símbolo e o examinador anota no local indicado. O tempo é cronometrado e o teste deve ser interrompido ao completar noventa segundos.

*Hooper Visual Organization Test* (HVOT - HOOPER, 1983) é utilizado para aferir a percepção e organização visoespacial. É apresentado no formato de bloco contendo 30 folhas com uma figura recortada em pedaços impressa em cada folha. As figuras são apresentadas uma a uma e o examinando olha, monta mentalmente e diz o nome. O examinador anota as respostas em uma folha própria.

*Controlled Oral Word Association Test* (COWAT - SPREEN; STRAUSS, 1998) é um teste de associação verbal de palavras controladas que avalia a linguagem na capacidade de *output* verbal. É apresentado na forma de fluência

semântica pela expressão de nomes de animais e frutas e na forma de fluência fonêmica pela expressão das letras “F” “A” “S”. O examinando é solicitado a falar o maior número de nomes de animal e de frutas que puder durante um minuto. Este procedimento é repetido para as letras. O examinador anota as palavras ditas pelo examinando em uma folha própria.

O tempo de aplicação estimado desta bateria foi de aproximadamente 30 minutos para cada examinando.

Os níveis de ansiedade e de Depressão foram mensurados respectivamente, pelo Inventário de Ansiedade Beck (BAI) e Inventário de Depressão Beck (BDI - CUNHA, 2001). Os inventários foram administrados de forma auto-aplicada para as pessoas com nível médio de escolaridade e acima. Para aqueles com escolaridade abaixo do nível médio, o instrumento foi administrado pelo examinador.

A tabela 1 resume a ordem de aplicação dos testes administrados nos pacientes e controles.

Tabela 1: Instrumentos utilizados e funções aferidas

Ordem dos testes	Instrumentos	Funções aferidas
1	RAVLT	Memória de trabalho, aprendizagem e memória a longo prazo
2	SDMT versão Oral	Atenção e VPI
3	HOOPER	Percepção e organização visoespacial
4	COWAT	Linguagem
5	BAI, BDI	Ansiedade e Depressão

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

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 EMRR, EMPP e EMB e o grupo controle nas 18 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, uma técnica para corrigir diferenças individuais nas habilidades cognitivas pré-mórbidas (RAO et al., 1991a). A regressão múltipla foi aplicada a cada escore dos 18 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 nos grupos EMRR, EMPP e EMB 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 EMRR, EMPP e EMB que apresentaram déficit cognitivo definido como grau falso positivo e as porcentagens do grupo controle classificados como cognitivamente preservados.

## 4 RESULTADOS

A amostra avaliada foi de 91 pacientes com EM, a EMRR foram 53, EMPP 14 e EMB 24 pacientes. A faixa etária de 18 a 65 anos, de ambos os sexos e escolaridade oscilando entre 8 a 22 anos de estudo.

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de EM e grupos controles nas variáveis sexo e idade. Entretanto houve uma diferença significativa entre os grupos de EMRR, EMPP e EMB no que se refere à média da idade. O grupo de pacientes com EMRR apresentou uma média de idade menor, 34 anos enquanto a EMPP 49 anos e EMB, 43 anos. Em relação à escolaridade, não há diferença significativa entre os grupos pacientes e controles. Porém, os grupos EMRR e EMB apresentaram a média de escolaridade de 13,8 e 14,2 anos respectivamente e o de EMPP com 12,4 anos.

No que se referem ao gênero, os três grupos apresentaram maior frequência do sexo feminino, 75% o grupo da EMRR, 86% o grupo da EMPP e 83% o grupo EMB.

Tabela 2: Média e desvio padrão nos grupos de pacientes com EM e controles das variáveis demográficas

Grupo	Sexo Média (DP)	Idade Média (DP)	Anos de Estudo Média (DP)
EMRR	1,75 (0,43)	34,32 (9,05)	13,79 (2,60)
CTRLEMRR	1,74 (0,44)	34,36 (8,90)	13,85 (2,27)
EMPP	1,86 (0,36)	49,5 (11,29)	12,42 (2,73)
CTRLEMPP	1,86 (0,36)	49,64 (11,13)	13,25 (2,91)
EMB	1,87 (0,33)	43,75 (10,55)	14,18 (3,37)
CTRLEMB	1,83 (0,38)	43,71 (10,40)	14,25 (3,32)



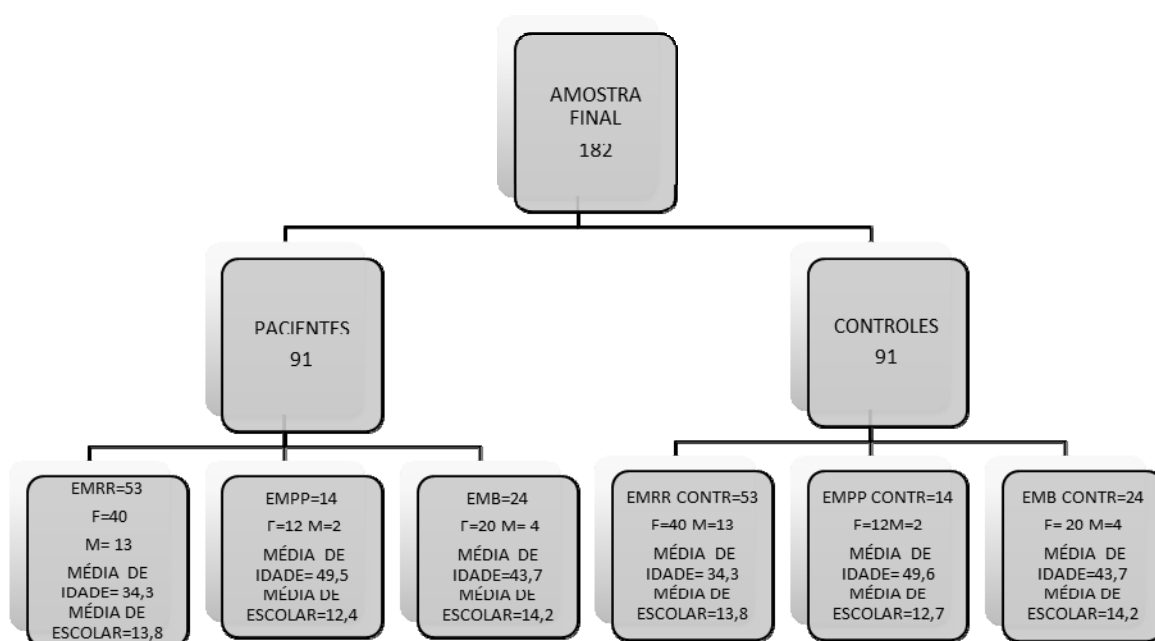


Figura 1: Diagrama indicando os grupos de pacientes com EM e controles com as porcentagens e médias das variáveis demográficas

## 4.2 PADRÃO COGNITIVO

### 4.2.1 Funções cognitivas comprometidas e testes alterados

As tabelas 3, 4 e 5 apresentam a média e o erro padrão da média de cada uma das 18 variáveis cognitivas nos grupos de EMRR, EMPP e EMB juntamente com seus respectivos grupos controle.

Em relação aos índices de teste mais comprometidos, a tabela 5 mostra que o DSMT mostrou-se a variável cognitiva mais sensível com índice de 33% na EMRR e 79% na EMB enquanto para a EMPP foi o segundo item mais sensível com 43%. Na EMPP o primeiro item foi a EV3 da RAVLT com 50%.

O segundo item de teste mais comprometido foi Fluência para EMRR e EMPP, Fluência Semântica Frutas com 24% e Fluência Fonêmica letra “F” com 50% respectivamente. Na EMB o segundo item mais comprometido foi da RAVLT, Lista B com 46% e Fluência Semântica Animais com 29%.

Em terceiro lugar aparece um teste e um item de teste, a saber: Fluência Fonêmica F e A e a evocação da RAVLT. Esse resultado revelou comprometimento na fluidez verbal de 20% dos pacientes com EMRR e 50% dos pacientes com EMPP e a EMB a RAVLT (EV4) em 42%.

Em quarto lugar temos a Fluência Semântica de animais para a EMRR, a EV6 da RAVLT para a EMPP e a EMB revelando respectivamente 43% e 33% de comprometimento. Revelando que na EMRR a fluidez verbal e a velocidade da informação são mais sensíveis e nas formas EMPP e EMB a memória está mais comprometida porque estes pacientes apresentaram dificuldades para memorizar material verbal na presença de distrator.

O DSMT mostrou o teste mais sensível para as três formas sendo a Fluência Verbal e o RAVLT com maior sensibilidade para EMPP e EMB enquanto na EMRR além do DSMT foi a Fluência verbal.

Tabela 3: Resultado do desempenho dos pacientes com EMRR na BNB

Variável	Média EMRR	EPM EMRR	Média CTRL EMRR	EPM CTRL EMRR	p-value	%p5 CTRL	Rank
EV1	5,74	1,48	6,13	1,56	0,183	15%	6
EV2	8,40	2,01	9,09	1,95	0,073	11%	11
EV3	9,77	2,38	11,09	1,82	0,002	7%	14
EV4	10,79	2,19	12,25	2,01	0,001	2%	18
EV5	11,51	2,22	13,06	1,47	0,001	7%	15
Lista B	5,45	1,68	6,19	2,36	0,068	15%	7
EV6	8,81	3,28	11,34	2,24	0,001	6%	17
EV7	9,04	3,49	11,23	2,15	0,001	11%	12
Rec	28,06	2,44	29,19	1,24	0,003	15%	8
DSMT	46,15	15,31	53,81	8,75	0,002	33%	1
Hopper	21,52	4,35	23,04	32,40	0,044	15%	9
Animais	18,34	5,32	20,53	4,06	0,019	19%	4
Frutas	15,45	3,53	15,87	2,74	0,5	24%	2
Total AF	33,98	7,80	35,94	6,31	0,158	17%	5
F	12,40	4,81	16,75	5,00	0,001	20%	3
A	11,28	4,69	14,51	4,35	0,001	15%	10
S	11,66	4,40	14,98	5,04	0,001	7%	16
Total FAS	35,49	12,59	46,32	12,88	0,004	17%	5

Legenda: EV1 - primeira evocação da lista A, EV5 - quinta evocação da lista A; EVB - evocação da lista B; EVT1 - primeira evocação após a lista B; EVT2 - segunda evocação após a lista B; Rec - reconhecimento da lista A; FSANIMAL - fluência de nome de animais; FSFRUTA - fluência de nomes de frutas; FSTOTAL - total de animais e frutas; F - fluência da letra F, da letra A e da letra S; FFTOTAL - fluência fonêmica total; CTRL - controle.

Tabela 4: Resultado do desempenho dos pacientes com EMPP na BNB

Variável	Média EMPP	EPM EMPP	Média CTRL EMPP	EPM CTRL EMPP	p-value	%p5 CTRL	Rank
EV1	5,00	2,04	6,07	1,54	0,183	14%	13
EV2	7,14	2,54	8,71	2,05	0,073	29%	8
EV3	9,00	2,39	9,64	1,95	0,002	50%	1
EV4	9,57	2,62	10,57	1,60	0,001	36%	7
EV5	10,57	2,31	11,43	1,55	0,001	21%	11
Lista B	4,57	2,21	4,79	2,15	0,068	0%	17
EV6	7,07	2,84	9,57	2,14	0,001	43%	4
EV7	7,29	3,20	9,50	2,21	0,001	0%	18
Rec	27,21	2,72	28,14	1,46	0,003	7%	16
DSMT	37,00	11,57	48,71	8,77	0,002	43%	5
Hopper	18,46	7,04	22,50	3,50	0,044	14%	14
Animais	14,57	3,76	21,14	5,08	0,019	14%	15
Frutas	13,64	3,59	17,21	4,25	0,500	29%	9
Total AF	28,71	7,02	38,36	8,53	0,158	29%	10
F	10,07	3,87	16,14	4,93	0,001	50%	2
A	9,93	4,32	14,50	3,88	0,001	50%	3
S	10,50	3,61	14,21	4,89	0,001	21%	12
Total FAS	29,79	10,86	43,43	11,80	0,004	43%	6

Legenda: EV1 - primeira evocação da lista A, EV5 - quinta evocação da lista A; EVB - evocação da lista B; EVT1 - primeira evocação após a lista B; EVT2 - segunda evocação após a lista B; Rec - reconhecimento da lista A; FSANIMAL - fluência de nome de animais; FSFRUTA - fluência de nomes de frutas; FSTOTAL - total de animais e frutas; F - fluência da letra F, da letra A e da letra S; FFTOTAL - fluência fonêmica total; CTRL - controle.

Tabela 5: Resultado do desempenho dos pacientes com EMB na BNB

Variável	Média EMBe	EPM EMBe	Média CTRL EMBE	EPM CTRL EMBE	p-value	%p5 CTRL	Rank
<b>EV1</b>	5,08	1,50	5,54	1,71	0,330	17%	14
<b>EV2</b>	7,62	2,10	8,33	1,63	0,199	33%	4
<b>EV3</b>	8,88	2,15	10,54	2,24	0,012	33%	5
<b>EV4</b>	9,87	2,32	11,87	2,36	0,005	42%	3
<b>EV5</b>	10,71	2,27	12,38	1,74	0,006	33%	6
<b>Lista B</b>	5,04	1,87	6,13	1,77	0,046	46%	2
<b>EV6</b>	7,79	2,91	10,79	2,76	0,001	33%	7
<b>EV7</b>	7,42	3,12	10,46	2,63	0,001	17%	15
<b>Rec</b>	27,58	2,00	28,83	1,49	0,020	21%	11
<b>DSMT</b>	43,21	13,22	54,75	10,24	0,001	79%	1
<b>Hopper</b>	20,83	46,78	22,45	52,72	0,265	21%	12
<b>Animais</b>	18,33	6,29	21,96	4,72	0,029	29%	8
<b>Frutas</b>	15,71	3,90	17,08	2,78	0,167	4%	18
<b>Total AF</b>	34,04	9,65	39,04	6,50	0,041	29%	9
<b>F</b>	13,63	5,06	14,63	3,75	0,440	17%	16
<b>A</b>	12,46	5,15	14,04	4,11	0,245	25%	10
<b>S</b>	12,00	4,70	15,29	3,67	0,010	17%	17
<b>Total FAS</b>	38,08	12,61	44,38	9,82	0,651	21%	13

Legenda: EV1 - primeira evocação da lista A, EV5 - quinta evocação da lista A; EVB - evocação da lista B; EVT1 - primeira evocação após a lista B; EVT2 - segunda evocação após a lista B; Rec - reconhecimento da lista A; FSANIMAL - fluência de nome de animais; FSFRUTA - fluência de nomes de frutas; FSTOTAL - total de animais e frutas; F - fluência da letra F, da letra A e da letra S; FFTOTAL - fluência fonêmica total; CTRL - controle.

#### 4.2.2 Funções cognitivas comprometidas na EMRR, EMPP e EMB

Através da tabela de ordenação da sensibilidade dos testes (Tabela 6), foi possível observar as funções cognitivas que apresentam maior frequência de comprometimento no grupo da EMRR, EMPP e EMB, assim como, os testes mais sensíveis para as três formas da doença (Gráficos 1 e 2).

Tabela 6: Grau de sensibilidade dos testes na EMRR, EMPP e EMB

EMRR		EMPP		EMB	
Testes	Sensibilidade	Testes	Sensibilidade	Testes	Sensibilidade
<b>DSMT</b>	<b>33%</b>	<b>EV3</b>	<b>50%</b>	<b>DSMT</b>	<b>79%</b>
FRUTA	24%	F	50%	LISTAB	46%
F	20%	A	50%	EV4	42%
ANIMAL	19%	EV6	43%	EV2	33%
TOTALFAS	17%	<b>DSMT</b>	<b>43%</b>	EV3	33%
EV1	15%	TOTALFAS	43%	EV5	33%
LISTAB	15%	EV4	36%	EV6	33%
REC	15%	EV2	29%	ANIMAL	29%
HOOPER	15%	FRUTA	29%	TOTALAF	29%
A	15%	TOTALAF	29%	A	25%
EV2	11%	EV5	21%	REC	21%
EV7	11%	S	21%	HOOPER	21%
TOTALAF	11%	EV1	14%	TOTALFAS	21%
EV3	7%	HOOPER	14%	EV1	17%
EV5	7%	ANIMAL	14%	EV7	17%
S	7%	REC	7%	F	17%
EV6	6%	LISTAB	0%	S	17%
EV4	2%	EV7	0%	FRUTA	4%

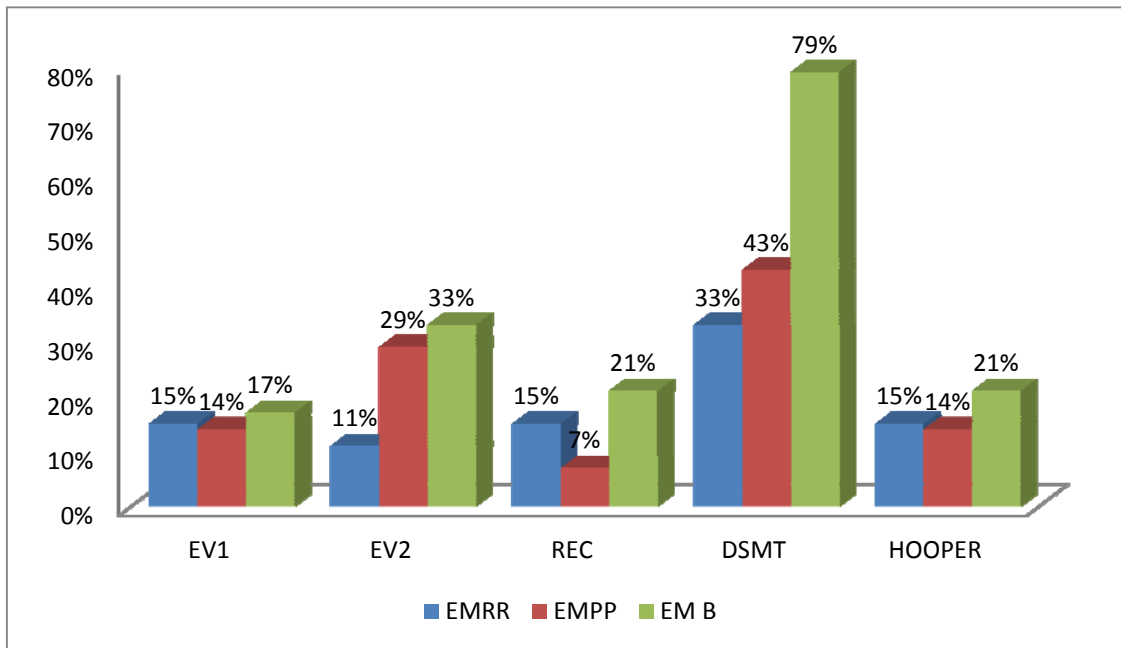


Gráfico 1: Grau de sensibilidade dos testes na EMRR, EMPP e BEM (parte 1)

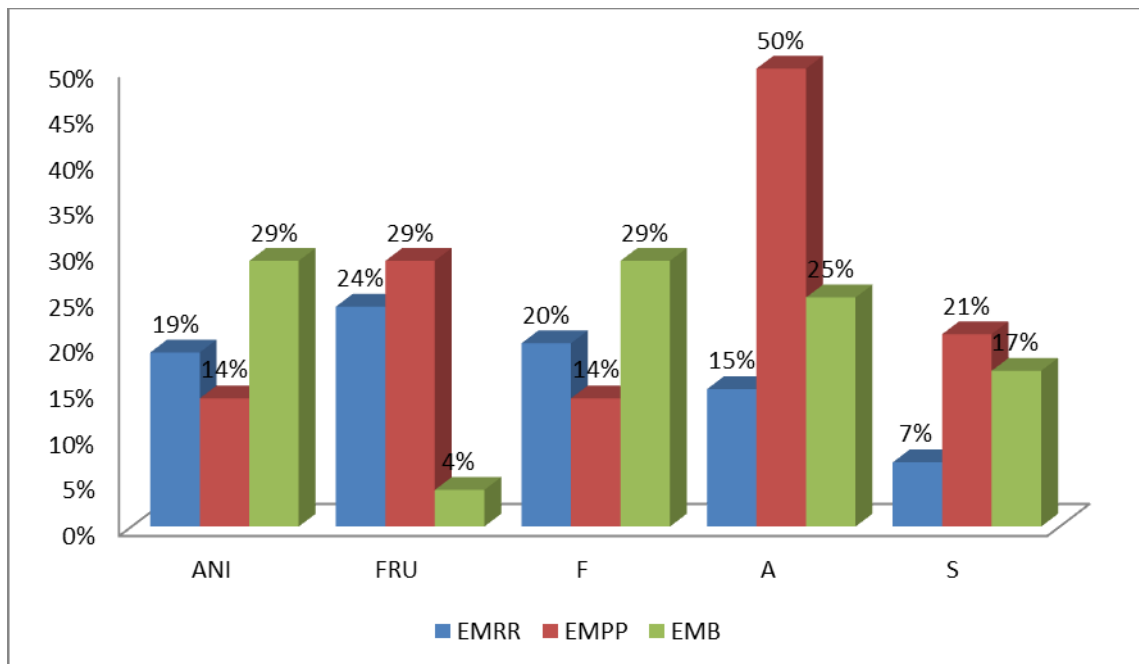


Gráfico 2: Grau de sensibilidade dos testes na EMRR, EMPP e BEM (parte 2)

No grupo de EMRR os testes mais sensíveis pela ordem decrescente foram: SDMT e Fluência Verbal Semântica Fruta e letra “F” com 33%, 24 % e 20% de sensibilidade. As funções mais comprometidas nos pacientes com EMRR na ordem

de pior desempenho foram atenção concentrada, velocidade do processamento de informação e fluidez verbal.

No grupo da EMPP foi a evocação 3 da lista A com 50%, Fluência Verbal Fonêmica “F e A” com 50%, seguido da evocação 6 da RAVLT com 43% e do DSMT com 43%. As funções comprometidas pela ordem de pior desempenho foram: memória a longo prazo, fluência fonêmica da letra “F e A”, atenção sustentada e velocidade de processamento da informação.

No grupo EMB foi DSMT com 79% de sensibilidade seguido da evocação da lista B e evocação 4 no RAVLT com 46% e 42% respectivamente. As funções comprometidas pela ordem de pior desempenho foram: atenção sustentada, velocidade de processamento da informação e memória de longo prazo.

Para as três formas da doença (EMRR, EMPP e EMB) foi verificado que os testes, DSMT, Fluência Verbal e Evocação tardia da lista A foram os testes mais sensíveis em identificar as alterações cognitivas (Gráfico 3).

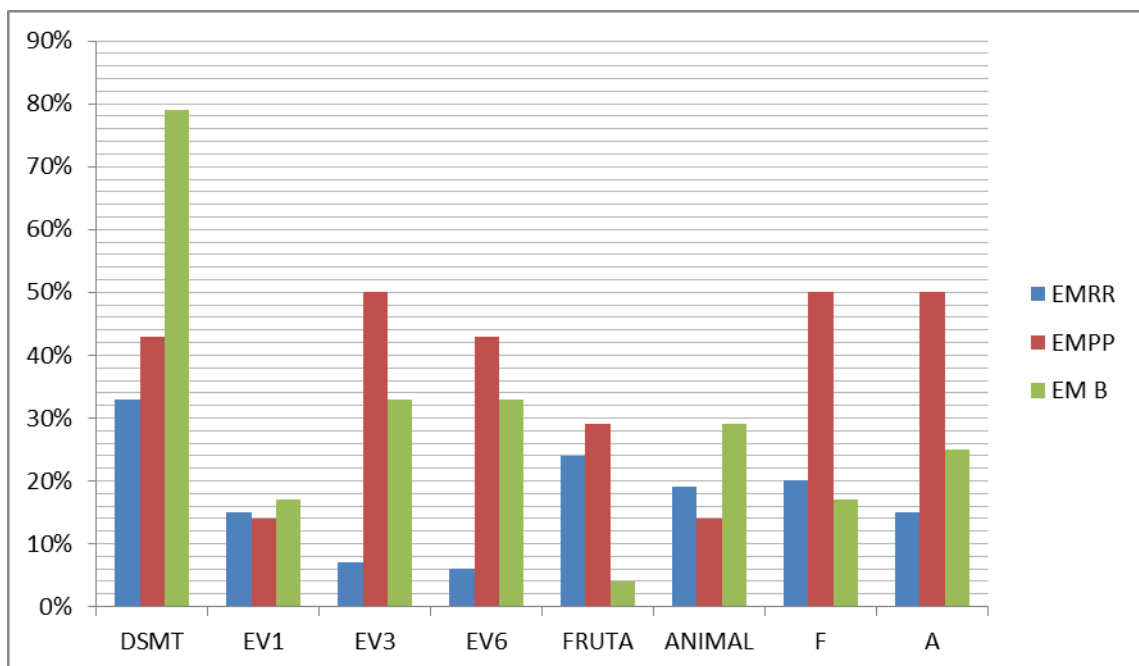


Gráfico 3: Principais testes alterados na EMRR, EMPP e EMB



### 4.2.3 Frequência das alterações cognitivas

Considerando a média do desempenho cognitivo dos pacientes com EMRR, EMPP e EMB, e os índices de fracasso quando comparado aos grupos controle na maioria dos índices de teste,  $p < 0,05$  e ponto de corte de cinco ou mais itens de testes comprometidos (percentil 95) a frequência de déficit cognitivo foi de 13% no grupo da EMRR, 50% no grupo da EMPP e 38% na EMB.

A frequência total de déficits cognitivos na amostra foi de 20% (Tabela 7).

Tabela 7: Frequência de déficit cognitivo na amostra total

	DIAGNÓSTICO	
	Frequência	Porcentagem
Negativo	145	79,8
Positivo	37	20,2
Total	182	100

### 4.2.4 Comprometimento cognitivo e Sintomas de Ansiedade e Depressão através de escalas de auto-relato Beck

A tabela 8 apresenta os índices de comprometimento cognitivo e de transtornos de ansiedade e de humor. Em relação à depressão, os grupos não apresentaram diferenças significativas.

Para ansiedade, grupo EMRR apresentou uma média de 9,36 no BAI revelando índices compatíveis com ansiedade. Nos outros dois grupos (EMPP e EMB) não foi significativo para ansiedade.

Tabela 8: Déficit cognitivo e sintomas auto-relatados para depressão e ansiedade

Grupos	Incidência Déficit cognitivo	Sintomas auto-relatados nas escalas Beck	
		Sintomas Depressão	Sintomas Ansiedade
<b>EMRR</b>	13%	9,15 (7,27)	9,36 (7,27)
<b>CTRL EMRR</b>	7,6%	6,51 (5,93)	7,3 (5,0)
<b>EMPP</b>	50%	11,0 (6,09)	8,3 (6,17)
<b>CTRL EMPP</b>	7%	8,86 (8,23)	6,93 (7,8)
<b>EMB</b>	38%	8,92 (9,27)	7,13 (9,09)
<b>CTRL EMB</b>	8%	6,54 (3,0)	6,21(3,8)

#### 4.2.5 Correlação do déficit cognitivo e Sintomas Relacionados para Depressão e Ansiedade

A correlação entre comprometimento cognitivo e transtorno de ansiedade e de humor pode ser visto na tabela 9.

Nos três grupos da doença não houve correlação significativa entre déficit cognitivo e transtorno de ansiedade e de humor. Segundo as escalas Beck a amostra não apresenta pacientes gravemente deprimidos. Foram eliminados pelos critérios de exclusão.

Entretanto houve correlação significativa entre depressão e ansiedade nos três grupos.

Tabela 9: Correlação entre déficit cognitivo x BAI e BDI

Correlação	EMRR		EMPP		EMB	
	r	P	r	P	r	P
<b>Déficit Cognitivo X BAI</b>	-0,06	,530	-0,70	,710	-,050	,720
<b>Déficit Cognitivo X BDI</b>	-0,20	,810	,150	,420	,050	,72
<b>BAI X BDI</b>	,600	,001	,600	,001	,570	,001

##### 4.2.5.1 Tempo de execução da bateria

O tempo de execução da bateria foi analisado em termos de média do tempo de desempenho e do desvio padrão da média para os grupos de EM e os respectivos grupos controles e estão expostos na tabela 10.

A EMRR necessitou de 33 minutos, a EMPP de 34 minutos e a EMB de 33 minutos para completar a bateria neuropsicológica. Em comparação com os grupos controles, a EMRR não ocorreu diferença significativa enquanto nas formas EMPP e EMB apresentaram uma diferença significativa no tempo de execução da bateria ( $p=0,017$ ) e ( $p=0,010$ ) respectivamente (Gráfico 4).

Tabela 10: Tempo de Execução da Bateria Breve

Grupo	Média	SD	p-valor
EMRR	33,17	7,0	0,395
CTRLEMRR	29,62	5,53	
EMPP	34,07	4,67	0,017
CTRLEMP	29,21	5,41	
EMB	33,21	4,89	0,010
CTRLEMB	30,75	4,58	

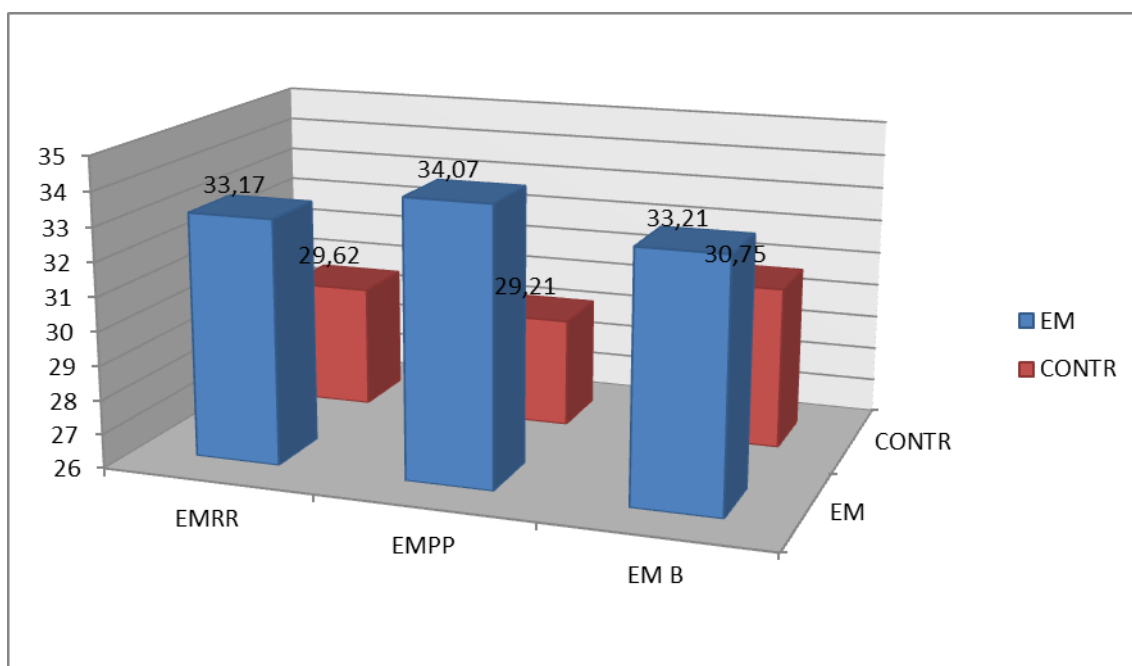


Gráfico 4: Tempo de Execução da Bateria Breve

## 5 DISCUSSÃO

A utilização de Baterias Breves na EM é uma das principais ferramentas na atualidade para identificar os déficits cognitivos. As baterias breves apresentam a duração de tempo de aplicação entre 20 a 40.8 minutos e por isso eliminaram as grandes dificuldades encontradas na aplicação de baterias extensas como, o longo tempo de exposição do paciente a testagem sem considerar a fadiga como fator de interferência (RAO et al., 1991a; GAUDINO et al., 2001; SOLARI et al., 2002; DELOIRE et al., 2006; SEPULCRE et al., 2006; PARMENTER et al., 2007; NEGREIROS et al., 2008; PAES et al., 2009).

A escolha dos testes para compor uma bateria neuropsicológica necessita levar em consideração os objetivos da testagem e principalmente a população a ser avaliada. Com relação à população estudada temos duas variáveis importantes: as características da doença EM e da população brasileira. Com relação à EM devem ser consideradas as seguintes características clínicas: alta frequência de fadiga mesmo entre os pacientes levemente incapacitados e alta prevalência de comprometimento motor. Com relação às características da população brasileira deve ser levada em consideração a baixa escolaridade (RODRIGUES et al., 2011). Em função destas variáveis optamos por não utilizar a BRB-N completa proposta por Rao e amplamente utilizada em estudos internacionais, e foi organizada uma BNB utilizando alguns dos testes mais sensíveis utilizados na bateria extensa aplicada por Negreiros e colaboradores (2008, 2012) e Paes e colaboradores (2009) em pacientes do Rio de Janeiro. A bateria aplicada seguiu os critérios de Rao e colaboradores (1991a) para calcular a sensibilidade e especificidade e apresentou 68,4% de sensibilidade e 97% de especificidade (PAES et al., 2009). Acrescentamos na composição da BNB dois testes considerados mais adequados para a avaliação de pacientes com EM que é o teste HVOT e o SDMT original (versão oral). O *Hooper Visual Organization Test* (HVOT) foi utilizado nesta bateria em substituição do teste *10/36 Spatial Recall Test* (SPART) utilizado na BRB-N (RAO et al., 1991a) para avaliar a função visoespacial por não depender da integridade da função motora para aferir a função visoespacial.

O *Selective Reminding Test* (SRT) da BRB-N (RAO et al., 1991a) que avalia a capacidade de aprendizagem verbal e retenção a longo prazo foi substituído pelo RAVLT que avalia as mesmas funções cognitivas e tem sido frequentemente

utilizado no Brasil por estudos como o de Diniz e colaboradores (2000), Negreiros e colaboradores (2008) e Paes e colaboradores (2009).

O PASAT utilizado na BRB-N é uma medida da velocidade de processamento da informação, memória de trabalho e atenção sustentada. Este teste não foi utilizado para compor a nossa bateria por exigir capacidade de cálculo matemático implicando no viés da escolaridade. Esta função foi aferida pelo SDMT por ser o mais utilizado e indicado para avaliar a atenção/velocidade do processamento de informação na EM, na literatura internacional (SEPULCRE et al., 2006; AMATO et al., 2006, 2008).

Assim, a BNB utilizada neste estudo incluiu testes para medir as funções mais comprometidas na EMRR e EMPP: memória, de curto e longo prazo, aprendizagem, atenção/concentração e velocidade do processamento de informação, organização visoespacial e fluência verbal (NEGREIROS et al., 2008, 2012; PAES et al., 2009). Da BRB-N foi utilizado o SDMT e COWAT, da BNE do Rio foram incluídos o RAVLT, e acrescentado o teste HVOT para aferir a função visoespacial. Para avaliar depressão e ansiedade, foram administrados os Inventários Beck de Depressão e Ansiedade (CUNHA, 2001). A forma final da Bateria Breve foi utilizada no estudo de Rodrigues e colaboradores (2011) nas formas EMRR e EMPP.

A freqüência de comprometimento cognitivo (Tabela 1) foi diferente dos dados da literatura em função das formas clínicas da doença terem sido avaliadas separadamente em relação aos estudos que analisaram a doença com todas as formas num mesmo grupo, que encontraram de 54 a 65%. Nosso estudo teve resultado diferente da literatura na EMRR, e este fato pode estar relacionado por não ter sido considerado a variável tempo de doença, ou seja, número considerável de pacientes encontra-se no diagnóstico recente e ao fato de nossa amostra ter pacientes com alta escolaridade (entre 15 e 22 anos de estudo). Estudos com EMRR em estágios iniciais apontam para uma queda na freqüência de déficits cognitivos (RAO et al., 1991a; SIMIONI et al., 2007). Na forma EMPP os resultados foram semelhantes ao estudo anterior da autora com uso da bateria breve (PAES et al., 2009) com 50%. Na EMB existem poucos estudos com a avaliação neuropsicológica. E autores como Benedict apontaram o funcionamento neuropsicológico como uma medida de integridade cognitiva, ou seja, a ausência de déficit cognitivo seria um importante fator preditor para forma benigna (BENEDICT;

FAZEKAS, 2009). Ou seja, se pacientes com EMB tem déficits cognitivos e se o déficit pode progredir, deve ser dada atenção em identificar-los e acompanhar ao longo do tempo (prognóstico). Neste caso, Benedict e Fazekas (2009) considera a avaliação neuropsicológica uma ferramenta na rotina da EMB, pois é um exame complementar que pode identificar o déficit cognitivo. A indicação da avaliação neuropsicológica na EMB está relacionada ao fato que a mensuração de incapacidade física e mental é realizada pelo médico neurologista através do Sistema Funcional (FS) num total de sete. Dos sete apenas um FS está relacionado ao mental. Como a EMB a incapacidade física fica em até três e o FS mental não capacita aferir o comprometimento cognitivo, os pacientes dessa forma clínica, EMB geralmente não é identificado o déficit cognitivo.

Na literatura os déficits cognitivos na EMB variam entre 19%-45% (AMATO et al., 2006, 2008) No presente estudo a frequência foi compatível com a literatura em torno dos 40% (AMATO et al., 2006). Ao mesmo tempo, devemos destacar que autores como Sayao e colaboradores (2011) aponta que a frequência de déficits cognitivos nesta forma da doença esta relacionada às características demográficas dos pacientes como o tempo de doença e pela diferença de testes utilizados nos estudo. O tempo é uma variável fundamental para aferir a cognição da EMB, pois o comprometimento cognitivo parece estar associado ao tempo de doença e não ao nível de incapacidade (HVIID et al., 2010; SAYAO et al., 2011).

Em relação aos testes comprometidos nas três formas da doença, observamos que o DSMT foi o teste mais sensível. Na EMRR os testes SDMT e Fluência Verbal foram os mais sensíveis com um índice de fracasso de 33% e 24%. Para a EMPP, o índice de maior fracasso foi a terceira evocação da RAVLT e DSMT (50% e 43%) enquanto na EMB, o SDMT e a lista B do RAVL foram os mais sensíveis (79% e 46%).

O SDMT original é um dos testes mais utilizado na literatura internacional para avaliar a cognição na EM. No estudo de Sepulcre e colaboradores (2006) este teste foi sugerido como ferramenta de Screening para EM por ter sido o teste que apresentou o índice mais elevado de sensibilidade para detectar comprometimento cognitivo. No estudo de Negreiros e colaboradores (2008, 2012) 22,3% apresentaram comprometimento neste teste e no estudo de Paes e colaboradores (2009) 38,5%. No estudo de Rodrigues e colaboradores (2011) encontraram na

EMRR 50% e na EMPP 69%. Enquanto no estudo atual na forma EMRR ficou com 33%, 50 % na EMPP e destaque na EMB com 79% de sensibilidade.

Para as três formas da doença (EMRR, EMPP e EMB) foi verificado que os testes, SDMT, Fluência Verbal e Evocação tardia da lista A foram os índices de testes mais sensíveis em identificar alterações cognitivas nesta doença. Dados concordantes com a literatura na medida em que o DSMT tem sido indicado como ferramenta de screening por apresentar maior sensibilidade em discriminar déficit cognitivo na EM (DELOIRE et al., 2006; SEPULCRE et al., 2006).

Em relação ao perfil cognitivo, no nosso estudo comprovou que na EM ocorre um padrão cognitivo diferenciado segundo suas formas clínicas. A EMPP apresentou comprometimento cognitivo mais grave que a EMRR. Dados semelhantes aos que foram descritos nos estudos de Sonnevile e colaboradores (2002) e Rodrigues e colaboradores (2011) onde a EMPP apresentou desempenho inferior a EMRR. Na EMB ocorrem déficits cognitivos em torno de 40% (AMATO et al., 2006) e parece estar associado ao tempo de duração da doença (HVIID et al., 2010). No estudo de Hviid e colaboradores (2010), comparou o desempenho cognitivo da EMB com pacientes de diagnóstico recente de EM ( $\leq 5$  anos) através do uso do DSMT (medida de atenção concentrada e velocidade de processamento da informação). O grupo EMB apresentava o tempo de 15 anos de doença e foram divididos em dois grupos, os com escore de EDSS  $\leq 1,5$  e  $\leq 3,0$ . O estudo concluiu que os dois grupos da EMB apresentaram um desempenho inferior no DSMT quando comparado ao grupo de diagnóstico recente. O presente estudo confirmou este resultado.

As funções cognitivas mais comprometidas nos pacientes com EMRR na ordem de pior desempenho foram atenção concentrada, velocidade do processamento da informação e fluência verbal e memória a curto prazo. Na EMPP foram: memória a longo prazo, Fluência verbal e atenção sustentada e velocidade do processamento da informação. Na EMB foram atenção sustentada, velocidade do processamento da informação e memória de longo prazo.

A diferença no perfil cognitivo entre as três formas da EM está em consonância com os dados de Gaudino e colaboradores (2001). Segundo a autora ocorre maior comprometimento das formas progressivas da EM (EMPS e EMPP) em relação à EMRR, dados comprovados nos estudos de Negreiros e colaboradores (2008, 2012) e Paes e colaboradores (2009), Rodrigues e colaboradores (2011) e no

presente estudo utilizando a BNB. Na EMB, embora o DSMT tenha sido o principal teste em sensibilidade 79%, as evocações tardias da RAVLT mostraram-se comprometida nas várias evocações o que demonstra o comprometimento de memória de longo prazo significativo, pois não ocorreu a aprendizagem mesmo após exposições repetidas do mesmo estímulo.

No presente estudo, as funções cognitivas mais comprometidas na EM pela BNB foram: atenção/velocidade de processamento de informação, memória a longo prazo e fluência verbal. Entretanto, outras funções como memória de trabalho, capacidade de aprendizagem, organização visoespacial também apresentam índices de comprometimento em menor frequência (Tabela 4). Observando concordância com os resultados de Rao e colaboradores (1991a) Rao (1995), Negreiros e colaboradores (2008) e Paes e colaboradores (2009) e Rodrigues e colaboradores (2011).

O tempo de execução das BNB é uma variável amplamente estudada (RAO et al., 1991a; RAO, 1995; AUPPERLE et al., 2002; SOLARI et al., 2002; DELOIRE et al., 2006; SEPULCRE et al., 2006). No nosso estudo, o tempo de execução da bateria não apresentou diferença significativa para EMRR e apresentou diferença significativa entre as formas da EMPP e EMB e o grupo controle. A EMPP apresentou duração média de 34 minutos enquanto os controles 29 minutos. Na EMB a média foi de 33 minutos e os controles de 30 minutos. Observou-se que o tempo de execução do grupo de EMPP e EMB foi mais longo confirmando assim uma lentidão cognitiva justificada pela lentificação da velocidade do processamento de informação. Este resultado foi consonante com o tempo das BNB encontradas na literatura que oscilam entre 20 a 40.8 minutos (RAO et al., 1991a; RAO, 1995; SOLARI et al., 2002; DELOIRE et al., 2006; SEPULCRE et al., 2006).

A depressão é um sintoma presente em todas as formas da doença (RAO, 1995; NEGREIROS et al., 2008; PAES et al., 2009). No nosso estudo, depressão e ansiedade estão presentes em diferentes intensidades nos grupos: os grupos EMRR, EMPP e EMB não diferiram em relação a depressão. Já em relação à ansiedade, o grupo da EMRR apresentou índices mais elevados que a EMPP e EMB.

Em relação à correlação entre déficit cognitivo e depressão, os índices não mostraram associação entre as duas variáveis nos grupos da doença em concordância com os estudos de Rao (1995) e Paes e colaboradores (2009).



Entretanto, encontramos uma correlação entre depressão e ansiedade nas três formas da doença, sendo que na forma EMRR o nível de ansiedade foi mais significativo.

A sensibilidade da BNB para detectar comprometimento cognitivo na EM tem sido demonstrada na literatura (RAO et al., 1991a; RAO, 1995; SOLARI et al., 2002; DELOIRE et al., 2006; SEPULCRE et al., 2006). A bateria utilizada no nosso estudo mostrou maior sensibilidade de alguns testes para as três formas da doença: o DSMT está em primeiro lugar seguido da Fluência Verbal e evocação da RAVLT, resultado compatível com a literatura e afirma a confiabilidade do instrumento como ferramenta útil para detectar comprometimento cognitivo na EM.

O presente estudo apontou a presença de déficits cognitivos na EM principalmente na forma benigna onde os pacientes têm pelo menos dez anos de doença e mínima incapacidade no EDSS, entretanto destacamos nossas limitações. A primeira quanto ao tamanho reduzido da amostra na forma benigna (n=24). Segundo lugar, não consideramos a variável tempo de doença nas três formas da EM principalmente na EMRR e EMB. Os estudos atuais apontam que os pacientes EMRR com diagnóstico recente apresentam déficits cognitivos em frequência menor que a descrita na literatura (40%) e na nossa amostra existiam pacientes com diagnóstico recente (no máximo 1 ano após o primeiro surto) e pacientes com duração maior de doença. Para a forma benigna não apresentamos o comprometimento cognitivo em relação ao tempo de doença, uma vez que forma benigna quanto maior o tempo de doença maior o comprometimento cognitivo. Em terceiro lugar ainda não correlacionamos os achados da cognição com imagem de ressonância magnética e qualidade de vida principalmente na EMB.

Em estudos futuros dando continuidade a linha de neuropsicologia da EM no HUGG e diante dos resultados encontrados nos propomos a avaliar a relação tempo de doença com o comprometimento cognitivo, avaliar como os déficits cognitivos influenciam a rotina da vida diária e qualidade de vida destes pacientes; fazer o levantamento do perfil demográfico da EMB no Rio de Janeiro que carece de informações, incluindo exames de neuroimagem, genético. E por fim compreender o perfil neuropsicológico da EM para a construção de um programa de reabilitação específico para EM.

## 6 CONCLUSÕES

A Bateria Neuropsicológica Breve detectou uma frequência de 13% de déficit cognitivo na EMRR, na EMPP em metade dos casos enquanto na EMB foi intermediária com 38%. Nas duas últimas formas o déficit cognitivo foi significativamente maior que nos controles.

A frequência de alteração das funções cognitivas pela aplicação da Bateria Neuropsicológica Breve foi: Memória 15% para a EMRR e para a EMPP e EMB em torno dos 40%; atenção/velocidade de processamento da informação 33% para a EMRR, metade do grupo EMPP e em torno de 80% na EMB; Fluência Verbal Fonêmica (F) 20% para a EMRR, metade para a EMPP e 17% para EMB; Organização visoespacial a EMRR e EMPP apresentou respectivamente, 15% e 14% enquanto a EMB, 21%.

A velocidade de processamento da informação e a memória de longo prazo são as funções cognitivas mais comprometidas nas três formas da EM, EMRR, EMPP e EMB. Portanto, o teste mais sensível para as três formas da doença foram o DSMT.

Em relação à Depressão e ansiedade os pacientes com EMRR são mais ansiosos. Não houve correlação entre nível de depressão e ansiedade com comprometimento cognitivo nas três formas da doença. Houve correlação positiva entre os níveis de depressão e os níveis de ansiedade.

O tempo de execução da Bateria Neuropsicológica Breve foi semelhante aos dados da literatura (33 minutos), revelando uma diferença significativa entre pacientes e controles nos grupo da EMPP e EMB quando comparada com a EMRR. A Bateria Neuropsicológica Breve apresentou nível elevado de sensibilidade afirmando-se como uma ferramenta útil para detectar comprometimento cognitivo na EM. Os resultados do estudo com a Bateria Neuropsicológica Breve foram semelhantes aos resultados dos estudos brasileiros realizados com Bateria Neuropsicológicas Extensas.

## REFERÊNCIAS

ALVARENGA, R.M.; ALVARENGA, H. Esclerose Múltipla Manifestações Clínicas, Aspectos Epidemiológicos e Critérios Diagnósticos. *Rev. Neurologia*, [S.l.], v. 31, n. 2, 1995.

ALVARENGA, M.P.; SIQUEIRA, H.H.; NEGREIROS, M.A.; ALVARENGA, R.M.P. Forma benigna da esclerose múltipla - apresentação de caso clínico com documentação neuro radiológica. *Cadernos Brasileiros de Medicina*, Rio de Janeiro, v. XVII, p. 62-68, 2004.

AMATO, M.P.; PORTACCIO, E.; STROMILLO, M.L.; GORETTI, B.; ZIPOLI, V.; SIRACUSA, G.; BATTAGLINI, M.; GIORGIO, A.; BARTOLOZZI, M.L.; GUIDI, L.; SORBI, S.; FREDERICO, A.; DE STEFANO, N. Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis. *Rev. Neurol.*, [S.l.], v. 71, p. 632-637, 2008.

AMATO, M.P.; ZIPOLI, V.; GORETTI, B.; PORTACCIO, E.; DE CARO, M.F.; RICCIUTI, L.; SIRACUSA, G.; MASINI, M.; SORBI, S.; TROJANO, M. Benign multiple sclerosis - Cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J. Neurol.*, [S.l.], v. 253, p. 1054-1059, 2006.

AUPPERLE, R. L.; BEATTY, W.W.; SHELTON, F. de N.; GONTKOVSKY, S.T. Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler.*, [S.l.], v. 8, n. 5, p. 382-389, oct. 2002.

BENEDICT, R.H.B.; CARONE, D.A.; BAKSHI, R. Correlating Brain Atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging.*, [S.l.], v. 14, p. S36-S45, 2004.

BENEDICT, R.H.B; FAZEKAS, F. Benign or not benign MS - A role for routine neuropsychological assessment? *Neurology*. [S.l.], v. 73, n. 7, p. 498-503, 2009.

BOBHOLZ, J.A.; RAO, S.M. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol.*, [S.l.], v. 16, p. 283-288, 2003.

BRIEVA, L.; RÍO J.; MONTALBÁN, X. Esclerose múltipla primariamente progressiva. *Rev. Neurol.*, [S.l.], v. 35, n. 11, p. 1074-1080, 2002.

CASTRO, P.; ARANGUREN, A.; ARTECHE, E.; OTANO, M. Deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple. *Anales Sis San Navarra.*, [S.l.], v. 25, n. 2, p. 167-178, 2002.

CUNHA, J.A. *Manual da versão em português das ESCALAS BECK*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

DELOIRE, M.S.A.; BONNET, M.C.; SALORT, E.; ARIMONE, Y.; BOUDINEAU, M.; PETRY, K.G.; BROCHET, B. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler.*, [S.l.], v. 12, n. 4, p. 445-452, aug. 2006.

DINIZ, L.F.M.; CRUZ, M.F.; TORRES, V.M.; COSENZA, R.M. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: normas para uma população brasileira. *Rev Bras Neurol.*, [S.l.], v. 36, n. 3, p. 79-83, 2000.

GAUDINO, E.A.; CHIARAVALLI, N.D.; DELUCA, J.; DIAMOND, B.J. A Comparison of Memory Performance in Relapsing-Remitting, Primary Progressive and Secondary Progressive, Multiple Sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.*, [S.l.], v. 14, n. 1, p. 32-44, jan. 2001.

HOOPER, H.E. Hooper Visual Organization Test (VOT) Manual. Western Psychological Services (WPS), 1983.

HUIJBREGTS, S.C.J.; KALKERS, N.F.; DE SONNEVILLE, L.M.J.; DE GROOT, V.; REULING, I.E.W.; POLMAN, C.H. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, [S.l.], v. 63, p. 335-339, 2004.

HVIID, L.E.; HEALY, B.C.; RINTELL, D.J.; CHITNIS, T.; WEINER, H.L.; GLANZ, B.I. Patient reported outcomes in benign multiple sclerosis. *Mult Scler*, [S.l.], v. 17, n. 7, p. 876-884, 2010.

KANTARCI, O.H.; WEINSHENKER, B. Natural history of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.*, [S.l.], v. 23, p. 17-38, 2005.

KOUTSIS, G.; PANAS, M.; GIOGKARAKI, E.; POTAGAS, C.; KARADIMA, G.; SFAGOS, C.; VASSILOPOULOS, D. APOE epsilon4 is associated with impaired verbal learning in patients with MS. *Neurology*, [S.l.], v. 58, n. 8, p. 546-549, fev. 2007.

KURTZKE, J.F. Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disability status scale. *Acta Neurol Scand*, [S.l.], v. 46, p. 493-512, 1970.

KURTZKE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*. [S.l.], v. 33, p. 1444-1452, 1983.

LASPRILLA, J.C.A.; DELUCA, J.; CHIARAVALLIOTI, G. El Perfil Neuropsicológico en La Esclerosis Múltiple, *Psicothema*, [S.l.], v. 19, n. 1, p. 1-6, 2007.

LUBLIN, F.D.; REINGOLD, S.C. 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*. [S.l.], v. 46, p. 907-911, 1996.

McDONALD, W.I.; COMPSTON, A.; EDAN, G.; GOODKIN, D.; HARTUNG, H.P.; LUBLIN, F.D.; MCFARLAND, H.F.; PATY, D.W.; POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; SIBLEY, W.; THOMPSON, A.; VAN DEN NOORT, S.; WEINSHENKER, B.Y.; WOLINSKY, J.S. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*, [S.l.], v. 50, n. 1, p. 121-127, jul. 2001.

MENDES, M.F.; TILBERY, C.P.; BALSIMELLI, S.; MOREIRA, M.A.; BARÃO-CRUZ, A.M. Depressão na esclerose múltipla forma remitente-recorrente. *Arq Neuropsiquiatr*, São Paulo, v. 61, n. 3-A, p. 591-595, 2003.

MONTALBAN, X. Primary progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, [S.l.], v. 18, p. 261-266, 2005.

NEGREIROS, M.A.; FERNANDEZ, J.L.; KIRCHMEYER, CV; PAES, R.A.; ALVARENGA, R.M, M.A.; MATTOS. Frequência de alterações cognitivas em indivíduos brasileiros com esclerose múltipla surto-remissão. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. No prelo 2012.

NEGREIROS, M.A.; MATTOS, P.; FERNANDEZ, J.L.; PAES, R.A.; ALVARENGA, R.M. A brief Neuropsychological screening test battery for cognitive dysfunction in Brazilian multiple sclerosis patients. *Brain Inj*, [S.l.], v. 22, n. 5, p. 419-426, may. 2008.

PAES, R.A.; ALVARENGA, R.M.; VASCONCELOS, C.C.; NEGREIROS, M.A.; LANDEIRA-FERNÁNDEZ, J. Neuropsychology of primary progressive multiple sclerosis. *Rev Neurol*, [S.l.], v. 49, n. 7, p. 343-348, oct. 2009.

PARMENTER, B.A.; WINSTOCK-FUTTMAN, B.; GARG, N.; MUNSCHAUER, F.; BENEDICT, R.H.B. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 13, n. 1, p. 52-57, jan. 2007.

POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; BANWELL, B.; CLANET, M.; COHEN, J.A.; FILIPPI, M.; FUJIHARA, K.; HAVRDOVA, E.; HUTCHINSON, M.; KAPPOS, L.; LUBLIN, F.D.; MONTALBAN, X.; O'CONNOR, P.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; THOMPSON, A.J.; WAUBANT, E.; WEINSHENKER, B.; WOLINSKY, J.S. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann neurol.*, [S.I.], v. 69, p. 292-302, 2011.

POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C., EDAN, G.; FILIPPI, M.; HARTUNG, H.P.; KAPPOS, L.; LUBLIN, F.D.; METZ, L.M.; MCFARLAND, H.F.; O'CONNOR, P.W.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; THOMPSON, A.J.; WEINSHENKER, B.G.; WOLINSKY, J.S. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann neurol.*, [S.I.], v. 58, n. 6, p. 840-846, 2005.

RAO, S.M. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.*, [S.I.], v. 8, p. 216-220, 1995.

RAO, S.M. White Matter Disease and Dementia. *Brain and Cognition.*, [S.I.], v. 31, p. 250-268, 1996.

RAO, S.M.; LEO, G.J.; BERNARDIN, L.; UNVERZAGT, F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology.*, [S.I.], v. 41, p. 685-691, 1991a.

RAO, S.M.; LEO, G.J.; ELLINGTON, L.; NAUERTZ, T.; BERNARDIN, L.; UNVERZAGT, F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, [S.I.], v. 41, p. 692-696, 1991b.

RODRIGUES, D.N.; PAES, R.A.; VASCONCELOS, C.C.F.; FERNANDEZ, J.L.; ALVARENGA, R.M.P. Different cognitive profiles of Brazilian patients with relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.I.], v. 69, n. 4, p. 590-595, 2011.

SAYAO, A.L.; BUENO, A.M.; DEVONSHIRE, V.; TREMLETT, H. The psychosocial and cognitive impact of longstanding "benign" multiple sclerosis. *Mult Scler*, [S.I.], p. 1-9, 2011.

SEPULCRE, J.; VANOTTI, S.; HERNÁNDEZ, R.; SANDOVAL, G.; CÁCERES, F.; GARCEA, O.; VILLOSLADA, P. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler*, [S.I.], v. 12, n. 2, p. 187-195, apr. 2006.

SIMIONI, S.; RUFFIEUX, C.; BRUGGIMANN, L.; ANNONI, M.; SCHLUEP, M. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med WKLY*, [S.I.], v. 137, p. 496-501, 2007.

SMITH, A. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Manual. Western Psychological Services (WPS), 1973.

SOLARI, A.; MANCUSA, L.; MOTTA, A.; MENDOZZI, L.; SERRATI, C. Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, [S.I.], v. 8, n. 2, p. 169-176, apr. 2002.

SONNEVILLE, L.M.J.; BORINGA, J.B.; REULING, I.E.W.; LAZERON, R.H.C.; ADER, H.J.; POLMAN, C.H. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, [S.I.], v. 40, p. 1751-176, 2002.

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

THOMPSON, A.J. 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*, [S.I.], v. 10, n. S2-S7, 2004.

THOMPSON, A.J.; MONTALBAN, X.; BARKHOF, F.; BROCHE, T. B.; FILIPPI, M.; MILLER, D.H.; POLMAN, C.H.; STEVENSON, V.L.; MCDONALD, W.I. Diagnostic Criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*, [S.I.], v. 47, p. 831-835, 2000.

THOMPSON, A.J.; POLMAN, C.H.; MILLER, D.H.; MCDONALD, W.I.; BROCHET, B.; FILIPPI, M.; MONTALBAN, X.; DE SÁ, J. Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Brain*, [S.I.], v. 120, p. 1085-1096, 1997.

WEINSHENKER, B.G. The Natural History of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*, [S.I.], v. 13, n. 1, p. 119-145, 1995.

ZAKZANIS, K.K. Distinct Neurocognitive Profiles in Multiple Sclerosis Subtypes. *Arch Clin Neuropsychology*, [S.l.], v. 15, n. 2, p. 115-136, 2000.



## **APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Informado**

### **Termo de Consentimento Livre e Informado Alterações Neuropsicológicas em Pacientes com Esclerose Múltipla**

Instituição Responsável:

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Rua Mariz e Barros, 775 – Cep. 20270-004 Tijuca - Rio de Janeiro - Brasil

Tel.: 2264-2123

Nome do informante:

Este é um projeto de pesquisa realizado pelo Hospital Universitário Gaffrée e Guinle em pacientes do setor de doenças desmielinizante do Hospital da Lagoa - Rio de Janeiro. A finalidade deste estudo é delinear o tipo, frequência e grau de comprometimento cognitivo dos pacientes com Esclerose Múltipla. A Esclerose Múltipla é uma doença do Sistema Nervoso Central e é considerada como uma doença incapacitante. A avaliação dos déficits neuropsicológicos atualmente tem tido grande impacto porque estas alterações são um dos sintomas da EM independente da forma clínica e interferem na qualidade de vida dos pacientes. Assim, a mensuração do impacto dos déficits cognitivos na qualidade de vida do paciente torna-se uma ferramenta cada vez mais importante. O senhor (a) foi selecionado para ser um dos 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. Descrever as alterações cognitivas que ocorrem com maior frequência na Esclerose Múltipla.
2. Delinear o tipo, a frequência e grau de comprometimento cognitivo dos pacientes de Esclerose Múltipla.
3. Identificar precocemente os déficits cognitivos dos pacientes com Esclerose Múltipla através da bateria breve.
4. Monitorar os déficits cognitivos dos pacientes com Esclerose Múltipla através das baterias de rastreamento breve.
5. Indicar quando necessário à realização de avaliação neuropsicológica completa e processo de reabilitação e/ou psicoterápico.

#### **Como será feito o estudo**

Se a senhor (a) concordar em participar deste estudo, será realizada uma Bateria de Testes Neuropsicológicos, onde serão avaliadas as funções cognitivas (memória, atenção e concentração, raciocínio abstrato, linguagem, etc.) administrado pela equipe de psicologia responsável pela pesquisa. Nesta bateria incluem-se inventários de avaliação de ansiedade e depressão.

#### **Desconfortos e riscos**

Os questionários e testes realizados não apresentam riscos à saúde do paciente e necessitam ser agendados num dia diferente da consulta ambulatorial.

#### **Benefícios esperados**

A principal finalidade da nossa pesquisa é avaliar ocorrência de alterações neuropsicológicas no paciente com Esclerose Múltipla; se essas ocorrem mesmo na substância branca aparentemente normal e discutir o quanto estas alterações podem influenciar sócio-ocupacionalmente a vida dos mesmos.

**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 resultados dos exames serão entregues durante a consulta com 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 o (a) responsável técnica pela pesquisa no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle: Renata Alves Paes, Regina Alvarenga no telefone 2264-2123.

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

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

---

Sua assinatura

---

Assinatura do profissional de saúde

## APÊNDICE B - Bateria Breve - Entrevista

<b>Bateria Breve</b> <b>Protocolo de Avaliação Neuropsicológica para Esclerose Múltipla</b> <i>Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa</i> <i>Setor de Neurologia do Comportamento e Neuropsicologia</i>
--

Nome: \_\_\_\_\_  
 Nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_  
 Escolaridade: \_\_\_\_\_ Anos de Estudo: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Bairro: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_  
 Preferência Manual: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_ Est. Civil: \_\_\_\_\_  
 Informante: \_\_\_\_\_  
 Médico(s): \_\_\_\_\_  
 Data do diagnóstico: \_\_\_\_\_ Forma da doença: \_\_\_\_\_  
 Data do 1 surto: \_\_\_\_\_  
 Sintoma: \_\_\_\_\_  
 Sequela: \_\_\_\_\_  
 Medicamentos: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_

Score da Escala de Depressão de Beck=      Score da Escala de Ansiedade de Beck=

### 1- MEMÓRIA

Rey Auditory Verbal Learning Test (lista de 15 palavras)

RAVLT Ensaio	A-I	A-II	A-III	A-IV	A-V	lista B	EV I	EVII	REC
Obtido									
Intrusões									
Perseveraões									
Confabulaões									

### 2-CONCENTRAÇÃO E VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO DE INFORMAÇÕES

	Escore Bruto	Escore Escalonado	Erros
1.SDMT			

### 3-FLUÊNCIA VERBAL

Fluência Semântica			Fluência Fonêmica			
Animais	Frutas	Total	F	A	S	Total
Perseveração=			Perseveração=			

### 4- ORGANIZAÇÃO VISUO-PERCEPTUAL

Hooper Visual Organization Test=      /30 pontos

## APÊNDICE C - Laudo neuropsicológico da Bateria Breve na Esclerose Múltipla



### NEUROPSICOLOGIA E ESCLEROSE MÚLTIPLA

Responsáveis: Renata Alves Paes, Dora Neide Rodrigues e Regina Alvarenga

#### Laudo Neuropsicológico

##### Identificação

Nome: \_\_\_\_\_  
 Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos  
 Naturalidade: \_\_\_\_\_ Preferência manual: \_\_\_\_  
 Escolaridade: \_\_\_\_\_ Anos de estudo: \_\_\_\_\_  
 Forma Clínica da Doença: \_\_\_\_\_  
 Médico Solicitante: \_\_\_\_\_  
 Data da Avaliação Neuropsicológica Extensa: \_\_\_\_\_

##### Funções Avaliadas:

**Rastreamento para Demência, Atenção, Processamento de Informações, Linguagem, Memória, Raciocínio Conceitual e Abstrato e Habilidade Visuoespacial**

##### Instrumentos Utilizados:

**Mini-Mental Test (Folstein, 1975), Symbol Digit Modalities Test (Smith, 1982), Digit Span Wais-III (Wechsler, 2004), Raven Progressive Matrices (RAVEN, 1998): Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1964), Fluência Verbal (Spreeen e Strauss, 1998), Figura de Rey-Osterrieth (Casa do Psicólogo, 2001) e Escala Beck de Ansiedade e Depressão (Casa do Psicólogo, 2001).**

##### Resultados

Ao exame, o (a) Sr(a) \_\_\_\_\_ apresentou os seguintes domínios cognitivos alterados:

- ( ) Rastreamento para Demência ( ) Atenção ( ) Habilidade Visuoespacial
- Memória: ( ) Aprendizagem ( ) Evocação ( ) Retenção
  - Linguagem ( ) Fluência Semântica ( ) Fluência Fonêmica
  - Processamento de Informações: ( ) Velocidade
- ( ) Raciocínio Conceitual e Abstrato

**Humor** ( ) Depressão \_\_\_\_\_ ( ) Ansiedade \_\_\_\_\_

##### Conclusões

Exame Neuropsicológico: ( ) Normal ( ) Comprometimento Leve  
 ( ) Comprometimento Moderado ( ) Comprometimento Grave

##### Indicação

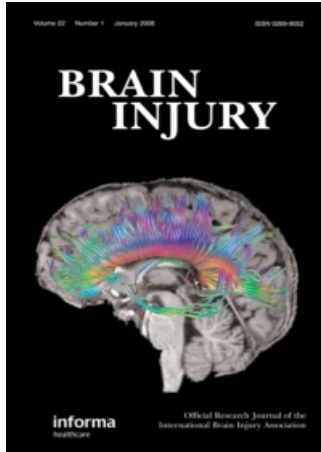
- ( ) Monitoramento com Bateria Breve no intervalo mínimo de 6 meses.  
 ( ) Indicação de Bateria Neuropsicológica Extensa.  
 ( ) Reavaliação com Bateria Neuropsicológica Extensa no intervalo mínimo de 9 m-1 ano.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Renata Alves Paes  
 CRP 05/25423

**APÊNDICE D - A brief Neuropsychological screening test battery for cognitive dysfunction in Brazilian multiple sclerosis patients (Artigo publicado na revista Brain Injury em 2008)**

This article was downloaded by:[Negreiros, Marco Aurélio]  
On: 15 April 2008  
Access Details: [subscription number 792146032]  
Publisher: Informa Healthcare  
Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954  
Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Brain Injury

Publication details, including instructions for authors and subscription information:  
<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713394000>

### A brief neuropsychological screening test battery for cognitive dysfunction in Brazilian multiple sclerosis patients

Marco Aurélio Negreiros <sup>a</sup>; Paulo Mattos <sup>a</sup>; J. Landeira-Fernandez <sup>b</sup>; Renata Alves Paes <sup>c</sup>; Regina Papais Alvarenga <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Psiquiatria, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>b</sup> Laboratório de Análise de Dados and, Departamento de Psicologia, Pontifícia, Universidade Católica do Rio de Janeiro, Curso de Psicologia, Universidade Estácio de Sá, Campus Alexe, Rio de Janeiro, Brazil,

<sup>c</sup> Departamento de Neurologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

First Published on: 17 March 2008

To cite this Article: Negreiros, Marco Aurélio, Mattos, Paulo, Landeira-Fernandez, J., Paes, Renata Alves and Alvarenga, Regina Papais (2008) 'A brief neuropsychological screening test battery for cognitive dysfunction in Brazilian multiple sclerosis patients', *Brain Injury*, 22:5, 419 - 426

To link to this article: DOI: 10.1080/02699050801998243

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/02699050801998243>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article maybe used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

## A brief neuropsychological screening test battery for cognitive dysfunction in Brazilian multiple sclerosis patients

MARCO AURÉLIO NEGREIROS<sup>1</sup>, PAULO MATTOS<sup>1</sup>, J. LANDEIRA-FERNANDEZ<sup>2</sup>, RENATA ALVES PAES<sup>3</sup>, & REGINA PAPAIS ALVARENGA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>2</sup>Laboratório de Análise de Dados and, Departamento de Psicologia, Pontifícia, Universidade Católica do Rio de Janeiro, Curso de Psicologia, Universidade Estácio de Sá, Campus Alexe, and <sup>3</sup>Departamento de Neurologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

(Received 7 June 2007; accepted 19 February 2008)

### Abstract

**Primary objective:** The cognitive profile of patients with Multiple Sclerosis in the Brazilian population is relatively unknown and no cognitive screening instruments have been developed for this population. The purpose of the present study was to develop a neuropsychological screening instrument battery to identify cognitive impairment in epidemiological research protocols in this country.

**Methods and procedures:** Fifty-four patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) and 54 controls matched by sex, age and educational level were evaluated through a long and comprehensive neuropsychological test battery.

**Main outcomes and results:** In comparison to the control group, 51.8% of the patients with RRMS presented some form of cognitive impairment. Three neuropsychological tests—Verbal Fluency, *Rey Auditory* Verbal Learning and Enhanced Cued Recall—presented an 80.6% sensitivity and 97.2% specificity in differentiating RRMS patients with cognitive deficits from paired control subjects.

**Conclusions:** These three tests constitute a Brief Battery that represents a first Brazilian MS cognitive screening instrument. However, further validation study is necessary to achieve better normative scores in a larger sample and to establish feasibility of this battery.

**Keywords:** Multiple sclerosis, cognition, cognitive screening, cross-cultural studies

### Introduction

Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory, demyelinating and idiopathic disease of the central nervous system with a chronic and progressive course [1]. The disease affects young adults with typical central nervous systems symptoms, i.e. motor, sensitivity, brainstem, cerebellar, sphincter and mental (cognitive and emotional) dysfunctions [2]. There are three main clinical MS sub-types: Relapsing-Remitting (RR), Primary Progressive (PP) and Secondary Progressive (SP). Each of them have different clinical [3], physiopathological [4] and cognitive [5–7] profiles.

Neuropsychological studies estimated that ~40–60% of MS patients present some sort of cognitive impairment [8–10]. The most common cognitive deficits are seen in attention, episodic memory, speed of information processing and executive functions. General intelligence, language and semantic memory are usually spared, highlighting a pattern of subcortical cognitive dysfunction [6, 10–21], although cortical pathologies have been also associated with cognitive impairment in MS [4, 22, 23].

Cognitive deficits have a major impact on patient's quality of life. They can cause high rates of unemployment, difficulties with household tasks

and social interaction problems [13, 24–26]. Depression and fatigue are frequent but their relationships to cognitive dysfunctions are not consistent. Depression as well as cognitive dysfunction seems to be a result of subcortical lesions [11, 27].

The clinical neurological evaluation, as well as other common measures such as the Expanded Disability Status Examination Scale (EDSS) [2] or the Mini-Mental Status Examination (MMSE) [28] are usually unable to detect the mild cognitive deficits in MS patients [10, 16, 29–31]. Neuro-psychological tests have been shown to be the best instruments for evaluating cognition in MS and a large number of neuropsychological test batteries have been developed for this purpose [10, 29, 32–34].

Cross-cultural differences are considered to be an important issue in any research that deals with cognition assessment and neuropsychological evaluation [35–37]. In this regard, there are very few data available on cognitive impairment among Brazilian MS population. In fact, only one study [38] has been carried with 25 Brazilian RRMS patients. According to this study, patients' general intelligence was well-preserved but a low performance was observed in verbal and visual long-term memory tests as well as in time-based tasks. A tendency towards depression, but not in anxiety, was also observed. Unfortunately, this study did not attempt to develop a brief cognitive test battery for screening purposes.

In the present paper, the cognitive profile of a Brazilian RRMS patients sample was investigated with a long and comprehensive neuropsychological battery. Based on this profile, a brief neuropsychological screening battery with the ability to identify cognitive deficits among this population is proposed. The main goal is to use this instrument in research protocols in order to investigate epidemiological prevalence of cognitive impairment in the MS population. Furthermore, after a validation study, this screening battery can be incorporated in clinical practice as the starting point of reference for a comprehensive neuropsychological evaluation.

## Method

### *Participants*

Patients were consecutively admitted for neurological assistance at the Demyelinating Disease Sector at Lagoa Hospital in Rio de Janeiro. All patients were diagnosed with RRMS according Poser's criteria [39] for clinically-defined MS and having mild-to-moderate levels of impairment (1–6.5) in the Expanded Disability Status

Scale–EDSS [2]. Four excluding criteria were employed in order to prevent possible interferences in neuropsychological test performance: (1) presence of visual or motor deficits that compromise adequate response on cognitive tests; (2) state of acute bout or worsening of the symptoms; (3) use of psychoactive substances other than prescribed anti-depressants; and (4) co-existent clinical conditions (clinical depression, thyroid alterations, systemic high blood pressure, HIV, syphilis and other neurological and psychiatric diseases) that interferes with cognition. All patients underwent standard medical and psychological interview, analyses of the medical records, neurological examination, MRI exam and cerebral spinal fluid investigation, in order to fulfil the above criteria.

Healthy adult subjects matched to RRMS patients according to their sex, age and education level were employed as a paired control group. They were recruited among relatives and friends of the medical team of the hospital. The same interview applied to patients was conducted in order to exclude healthy participants who had a history of substance abuse or were currently using psychoactive substances. Participants who presented neurological, psychiatric or any other disorder that could potentially affect cognition were excluded from the control group.

### *Measures*

Table I show the neuropsychological battery employed in the present study. Dementia screening was performed by the Memory-Information-Concentration test (MIC) [40] which has several advantages over the MMSE since it does not contain visual or motor tasks [28]. Attention and speed of information processing were evaluated by the Digit Symbol-Oral version [16, 41]. It was decided to employ this test (and not 'gold-standard' Symbol Digit Modality [20]) because it is based on the graphic equivalent of the WAIS III Battery and was adapted by this group to eliminate the motor aspect in response performance [16]. Attention span and working memory were assessed by the Digit Span Forward and Backward, respectively (WAIS III Battery) [41].

The *Rey Auditory Verbal Learning* test (RAVLT) [42] was employed to measure long-term verbal memory. One phase of late free recall and another one related to recognition were included so that these two memory processes could also be evaluated. Long-term memory was also accessed by the Buschke Enhanced Cued Recall Test (BECR) [43]. This is an important test since it evaluates simultaneously verbal and non-verbal memory, long-term memory with the aid of semantic



clues during the recall period. Verbal fluency was tested by the Controlled Verbal Oral Association test (COWAT). This is a measure of verbal output and executive function which include Phonetic (F.A.S.) and Semantic (animals and fruits) words [44]. Finally, abstract thinking was evaluated through the Raven Progressive Matrices [45]. To reduce a fatigue effect and avoid testing time period, only series A and C of the original form of this test were employed.

*Data analysis*

Results are presented as means and their respective standard error ( $\pm$  SEM). A two-tail student *t*-test was employed to detect mean significant differences between RRMS and control groups among the 26 cognitive variable indices. The chi-square test was used to identify percentage differences between the two groups. A Pearson correlation analysis was used to assess the relationship between cognitive deficit among the MS patients and the severity of the disease according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS). A *p*-value of 0.05 was considered statistically significant.

Cognitive dysfunction was defined according to the procedure employed by Rao et al. [10], which controls for eventual individual differences in pre-morbid cognitive abilities. A multiple regression was performed with the raw score for each of the 26 cognitive indices as the dependent variable and the demographic variables (sex, age and level of education) as the independent variables. Since sex is not a continuous variable, it was regressed as a dummy variable. A standardized residual was obtained by subtracting the regressed and the actual scores of each of the 26 variable indices. Failure in each of these variables was defined as the fifth

percentile or below of the standardized residual score among the paired control subjects.

Cognitive deficit among RRMS patients was defined as the fifth percentile of the total number of failed cognitive indices of the control subjects. The frequency rate of cognitive dysfunction in this RRMS patient sample was calculated as the difference between the percentages of RRMS patients who presented cognitive deficit from a false positive rate defined as the percentage of paired control subjects misclassified as cognitively impaired. In order to build a brief cognitive battery to screen MS patients with cognitive dysfunctions, sensitivity of the 26 variable across the different neuropsychological tests was determined by the percentage of RRMS patients who failed each of these indices.

**Results**

Twenty patients from a total of 74 initially selected were excluded: six did not fulfil diagnostic criteria, five had EDSS higher than 6.5, three were using psychoactive substances, one presented acute bout and five did not complete the assessment process. Therefore, the final sample of this study was composed of 54 RRMS patients and 54 paired control healthy subjects.

Table II presents the percentage and the mean of the SEM of the demographic variables of the RRMS and control samples. There were no differences between age, education and gender distribution between the two groups (all *p*'s > 0.1). Results indicate that the incidence of RRMS in this sample was greater in females (61.1%) than in males (38.9%;  $\chi^2 = 7.1$ , *p* < 0.05). Table II also presents the total amount of failed indices among the 26 cognitive variable indices. MS patients presented a greater number of failed indices as compared to paired control subjects ( $t_{104} = 6.67$ ; *p* < 0.001).

Employing a cut-off of four or more failed cognitive indices (nine-fifth percentile of the failed tests among control subjects) an incidence of 59.2% of RRMS patients and 7.4% of control subjects

Table I. Neuropsychological tests of a comprehensive battery applied to patients and controls.

Cognitive function	Neuropsychological test
Dementia Screening	Memory-Information-Concentration (MIC)
Attention/Concentration	Digit Symbol
Memory	
Short-term	Digit Span (forward and backward)
Long-term	Rey Auditorial Verbal Learning Test(RAVL) Buschke Enhanced Cued Recall Test (BECR)
Verbal Fluency	Controlled Oral Word Association Test (COWAT) Phonetic: F-A-S Semantic: Animals & Fruits
Abstract Thinking	Raven Progressive Matrices

Table II. Percentage and mean with the standard error of the mean in parenthesis of the demographic variables (sex, age and level of education) and general cognitive performance (total of failed cognitive indexes) among multiple sclerosis and healthy control subjects.

Group	Male	Age	Education	Foiled tests
Multiple Sclerosis	38.9%	38.7 (1.4)	11.7 (0.5)	5.4 (0.5)
Paired Controls	35.2%	35.0 (1.7)	11.8 (0.5)	1.3 (0.2)

Table III. Mean (SEM) of the 26 cognitive indexes tests among MS patients and healthy control subjects. The  $p$ -value of the two-tailed  $t$ -test comparison between the two groups, the percentage of MS patients below the fifth percentile of the control group (%MS < 5%ile) and the order of placements of all these percentage are also presented.

Cognitive test	RRMS	Paired control	$P$	% RRMS <5%ile	Order
Dementia Screening					
MIC	2.44 (0.40)	1.23 (0.26)	<0.014	9.3%	21°
Attention/Concentration					
Digit Symbol	44.37 (1.04)	52.81 (1.23)	<0.001	22.2%	12°
Memory					
Short-term					
Digit Span					
Foward	5.92 (0.15)	6.57 (0.18)	<0.008	11.1%	20°
Backwards	3.87 (0.15)	4.48 (0.21)	<0.018	7.4%	22°
Long-term					
RAVLT					
RAVLT 1	5.10 (0.20)	6.24 (0.23)	<0.001	27.8%	8°
RAVLT 2	7.72 (0.33)	8.67 (0.34)	<0.05	3.7%	23°
RAVLT 3	9.07 (0.35)	10.48 (0.34)	<0.005	22.2%	12°
RAVLT 4	10.10 (0.37)	11.46 (0.31)	<0.007	18.5%	18°
RAVLT 5	10.64 (0.34)	12.39 (0.30)	<0.001	22.2%	12°
RAVLT - Recall 1	7.56 (0.45)	10.39 (0.34)	<0.001	33.3%	5°
RAVLT - Recall 2	8.02 (0.44)	10.50 (0.38)	<0.001	35.2%	3°
RAVLT - Recog	27.29 (0.30)	28.63 (0.21)	<0.001	35.2%	3°
BECR					
Free 1	10.22 (0.30)	12.34 (0.26)	<0.001	29.6%	6°
Free 2	11.63 (2.12)	13.18 (0.26)	<0.001	0.0%	24°
Free 3	12.11 (0.30)	14.16 (0.21)	<0.001	20.4%	17°
Cued 1	5.44 (0.25)	3.66 (0.26)	<0.001	0.0%	24°
Cued 2	4.15 (0.26)	2.78 (0.26)	<0.001	27.8%	8°
Cued 3	3.72 (0.27)	1.74 (0.21)	<0.001	0.0%	24°
BECR-Recall	47.27 (0.21)	47.94 (0.04)	<0.002	29.6%	6°
BECR-Recog	47.61 (0.12)	47.96 (0.03)	<0.002	22.2%	12°
Verbal fluency					
COWAT phonetic					
Letter "F"	11.88 (0.58)	15.88 (0.67)	<0.001	22.2%	12°
Letter "A"	10.83 (0.48)	14.14 (0.63)	<0.001	25.9%	11°
Letter "S"	10.02 (0.55)	14.48 (0.65)	<0.001	40.7%	1°
COWAT semantic					
Animals	16.35 (0.56)	19.61 (0.73)	<0.001	18.5%	18°
Fruits	14.11 (0.45)	17.53 (0.57)	<0.001	40.7%	1°
Abstract thinking					
Raven	16.89 (0.55)	18.70 (0.58)	<0.02	27.8%	8°

with cognitive impairment was found. Therefore, a frequency rate of cognitive impairment in this sample was estimated in 51.8%. Interestingly, no correlation between cognitive deficit among the RRMS patients and the severity of the disease (EDSS) was found ( $r=0.03$ ,  $p>0.8$ ).

Table III depicts the mean (SEM) of each of the 26 cognitive indices tests among RRMS patients and paired control subjects. A two-tailed  $t$ -test comparison between the two groups indicated that RRMS patients consistently presented lower performance than control subjects (all  $p$ 's < 0.05) in all 26 indices. Table III also presents the percentage of RRMS patients below the fifth percentile of the control group and the sensitivity order of placements of all these percentages. Phonetic and semantic verbal fluency were the

most sensitive cognitive variables. About 40% of the RRMS patients presented a deficit in generating words that start with the letter 'S' (phonetic) or fruit words (semantic). These two indices were not redundant since half of RRMS patients who presented a failure in generating fruit words did not present any deficit in generating words starting with the letter 'S'.

Long-term memory as measured by RAVLT also demonstrated a high level of sensitivity. As can be observed in Table III, 35.2% of the RRMS patients presented a failure in the RAVLT second recall and recognition tests, whereas 33.3% of the patients failed the first recall in the RAVLT. A considerable overlap between the first and the second recall in the RAVLT in the performance among RRMS patients was detected. Only 17% of the patients who failed

Table IV. Sensitivity and specificity of three brief cognitive test batteries in predicting the cognitive deficit detected with a much more complex neuropsychological test battery described in Table I.

Predictor tests	One or more test impaired		Two or more test impaired	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
Battery 1	77.8%	84.7%	30.6%	100%
Battery 2	88.9%	79.2%	66.7%	98.6%
Battery 3	100%	73.6%	80.6%	97.2%

the first RAVLT recall performed well in the second RAVLT recall. Conversely, there was no redundancy between the RAVLT second recall and the recognition tests. This is due to the fact that 42% of the RRMS patients who failed to evoke did not present any deficit in the recognition test.

Assessment of long-term memory including BECR also demonstrated considerable cognitive deficit sensitivity among MS patients. Approximately 30% of the patients presented a failure in the first free recall trial of the BECR (BECR-Free 1) and during total recall (48 points) of the BECR (BECR-Recall). These two indices were not redundant since ~58% of the RRMS patients who presented a deficit in the first free recall trial performed well during the BECR recall.

In order to develop an instrument that could reliably predict the cognitive deficits observed among the RRMS patients, sensitivity and specificity rates of three brief test batteries were determined. These batteries included the most sensitive indices of the extensive neuropsychological testing: Letter 'S' and fruit words from Verbal Fluency; Recall 2 and Recognition from RAVLT; Free Recall 1 and Recall from BECR. These results are presented in Table IV.

Battery 1 included the Letter 'S' and Fruit words indices from the COWAT. Battery 2 was composed of all the variables in Battery 1 plus the Recall-2 and Recog indices from RAVLT. Battery 3 was composed of all the variables in Battery 2 plus Recall Free-1 and Total Recall indices from BECR. Classification of the RRMS patients with a cognitive deficit in each of these three brief batteries occurred according to two cut-off criteria: a lenient method, which consisted of one or more impaired cognitive index, and a more conservative method, which consisted of two or more impaired cognitive indices. The more conservative cut-off led to high specificity (97.2–100%), but low sensitivity (30.6–80.6%). In contrast, the more lenient cut-off resulted in higher sensitivity (77.8–100%) and acceptable levels of specificity (73.6–84.7%).

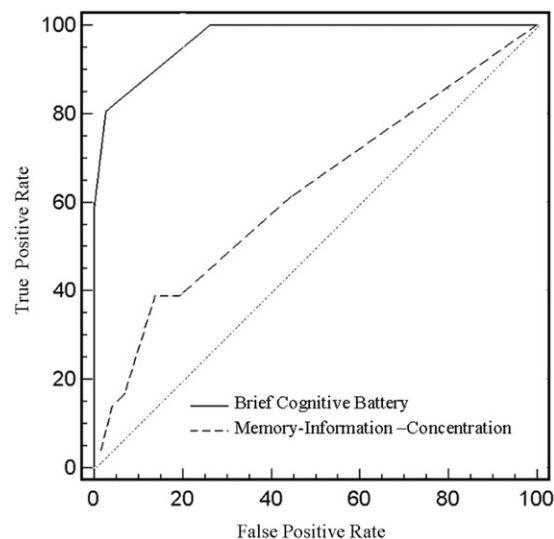


Figure 1. Comparisons between Receiver Operating Characteristic (ROC) curves for Battery 3 and the Memory-Information-Concentration Test (MIC).

Receiver operating characteristic (ROC) curves for Battery 3 and the Memory-Information-Concentration Test (MIC) are presented in Figure 1. The diagonal across the graph indicates that the instrument does not have any discrimination ability since its false and true positive rates have the same value. The more the curve departs from the diagonal, the better its discriminating ability. As can be observed in Figure 1, the brief cognitive battery with four indices from three different tests (COWAT, RAVLT and BECR) presented a much better ability to discriminate RRMS patients with cognitive deficits when compared with the MIC.

## Discussion

The present results indicated that more than half of the sample of RRMS patients presented some sort of cognitive impairment as assessed by a long and comprehensive neuropsychological evaluation. This result is in conformity with previous studies reported in the literature which indicated that ~40–60% of MS patients have cognitive deficits detected through neuropsychological testing [8–10].

The screening tests for dementia (MIC) and the attention and concentration measures (Digit Span) indicated that 9.3% and 11.1% of these RRMS patients presented a failure in each of these tests, respectively. These results are somewhat divergent from reports in the literature which indicated that MS patients have preserved attention span and a smaller dementia scores [10,11,20]. Abstract thinking deficits detected in 27% of the patient

sample, as well as the difference found in the performance tests for verbal fluency between patients and paired control subjects, may be attributed to frontal executive dysfunction described as an integrating part of MS's cognitive physiopathology [11, 46, 47].

The slowness in the speed of information processing is considered to be one of the main characteristics in the MS cognitive disorder [25, 48, 49]. This deficit has been pointed out to be one of the most sensitive measure for detecting cognitive disorders [50] and the main cognitive function affected in MS patients [51]. It has been also argued that deficits in working memory [52] and executive functions are the most fundamental features of cognitive disorder in MS [19, 46]. The present results indicated that a deficit in executive function, measured through RAVEN and COWAT conjointly, is in fact an important feature among RRMS patients. The high frequencies of deficits in these tests are in agreement with the above-mentioned studies, which relate cognition in MS to a sub-cortical frontal executive disorder.

The present results also indicated that recent memory is significantly impaired in all stages (learning, recall and recognition) in the RAVLT and BECR tests. The range of recent memory impairment was between 18.5–29.6% of patients. Late recall processes were very affected as measured by RAVLT–recall 1 and 2 and BECR–recall. Recall deficit in all these measures were fairly high, in the range of 30–35%. Interesting, RRMS patients presented a 22% and 35% deficit in the RAVLT–recognition and BECR–recognition tests, respectively. These results are not in accordance with the classical view that assumes that recognition memory is preserved in MS patients [11, 53, 54]. A problem in encoding mechanism in the RRMS patient sample could explain this particular finding. This possibility is corroborated by the fact that this sample also presented a high impairment in generative verbal fluency. However, additional studies are essential to further investigate this possibility. The relatively small number of subjects of the present study can lead to a false positive cognitive deficit identification. Although a conservative statistical method was considered to define cognitive impairment, further study must be made in a larger sample.

A number of screening batteries have been proposed to identify cognitive dysfunction in MS [10, 29–31]. One classical study [10] led to construction of the Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRB-N). This battery is widely employed but it was constructed without disease's clinical sub-type specificity. In fact, recent results indicated different profiles of cognitive

alterations in each clinical type of MS [5, 7, 52]. The present results indicated that a brief neuropsychological battery composed by the COWAT, the Verbal Semantic Fluency (letter 'S' and 'Fruits'), the BECR and the RAVLT might be useful for cognitive impairment screening among the Brazilian RRMS sub-type. This brief battery presented high sensitivity and specificity in differentiating RRMS patients with cognitive deficits from paired control subjects.

Since this is a first attempt to develop a brief neuropsychological screening test for cognitive deficits in Brazilian MS patients, subsequent studies are important to evaluate its validity. In addition to that, more systematic comparisons with other screening instruments described in the literature are necessary as well.

Finally, it is important to emphasize that, although a screening instrument is very useful for research, it should not substitute clinical judgement and the relevance of a comprehensive neuropsychological evaluation, crucial for proper management of the serious impact of cognitive dysfunction on the daily life activities of MS patients.

### Acknowledgement

MAN had a CAPES doctoral fellowship. RAP has a CAPES master fellowship. JLF is supported by CNPq grant 522720-95-1.

**Declaration of interest:** The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

### References

1. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurological Clinics* 2005;23:17–38.
2. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–1452.
3. Matthews EB. Clinical Aspects. In: Compston DAS, editor. *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 1998. pp 43–251.
4. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Paresi JE, Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in MS. *Brain* 2005;128:2705–2712.
5. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, Deluca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 2001;14:32–44.
6. Hutchinson J, Burke T, Hutchinson M. Neuropsychological assessment in multiple sclerosis: Methodological issues and concerns. *Multiple Sclerosis* 1996;2:57–65.
7. Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2000;15:115–136.



8. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 1995;8:216–220.
9. Rao SM. Neuropsychological screening battery for multiple sclerosis. Milwaukee: Medical College of Wisconsin; 1991.
10. Swirsky-Sacchetti TS, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobel R, Field HL. Neuropsychological and structural brain lesion in multiple sclerosis: A regional analysis. *Neurology* 1992;42:1291–1295.
11. Beatty WW. Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis. *Neurology Clinics* 1993;11:189–204.
12. Beatty WW, Monson N. Metamemory in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1991;13:303–327.
13. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A review of recent developments. *Current Opinions in Neurology* 2003;16:283–288.
14. Kujala P, Portion R, Rumatianimen J. Memory deficit and early cognitive deterioration in MS. *Acta Neurologica Scandinavica* 1996;93:329–335.
15. Negreiros MAGM, Colin DD, Mattos PM, Papais-Alvarenga RM. FS Mental no EDSS: Dificuldades no estadiamento cognitivo da esclerose múltipla. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 1996;54(suppl):531.
16. Negreiros MAGM, Papais-Alvarenga RM, Mattos PE. Alterações Neurocognitivas na Esclerose Múltipla: Resultados de primeiro estudo piloto. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 1996;54(suppl):97.
17. Brass SD, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Munschauer F, Bakshi R. Cognitive impairment is associated with subcortical magnetic resonance imaging grey matter T2 hypointensity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006;12:437–444.
18. Peyser JM, Edwards KR, Poser CM. Cognitive functions in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1980;37:577–579.
19. Rao SM. White matter disease and dementia. *Brain Cognition* 1996;31:250–268.
20. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991;41:685–691.
21. Barget B, Camplais P, Borudette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2002;16:445–455.
22. Portaccio E, Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Mortilla M, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting multiple sclerosis with mild cognitive impairment. *Journal of Neurological Science* 2006;245:195–199.
23. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, Oschmann P, Kaps M, Vaitl D. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage* 2006;30:891–898.
24. Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaducci L. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of Neurology* 1995;52:168–172.
25. Benedict RHB, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging* 2004;14:36S–45S.
26. 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* 1991;41:692–696.
27. Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ. Depression in multiple sclerosis: Relationship to planning ability. *Journal of the International Neuropsychology Society* 2001;7:665–674.
28. Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. ‘Mini-Mental State’. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychology Research* 1975;12:189–198.
29. Basso MR, Hazen SB, Lynn JRK, Barstein RA. Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1996;53:980–984.
30. Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis: Evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Archives of Neurology* 1990;47:297–301.
31. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: A consensus approach. *Clinical Neuropsychology* 2002;16:381–397.
32. Kujala P, Portion R, Revonsuo A, Rumatianimen J. Attention related performance in two cognitively different subgroup of patient with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1995;59:77–82.
33. 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;45:718–723.
34. Franklin GM, Heaton RK, Nelson LM, Filley CM, Seibert C. Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic/progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1826–1829.
35. Ardila A. Directions of research in cross-cultural neuropsychology. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1995;17:143–150.
36. Luszcz M. Back to nurture: Cross-cultural research as a paradigm for understanding bio-cultural dynamics of cognitive ageing. *Gerontology* 2006;52:290–294.
37. Tong BS, Yip JT, Lee TM, Li LS. Frontal fluency and memory functioning among multiple sclerosis patients in Hong Kong. *Brain Injury* 2002;16:987–995.
38. Andrade VM, Bueno OFA, Oliveira ASB, Oliveira EML, Miranda MC. Cognitive profile of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 1999;57:775–783.
39. Poser CM, Paty SW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 1983;13:227–231.
40. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry* 1968;114:797–811.
41. Wechsler D. *Wais-III—Escala de Inteligência Wechsler para adultos. Manual para administração e avaliação; Adaptação e padronização de uma amostra brasileira Elizabeth do Nascimento. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.*
42. Rey A. *L'examen Clinique em Psychologie. Paris: Press Universitaires de France; 1964.*
43. Buschke H. Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology* 1984;6:433–440.
44. Benton AL, Hamsher K. *Multilingual aphasia examination. Iowa City: University of Iowa Press; 1976.*
45. Raven JC. *Matrizes Progressivas. Rio de Janeiro: CEPA—Centro Editor de Psicologia Aplicada; 1998.*
46. Beatty WW, Monson N. Problem solving by patients with multiple sclerosis: Comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *Journal of*

- the International Neuropsychology Society 1996; 2:134–140.
47. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain* 1997;120:15–26.
  48. Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: Implications for rehabilitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1999;67:661–663.
  49. Sonnevile LMJ, Boringa JB, Reuling IEW, Lazeron RHC, Ader HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002;40:1751–1765.
  50. Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2005;44:1166–1174.
  51. Collo SLB. Quality of life in multiple sclerosis: Does information-processing speed have an independent effect? *Archives of Clinical Neuropsychology* 2006;21:167–174.
  52. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, De Sonneville LMJ, De Groot V, Reuling IEW, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004;63:335–339.
  53. 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;34:853–862.
  54. Thornton AE, Raz N, Tucker A. Memory in multiple sclerosis: Contextual encoding deficits. *Journal of the International Neuropsychology Society* 2002;8:395–409.

**APÊNDICE E - Different cognitive profiles of Brazilian patients with relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis (Artigo publicado na revista Arquivos de Neuropsiquiatria em 2011)**

# Different cognitive profiles of Brazilian patients with relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis

Dóra-Neide Rodrigues<sup>1</sup>, Renata Alves Paes<sup>2</sup>,  
 Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos<sup>3</sup>,  
 Jesus Landeira-Fernandez<sup>4</sup>, Regina Maria Papais Alvarenga<sup>5</sup>

## ABSTRACT

Cognitive impairment is a symptom of multiple sclerosis (MS). Different clinical forms of multiple sclerosis have different cognitive profiles, according to findings of previous studies which used extensive batteries of neuropsychological tests. **Objective:** To investigate cognitive profiles of Brazilian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) and primary progressive multiple sclerosis (PPMS) by using a brief battery of neuropsychological tests. **Method:** Sixty-six patients, within 18-65 of age and 3-18 years of education, were paired with healthy control subjects, regarding gender, age, and education level. **Results:** On Symbol Digit Modalities Test and Hooper Visual Organization Test, cognition was affected in 50% in RRMS and 69% in PPMS. Fluency of "F" was impaired in 24% of RRMS and 81% of PPMS. Immediate recall was affected in 32% of RRMS and in 63% of PPMS; whereas late recall, in 46% of relapsing-remitting and in 69% of primary progressive. **Conclusion:** Cognitive profiles of relapsing-remitting and primary progressive patients are different. **Key words:** multiple sclerosis, cognitive profile, brief battery.

## Diferentes perfis cognitivos de pacientes brasileiros com esclerose múltipla remittente-recorrente e progressiva primária

## RESUMO

O comprometimento cognitivo é um sintoma da esclerose múltipla (EM). Formas clínicas diferentes da EM apresentam diferentes perfis cognitivos, de acordo com resultados de estudos anteriores que usaram bateria extensa de testes neuropsicológicos. **Objetivo:** Investigar o perfil cognitivo de pacientes com esclerose múltipla remittente-recorrente (EMRR) e esclerose múltipla progressiva primária (EMPP) utilizando uma bateria neuropsicológica breve. **Método:** 66 pacientes com idade de 18 a 65 anos, escolaridade 3 a 18 anos, foram pareados a controles por sexo, idade e escolaridade; e avaliados. **Resultado:** No Symbol Digit Modalities Test e Hooper Visual Organization Test 50% com EMRR e 69% com EMPP apresentaram desempenho comprometido. Na fluência da letra "F" o comprometimento foi de 24% daqueles com EMRR e 81% com EMPP. Na evocação imediata o comprometimento foi de 32% na EMRR e 63% na EMPP e, evocação tardia em 46% na remittente-recorrente e 69% com progressiva primária. **Conclusão:** Os perfis cognitivos dos pacientes com esclerose múltipla remittente-recorrente e progressiva primária são diferentes.

**Palavras-chave:** esclerose múltipla, perfil cognitivo, bateria breve.

## Correspondence

Regina Maria Papais Alvarenga  
 Rua Mariz e Barros 775 / 2º andar  
 20270-004 Rio de Janeiro RJ - Brasil  
 E-mail: regina\_alvarenga@hotmail.com

## Support

Jesus Landeira-Fernandez was supported by a CNPq grant # 522720-95-1

Received 18 October 2010  
 Received in final form 19 April 2011  
 Accepted 2 May 2011

Trabalho desenvolvido no Programa de Pós-Graduação em Neurologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro RJ, Brazil. <sup>1</sup>Neuropsicóloga. Mestre em Neurologia pela UNIRIO; <sup>2</sup>Neuropsicóloga. Doutoranda em Neurologia pela UNIRIO; <sup>3</sup>Neurologista. Doutora em Neurologia pela UNIRIO; <sup>4</sup>Psicólogo. Professor da Pontifícia Universidade Católica (PUC) Rio de Janeiro e Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro RJ, Brazil; <sup>5</sup>Neurologista. Professora Associada da Escola de Medicina e Cirurgia, UNIRIO. Coordenadora dos Cursos de Mestrado e Doutorado em Neurologia da UNIRIO.



Cognitive impairment is a symptom of multiple sclerosis (MS)<sup>1</sup>. Recent studies have shown that cognition is affected within a range of 54-65% of multiple sclerosis patients<sup>1-3</sup>. The functions most commonly affected, according to Rao<sup>1</sup> are: attention, information processing speed, explicit memory, verbal fluency, executive function, conceptual reasoning, and visuospatial perception. Studies performed in Brazil have confirmed Rao's<sup>1</sup> initial findings<sup>3,4</sup>. According to Rao<sup>1</sup>, impairment of cognitive profile in multiple sclerosis patients is not uniform and may range from a mild deficit to an overt state of dementia.

Concerning attention, processing speed, verbal memory and visuospatial functions in patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) and primary progressive multiple sclerosis (PPMS) had poorer performance than those with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)<sup>5-7</sup>. Impairment in the verbal modality is more common in the progressive forms of multiple sclerosis; whereas visuospatial-related decline is more frequently seen in the relapsing-remitting multiple sclerosis form<sup>8</sup>. Overall cognitive performance of secondary progressive and primary progressive patients was poorer than those with relapsing-remitting multiple sclerosis<sup>9</sup>.

A cohort of 88 Brazilian patients were evaluated using the (FS/EDSS) Kurtzke<sup>10</sup> scale and there was a low rate of cognitive dysfunction (5-6.5%)<sup>11</sup>. In another study, Negreiros and cols.<sup>4</sup> investigated the cognition of 54 relapsing-remitting multiple sclerosis patients and found cognitive impairment in 51.8% of them. The most affected cognitive functions were: semantic verbal fluency, short and long-term memory and recognition. In the primary progressive multiple sclerosis patients, Paes and cols.<sup>3</sup> has found a rate of cognitive impairment close to 50% and reported that the most affected functions were phonemic verbal fluency, long-term memory and attention.

As far as the association of cognitive deterioration and psychopathological diseases are concerned, depression is a frequent symptom, but relationship with cognitive dysfunction lacks consistency<sup>2,3,12</sup>.

Continuing the line of studies on cognition carried out in Rio de Janeiro, the present one used a brief neuropsychological battery to evaluate the cognitive profile of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis.

## METHOD

### Study/patients

A case-control study was conducted between October 2007 and August 2009 in 66 MS patients within the age range of 18 to 65 years, 3 to 18 years of education

diagnosed with definite MS, according to McDonald's criteria<sup>13</sup>, 50 subjects (RRMS) and 16 (PPMS). A control group of healthy individuals was also recruited in order to be paired with the group of MS patients for gender, age and educational level. Four excluding criteria were employed to prevent possible interference: [1] visual, FS visual  $\geq 4$  and EDSS  $\geq 8$ ; [2] state of acute bout or worsening of symptoms; [3] use of psychoactive substances other than prescribed anti-depressants; and [4] co-existent clinical conditions (moderate or severe depression, thyroid alterations, systemic high blood pressure, HIV, syphilis and other neurological and psychiatric diseases) that interferes with cognition. All patients underwent standard medical and psychological interviews, analysis of medical records on neurological examination, MRI exam and cerebral spinal fluid investigation, in order to fulfill required criteria.

This study was approved by the research ethics committee (CER) of the university hospital - HUGG/UNIRIO and a written consent statement was signed by all subjects: MS patients and controls.

### Neuropsychological testing

Patients and controls were submitted to a brief neuropsychological evaluation, which consisted of four tests, which assess four functions: the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)<sup>14</sup> for short and long-term memory, the Hooper Visual Organization Test (HVOT)<sup>15</sup> the Controlled Oral Word Association Test (COWAT)<sup>14</sup> and the Symbol Digit Modalities Test (SDMT)<sup>16</sup>. The Beck Anxiety (BAI) and Depression Inventories (BDI)<sup>17</sup> were used to assess mood status. Neuropsychologists performed the neuropsychological evaluations individually in a single session. Tests were applied in a predefined order to both patients and controls.

### Statistical analysis

Results are presented as means and their respective standard error (SEM). A two-tail student t-test was employed to detect mean significant differences in cognitive variables between the relapsing-remitting and primary progressive groups and their respective control group. The chi-square test was used to identify percentage differences between the two groups. A Pearson correlation analysis was used to assess the relationship between two variables. A p-value of 0.05 was considered statistically significant. Cognitive dysfunction was determined according to the procedure employed by Rao<sup>1</sup>, which controls individual differences in pre-morbid cognitive abilities. A multiple regression was performed with the raw score for each of the cognitive indexes as dependent variable and demographic characteristics (gender, age and educational level) as independent variables. Since gender

is not a continuous variable, it was regressed as a dummy variable. A standardized residual was obtained by subtracting the regressed and the actual scores of each of the cognitive variables. Failure in each of these variables was determined from the fifth percentile or lower ones below the standardized residual score among paired control subjects. Cognitive deficit among multiple sclerosis patients was defined as the fifth percentile of the total number of failed cognitive indexes of control subjects. The frequency rate of cognitive dysfunction in multiple sclerosis group was found by calculating the difference between the percentage of multiple sclerosis patients who presented cognitive deficit from a false positive rate, defined as the percentage of paired control subjects misclassified as cognitively impaired.

**Table 1.** Mean (SEM) of each variable of the brief neuropsychological battery in RRMS patients and healthy control subjects. The p-value of the two-tailed t-test comparison between the two groups, the percentage of RRMS patients below the fifth percentile of the control group (%MS<5%ile).

Variable	RRMS		Control/RRMS		p value	% RRMS <5%ile
	Mean	SEM	Mean	SEM		
1 <sup>st</sup> RT	5.6	0.21	5.8	0.20	0.540	10%
2 <sup>nd</sup> RT	8.4	0.29	9.1	0.27	0.080	2%
3 <sup>rd</sup> RT	9.5	0.34	11.0	0.31	0.002	30%
4 <sup>th</sup> RT	10.5	0.31	11.9	0.33	0.003	10%
5 <sup>th</sup> RT	11.4	0.29	12.7	0.24	<0.001	30%
RB	5.3	0.21	6.0	0.25	0.026	10%
1 <sup>st</sup> RB	8.5	0.44	11.6	0.31	<0.001	32%
2 <sup>nd</sup> RB	8.6	0.46	11.7	0.31	<0.001	46%
Rec	27.7	0.32	29.1	0.18	<0.001	28%
SDMT	47.9	1.99	55.5	1.09	0.001	50%
HVOT	21.9	0.54	23.8	0.37	0.006	50%
SF:ANIMAL	18.8	0.66	20.2	0.53	0.089	28%
SF:FRUIT	15.5	0.46	16.5	0.43	0.108	20%
SF:TOTAL	34.3	0.96	36.4	0.92	0.109	18%
F	12.4	0.60	15.1	0.57	0.002	24%
A	11.5	0.64	13.1	0.47	0.045	30%
S	11.6	0.57	13.7	0.60	0.010	10%
PF:TOTAL	35.7	1.58	42.1	1.43	0.003	18%
BAI	11.4	1.41	7.6	0.87	0.024	-
BDI	10.1	1.13	6.8	0.69	0.017	-
Duration	32.7	0.82	29.0	0.51	<0.001	-

RRMS: relapsing-remitting multiple sclerosis; SEM: standard error of the mean; 1<sup>st</sup> RT: first recall trial, list A; 5<sup>th</sup>: fifth recall trial, list A; RB: recall, list B; 1<sup>st</sup> RB: first recall after list B; 2<sup>nd</sup> RB: second recall after list B; Rec: recognition of list A; SF:ANIMAL: semantic fluency: animal category; SF:FRUIT: semantic fluency: fruit category; SF:TOTAL: total of animal and fruit categories; F: phonemic fluency with the letter "F"; A: phonemic fluency with the letter "A"; S: phonemic fluency with the letter "S"; PF:TOTAL: total phonemic fluency; Duration: 32.7 minutes was the average time required to apply the battery of tests.

## RESULTS

In the RRMS group, 76% were female and in the PPMS, 81.2%. The mean age of RRMS patients was 34.8 years compared to a mean of 48.2 years for PPMS patients. Patients in the group attended school for approximately 13.6 years compared to 12.4 years in the PPMS group. No significant difference was observed between patients and controls in the aforementioned variables. As shown in Tables 1 and 2, relapsing-remitting patients obtained a mean score of 11.4 on the BAI and 10.1 on the BDI compared to 8.7 (BAI) and 12.3 (BDI) of patients in the primary progressive group. Table 3 shows the degree of sensitivity of the tests in RRMS and PPMS patients.

As presented in Table 4, the correlation between cognition and depression was 0.243 (p=0.015) in the re-

**Table 2.** Mean (SEM) of each variable of the brief neuropsychological battery in PPMS patients and healthy control subjects. The p-value of the two-tailed t-test comparison between the two groups, the percentage of PPMS patients below the fifth percentile of the control group (%MS<5%ile) and the placement of percentages.

Variable	PPMS		Control/PPMS		p value	% PPMS <5%ile
	Mean	SEM	Mean	SEM		
1 <sup>st</sup> RT	4.8	0.36	5.4	0.34	0.262	19%
2 <sup>nd</sup> RT	6.4	0.44	7.9	0.54	0.040	0%
3 <sup>rd</sup> RT	8.3	0.38	9.9	0.69	0.047	31%
4 <sup>th</sup> RT	8.8	0.48	11.7	0.55	<0.001	56%
5 <sup>th</sup> RT	9.9	0.45	12.7	0.43	<0.001	75%
RB	3.9	0.46	6.1	0.56	0.005	25%
1 <sup>st</sup> RB	6.8	0.67	10.9	0.69	<0.001	63%
2 <sup>nd</sup> RB	6.8	0.65	10.7	0.79	<0.001	69%
Rec	27.2	0.66	28.9	0.38	0.029	38%
SDMT	34.4	2.87	51.7	1.87	<0.001	69%
HVOT	17.3	1.66	23.6	.96	0.003	69%
SF:ANIMAL	13.6	0.85	19.5	1.11	<0.001	38%
SF:FRUIT	13.1	0.97	15.6	.72	0.043	44%
SF:TOTAL	27.9	1.96	35.1	1.65	0.009	44%
F	10.3	1.01	16.6	1.13	0.001	81%
A	9.4	1.04	14.4	1.10	0.003	56%
S	10.0	0.99	14.9	1.04	0.002	38%
PF:TOTAL	28.4	2.45	45.8	2.94	<0.001	44%
BAI	8.7	1.53	7.8	2.01	0.731	-
BDI	12.3	1.53	7.3	1.48	0.025	-
Duration	34.4	1.13	30.8	1.15	0.031	-

PPMS: primary progressive multiple sclerosis; SEM: standard error of the mean; 1<sup>st</sup> RT: first recall trial, list A; 5<sup>th</sup>: fifth recall trial, list A; RB: recall, list B; 1<sup>st</sup> RB: first recall after list B; 2<sup>nd</sup> RB: second recall after list B; Rec: recognition of list A; SF:ANIMAL: semantic fluency: animal category; SF:FRUIT: semantic fluency: fruit category; SF:TOTAL: total of animal and fruit categories; F: phonemic fluency with the letter "F"; A: phonemic fluency with the letter "A"; S: phonemic fluency with the letter "S"; PF:TOTAL: total phonemic fluency; Duration: 33 minutes was the average time required to apply the battery of tests.

lapsing-remitting group; whereas correlation between depression and anxiety was 0.877 ( $p < 0.001$ ). Meanwhile, in the primary progressive group, these correlations were  $-0.294$  ( $p = 0.102$ ) and  $-0.508$  ( $p = 0.003$ ), respectively.

A rate of cognitive impairment was detected in 46% of the RRMS group and in 73% of primary progressive patients. In Table 1, mean scores on the RAVLT in RRMS group were 8.5 for immediate recall, 8.6 for delayed recall after 15 min. and 27.7 for recognition. The mean score on the Symbol Digit Modalities Test was 47 and on the Hooper Visual Organization Test, 21.9. On the COWAT evaluation of phonemic fluency on words that begin with the letter "A" the mean score was 11.5; whereas for semantic fluency with fruits it was 15.5.

In Table 2, the mean score of PPMS patients was 6.8 for immediate recall, 6.8 for delayed recall after 15 min. and 27.2 for recognition on the RAVLT.

The mean score on the Symbol Digit Modalities Test was 34.4 and on the Hooper Visual Organization Test, 17.3. On the COWAT, the mean score for phonemic fluency on words that begin with the letter "A" was 9.4 and for semantic fluency with fruits it was 13.1.

**DISCUSSION**

The aim of the current study was to investigate the cognitive profiles of Brazilian patients with the relapsing-remitting and primary progressive forms by using a brief neuropsychological battery. The frequency of cognitive impairment was lower in the RRMS group than in the PPMS group. These rates were similar those found in the literature for the two forms of the disease. Rao<sup>1</sup> reported rates of cognitive impairment in 54-65% of his sample, while Negreiros<sup>4</sup> reported it in 51.8% of his RRMS group and Paes<sup>3</sup>, in 50% of PPMS patients.

To date, there is not enough evidence to demonstrate that RRMS and PPMS are, in fact, distinct diseases<sup>6,18</sup>. Nevertheless, demographic and clinical data show significant differences between these two courses of multiple sclerosis<sup>19</sup>. The RRMS form affects more women than men, between 20 and 40 years of age. It is characterized by non systematic neurological syndromes, suggesting disseminated inflammatory lesions in the CNS; while the progressive course of multiple sclerosis affects both men and women above 40 years of age<sup>20,21</sup> leading to an insidious and growing motor and sensitive dysfunction on

**Table 3.** Degree of sensitivity of the tests in RRMS and PPMS patients.

Test	% sensitivity	
	RRMS	PPMS
SDMT	50%	69%
HVOT	50%	69%
2 <sup>nd</sup> RB	46%	69%
1 <sup>st</sup> RB	32%	63%
3 <sup>rd</sup> RT	30%	31%
5 <sup>th</sup> RT	30%	75%
A	30%	56%
Rec	28%	38%
SF:ANIMAL	28%	38%
F	24%	81%
SF:FRUIT	20%	44%
SF:TOTAL	18%	44%
PF:TOTAL	18%	44%
1 <sup>st</sup> RT	10%	19%
4 <sup>th</sup> RT	10%	56%
RB	10%	25%
S	10%	38%
2 <sup>nd</sup> RT	2%	0%

1<sup>st</sup> RT, first recall trial, list A; 5<sup>th</sup>, fifth recall trial, list A; RB, recall, list B; 1<sup>st</sup> RB, first recall after list B; 2<sup>nd</sup> RB, second recall after list B; Rec, recognition of list A; SF:ANIMAL, semantic fluency: animal category; SF:FRUIT, semantic fluency: fruit category; SF:TOTAL, total of animal and fruit categories; F, phonemic fluency with the letter "F"; A, phonemic fluency with the letter "A"; S, phonemic fluency with the letter "S"; PF:TOTAL, total phonemic fluency.

lower limbs - in most of the cases - related to spinal cord commitment<sup>22,23</sup>. Those clinical differences were previously associated to a reduced inflammatory load detected in brain scans of PPMS patients versus the ones with the RRMS form. The different imaging pattern was used to justify a former concept, which claimed that cognitive alterations would be less common in the PPMS form<sup>24</sup>. Nowadays, it is well accepted that in PPMS, despite the fewer focal lesions found on brain white matter (BWM), there is, also on BWM, a more diffuse pattern apparently normal<sup>25</sup> including lesions on the cerebral cortex<sup>26</sup>. This would explain the greater cognitive decline observed in this group of patients, as confirmed not only on this current study, but also in others.

The indexes of cognitive impairment in relapsing-remitting and primary progressive groups were signif-

**Table 4.** Correlation between cognitive deficit with depression and anxiety.

RRMS	r	p	PPMS	r	p
Cognition × BDI	0.243	0.015	Cognition × BDI	0.294	0.102
BAI × BDI	0.877	<0.001	BAI × BDI	0.508	0.003

RRMS: relapsing remitting multiple sclerosis; PPMS: primary progressive multiple sclerosis; BDI: Beck Depression Inventory; BAI: Beck Anxiety Inventory.

icantly higher than those found in control groups (Tables 1 and 2). As to the performance of patients with the two forms of the disease, Table 3 shows different failure rates on the tests. In the RRMS group, more failures occurred on the Symbol Digit Modalities Test, on the Hooper Visual Organization Test and delayed recall; whereas in PPMS group, failures occurred more often on phonemic fluency on words beginning with the letter "F", followed by the fifth recall trial of the RAVLT, on the Symbol Digit Modalities Test and on the Hooper Visual Organization Test.

Tables 1 and 2 show that cognitive impairment was more severe in PPMS patients compared to the ones with the RRMS form. Furthermore, PPMS patients have failed more often on the tests than RRMS patients. Similar findings were reported by De Sonneville and cols.<sup>6</sup>, that is, progressive primary patients scored significantly more poorly than relapsing-remitting patients.

The cognitive functions most affected in RRMS patients, listed in order of performance, starting from the poorest one were: attention, information processing speed, visuospatial organization, and long-term memory. On the other hand, progressive primary patients presented most decline in the following functions: phonemic fluency on words that begin with the letter "F", long-term memory, sustained attention, information processing speed and visuospatial organization.

The difference in cognitive profiles of these two forms of multiple sclerosis is consistent with the findings of Gaudino and cols.<sup>8</sup>. The authors reported a greater impairment in the progressive forms of MS (i.e., Secondary progressive and primary progressive) compared to RRMS. Such results also agree with the ones found by Negreiros<sup>4</sup> and Paes<sup>3</sup>.

In the current study, the most affected cognitive functions in RRMS and PPMS were: attention/information processing speed, visuospatial perception, long-term memory, and phonemic fluency of the letter "A". However, other functions were also affected, albeit to a lesser extent (Tables 1 and 2).

Comparing these results with other Brazilian neuropsychological studies, which have used an extensive battery in RRMS<sup>4</sup> patients, the frequency of cognitive impairment was 51%, and the most sensitive items were: phonemic verbal fluency on words that begin with the letter "S", semantic fluency (fruits), and long-term memory (first and second recall trials and recognition).

The rate of cognitive impairment in the RRMS group was consistent with current study. In this study, the most sensitive tests were: attention/information processing speed, visuospatial organization, and short and long-term memory, during first and second recall trials.

In the primary progressive group, the findings of Paes

and cols<sup>3</sup> showed a rate of cognitive impairment of 50%, where the most sensitive items were: short-term memory (first recall trial of the list), phonemic fluency on words beginning with the letter "A," and attention/information processing speed. In the primary progressive group of this study, a higher rate of cognitive impairment was found. A similarity was observed between the two aforementioned studies, regarding impaired memory and phonemic fluency; however, the visuospatial function was not reported in those studies and information processing speed was evaluated using an adapted instrument, which may explain the discrepancies between both results.

Depression is a symptom of all forms of multiple sclerosis<sup>2,3,7,12</sup>. In our study, different degrees of depression and anxiety were observed in both groups of patients. Depression indexes were higher in PPMS than in RRMS patients; whereas RRMS patients achieved higher anxiety scores than PPMS subjects (Tables 1 and 2). It is worth mentioning that this particular finding has not been reported in investigated studies yet.

Table 4 shows no positive association between depression and cognitive dysfunction in either of the two groups. This particular finding is consistent with the results obtained by Rao<sup>2,3</sup> with others. The sensitivity of the brief neuropsychological battery for detecting cognitive impairment in MS patients has been confirmed in the literature<sup>1,2,27</sup>. According to Table 3, the sensitivity of the battery of tests applied to the subjects in this study was high on the three tests used to evaluate cognition in patients with the two forms of MS (i.e., Hooper Visual Organization Test, Symbol Digit Modalities Test, and the second recall trial of the RAVLT). This data is similar to others found in local and international literature, confirming the reliability of the instrument as a useful tool for detecting cognitive impairment in Brazilian MS patients.

The scores obtained by RRMS patients on the tests were higher than those achieved by PPMS patients and lower than scores of subjects on the control group in all functions evaluated. The most severely affected functions in both forms of the disease, in order of severity, were: information processing speed, visuospatial organization and late and immediate memory recall.

In conclusion, primary progressive patients performed more poorly on all cognitive tests used in this study. Thus, we can consider that their cognition was more severely affected than it was in relapsing-remitting patients.

**ACKNOWLEDGEMENTS** – We would like to thank all subjects - patients and controls - who participated in this study. We also thank the Federal University of the State of Rio de Janeiro (UNIRIO) and the Reference Center of Multiple Sclerosis in Rio de Janeiro (Hospital da Lagoa) for their valuable collaboration.

## REFERENCES

1. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41:685-691.
2. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995; 8:216-220.
3. Paes RA, Alvarenga RMP, Vasconcelos CCF, Negreiros MA, Landeira-Fernandez J. Neuropsicología de la esclerosis múltiple primaria progresiva. *Rev Neurol* 2009;49:343-348.
4. Negreiros MA, Mattos P, Landeira-Fernandez J, Paes RA, Alvarenga RP. A brief neuropsychological screening test battery for cognitive dysfunction in Brazilian multiple sclerosis patients. *Brain Inj* 2008;22:419-426.
5. Arango-Lasprilla JC, Deluca J, Chiaravalloti G. El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. *Psicothema* 2007;19:1-6.
6. De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling I, et al. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40:1751-1765.
7. Andrade VM, Bueno OF, Oliveira MG, et al. Cognitive profile of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:775-783.
8. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:32-44.
9. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, De Sonneville LMJ, et al. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004;63:335-339.
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
11. Papais-Alvarenga RM, Alvarenga H. Esclerose múltipla manifestações clínicas, aspectos epidemiológicos e critérios diagnósticos. *Rev Bras Neurol* 1995;31:61-70.
12. Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Moreira MA, Barão-Cruz AM. Depressão na esclerose múltipla forma remitente-recorrente. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:591-595.
13. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
14. Strauss E, Sherman EMS, Spreen E. A compendium of neuropsychological test. Administration, norms and commentary. 3ª. ed. New York: Oxford University Press, 1998.
15. Hooper HE. The Hooper Visual Organization Test (HVOT). Los Angeles: Western Psychological Services, 1983.
16. Smith A. Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Los Angeles, CA: Western Psychological Services, 1973.
17. Jurema AC. Manual da versão em português das Escalas BECK, Casa do Psicólogo Livraria e Editora Ltda, 2001.
18. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6:10:903-912.
19. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-1517.
20. Vasconcelos CCF, Miranda-Santos CM, Alvarenga RMP. Clinical course of progressive multiple sclerosis in Brazilian patients. *Neuroepidemiology* 2006;26:233-239.
21. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology* 2005;65:1919-1923.
22. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14: 1157-1174.
23. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:1085-1096.
24. Comi G, Filippi M, Martinelli V, et al. MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995;132:222-227.
25. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;11: 2705-2712.
26. Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, et al. Cortical lesions in primary progressive multiple sclerosis: a 2-year longitudinal MR study. *Neurology* 2009; 72:1330-1336.
27. Sepulcre J, Vanotti S, Hernandez R, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler* 2006;12:187-195.

**APÊNDICE F - A brief Neuropsychological screening test battery for cognitive dysfunction in Brazilian multiple sclerosis patients (Artigo aceito para publicação no Jornal Brasileiro de Psiquiatria em 2011)**



**Título do Trabalho: *Freqüência de Alterações Cognitivas em Indivíduos Brasileiros com Esclerose Múltipla Surto-remissão***  
**(Frequency of Cognitive Changes in Brazilian Individuals with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)**

Autores:

- Marco Aurélio Negreiros- Doutorando em Psiquiatria (UFRJ), Mestre em Psicologia (PUC-RJ), Professor da pós-graduação do Departamento de Psicologia da PUC-RJ
- J. Landeira-Fernandez. Doutor (UCLA), Professor do Departamento de Psicologia da PUC-Rio e do Curso de Psicologia da UNESA
- Cíntia Villela Kirchmeyer – Mestranda em Neurologia (UNIRIO)
- Renata Alves Paes – Mestre em Neurologia (UNRIO)
- Regina Alvarenga. Pós-Doutora (HRUMCH) Professora de Neurologia da UNIRIO
- Paulo Mattos. Doutor (UFRJ), Professor Associado do Instituto de Psiquiatria da UFRJ

Instituição: Instituto de Psiquiatria (UFRJ)

Autor Principal

Marco Aurélio Negreiros- Doutorando em Psiquiatria (UFRJ), Mestre em Psicologia (PUC-RJ)

[marconegreiros@superig.com.br](mailto:marconegreiros@superig.com.br)

Rua Miguel Lemos 44 sala 704

Rio de Janeiro

Tel : 55-21-2521-0569

Número total de palavras: 3.262

**RESUMO**

O perfil cognitivo de pacientes com Esclerose Múltipla na população brasileira ainda é relativamente desconhecido.

**OBJETIVO:** Investigar a cognição de uma amostra de pacientes brasileiros com Esclerose Múltipla surto-remissão (EMSR).

**MÉTODOS:** Cinquenta e quatro pacientes com EMSR e 54 controles pareados por sexo, idade e nível educacional foram avaliados, por meio de uma longa e compreensiva bateria neuropsicológica.

**RESULTADOS:** 59,2% dos pacientes com EMSR apresentaram algum tipo de comprometimento cognitivo, sendo que as principais funções afetadas foram as funções executivas, a memória de longo prazo e a velocidade de processamento de informação.

**CONCLUSÃO:** Os resultados encontram-se em conformidade com estudos anteriores relatados na literatura. Porém, como há poucos estudos de déficits cognitivos em pacientes com Esclerose Múltipla na literatura brasileira, mais estudos ainda são necessários para uma estimativa maior do perfil das alterações cognitivas da Esclerose Múltipla no Brasil.

**Palavras-Chaves:** Esclerose Múltipla; Cognição; Testes Neuropsicológicos.



## Frequency of Cognitive Changes in Brazilian Individuals with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

### **ABSTRACT**

The cognitive profile of patients with multiple sclerosis in Brazilian population is still relatively unknown.

**OBJECTIVE:** To investigate cognition in a sample of Brazilian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

**METHODS:** Fifty-four patients with RRMS and 54 controls matched by sex, age and education were assessed, through a long and comprehensive neuropsychological battery.

**RESULTS:** 59.2% of patients with RRMS had some sort of cognitive impairment. Executive functions, the long-term memory and speed of information processing were the main cognitive functions impaired.

**CONCLUSION:** The results are in line with previous studies reported. However, as there are few studies of cognitive impairment in patients with Multiple Sclerosis in Brazilian literature, more studies are still necessary for a larger evaluation of the cognitive profile of Multiple sclerosis in Brazil.

**Key Words:** Multiple sclerosis, Cognition, Neuropsychological Tests.

## Introdução

Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória e desmielinizante do Sistema Nervoso Central (SNC) de curso crônico e progressivo com sintomas de comprometimento disseminado do SNC nas áreas motoras, sensitivas, cerebelares, do tronco cerebral, esfinterianas e mentais (1,2). Há quatro subtipos clínicos de Esclerose Múltipla: surto-remissão (EMSR), progressiva primária (PP), progressiva secundária (PS) e progressiva recorrente (PR). Cada um deles possui diferentes perfis clínicos (3) e fisiopatológicos (4). O comprometimento cognitivo em cada diferente subtipo parece ser também diferenciado (5-7).

A disfunção cognitiva na Esclerose Múltipla caracteriza-se por déficits de memória, atenção, velocidade de processamento de informação e funções executivas (8-10). O comprometimento cognitivo dos pacientes com EM é considerado moderado quando comparado aos indivíduos normais (9). A prevalência geral de comprometimento cognitivo é de 45 a 65 % (8,10,11).

A avaliação neurológica clínica assim como outras medidas comuns como a Expanded Disability Status Examination Scale (EDSS) (2) ou o Mini-Mental Status Examination (MMSE) (12) são geralmente incapazes de detectar as alterações cognitivas de pacientes com EM (8,13). Testes neuropsicológicos são os melhores instrumentos para a avaliação da cognição em EM e baterias de testes foram desenvolvidas para este propósito (8,14-16).

Diferenças transculturais são consideradas uma importante questão em qualquer pesquisa referente à avaliação da cognição (17). Há poucos dados disponíveis sobre comprometimento cognitivo na população brasileira de pacientes com EM. Um estudo (18) foi conduzido com 25 pacientes brasileiros com Esclerose Múltipla surto-remissão (EMSR), no qual foi constatado que a inteligência geral dos pacientes estava preservada, mas houve um pior desempenho na memória de longo prazo verbal e visual e em tarefas que requisitavam tempo de execução. Paes (19) investigou o comprometimento cognitivo em 26 pacientes com EM tipo progressiva primária e encontrou uma frequência de 50 % de comprometimento geral sendo 60 % de alteração de memória recente, 40 % de alteração de fluência verbal e 40 % de alteração de velocidade de processamento de informação comparativamente ao grupo controle. Nosso trabalho (20) desenvolveu uma bateria neuropsicológica breve para identificar as alterações cognitivas em pacientes brasileiros com EMSR composta de três testes cognitivos (*Fluência Verbal, Rey Auditorial Verbal Learning*

*Test e Enhanced Cued Recall*) com 80,6% de sensibilidade e 97,2% de especificidade encontrando um perfil de alterações cognitivas nesta pesquisa cujo método e resultados discutiremos a seguir.

No presente artigo, o perfil cognitivo de uma amostra de pacientes brasileiros com EMSR foi investigado por meio de uma abrangente bateria neuropsicológica

## **Métodos**

### **Sujeitos:**

Selecionamos 54 de um total de 74 pacientes consecutivamente admitidos no Setor de Doenças Desmielinizantes do Hospital da Lagoa no Rio de Janeiro. Todos foram diagnosticados com EMSR, clinicamente definida, de acordo com os critérios de Poser (21) e possuindo níveis leve a moderado de incapacidade - 1 a 6.5 - na Expanded Disability Status Scale – EDSS (2). Quatro critérios de exclusão foram empregados com a finalidade de prevenir possíveis interferências no desempenho nos testes neuropsicológicos: 1) presença de déficit motor ou visual que comprometesse a resposta adequada aos testes cognitivos; 2) estado de surto ou piora dos sintomas; 3) uso de substâncias psicoativas, além dos antidepressivos prescritos, e 4) coexistência de condições clínicas que interferissem na cognição. Todos os pacientes passaram por uma entrevista padrão, análise da ficha médica, exames neurológicos, imagem de ressonância magnética (RM) e exame de líquido cefalorraquidiano, com a finalidade de preencher os critérios mencionados. Seis não preencheram os critérios diagnósticos, cinco tinham EDSS mais alto do que 6.5, três estavam usando substâncias psicoativas, um apresentou surto agudo e cinco não completaram o processo de avaliação.

Cinqüenta e quatro adultos saudáveis, pareados de acordo com sexo, idade e escolaridade formaram o grupo controle. A mesma entrevista aplicada aos pacientes foi conduzida com a finalidade de eliminar participantes que preenchessem algum dos critérios de exclusão. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, concordando em participar voluntariamente da pesquisa. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e do Hospital da Lagoa em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinki.

### Testes Neuropsicológicos:

Rastreamento de demência- Aplicamos o teste *Memória-Informação-Concentração (MIC)* que é útil para este propósito na EM por não conter tarefas visuais e motoras (22).

Atenção e velocidade de processamento de informação. Avaliadas pelo *Digit Symbol* versão oral adaptada por nós para EM (23).

Memória de curto-prazo. Avaliadas pelo *Digit Span Forward* e *Backward*, respectivamente (Bateria WAIS III) (24).

#### Memória de longo prazo

*Rey Auditory Verbal Learning test (RAVL)* (25) foi empregado para medir a memória de longo prazo verbal. Uma fase de recordação livre tardia e outra relacionada ao reconhecimento foram incluídas para que estes dois processos de memória pudessem ser avaliados.

*Buschke Enhanced Cued Recall Test (BECR)* (26). Avalia simultaneamente memória verbal e não-verbal e a memória de longo prazo com a ajuda de pistas semânticas durante o período de evocação.

Fluência verbal foi testada pelo *Controlled Verbal Oral Association test (COWAT)* que mede também a função executiva nos subtestes de produção de palavras fonéticas (*F-A-S*) e semânticas (animais e frutas) (27).

Pensamento abstrato. Avaliado através da aplicação das séries A e C do teste *Raven Progressive Matrices* (28).

### Análise dos dados:

As médias dos resultados e seus respectivos desvios padrão foram apresentadas.. Um two-tail student T Test foi empregado para detectar diferenças significativas nas médias entre EMSR e grupo controle entre os 26 índices de variáveis cognitivas. O teste chi-square foi usado para identificar a porcentagem de diferença entre os dois grupos. Uma análise de correlação de Pearson foi usada para acessar a relação entre déficit cognitivo entre os pacientes com EM e a severidade da doença de acordo com o EDSS. Um valor  $p$  de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Disfunção cognitiva foi definida de acordo com o procedimento empregada por Rao et al (8), o qual controla as eventuais diferenças individuais nas habilidades cognitivas pré-mórbidas. A regressão múltipla foi realizada com o escore bruto de

cada um dos 26 índices cognitivos como a variável dependente e as variáveis demográficas (sexo, idade e nível educacional) como as variáveis independentes. Como sexo não é uma variável contínua, este foi retornado como uma variável falsa. Um padrão residual foi obtido subtraindo da pontuação regressa e da atual para cada um dos 26 índices de variáveis cognitivas. Falha em cada uma destas variáveis foi definida como o quinto percentil ou abaixo do escore padronizado residual entre o grupo controle pareado.

Déficit cognitivo entre os pacientes com EMSR foi definido como o quinto percentil do número total de falhas nos índices cognitivos dos sujeitos controles. A taxa de frequência de disfunção cognitiva nessa amostra de pacientes EMSR foi calculada como a diferença entre os percentuais de pacientes com EMSR que apresentaram déficit cognitivo a partir de uma taxa de falsos positivos, definido como a porcentagem de indivíduos controles pareada, erroneamente classificada como cognitivamente alterados.

## **Resultados**

### ***Inserir aqui a tabela 1: resultados de testes neuropsicológicos (em anexo)***

Não houve diferenças entre idade, escolaridade e sexo entre os dois grupos (todos  $p$ 's  $> 0.1$ ). Resultados indicam que a incidência de EMSR nesta amostra foi maior em mulheres (61.1%) do que em homens (38.9%; -  $2\frac{1}{4}7.1$ ,  $p < 0.05$ ). Pacientes com EMSR apresentaram um maior número de índices fracassados em comparação com os sujeitos controles pareados ( $t$   $104\frac{1}{4}6.67$ ;  $p < 0.001$ ).

Empregando um corte de quatro ou mais índices cognitivos fracassados, uma incidência de 59,2% de pacientes com EMSR e 7,4% de sujeitos controles foi encontrada com comprometimento cognitivo. Por isso, uma taxa de frequência de comprometimento cognitivo nesta amostra foi estimada em 51,8%. Curiosamente, nenhuma correlação entre o déficit cognitivo dos pacientes EMSR e a gravidade da doença (EDSS) foi encontrada ( $r = 0,03$ ,  $p > 0,8$ ).

Os resultados indicaram que os pacientes com EMSR apresentam consistentemente piores desempenhos que os sujeitos controles (todos  $p$ 's  $< 0.05$ ) em todos os 26 índices. Tabela I apresenta as médias e os desvios padrão dos 26 índices de variáveis cognitivas.

Fluência Verbal fonêmica e semântica foram as variáveis que apresentaram o maior comprometimento. Aproximadamente 40% dos pacientes com EMSR apresentaram um déficit na geração de palavras que começam com a letra S (fonêmica) ou nomes de frutas (semântica). Estes dois índices não foram redundantes visto que metade dos pacientes com EMSR que apresentaram um fracasso na geração de nomes de frutas não apresentaram nenhum déficit na geração de palavras começadas com a letra S.

Memória de longo prazo como medida pelo *RAVLT* também demonstrou um alto índice de comprometimento. Como pode ser observado na tabela I, 35,2% dos pacientes apresentaram um fracasso na segunda evocação do *RAVLT* e no teste de reconhecimento, enquanto 33,3% dos pacientes fracassaram na primeira evocação do *RAVLT*. Uma considerável sobreposição entre a primeira e a segunda evocação no *RAVLT* no desempenho entre os pacientes EMRR foi detectada. Somente 17% dos pacientes que fracassaram no desempenho da primeira evocação foram bem na segunda evocação. Inversamente, não houve redundância entre a segunda evocação e os testes de reconhecimento. Isto é devido ao fato de que 42% dos pacientes com EMSR que fracassaram na evocação não apresentaram déficit nos testes de reconhecimento.

Avaliação da memória de longo prazo incluindo o *BECR* também demonstrou considerável déficit cognitivo sensíveis entre os pacientes com EMSR. Aproximadamente 30% dos pacientes apresentaram um fracasso na primeira tentativa de evocação livre do *BECR* (*BECR-Free 1*) e durante toda a evocação (48 pontos) do *BECR* (*BECR – Recall*). Estes dois índices não foram redundantes, pois aproximadamente 58% dos pacientes com EMSR que apresentaram um déficit na primeira tentativa de evocação livre tiveram um bom desempenho durante a evocação do *BECR*.

### **Discussão:**

Os resultados obtidos indicaram que 59,2% dos pacientes com EMSR apresentaram algum tipo de comprometimento cognitivo. Este resultado encontra-se em conformidade com estudos anteriores relatados na literatura, os quais indicavam que aproximadamente 45-65 % dos pacientes com Esclerose Múltipla possuem déficits cognitivos detectados através de testes neuropsicológicos (8,10,11).

Os déficits no pensamento abstrato e na fluência verbal, respectivamente detectados em 27,8% e 40,7% dos pacientes, estão relacionados a ao comprometimento no funcionamento executivo (10). Os presentes resultados, obtidos através dos testes *RAVEN* e *COWAT*, são de fato uma importante característica entre os pacientes com EMSR e estão de acordo com o perfil cognitivo já relatado na literatura, os quais relatam que cognição na Esclerose Múltipla como sendo uma desordem tipo sub-cortical executiva frontal (8,14)

Os resultados também indicaram que memória de longo prazo encontra-se significativamente comprometida em todos os estágios (aprendizagem, evocação e reconhecimento) nos testes *RAVL* e *BECR*. A extensão do comprometimento da memória de longo prazo foi entre 18.5-29.6% nos pacientes. Déficits de evocação em todas essas medidas estavam razoavelmente altas, na extensão de 30-35%. Interessantemente, pacientes com EMSR apresentaram 22% e 35% de déficit no reconhecimento nos testes *RAVL* e *BECR*, respectivamente. Estes resultados não estão em acordo com a visão clássica que assume que memória de reconhecimento está preservada em pacientes com Esclerose Múltipla. Uma maior investigação será necessária para confirmar este achado.

O teste que avaliou a velocidade de processamento de informações, o *Digit Symbol*, mostrou que 22,2% dos pacientes apresentaram comprometimento. Este comprometimento foi apontado na literatura como sendo um dos mais sensíveis para detectar disfunção cognitiva em Esclerose Múltipla e a principal função cognitiva afetada nos pacientes (29).

O teste de rastreamento de demência (*MIC*) mostrou comprometimento em 9,3% dos pacientes com EMSR e os resultados do *Digit Span* indicaram que 11,1% destes pacientes apresentaram comprometimento no *span* atencional. Esses resultados são um tanto incoerentes com os relatos da literatura, os quais indicavam que pacientes com Esclerose Múltipla tinham *span* atencional preservado e uma menor pontuação de demência (10,14). É possível que tenhamos que rever os critérios de pontuação em testes de rastreamento para demência na população brasileira como já tem sido feito (30) visto que variáveis educacionais e culturais influenciam estes critérios.

**Conclusão:**

De uma forma geral, os resultados foram concordantes com a literatura sobre cognição da esclerose múltipla, visto que as funções que apresentaram maior comprometimento foram as funções executivas, memória de longo prazo e velocidade de processamento de informação. As divergências encontradas se referem ao comprometimento da memória de reconhecimento, ao span atencional e ao rastreamento de demência onde encontramos alterações não comumente observadas na literatura internacional.

É importante ressaltar que existem poucos estudos de levantamento das alterações cognitivas na Esclerose Múltipla na literatura brasileira sendo que, qualquer pesquisa deve sempre considerar que os mesmos testes (ainda que adaptados) utilizados internacionalmente podem apresentar resultados diferentes em contextos culturais diferentes. Estudos mais abrangentes, portanto, serão necessários para que conheçamos o perfil das alterações cognitivas da Esclerose Múltipla no Brasil.



## Referências bibliográficas:

1. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurological clinics*. 2005;23:17–38.
2. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444–1452.
3. Matthews EB. Clinical Aspects. In: Compston DAS, editor. *McAlpine's multiple sclerosis*. Churchill Livingstone; p. 43-251, London, 1998.
4. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Paresi JE, Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in MS. *Brain*. 2005;128:2705–2712.
5. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, Deluca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*. 2001;14:32–44.
6. Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2000; 15:115–136.
7. Riccitelli G, Rocca MA, Pagani E, Rodegher ME, Rossi P, Falini A, Comi G, Filippi M. Cognitive impairment in multiple sclerosis is associated to different patterns of gray matter atrophy according to clinical phenotype. *Hum Brain Mapp*. 2010 Aug 25. doi: 10.1002/hbm. 21125.
8. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: Frequency, patterns and prediction. *Neurology*. 1991;41:685–691.
9. Prakash RS, Snook EM, Lewis JM, Motl RW, Kramer AF. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2008 Nov;14(9):1250-61
10. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A review of recent developments. *Current Opinions in Neurology*. 2003;16:283–288.
11. Smestad C, Sandvik L, Landrø NI, Celius EG. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2010 Mar ;17(3):499-505.
12. Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. 'Mini-Mental State'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychology Research*. 1975;12:189–198.
13. Negreiros MAGM, Colin DD, Mattos PM, Papais-Alvarenga RM. FS Mental no EDSS: Dificuldades no estadiamento cognitivo da esclerose múltipla. *Arquivos de Neuro- Psiquiatria* 1996; 54(suppl): 531.

14. Barget B, Camplais P, Borudette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2002;16:445–455.
15. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: A consensus approach. *Clinical Neuropsychology*. 2002;16:381–397.
16. 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; 45:718–723.
17. Ardila A. Directions of research in cross-cultural neuropsychology. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1995;17:143–150.
18. Andrade VM, Bueno OFA, Oliveira ASB, Oliveira EML, Miranda MC. Cognitive profile of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1999;57:775–783.
19. Paes RA, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Negreiros MA, Landeira-Fernández J. Neuropsicología de la esclerosis múltiple primaria progresiva. *Revista de Neurología*. 2009; 1-15;49(7):343-8
20. Negreiros MA, Mattos P, Landeira-Fernandez J, Paes RA, Alvarenga RP A brief neuropsychological screening test battery for cognitive dysfunction in Brazilian multiple sclerosis patients. *Brain Injury*. 2008; 22(5): 419-26.
21. Poser CM, Paty SW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*. 1983;13:227-231.
22. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry*. 1968; 114:797–811.
23. Negreiros MAGM, Papais-Alvarenga RM, Mattos PE. Alterações Neurocognitivas na Esclerose Múltipla: Resultados de primeiro estudo piloto. *Arquivos de Neuro- Psiquiatria* 1996; 54(suppl):97.
24. Wechsler D. Wais-III — Escala de Inteligência Wechsler para adultos. Adaptação e padronização de uma amostra brasileira Elizabeth do Nascimento. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.
25. Rey A. L'examen Clinique em Psychologie. Paris: Press Universitaires de France; 1964.
26. Buschke H. Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*. 1984;6:433–440.

27. Benton AL, Hamsher K. Multilingual aphasia examination. Iowa City: University of Iowa Press; 1976.
28. Raven JC. Matrizes Progressivas. Rio de Janeiro: CEPA - Centro Editor de Psicologia Aplicada; 1998.
29. Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: Implications for rehabilitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1999;67:661-663.
30. Brucki, M.D, Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P.H.F., Okamoto, I.H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3-B), 777-781.

Tabela 1. Resultados de Testes Neuropsicológicos

Teste Cognitivo	EMRS	Controle	P	% EMRS <5%ile	Ordem
<b>Screening de demência</b>					
MIC	2.44 (0.40)	1.23 (0.26)	< 0.014	9.3%	21°
<b>Atenção e Concentração</b>					
Digit Symbol	44.37 (1.04)	52.81 (1.23)	< 0.001	22.2%	12°
<b>Memória</b>					
<b>Curto-prazo</b>					
Digit Span					
Forwards	5.92 (0.15)	6.57 (0.18)	< 0.008	11.1%	20°
Backwards	3.87 (0.15)	4.48 (0.21)	< 0.018	7.4%	22°
<b>Longo-prazo</b>					
<b>RAVL</b>					
RAVL 1	5.10 (0.20)	6.24 (0.23)	< 0.001	27.8%	8°
RAVL 2	7.72 (0.33)	8.67 (0.34)	< 0.05	3.7%	23°
RAVL 3	9,07 (0,35)	10.48 (0.34)	< 0.005	22.2%	12°
RAVL 4	10.10 (0.37)	11.46 (0.31)	< 0.007	18.5%	18°
RAVL 5	10.64 (0.34)	12.39 (0.30)	< 0.001	22.2%	12°
RAVL-Recall 1	7.56 (0.45)	10.39 (0.34)	< 0.001	33.3%	5°
RAVL-Recall 2	8,02 (0.44)	10.50 (0.38)	< 0.001	35.2%	3°
RAVL-Recog	27.29 (0.30)	28.63 (0.21)	< 0.001	35.2%	3°
<b>Buschke</b>					
Free 1	10.22(0.30)	12.34 (0.26)	< 0.001	29.6%	6°
Free 2	11.63 (2.12)	13.18 (0.26)	< 0.001	0.0%	24°
Free 3	12.11 (0.30)	14.16 (0.21)	< 0.001	20.4%	17°
Cued 1	5.44 (0.25)	3.66 (0.26)	< 0.001	0.0%	24°
Cued 2	4.15 (0.26)	2.78 (0.26)	< 0.001	27.8%	8°
Cued 3	3,72 (0.27)	1.74 (0.21)	< 0.001	0.0%	24°
BECR-Recall	47.27 (0.21)	47.94 (0.04)	< 0.002	29.6%	6°
BECR-Recog	47.61 (0.12)	47.96 (0.03)	< 0.002	22.2%	12°
<b>Fluência Verbal</b>					
<b>COWAT</b>					
<b>Fonética</b>					
Letra "F"	11.88 (0.58)	15.88 (0.67)	< 0.001	22.2%	12°
Letra "A"	10.83 (0.48)	14.14 (0.63)	< 0.001	25.9%	11°
Letra "S"	10.02 (0.55)	14.48 (0.65)	<0.001	40.7%	
<b>Semântica</b>					1°
Animais	16.35 (0.56)	19.61 (0.73)	<0.001	18.5%	18°
Frutas	14.11 (0.45)	17.53 (0.56)	<0.001	40.7%	1º
<b>Pensamento Abstrato</b>					
Raven	16.89 (0.55)	18.70 (0.58)	<0.02	27.8%	8

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG



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

MEMO CEP-HUGG / N° 110/ 2011

Rio de Janeiro, 15 de setembro de 2011

A

*Ilma. Regina Maria Papais Alvarenga*  
*Pesquisador Responsável*

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada em 15 de setembro de 2011, o projeto "*Esclerose Múltipla e Neuropsicologia*" registrado no CEP-HUGG sob o n° **68/2011** foi analisado, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96, e considerado **APROVADO**.

Ressaltamos que todo envio de documentação e comunicação entre pesquisador e CEP-HUGG deverá ser formalizada através de memorando numerado, datado e assinado pelo pesquisador responsável, **sempre discriminando o número do projeto registrado no CEP-HUGG, bem como o seu título no SISNEP.**

Atenciosamente,

*Prof. Dr. Pedro Eder Portari Filho*  
*Coordenador do CEP/HUGG*