



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

CÍNTIA VILLELA KIRCHMEYER

**FREQUÊNCIA DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA FASE INICIAL DA
ESCLEROSE MÚLTIPLA**

RIO DE JANEIRO
2013

CÍNTIA VILLELA KIRCHMEYER

**FREQUÊNCIA DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA FASE INICIAL DA
ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Dissertação 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 Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga

RIO DE JANEIRO
2013

K58 Kirchmeyer, Cíntia Villela.
Frequência de comprometimento cognitivo na fase inicial da
Esclerose Múltipla /Cíntia Villela Kirchmeyer, 2013.
48 f. ; 30 cm

Orientadora: Regina Maria Papais Alvarenga.
Dissertação (Mestrado em Neurologia) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

1. Esclerose Múltipla. 2. Comprometimento Cognitivo Leve.
3. Testes Neuropsicológicos. I. Alvarenga, Regina Maria Papais.
II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de
Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós-Graduação em
Mestrado em Neurologia. III. Título.

CDD - 616.834

CÍNTIA VILLELA KIRCHMEYER

**FREQUÊNCIA DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA FASE INICIAL DA
ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Dissertação 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 Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Renata Alves Paes
Universidade Veiga de Almeida - UVA

Prof^a. Dr^a. Yara Dadalti Fragoso
Universidade Metropolitana de Santos - UNIMES

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus que esteve comigo durante toda essa etapa, me dando força e persistência para a realização desta conquista.

Aos meus pais, Marcos e Regina, pelo incentivo, apoio e amor incondicional.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga, pela oportunidade, pelos conhecimentos passados e por toda a ajuda durante o curso.

Ao Dr. Marco Aurélio Negreiros, por me incentivar sempre e por todos os conhecimentos transmitidos.

À colega Dora-Neide Rodrigues, que me auxiliou muito no início deste trabalho e sempre esteve presente para ajudar o grupo de neuropsicologia.

Às minhas colegas de mestrado, Aline Braz de Lima, Aline Fernandes, Patrícia Botelho e Thais Monteiro que se tornaram verdadeiras amigas e contribuíram para que esta etapa passasse de uma forma mais leve e divertida.

Aos médicos, Dra. Solange Camargo, Dra. Cláudia Vasconcelos, Dr. Marcos Alvarenga e Dr. Gutemberg dos Santos pela indicação de pacientes para a pesquisa.

Aos pacientes do Ambulatório de Neurologia do HUGG, que colaboraram participando deste trabalho, sem os quais não nada seria possível.

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

Ao secretário do Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da UNIRIO, Luiz Eduardo e a Heleine, pela competência e constante cooperação.

RESUMO

Introdução: O comprometimento cognitivo afeta de 45% a 65% dos pacientes com Esclerose Múltipla (EM) e pode causar grandes impactos funcionais. Recentemente, muitos estudos focaram em estudar a cognição no início da doença. No entanto, tais estudos apresentaram resultados discrepantes e não conclusivos. O presente estudo investiga as alterações cognitivas em pacientes com recente diagnóstico de EM, por meio da aplicação de uma bateria neuropsicológica breve (BNB). **Objetivos:** Determinar a frequência e o padrão do comprometimento cognitivo na fase inicial da Esclerose Múltipla (EM) e correlacioná-lo com distúrbios do humor (depressão e ansiedade) e com o resultado da Expanded Disability Status Scale (EDSS). **Metodologia:** Estudo transversal, com 40 pacientes com Esclerose Múltipla remitente-recorrente (EMRR), recrutados do ambulatório de neurologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (HUGG/UNIRIO) e do Hospital da Lagoa. Todos os pacientes possuíam baixo grau de incapacidade neurológica (EDSS \leq 3.5) e tiveram seu primeiro surto entre 2 meses a 3 anos. Um grupo de 40 sujeitos controles, pareados por sexo, idade e escolaridade foi incluído. 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. **Resultados:** A frequência de comprometimento cognitivo foi de 10% nos pacientes com EM e 7,5% dos sujeitos controles. Sendo assim, o comprometimento cognitivo dos pacientes foi estimado em 2,5%. Somente o teste RAVLT apresentou resultados alterados. As funções comprometidas foram: memória de reconhecimento, memória de curto prazo e memória de longo prazo (evocação imediata e tardia). Não houve correlação significativa entre distúrbios de humor (ansiedade e depressão) e o grau de incapacidade com os déficits cognitivos. **Conclusões:** Os resultados mostraram que a frequência de comprometimento cognitivo na fase inicial da EM é baixa e que a função de memória é a primeira a apresentar alterações.

Palavras-chave: Comprometimento cognitivo. Esclerose Múltipla inicial. Avaliação Neuropsicológica.

ABSTRACT

Introduction: Cognitive impairment affects 45% to 65% of patients with Multiple Sclerosis (MS) and can cause major functional impact. Recently, many studies have focused on studying cognition in early disease. However, results were discrepant and inconclusive. The present study investigates the cognitive changes in patients with recent diagnosis of MS, through the application of a brief neuropsychological battery (BNB). **Objectives:** To determine the frequency and pattern of cognitive impairment in early multiple sclerosis (MS) and correlate it with mood disorders (depression and anxiety) and the results of Expanded Disability Status Scale (EDSS). **Methods:** Cross-sectional study with 40 patients with Multiple Sclerosis relapsing-remitting (MSRR), recruited from the outpatient neurology at University Hospital and Gaffrée Guinle / Federal University of the State of Rio de Janeiro (HUGG / UNIRIO) and the Hospital da Lagoa. All patients had low degree of disability ($EDSS \leq 3.5$) and had their first relapsing between 2 months to 3 years. A matched group of 40 control subjects was included, paired for gender, age and schooling. Patients and controls underwent neuropsychological evaluation consists of four brief tests: Rey Auditory Verbal Learning Test, Hooper Visual Organization Test, COWAT, Digit Symbol and questionnaire for anxiety and depression. **Results:** The frequency of cognitive impairment was in 10% of patients with MS and the control subjects 7.5%, so the cognitive impairment of patients was estimated to 2.5%. Only RAVLT presented impairment. The functions were compromised: recognition memory, short-term memory and long term memory (immediate and delayed recall). There was no significant correlation between mood disorders (anxiety and depression) and degree of disability with cognitive deficits. **Conclusions:** The results showed that the frequency of cognitive impairment in the early phase of MS is low and that the memory is the first function to show changes.

Keywords: Cognitive impairment. Early Multiple Sclerosis. Neuropsychological Assessment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|----------|--|----|
| Figura 1 | Parte inicial do teste RAVLT (lista A, lista B, evocação tardia) | 23 |
| Figura 2 | Parte inicial do <i>Digit Symbol Modalities Test</i> | 24 |
| Figura 3 | Folhas do <i>Hooper Visual Organization Test</i> | 24 |
| Figura 4 | <i>Controlled Oral Word Association Test</i> | 25 |
| Figura 5 | Diagrama indicando os grupos de pacientes com EM e controles com as porcentagens e médias das variáveis demográficas | 27 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|----------|---|----|
| Tabela 1 | Estudos transversais sobre cognição na fase inicial da EM | 17 |
| Tabela 2 | Instrumentos utilizados e funções aferidas | 26 |
| Tabela 3 | Dados demográficos da amostra | 27 |
| Tabela 4 | Frequência do comprometimento cognitivo | 28 |
| Tabela 5 | Frequência do comprometimento dos testes | 29 |
| Tabela 6 | Desempenho dos pacientes com EM x controles | 30 |
| Tabela 7 | Déficit cognitivo, transtorno do humor e testes comprometidos | 31 |
| Tabela 8 | Correlação entre déficit cognitivo x BAI e BDI | 31 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|--|
| BAI | Inventário Beck de Ansiedade |
| BDI | Inventário Beck de Depressão |
| BNB | Bateria Neuropsicológica Breve |
| 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 |
| EV1 | Primeira evocação imediata |
| EV3 | Terceira evocação imediata |
| EVB | Lista B (distratora) |
| EVT1 | Evocação após lista distratora |
| REC | Reconhecimento da lista A |
| EDSS | <i>Expanded Disability Status Scale</i> |
| HOOPER (HVOT) | <i>Hooper Visual Organization Test</i> |
| HUGG | Hospital Universitário Gaffrée e Guinle |
| LCR | Líquido cefalorraquiano ou Líquor |
| PEV | Potencial Evocado Visual |
| RAVLT | <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> |
| RM | Ressonância Magnética |
| SDMT | <i>Symbol Digit Modalities Test</i> |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| UNIRIO | Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro |

SUMÁRIO

| | | |
|---------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 | REVISÃO DA LITERATURA | 15 |
| 2.1 | COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA | 15 |
| 2.2 | COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA FASE INICIAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA | 16 |
| 3 | OBJETIVOS | 19 |
| 3.1 | OBJETIVO GERAL | 19 |
| 3.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 19 |
| 4 | METODOLOGIA | 20 |
| 4.1 | APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA | 20 |
| 4.2 | DESENHO DO ESTUDO | 20 |
| 4.3 | AMOSTRA | 20 |
| 4.3.1 | Seleção de Pacientes | 20 |
| 4.3.2 | Seleção de controles | 21 |
| 4.3.3 | Crítérios de Inclusão | 21 |
| 4.3.4 | Crítério de Exclusão | 21 |
| 4.4 | MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES | 22 |
| 4.4.1 | Avaliação Neurológica | 22 |
| 4.4.2 | Avaliação Neuropsicológica Breve | 22 |
| 4.4.2.1 | Avaliador e local | 22 |
| 4.4.2.2 | Instrumentos e funções aferidas | 23 |
| 4.5 | ANÁLISE ESTATÍSTICA | 26 |
| 5 | RESULTADOS | 27 |
| 5.1 | CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS | 27 |
| 5.2 | PADRÃO COGNITIVO | 28 |
| 5.2.1 | Frequência do comprometimento cognitivo | 28 |
| 5.2.2 | Testes alterados e funções cognitivas comprometidas na EM | 28 |
| 5.2.3 | Comparação do desempenho entre pacientes com EM e controles | 29 |
| 5.2.4 | Comprometimento cognitivo e Sintomas de Ansiedade e Depressão através de escalas de auto-relato Beck | 30 |

| | | |
|-------|---|----|
| 5.2.5 | Correlação do déficit cognitivo com transtorno do humor e EDSS | 31 |
| 6 | DISCUSSÃO | 32 |
| 7 | CONCLUSÃO | 37 |
| | REFERÊNCIAS | 38 |
| | APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Informado | 44 |
| | APÊNDICE B - Entrevista Estruturada | 45 |
| | APÊNDICE C - Laudo neuropsicológico da Bateria Breve na Esclerose Múltipla | 46 |
| | APÊNDICE D - Bateria Breve | 47 |
| | ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG | 48 |

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica, inflamatória e desmielinizante que afeta principalmente a substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC). Ocorre, com maior frequência, em mulheres caucasianas, na faixa entre 20 a 40 anos (KANTARCI; WEINSHENKER, 2005).

Caracteriza-se, do ponto de vista anatomopatológico, por uma fase inicial inflamatória cujo alvo imunológico é o oligodendrócito, célula formadora da bainha de mielina. (LASPRILA; DELUCA; CHIARAVALLLOTI, 2007). Depois, durante o curso da doença, os danos degenerativos tornam-se predominantes (WINKELMANN et al., 2007).

A observação clínica da evolução da EM levou a classificações de subtipos da doença: remitente recorrente, progressiva primária, progressiva secundária e progressiva recorrente (EL-MOSLIMANY; LUBLIN, 2008).

A condição mais frequente é a Esclerose Múltipla remitente recorrente (EMRR), que corresponde de 80 a 85% dos casos (ANDRADE, 2001). Esta se caracteriza por surtos agudos seguidos por remissões completas ou parciais, não havendo progressão constante da doença (EL-MOSLIMANY; LUBLIN, 2008).

Um surto é um episódio de distúrbio neurológico, cujas lesões são inflamatórias e desmielinizantes por natureza e ocorre durante pelo menos 24 horas. (MCDONALD et al., 2001).

Esclerose Múltipla progressiva primária (EMPP) é uma gradual, quase contínua forma da doença, com piora dos sintomas com poucas flutuações e sem exacerbações nítidas. Esclerose Múltipla progressiva secundária (EMPS) é inicialmente uma doença de curso surto-remissiva, seguida por progressão contínua, com ou sem ocasionais recaídas. Na progressiva recorrente há progressão clara desde a manifestação da doença, mas com distintos surtos agudos, com ou sem recuperação total (EL-MOSLIMANY; LUBLIN, 2008).

As manifestações neurológicas na EM são variáveis e determinadas pela localização e pela extensão das lesões desmielinizantes (ROPPER; BROWN, 2005). No entanto, alguns sinais e sintomas ocorrem mais frequentemente nos pacientes com EM, em comparação a outras doenças, tais como: sintomas sensoriais, motores, alterações visuais, esfinterianas, disfunção sexual, fadiga, depressão e comprometimento cognitivo (EL-MOSLIMANY; LUBLIN, 2008).

Somente há duas décadas o comprometimento cognitivo foi reconhecido como um importante sintoma da EM (RAO et al., 1991a, 1991b). No estudo intitulado *Neuropsychology of multiple sclerosis* Rao, a partir da revisão de estudos da cognição na EM, verificou uma prevalência de déficit cognitivo na faixa de 45 a 65% dos pacientes, sendo que as funções mais comprometidas foram memória, atenção, velocidade de processamento de informação, funções executivas e percepção visoespacial. Outras funções cognitivas, como inteligência geral, linguagem e certos aspectos da memória (memória implícita) não apresentavam comprometimento (RAO, 1995).

Estudos posteriores internacionais e nacionais confirmaram as observações da revisão inicial de Rao (ANDRADE et al., 1999; ZAKZANIS, 2000; HUIJBREGTS et al., 2004; LASPRILA; DELUCA; CHIARAVALLI, 2007; NEGREIROS et al., 2008; PAES et al., 2009, RODRIGUES et al., 2011).

Uma das observações feitas por alguns estudos é de que as alterações cognitivas podem estar presentes até mesmo no início da doença (LYON-CAEN et al., 1986, RAO et al., 1991a). Por este motivo, recentemente, houve um aumento no número de pesquisas que investigaram o comprometimento cognitivo em pacientes com recente diagnóstico de EM (DELOIRE et al., 2005; OLIVARES et al., 2005; DELOIRE et al., 2006; SCHULZ et al., 2006; FEUILLET et al., 2007; GLANZ et al., 2007; SIMIONI et al., 2007; ROCA et al., 2008; SIEPMAN et al., 2008; BARCO et al., 2008; AMATO et al., 2010; DELOIRE et al., 2010; GLANZ et al., 2010; HOOGS; MORROW, S; BENEDICT, 2010; RIMKUS et al., 2011; REUTER et al., 2011).

Tais estudos são importantes, pois podem contribuir para uma antecipação do tratamento medicamentoso e terapêutico, o que sem dúvida melhoraria a qualidade de vida dos pacientes. Foi observado que o comprometimento cognitivo é o fator que mais interfere na qualidade de vida na EM (RAO et al., 1991b).

A grande falha encontrada nestes estudos é que, não havendo uma definição universalmente estabelecida de EM inicial, avalia-se esta fase de forma bem discrepante, variando de 3 meses até 6 anos do aparecimento dos sintomas (FEUILLET et al., 2007; BARCO et al., 2008). Como consequência, tais estudos apresentam resultados bastante diferentes, mostrando uma taxa de prevalência de comprometimento cognitivo de 29,3% até 59,7% dos pacientes com EM inicial (DELOIRE et al., 2006; SIMIONI et al., 2007). Desta forma, o conhecimento acerca da cognição no início da EM ainda gera dúvidas e mais estudos são necessários

para se estabelecer a prevalência de comprometimento cognitivo em pacientes recentemente diagnosticados.

Esta dissertação de mestrado está inserida no grupo de pesquisa em neuropsicologia do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Neurologia da UNIRIO. Este grupo teve início com o estudo de Negreiros, onde 50 pacientes com EMRR foram avaliados por uma bateria neuropsicológica extensa, construída com base nos estudos de Rao e colaboradores (1991a). Negreiros encontrou uma frequência de 51% de comprometimento cognitivo nos pacientes (NEGREIROS et al., 2008). Paes e colaboradores (2009), dando continuidade ao estudo, utilizou a mesma bateria na forma EMPP, encontrando a frequência de 50% de comprometimento cognitivo. Com base nos testes com maior índice de sensibilidade e especificidade, apresentado nos dois estudos anteriores, foi possível a construção de uma Bateria Neuropsicológica Breve (BNB), que seria uma ferramenta útil no rastreio de comprometimento cognitivo em pacientes com EM. O grupo de neuropsicologia continuou então com o estudo de Rodrigues e colaboradores (2011), que utilizou a BNB em 66 pacientes, 50 EMRR e 16 EMPP, encontrando a frequência de comprometimento cognitivo em 56% e 75%, respectivamente. Neste estudo, a atenção, a velocidade de processamento da informação, a 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. A BNB também foi utilizada, posteriormente, por Paes (2011), em seu estudo sobre a comparação de três formas de EM: EMRR, EMPP e EM benigna (EMB), esta última representada por pacientes que, após 15 anos do início da doença, permaneceram inteiramente funcionais em todos os sistemas. Nesta pesquisa, a amostra final foi composta de 91 pacientes (53 EMRR, 14 EMPP e 24 EMB) e a frequência encontrada 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, encontrou-se prejuízo na atenção concentrada, velocidade do processamento de informação e memória de longo prazo.

Na presente dissertação, a BNB foi utilizada para verificar a frequência de comprometimento cognitivo na fase inicial da EM. Este estudo se propôs a

determinar se o comprometimento da cognição estaria presente desde o início da doença, abrindo possibilidade para que estudos longitudinais posteriores verifiquem a evolução deste comprometimento ao longo do tempo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Estudos com testagem neuropsicológica demonstraram que pacientes com EM apresentam alterações cognitivas (RAO et al., 1991a; NEGREIROS et al., 2008; PAES et al., 2009; FERREIRA, 2010; RODRIGUES et al., 2011; BROOKS, BORELA & FRAGOSO, 2011). O processo de desmielinização e degeneração axonal que caracteriza esta doença podem comprometer as fibras da substância branca que conectam o córtex pré-frontal a outras áreas cerebrais (áreas corticais de associação) ocasionando os distúrbios cognitivos (RAO, 1995; CASTRO et al., 2002).

Estudos de prevalência (cortes transversais) indicam que 45% a 65% dos pacientes com EM apresentam déficits cognitivos (RAO, 1995). Um estudo longitudinal, conduzido por Amato e colaboradores (2006), demonstrou que após 10 anos da evolução da doença a frequência dos distúrbios cognitivos aumentou de 24% para 66% nos pacientes com EM.

Até a década de 80, o comprometimento cognitivo de pacientes com Esclerose Múltipla avaliado por neurologistas de acordo com a semiótica clínica tradicional com perguntas sobre orientação, memória e linguagem e atenção, era considerado pouco frequente. Um estudo realizado no Rio de Janeiro (ALVARENGA; ALVARENGA, 1995), analisou as sequelas neurológicas a longo prazo de 88 pacientes de acordo com a escala dos sistemas funcionais e incapacidade FS/EDSS e comparou os resultados com os da *Army series*, composta de 752 veteranos de guerra com EM (KURTZKE, 1983). A frequência de disfunção mental foi similar no RJ de 6,5% e nos USA de 5%. No início da década de 90, o estudo de Rao e colaboradores (1991a), com a aplicação de testes neuropsicológicos revelou um percentual de 43% de comprometimento cognitivo nos pacientes com EM. Foram verificadas alterações cognitivas nas funções de memória, atenção sustentada, fluência verbal, raciocínio abstrato/conceitual e percepção visoespacial; preservando a linguagem, memória de curto prazo e memória semântica. O autor concluiu que o padrão da disfunção cognitiva,

observada no estudo, assemelhava-se ao das demências subcorticais (RAO et al., 1991a).

Uma posterior revisão da literatura feita por Rao (1995) permitiu confirmar uma prevalência de déficit cognitivo na faixa de 45 a 65% dos pacientes com EM, sendo a memória, atenção, velocidade de processamento de informação, funções executivas e percepção visoespacial, as funções mais comprometidas. Outras funções cognitivas como inteligência geral, linguagem, memória de curto prazo e memória implícita não apresentavam comprometimento.

Estudos posteriores internacionais, como o de Zakzanis (2000), Huijbregts e colaboradores (2004), Lasprila, Deluca e Chiaravalloti (2007) confirmaram as observações da revisão inicial de Rao (1995). Pesquisas com pacientes EM brasileiros (ANDRADE et al., 1999; NEGREIROS et al., 2008; PAES et al., 2009; RODRIGUES et al., 2011; BROOKS, BORELA; FRAGOSO, 2011) também encontraram resultados semelhantes.

O transtorno do humor é frequentemente avaliado pelas Escalas Beck de Depressão e Ansiedade (MENDES et al., 2003). Mendes e colaboradores (2003), utilizando estas escalas, encontraram depressão e ansiedade em 17,9% e 34,5%, respectivamente, dos pacientes com EMRR. No estudo de Benedict, Carone e Bakshi (2004), os pacientes com EM que apresentaram déficit na velocidade de processamento de informação, exibiram estados psicopatológicos como depressão (AMATO et al., 2006) e, em menor frequência, estados eufóricos. Já os autores Soneville e colaboradores (2002) não encontraram correlação entre depressão/ansiedade e o comprometimento cognitivo.

2.2 COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA FASE INICIAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Foi realizada uma busca eletrônica, através das bases de dados Medline/Pubmed, Lilacs, PsycINFO e Cochrane, usando as palavras chaves “EARLY MULTIPLE SCLEROSIS and COGNITIVE IMPAIRMENT” e “EARLY MULTIPLE SCLEROSIS and COGNITIVE IMPAIRMENT and NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT”.

Selecionou-se os 10 artigos originais mais recentes, que tivessem como um dos objetivos principais avaliar a cognição na fase inicial da Esclerose Múltipla. Todos deveriam possuir uma amostra composta por indivíduos adultos e estarem escritos em português, espanhol ou inglês. Como critério de exclusão, foi estabelecido que não seriam utilizados artigos de revisão, editoriais, cartas, guidelines e estudos longitudinais, onde os resultados apresentados referissem à fases já avançadas da doença (Tabela 1).

Tabela 1: Estudos transversais sobre cognição na fase inicial da EM

| Autores/ Ano | Tempo de doença | Critério diagnóstico | Frequência de comprometimento cognitivo | Funções cognitivas comprometidas |
|------------------------------|--|---|--|---|
| Barco et al., 2008 | 6,2 anos desde 1º surto; 2,9 anos desde diagnóstico. | Poser et al. (1983) | Não relatado. | Atenção; Velocidade de processamento de informação; Funções visuoperceptivas/visuoconstrutivas; Memória de trabalho verbal; Memória visual. |
| Siepman et al., 2008 | 3,8 anos desde primeiro surto; 7,8 meses desde diagnóstico. | Não especificado. | Não relatado. | Fluência verbal semântica; Atenção sustentada; Velocidade de processamento de informação. |
| Roca et al., 2008 | 2,45 anos desde o primeiro surto. | Poser et al (1983) e McDonald et al. (2001) | Não relatado. | Memória; Tomada de decisão; Memória de trabalho; Planejamento; Comportamento direcionado a um objetivo. |
| Simioni et al., 2007 | 2,6 anos desde primeiro surto. | McDonald et al. (2001). | 29,3% dos pacientes. | Memória; Atenção; Funções executivas. |
| Glanz et al., 2007 | 9,36 meses desde o diagnóstico. | Não especificado. | 49% dos pacientes. | Atenção sustentada; Velocidade de processamento de informação; Memória verbal. |
| Feuillet et al., 2007 | Média de 2,8 meses desde primeiro surto. | McDonald et al. (2001). | 57% dos pacientes. | Memória de curto prazo; Velocidade de processamento de informação; Atenção; Funções executivas. |
| Deloire et al., 2006 | 2,10 anos desde primeiro surto; 6 meses desde diagnóstico. | Poser et al. (1983) | 59,7% dos pacientes. | Atenção; Memória de trabalho; Velocidade de processamento de informação; Inibição e conceituação; Memória verbal e visual. |

| Autores/ Ano | Tempo de doença | Critério diagnóstico | Frequência de comprometimento cognitivo | Funções cognitivas comprometidas |
|--------------------------------------|---|---------------------------------|--|---|
| Schulz et al., 2006 | Média de 1,25 anos desde primeiro surto. | Poser et al (1983) | 29% dos pacientes. | Velocidade de processamento de informação; Atenção; Memória visual; Funções executivas. |
| Olivares et al., 2005 | 4,2 anos desde o primeiro surto; 1,8 anos desde diagnóstico. | Poser et al. (1983) | Não relatado. | Lentidão geral; Memória verbal e visual. |
| Deloire et al., 2005 | 24,3 meses desde primeiro surto; 3,21 meses desde diagnóstico. | Poser et al. (1983) | 44,8% dos pacientes. | Atenção; Memória de trabalho; Velocidade de processamento de informação; Inibição e conceituação; Memória verbal e visual. |

Os resultados dos 10 artigos foram similares em relação às principais funções cognitivas afetadas na fase inicial da EM. Dentre os artigos apresentados, 9 citaram a memória como uma das funções comprometidas, 8 apresentaram a atenção e a velocidade de processamento de informação como as principais funções afetadas e 8 citaram as funções executivas ou componentes desta função, como a fluência verbal, tomada de decisão, planejamento, comportamento direcionado a um objetivo e inibição, como uma das alterações observadas.

Estes resultados estão de acordo com os estudos realizados em pacientes nos estágios avançados da EM (RAO et al., 1991a; RAO, 1995), que demonstraram comprometimento principalmente na velocidade de processamento de informação, na atenção, na memória e nas funções executivas.

Porém, em relação à prevalência do comprometimento cognitivo, houve uma heterogeneidade grande entre os estudos, com frequências variando de 29,3% a 59,7% entre os pacientes com EM inicial (DELOIRE et al., 2006; SIMIONI et al., 2007).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a frequência de comprometimento cognitivo na fase inicial da EMRR (MCDONALD et al., 2001; POLMAN et al., 2005).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparação da frequência deste comprometimento entre pacientes e controles.
- Investigação do perfil do comprometimento cognitivo na fase inicial da EMRR, verificando quais as funções cognitivas comprometidas.
- Correlação entre distúrbios do humor (depressão e ansiedade) e o grau de incapacidade neurológica com os possíveis comprometimentos cognitivos encontrados nesta fase da doença.

4 METODOLOGIA

4.1 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

O projeto de pesquisa foi submetido ao comitê de ética do HUGG e aprovado, em 09 de junho 2011, sob o número 40/2011 de acordo com a Resolução CNS nº 196/96, sendo comunicado através do memorando de número 75/2011 (ANEXO A). Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa, assinaram o termo de consentimento livre e informado (APÊNDICE A) antes da realização da entrevista (APÊNDICE B). O resultado de cada avaliação foi colocado à disposição de todas as pessoas avaliadas e entregue para quem se interessou sob a forma de um laudo assinado pela psicóloga que realizou a avaliação (APÊNDICE C).

4.2 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).

4.3 AMOSTRA

A amostra analisada foi composta por 40 pacientes com EMRR, avaliados entre maio de 2011 a agosto de 2012, e 40 controles pareados por sexo, idade e escolaridade.

4.3.1 Seleção de Pacientes

O recrutamento de pacientes com recente diagnóstico de EM foi feito no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade

Federal do Estado do Rio de Janeiro (HUGG/UNIRIO), 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.

4.3.2 Seleção de controles

Os controles selecionados, adultos saudáveis, foram pareados individualmente com o grupo de pacientes baseados na idade (± 2 anos), escolaridade (± 1 ano) e sexo. Recrutados em locais variados do estado do Rio de Janeiro, entre acompanhantes dos pacientes, funcionários do HUGG e amigos do pesquisador.

4.3.3 Critérios de Inclusão

A amostra foi composta de pacientes adultos com EMRR, segundo os critérios de McDonald e colaboradores (2001), Polman e colaboradores (2005), de ambos os sexos. Todos os pacientes possuíam baixo grau de incapacidade motora ($EDSS \leq 3.5$) e tiveram seu primeiro surto entre 2 meses a 3 anos.

4.3.4 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.

4.4 MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

4.4.1 Avaliação Neurológica

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

4.4.2 Avaliação Neuropsicológica Breve

A BNB apresentada nesta dissertação (APÊNDICE D) foi utilizada no trabalho de Paes (2011) e Rodrigues e colaboradores (2011) 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.

4.4.2.1 Avaliador e local

A avaliação neuropsicológica foi realizada pela mestrandia Cíntia Kirchmeyer e pelas pesquisadoras e neuropsicólogas Renata Paes, Dora Neide Cerqueira e Thais Monteiro. O local de escolha para esta etapa da pesquisa foi uma sala de ambulatório e o anfiteatro de neurologia, localizados no HUGG.

4.4.2.2 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 (lista A) que devem ser repetidas pelo examinando por 5 vezes (Figura 1). Nesta etapa do teste é possível verificar a curva de aprendizagem e memória de trabalho. Além desta lista A, há uma lista distratora (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, a lista A é recordada novamente. Após um intervalo de 15 minutos a lista A é recordada novamente para aferir a evocação tardia. O teste tem ainda uma terceira lista composta de 30 palavras dentre as quais estão as 15 palavras originais da lista A. Após a evocação tardia, as 30 palavras são lidas para o examinando e este deverá reconhecer as palavras da lista original.

| Lista A | I | II | III | IV | V | Lista B | B | EV 1 | EV 2 |
|---------|---|----|-----|----|---|---------|---|------|------|
| Tambor | | | | | | Mesa | | | |
| Sino | | | | | | Ave | | | |
| Café | | | | | | Sofá | | | |
| Sala | | | | | | Fogão | | | |
| Vidro | | | | | | Monte | | | |
| Chave | | | | | | Pano | | | |
| Lua | | | | | | Nuvem | | | |
| Jardim | | | | | | Barco | | | |
| Chapéu | | | | | | Arma | | | |
| Campo | | | | | | Lápis | | | |
| Nariz | | | | | | Peixe | | | |
| Pavão | | | | | | Pai | | | |
| Cor | | | | | | Ouro | | | |
| Casa | | | | | | Sal | | | |
| Rio | | | | | | Trem | | | |

Figura 1: Parte inicial do teste RAVLT (lista A, lista B, evocação tardia)

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 (Figura 2). No topo da folha há um quadro, onde há os números de 1 a 9 embaixo de símbolos. Nas linhas subsequentes estão impressos apenas os símbolos. O examinando deverá 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.

Nome: _____ Avaliação Oral
 Idade: _____ Escolaridade: _____ Data: ____/____/____ Lateralidade: _____

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (| ⊖ | ⊢ | Γ | ⊣ | > | + |) | ÷ |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (| ⊣ | ⊖ | ⊢ | > | ⊖ | Γ | < | > | ⊖ | < | > | < | ⊖ |
| | | | | | | | | | | | | | |

Figura 2 : Parte inicial do *Digit Symbol Modalities Test*

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

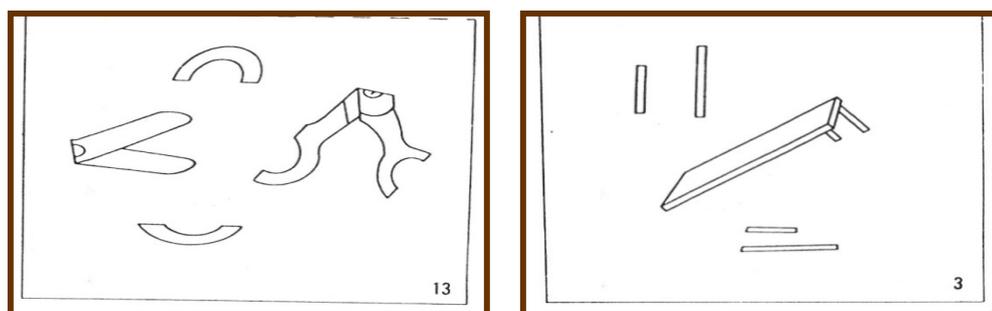


Figura 3: Folhas do *Hooper Visual Organization Test*

Controlled Oral Word Association Test (COWAT - SPREEN; STRAUSS, 1998) é um teste que avalia a linguagem e as funções executivas, especialmente aquelas relacionadas à capacidade de organizar o pensamento e de criar estratégias para a busca de palavras na memória semântica. É apresentado na forma de fluência semântica pela expressão de nomes de animais e de 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 animais 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.

| Teste de Fluidez Verbal (Tempo: 1 minuto) | | | | |
|--|---------------|----------|----------|----------|
| Animais | Frutas | F | A | S |
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |
| 5 | | | | |
| 6 | | | | |
| 7 | | | | |
| 8 | | | | |
| 9 | | | | |
| 10 | | | | |
| 11 | | | | |
| 12 | | | | |

Figura 4: *Controlled Oral Word Association Test*

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 autoaplicada 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 2 resume a ordem de aplicação dos testes administrados nos pacientes e controles.

Tabela 2: Instrumentos utilizados e funções aferidas

| Ordem dos testes | Instrumentos | Funções aferidas |
|-------------------------|---------------------|---|
| 1 | RAVLT | Aprendizagem, memória de curto e longo prazo. |
| 2 | SDMT versão Oral | Atenção e velocidade de processamento de informação |
| 3 | HOOPER | Percepção e organização visoespacial |
| 4 | COWAT | Linguagem e funções executivas |
| 5 | BAI, BDI | Ansiedade e depressão |

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada segundo bases do estudo de Rao e colaboradores (1991a). Os resultados foram apresentados com suas médias e os desvios padrões respectivamente. O *Student-t* (teste) com duas caudas foi empregado para detectar diferenças significativas das variáveis cognitivas entre EM e o grupo controle.

A regressão múltipla foi aplicada a cada escore dos 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 se definiu com a medida do quinto percentil no escore do resíduo padronizado do grupo controle.

O comprometimento cognitivo na EM foi obtido 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 EM que apresentaram déficit cognitivo definido como grau falso positivo e as porcentagens do grupo controle classificados como cognitivamente preservados.

5 RESULTADOS

A amostra avaliada foi de 40 pacientes com EM, pareados com 40 controles saudáveis, todos na faixa etária de 21 a 54 anos, de ambos os sexos e escolaridade oscilando entre 5 a 24 anos de estudo. (Figura 5).

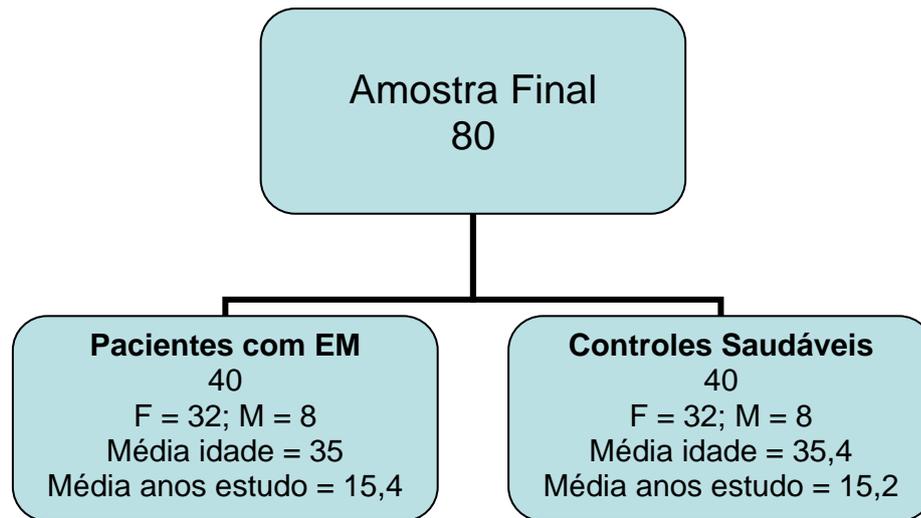


Figura 5: Diagrama indicando os grupos de pacientes com EM e controles com as porcentagens e médias das variáveis demográficas

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

O grupo de pacientes com EM tiveram média de idade de 35 anos e de escolaridade de 15,4 anos de estudo. O tempo de doença teve uma média de 21,2 meses, o equivalente a 1,8 anos, e a mediana do EDSS igual a 1,0. No que se refere ao gênero, 80% eram do sexo feminino (Tabela 3).

Tabela 3: Dados demográficos da amostra

| Grupo | N | % Homens - % Mulheres | Idade | Escolaridade | Tempo de Doença | EDSS |
|-----------|----|--------------------------|------------|--------------|-----------------|--------------------------|
| EM | 40 | 20% - 80% | 35 (8,9) | 15,4 (4,1) | 21,2 (11,5) | 1,0 (mínimo e máximo) |
| Controles | 40 | 20% - 80% | 35,4 (9,2) | 15,2 (4,2) | | |

5.2 PADRÃO COGNITIVO

5.2.1 Frequência do comprometimento cognitivo

Considerando a média do desempenho cognitivo dos pacientes com EM, os índices de fracasso quando comparados ao grupo controle na maioria dos testes, $p < 0,05$ e ponto de corte de cinco ou mais itens de testes comprometidos (percentil 95), houve uma frequência de comprometimento cognitivo em 10% dos pacientes com EM e 7,5% dos sujeitos controles. Desta forma, o comprometimento cognitivo nesta amostra de pacientes foi estimado em 2,5% (Tabela 4).

Tabela 4: Frequência do comprometimento cognitivo

| | Pacientes | Controles |
|---------------|-----------|-----------|
| Comprometidos | 4 | 3 |
| Porcentagem | 10% | 7,5% |
| Geral | 2,5% | |

5.2.2 Testes alterados e funções cognitivas comprometidas na EM

Em relação aos testes mais comprometidos, o item Reconhecimento do teste RAVLT foi a variável cognitiva com maior frequência de comprometimento, (7,5% dos pacientes com EM).

O segundo item de teste mais comprometido foi a terceira evocação do RAVLT, com 5% de frequência. Por fim, com 2,5% aparecem quatro itens do teste RAVLT (primeira evocação, quinta evocação, lista distratora e evocação após leitura da lista distratora). Nos demais testes não houve frequência significativa de comprometimento.

A tabela 5 apresenta a frequência de comprometimento em cada teste.

Tabela 5: Frequência do comprometimento dos testes

| % Frequência | |
|----------------|------|
| RECONHECIMENTO | 7,5% |
| EV3 | 5% |
| EV1 | 2,5% |
| EV5 | 2,5% |
| EVB | 2,5% |
| EV6 | 2,5% |
| EV2 | 0% |
| EV4 | 0% |
| EV7 | 0% |
| HOOPER | 0% |
| SYMBOL | 0% |
| ANIMAL | 0% |
| FRUTAS | 0% |
| FSTOTAL | 0% |
| F | 0% |
| A | 0% |
| S | 0% |
| FFTOTAL | 0% |

Através da tabela 5, é possível visualizar os testes alterados e as funções cognitivas comprometidas nos pacientes com EM recente.

As únicas variáveis alteradas, nesta amostra de pacientes, foram itens do teste RAVLT. Desta forma, somente as funções de memória de reconhecimento, memória de curto prazo e memória de evocação (imediate e tardia) obtiveram desempenho comprometido.

5.2.3 Comparação do desempenho entre pacientes com EM e controles

A tabela 6 apresenta a média, o desvio padrão e o valor de p de cada uma das 18 variáveis cognitivas dos grupos de EM e controle.

Ao comparar o desempenho dos dois grupos, houve diferença significativa ($p < 0,05$) nas variáveis F e FFTOTAL. Desta forma, no item F e no total do teste de Fluência Fonética houve um desempenho significativamente pior dos pacientes em relação aos controles (apesar do teste de Fluência não apresentar-se alterado em ambos os grupos).

Tabela 6: Desempenho dos pacientes com EM x controles

| Variável | Média EM | DP EM | Média CTRL | DP CTRL | p-value |
|----------|----------|-------|------------|---------|---------|
| EV1 | 6,28 | 0,30 | 6,00 | 0,23 | 0,47 |
| EV2 | 8,93 | 0,41 | 8,75 | 0,30 | 0,73 |
| EV3 | 10,28 | 0,40 | 10,50 | 0,35 | 0,67 |
| EV4 | 10,95 | 0,43 | 11,35 | 0,37 | 0,48 |
| EV5 | 11,95 | 0,38 | 12,50 | 0,28 | 0,25 |
| EVB | 5,75 | 0,44 | 5,78 | 0,28 | 0,96 |
| EVT1 | 9,98 | 0,48 | 10,95 | 0,34 | 0,10 |
| EVT2 | 10,35 | 0,50 | 10,68 | 0,32 | 0,59 |
| REC | 28,75 | 0,28 | 29,05 | 0,20 | 0,39 |
| SYMBOL | 51,03 | 2,24 | 54,93 | 1,14 | 0,12 |
| HOOPER | 22,29 | 0,58 | 22,66 | 0,52 | 0,63 |
| FSANIMAL | 18,90 | 0,87 | 20,43 | 0,71 | 0,18 |
| FSFRUTA | 16,23 | 0,62 | 16,18 | 0,48 | 0,95 |
| FSTOTAL | 35,38 | 1,26 | 36,60 | 1,06 | 0,46 |
| F | 12,60 | 0,76 | 15,68 | 0,74 | 0,01 |
| A | 12,08 | 0,64 | 13,23 | 0,59 | 0,19 |
| S | 12,15 | 0,61 | 13,83 | 0,71 | 0,08 |
| FFTOTAL | 37,08 | 1,84 | 42,88 | 1,87 | 0,03 |
| BAI | 11,03 | 1,64 | 7,20 | 0,83 | 0,41 |
| BDI | 8,43 | 1,20 | 5,15 | 0,72 | 0,22 |
| TEMP DUR | 31,40 | 0,92 | 29,00 | 0,85 | 0,59 |

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

A tabela 7 apresenta os índices de comprometimento cognitivo e de transtornos de ansiedade e de humor.

Para ansiedade, grupo EM apresentou uma média de 11,02 no BAI revelando índices compatíveis com ansiedade (ponto de corte = 10). Em relação à depressão, os pacientes apresentaram média de 8,42 no BDI, sugerindo ausência de depressão (ponto de corte = 11).

Tabela 7: Déficit cognitivo, transtorno do humor e testes comprometidos

| Grupos | Frequência Déficit cognitivo | Sintomas relacionados ao Transtorno do humor e de Ansiedade | |
|----------|---------------------------------|--|-------------|
| | | Depressão | Ansiedade |
| EM | 2,5% | 8,42 (5,1) | 11,02 (7,2) |
| Controle | 7,5% | 5,15 (4,6) | 7,2 (5,3) |

5.2.5 Correlação do déficit cognitivo com transtorno do humor e EDSS

A correlação entre comprometimento cognitivo e transtorno do humor, dos pacientes com EM, pode ser visto na tabela 8.

Não houve correlação significativa entre déficit cognitivo e transtorno do humor (ansiedade e depressão) e déficit cognitivo e o EDSS. Entretanto, entre depressão e ansiedade houve correlação significativa.

Tabela 8: Correlação entre déficit cognitivo x BAI e BDI

| Correlação | EMRR | |
|--------------------------|---------|-------|
| | R | P |
| Déficit cognição x BAI | 0,059 | 0,601 |
| Déficit cognição x BDI | 0,225 | 0,045 |
| Déficit cognitivo x EDSS | -0,064 | 0,696 |
| BAI x BDI | 0,678** | 0,001 |

** Correlação significativa

6 DISCUSSÃO

Os resultados da presente dissertação mostraram uma prevalência de comprometimento cognitivo em 10% dos pacientes com EM e 7,5% dos sujeitos controles, sendo assim, o comprometimento cognitivo nesta amostra foi estimado em 2,5%. Na literatura, os estudos apresentaram taxas de prevalência mais altas, variando 29,3% a 59,7% entre os pacientes com EM inicial (DELOIRE et al., 2006; SIMIONI et al., 2007).

Tal resultado pode ser consequência da utilização, entre os estudos, de metodologias diferentes, principalmente em relação ao critério diagnóstico escolhido e ao tempo de doença estipulado pelos autores como fase inicial.

A maioria dos artigos (DELOIRE et al., 2005; OLIVARES et al., 2005; DELOIRE et al., 2006; SCHULZ et al., 2006; BARCO et al., 2008) utilizou os critérios diagnósticos de Poser e colaboradores (1983), enquanto 2 artigos (FEUILLET et al., 2007; SIMIONI et al. 2007) os de McDonald e colaboradores (2001).

O critério de Poser e colaboradores (1983) considera o diagnóstico definitivo somente após o segundo surto de EM, enquanto o de McDonald e colaboradores (2001) estabelece que o diagnóstico de EM pode ser feito após o primeiro surto, desde que as evidências clínicas ou os exames paraclínicos mostrem lesões neurológicas, de natureza inflamatória e desmielinizante, disseminadas no tempo e no espaço.

A utilização de critérios diagnósticos diferentes pode repercutir em uma grande diferença na seleção da amostra de pacientes, principalmente em relação ao tempo de doença. O estudo de Feuillet e colaboradores (2007) teve uma amostra constituída por pacientes com 2,8 meses do primeiro surto, enquanto que na amostra de Barco e colaboradores (2008) houve uma média de 6,23 anos do surto inicial.

Alguns artigos (OLIVARES et al., 2005; BARCO et al., 2008) que escolherem os critérios de Poser e colaboradores (1983), apresentaram uma amostra constituída por sujeitos com um avançado tempo de doença, apesar do recente diagnóstico. Isso porque tais autores, ao definirem a fase inicial, se basearam no tempo do diagnóstico e não do primeiro surto da doença, e como se sabe, pode-se transcorrer anos do primeiro ao segundo surto de EM (ROPPER; BROWN, 2005). No estudo de

Olivares e colaboradores (2005) a amostra foi constituída por sujeitos com 1,8 anos desde o diagnóstico, porém com 4,2 anos desde o primeiro surto.

Os critérios de McDonald e colaboradores (2001) surgiram com a finalidade de antecipar o diagnóstico, visto que, pode ser feito após um único surto de EM. A utilização deste critério, no caso de estudos sobre a fase inicial da EM, facilita a padronização da amostra, na medida em que pode-se selecionar sujeitos com pouco tempo do primeiro surto e ao mesmo tempo com pouco tempo de diagnóstico. Porém, ainda é um critério pouco utilizado entre os estudos, somente dois artigos (FEUILLET et al., 2007; SIMIONI et al., 2007) utilizaram este critério.

Arelado ao critério diagnóstico utilizado, um outro fator que gerou discrepância em relação ao tempo de doença entre os estudos foi a ausência de uma definição universal para EM inicial. Mesmo ao utilizarem os critérios de McDonald e colaboradores (2001), os artigos de Feillet e colaboradores (2007) e Simioni e colaboradores (2007), apresentarem amostras diferentes em relação ao tempo de doença. Isso ocorreu porque o último autor definiu a fase inicial de EM antes do diagnóstico estar definido, selecionando pacientes com a Síndrome Clínica Isolada. Este fato pode trazer resultados diferentes e não conclusivos a respeito da cognição nesta doença, visto que, tais pacientes não necessariamente terão o diagnóstico de EM.

No presente estudo, houve uma grande preocupação em recrutar pacientes com recente diagnóstico e, ao mesmo tempo, pouco tempo desde o primeiro surto. Conseguiu-se, dessa forma, uma amostra homogênea tanto em relação ao tempo de doença como também em relação ao nível de incapacidade (EDSS). O único estudo, recentemente publicado, que teve a mesma preocupação na constituição da amostra foi o de Simioni e colaboradores (2007).

Simioni e colaboradores (2007) obtiveram uma prevalência de 29,3% de comprometimento cognitivo em seus pacientes com EM. O autor, porém, não utilizou grupo controle, o que não permitiu a comparação deste resultado com o de sujeitos sem a doença. Estudos que utilizam o grupo controle, independentemente da padronização dos instrumentos, podem trazer resultados mais consistentes, uma vez que permitem verificar se sujeitos saudáveis teriam as mesmas dificuldades que o grupo doente. Como exemplo, o estudo de Glanz e colaboradores (2007) verificou uma taxa de prevalência de comprometimento em 49% dos sujeitos com EM e 30%

dos controles, neste caso, a taxa estimada do comprometimento cairia bruscamente de 49% para 19%.

Em relação aos testes cognitivos alterados, o RAVLT foi o único que apresentou frequência significativa de comprometimento. Neste teste, a fase de reconhecimento verbal foi a variável cognitiva mais alterada, com 7,5% de comprometimento entre os pacientes; seguida pela terceira evocação da lista, que avalia a memória de longo prazo, com frequência de 5%. Em terceiro lugar aparecem quatro itens do RAVLT: primeira evocação (memória de curto prazo), quinta evocação (memória de longo prazo), lista distratora (memória de curto prazo) e evocação após 1 minuto (memória de longo prazo - evocação tardia), todos com frequência de 2,5%. Nos demais testes não houve comprometimento significativo.

Este resultado mostrou que as funções mais comprometidas são: memória de reconhecimento, memória de curto prazo e a evocação imediata e tardia da memória de longo prazo. Tal resultado corrobora com o dos estudos sobre a cognição na fase inicial da EM (DELOIRE et al., 2005; OLIVARES et al., 2005; DELOIRE et al., 2006; SCHULZ et al., 2006; FEUILLET et al., 2007; GLANZ et al., 2007; SIMIONI et al., 2007; BARCO et al., 2008; ROCA et al., 2008). Desta forma, sugere-se que a memória poderia ser a primeira e principal função prejudicada na fase inicial da EM. No estudo de Simioni e colaboradores (2007), a memória também foi a função cognitiva mais comprometida nos pacientes recentemente diagnosticados, chegando a frequência de 23,6% da amostra de pacientes.

No presente estudo, a memória de curto prazo, também conhecida como memória de trabalho, mostrou-se comprometida. Este subtipo da memória também foi bastante citado em estudos da fase inicial da EM (DELOIRE et al., 2005; DELOIRE et al., 2006; FEUILLET et al., 2007; BARCO et al., 2008; ROCA et al., 2008). Esta função também é considerada como pertencente das funções executivas, o que leva a pensar que tais funções também estariam comprometidas na atual amostra de pacientes. Outro resultado que reforça esta hipótese é a diferença significativa encontrada entre os pacientes com EM e os controles no desempenho da letra F e no total da fluência fonética. Um comprometimento nas funções executivas também estaria de acordo com estudos anteriores (DELOIRE et al., 2005; DELOIRE et al., 2006; SCHULZ et al., 2006; FEUILLET et al., 2007; SIMIONI et al., 2007; BARCO et al., 2008; ROCA et al., 2008; SIEPMAN et al., 2008). Nesta pesquisa, no entanto, não pode-se concluir a alteração nas funções

executivas, uma vez que estas funções foram pouco avaliadas. Um outro estudo utilizando uma bateria extensa poderia mostrar tal resultado.

As funções de atenção e velocidade de processamento de informação não apresentaram comprometimento, apesar de serem funções muito citadas nos outros trabalhos. Um futuro estudo longitudinal com essa amostra poderia verificar se essa função passaria a ficar comprometida com o tempo e com maiores quantidades de surto.

Em relação ao humor, os pacientes apresentaram uma média de 11,02 no BAI revelando índices compatíveis com ansiedade (ponto de corte = 10) e uma média de 8,42 no BDI, sugerindo ausência de depressão (ponto de corte = 11). Este resultado está de acordo com o de Simioni e colaboradores (2007), que demonstrou que os pacientes com recente diagnóstico de EM apresentam níveis maiores de ansiedade do que depressão.

No presente trabalho, não houve correlação significativa entre déficit cognitivo e transtorno de humor, o que contradiz com o estudo de Simioni e colaboradores (2007), que encontrou uma prevalência maior de alterações do humor (depressão e ansiedade) nos pacientes com déficit cognitivo. O autor também encontrou uma grande relação entre déficit de memória e baixa qualidade de vida.

A média do EDSS desta amostra foi de 0,95 e também não apresentou correlação com os déficits cognitivos. Esses resultados podem ser entendidos pela baixa prevalência de déficit cognitivo desta amostra, o que pode não ter permitido associar o comprometimento cognitivo com nenhuma outra variável.

A única correlação encontrada foi entre ansiedade e depressão, o que encontra-se de acordo com os estudos nas fases mais avançadas da doença (PAES et al., 2009; RODRIGUES et al., 2011). Tal resultado sugere que haja uma maior chance de quem tenha sintomas de ansiedade apresente também sintomas de depressão e vice versa.

O presente estudo apresentou como limitações o pequeno número de sujeitos avaliados e a falta de testes específicos para as funções executivas, o que pode ter influenciado até a taxa de prevalência do comprometimento cognitivo. Um futuro estudo longitudinal, para verificar as alterações cognitivas ao longo do tempo, também poderia ser interessante. Desta forma, poderíamos observar em qual período de tempo de doença a frequência do comprometimento iria aumentar e quando

começariam a ocorrer alterações em outras funções cognitivas, como a atenção e a velocidade de processamento de informação.

7 CONCLUSÃO

A frequência de comprometimento cognitivo ocorreu em 10% dos pacientes com EM e 7,5% dos sujeitos controles, sendo assim, a taxa de frequência de comprometimento cognitivo nesta amostra foi estimada em 2,5%.

Somente o teste RAVLT mostrou alterações cognitivas, sendo as funções comprometidas a memória de reconhecimento, a memória de curto prazo e a memória de longo prazo (evocação imediata e tardia).

Não houve correlação significativa entre distúrbios do humor (ansiedade e depressão) e o grau de incapacidade neurológica com os déficits cognitivos. A única correlação encontrada foi entre ansiedade e depressão.

Um futuro estudo longitudinal utilizando esta amostra seria importante para verificar com quanto tempo de doença a prevalência de comprometimento cognitivo aumentaria e quando apareceriam os outros sintomas comuns da EM, como a alteração na velocidade de processamento de informação, considerada a principal alteração cognitiva na EM.

REFERÊNCIAS

- ALVARENGA, R.M.; ALVARENGA, H. Esclerose Múltipla Manifestações Clínicas, Aspectos Epidemiológicos e Critérios Diagnósticos. *Rev. Neurologia*, [S.l.], v. 31, n. 2, 1995.
- AMATO, M.P.; PORTACCIO, E.; GORETTI, B.; ZIPOLI, V.; HAKIKI, B.; GIANNINI, M.; PASTO, L.; RAZZOLINI, L. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Sci.*, [S.l.], v. 31, n. Suppl 2, p. 211-214, 2010a.
- 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.
- ANDRADE, V.M. *Aspectos cognitivos da Esclerose Múltipla*. 2001. Tese (Doutorado), Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo. 2001.
- ANDRADE, V.M.; BUENO, O.F.A.; OLIVEIRA, M.G.M.; OLIVEIRA, A.S.B.; OLIVEIRA, E.M.L.; MIRANDA, M.C. Cognitive profile of patients with relapsing remitting Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*, [S.l.], v. 57, n. 3B, p. 775-783, 1999.
- BARCO, N.A.; LÓPEZ, M.P.S.; RIBAL, J.B.; PÉREZ, T.O.; PÉREZ, M.A.H. Alteraciones cognitivas em etapas iniciales de La esclerosis múltiple y su relación com el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas. *Psicothema*, [S.l.], v. 20, p. 583-588, 2008.
- 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.
- BROOKS, J.B.B; BORELA, M.C.M; FRAGOSO, Y.D. Assessment of cognition using the Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests on a group of Brazilian patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 69, n 6, p. 887-891, p. 2011.
- 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.I.], v. 12, n. 4, p. 445-452, aug. 2006.

DELOIRE, M.S.A.; RUET, A.; HAMEL, D.; BONNET, M.; BROCHET, B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler.* [S.I.], v. 16, n. 5, p. 581-587, 2010.

DELOIRE, M.S.A., SALORT, E., BONNET, M., ARIMONE Y., BOUDINEAU, M.; AMIEVA, H. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 76. p. 519-526, 2005.

EL-MOSLIMANY, H.; LUBLIN, F.D. Clinical features in multiple sclerosis. In: RAINE, C.S.; MCFARLAND, H.F.; HOHLFELD, R. (orgs.). *Multiple Sclerosis - a comprehensive text*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p.10-23.

FERREIRA, M.L.B. Cognitive deficits in multiple sclerosis. A systematic Review. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 68, n 4, p. 632-641, 2010.

FEUILLET, L.; REUTER, F.; AUDOIN, B.; MALIKOVA, I.; BARRAU, K.; ALI CHERIF, A. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*, [S.I.], v. 13, p. 124-127, 2007.

GLANZ, B.I.; HEALY, B.C.; RINTELL, D.J.; JAFFIN, S.K.; BAKSHI, R.; WEINER, H.L. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, [S.I.], v. 15, p. 75-79, 2010.

GLANZ, B.L.; HOLLAND, C.M.; GAUTHIER, S.A.; AMUNWA, E.L.; LIPTAK, Z.; HOUTCHENS, M.K. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler*, [S.I.], v.13, n. 8, p. 1004-10, 2007.

HOOGS, M.; MORROW, S; BENEDICT, R. Utility os Routine Neuropsychological Assessment for eraly identification of cognitive impairment in MS. *Int MS J.*, [S.I.] v. 17, n. 1, p. 6-11, 2010.

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.I.], v. 63, p. 335-339, 2004.

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

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

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

LYON-CAEN, O.; JOUVENT, R.; HAUSER, S.; CHAUNU, M.P.; BENOIT, N.; WIDLÖCHER, D.; LHERMITTE, F. Cognitive function in recent-onset demyelinating disease. *Arch Neurol.*, [S.I.], v.43, n. 11, p. 1138-1141, 1986.

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.I.], 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.

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.I.], v. 22, n. 5, p. 419-426, may. 2008.

OLIVARES T.; NIETO, A; SÁNCHEZ, M.P.; WOLLMANN, T.; HERNÁNDEZ, M.A.; BARROSO, J. Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.*, [S.I.] v. 11, p. 191-197, 2005.

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.

PAES, R.A. *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 (Doutorado). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. 2011.

POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; EDAN, G.; FILIPPI, M.; HARTUNG, H.P.; KAPPOS, L. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.*, [S.l.], v. 58, p. 840-846, 2005.

POSER, C.M.; PATY, D.W.; SCHEINBERG, L.; MCDONALD, W.I.; DAVIS, F.A.; EBERS, G.; JOHNSON, K.P.; SIBLEY, W.A.; SILBERBERG, D.H. New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols. *Ann Neurol.*, [S.l.], v. 13, n. 3, p. 227-231, 1983.

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

RAO, S.M.; LEO, G.J.; BERNARDIN, L.; UNVERZAGT, F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, [S.l.], 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.l.], v. 41, p. 692-696, 1991b.

REUTER, F.; ZAARAOUI, W.; CRESPIY, L.; FAIVRE, A.; RICO, A.; MALIKOVA, L.; SOULIER, E.; VIOUT, P.; RANIEVA, J.P.; PELLETIER, J.; AUDOIN, B. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.l.], v. 82, n.10, p. 1157-1159, 2011.

RIMKUS, C.M.; JUNQUEIRA, T.F.; LYRA, K.P.; JACKOWSKI, M.P.; MACHADO, M.A.; MIOTTO, E.C.; CALLEGARO, D.; OTADUY, M.C.; LEITE, C.C. Corpus callosum microstructural changes correlate with cognitive dysfunction in early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis: axial and radial diffusivities approach. *Mult Scler Int.* [S.l.], v. 2011, p. 1-7, 2011.

ROCA, M.; TORRALVA, T.; MELI, F.; FIOL, M. CALCAGNO, M.L.; CARPINTIERO, S.. Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Multiple Sclerosis*, [S.I.], v. 14, p. 364-369, 2008.

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.

ROPPER, A.H.; BROWN, R.H. *Adams and Victor's - Principles of Neurology*. 8ª ed. United States: The McGraw-Hill Companies, 2005.

SCHULZ, D.; KOPP, B.; KUNKEL, A.; FAISS, J.H. Cognition in the early stage of multiple sclerosis, *J Neurol*, [S.I.], v. 253, p. 1002-10, 2006.

SIEPMAN, T.A.M.; JANSSENS, A.C.J.; KONING, I.; POLMAN, C.H.; BORINGA, J.B.; HINTZEN, R.Q. The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis. *J Neurol*, [S.I.], v. 255, p. 910-916, 2008.

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.

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. 1751-1765, 2002.

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

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.

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

WINKELMANN, A.; ENGEL, C.; APEL, A.; ZETTL, U.K. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *J Neurol*, v. 254, n 2, p. 35-42, 2007.

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

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Informado



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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO RESOLUÇÃO CNS Nº 196/96

Prezado (a)

Estamos desenvolvendo um estudo que visa investigar a prevalência de comprometimento cognitivo e os fatores de personalidade de pacientes com recente diagnóstico de Esclerose Múltipla. Por isso, você está sendo convidado (a) a participar deste estudo.

Esclareço que durante o trabalho não haverá riscos ou desconfortos, nem tampouco custos ou forma de pagamento pela sua participação no estudo. A fim de garantir a sua privacidade, seu nome não será revelado.

Estaremos sempre a disposição para qualquer esclarecimento acerca dos assuntos relacionados ao estudo, no momento em que desejar, na Secretaria do Programa de Pós-graduação em Neurologia do HUGG ou pelo telefone (21) 2264-2123. Ou, se preferir, entre em contato com as psicólogas da equipe:

- 1) Aline Braz de Lima - Psicóloga (CRP-05/25828) - telefone (21) 8661-3376 / e-mail: alinebrazdelima@gmail.com
- 2) Cíntia Kirchmeyer - Psicóloga (CRP-05/35957) - telefone (21) 9812-0912 / e-mail: contato@cintiakirchmeyer.com

A presente pesquisa foi submetida à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG, tendo sido aprovada do ponto de vista ético. O CEP/HUGG poderá ser contatado através do telefone (21) 2264-5177.

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito.

Pedimos a sua assinatura neste consentimento, para confirmar a sua compreensão em relação a este convite, e sua disposição a contribuir na realização do trabalho, em concordância com a resolução CNS nº 196/96 que regulamenta a realização de pesquisas envolvendo seres humanos.

Desde já, agradecemos a sua atenção.

Pesquisador responsável - Dra. Regina Maria P. Alvarenga

Eu, _____, após a leitura deste consentimento declaro que compreendi o objetivo deste estudo e confirmo meu interesse em participar desta pesquisa.

Assinatura do participante

Rio de Janeiro, ____/____/____
dia mês ano

APÊNDICE B - Entrevista Estruturada

Protocolo de Avaliação Psicológica e Neuropsicológica - Esclerose Múltipla ENTREVISTA ESTRUTURADA

Nome: _____ Idade: _____

Data de Nascimento: _____ Naturalidade: _____

Cor da pele: _____ Escolaridade: _____ Anos de Estudo: _____

Profissão: _____ Ocupação Atual: _____

Se aposentado, desde quando? _____

Data do diagnóstico: _____ EDSS: _____ Número de surtos: _____

Forma clínica da doença: _____

Data do primeiro surto: _____ Sequela(s)? _____

Data do último surto: _____ Sequela(s)? _____

Primeiro(s) sintoma(s) percebido(s): _____

Toma medicação? _____ Qual (is)? _____

Possui outras doenças: _____ Qual (is)? _____

Alguém com EM na família? _____ Grau de Parentesco: _____

Data do afastamento médico, caso se aplique: _____

Estado Civil: _____ Data da separação/divórcio: _____

Filhos (número, sexo, idade): _____

Renda: () Própria () Familiar. Possui cuidador? _____

Hemograma: _____

RCrânio: _____

RColuna: _____

LCR: _____

PEV: _____

Impedimentos para fazer parte da amostra do estudo:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Dependência Química (álcool e/ou drogas) | <input type="checkbox"/> Tabagismo |
| <input type="checkbox"/> Transtornos Psicóticos/ Retardo Mental | <input type="checkbox"/> Doenças neurológicas |
| <input type="checkbox"/> Déficits auditivo, visual ou motor significativos | <input type="checkbox"/> EDSS \leq 3.5 |
| <input type="checkbox"/> Sem surtos no período de 3-12 meses | <input type="checkbox"/> TCE |
| <input type="checkbox"/> Convulsões (febris, tônico-clônicas, ausências, focais) | <input type="checkbox"/> Diabetes |
| <input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial | |

Data da Entrevista: _____ Entrevistador(a): _____

APÊNDICE C - Laudo neuropsicológico da Bateria Breve na Esclerose Múltipla



Projeto de pesquisa:

NEUROPSICOLOGIA E ESCLEROSE MÚLTIPLA

Responsáveis: Renata A. Paes, Dora-Neide Rodrigues, Cíntia Kirchmeyer,
Thais Monteiro, Aline Braz e Regina Alvarenga

Laudo neuropsicológico da bateria breve na esclerose múltipla

Identificação

Nome: _____

Data de nascimento: _____ Idade: _____ Naturalidade: _____

Escolaridade: _____ Anos de estudo: _____ Ocupação: _____

Preferência manual: _____ Forma clínica da doença: _____

Médico solicitante: _____

Avaliação Neuropsicológica Breve: () data _____

Avaliação Neuropsicológica Extensa: () data _____

Instrumentos Utilizados: *Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1964; Diniz, 2000); Symbol Digit Modalities Test (Smith, 1982); Fluência Verbal (Spren e Strauss, 1998) e Escala Beck de Ansiedade e Depressão (Casa do Psicólogo, 2001).*

Resultados

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

- Memória: () Aprendizagem () Evocação () Retenção
- Linguagem: () Fluência Semântica () Fluência Fonêmica
- Processamento de Informações: () Velocidade

Conclusões

Exame Neuropsicológico:

- () Normal () Comprometimento Leve
() Comprometimento Moderado () Comprometimento Grave

Indicação

- () Monitoramento com Bateria Breve no intervalo mínimo de 1 ano.
() Indicação de Bateria Neuropsicológica Extensa

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Cíntia Kirchmeyer
CRP: 05/35957

APÊNDICE D - Bateria Breve

Nome: _____

Data: _____

| | | | | |
|-----------------|------------------|------------------|----------------|----------------|
| RAVLT | | | | |
| I: | II: | III: | IV: | V: |
| B: | | E(1'): | | E(15'): |
| OR (15): | FON (05): | SEM (05): | AL(05): | REC: |

Symbol Digit:

Hooper:

Fluência Verbal

Animais:

Frutas:

F:

A:

S:

Escala de Depressão e Ansiedade

Depressão:

Ansiedade:

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° 75 / 2011

Rio de Janeiro, 09 de junho de 2011.

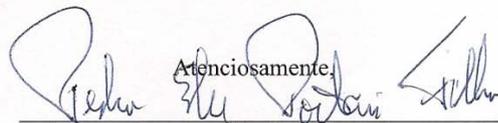
A

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 09 de junho de 2011, o projeto "*Cognição e Fatores de Personalidade em Pacientes com Recente Diagnóstico de Esclerose Múltipla*" registrado no CEP-HUGG sob o n° **40/2011**, foi analisado de acordo com a Resolução CNS n° 196/96 e considerado **APROVADO**.

Informamos que, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96, cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/HUGG os **relatórios parciais (semestrais) e final** do projeto aprovado. Lembramos que, a fim de garantir a segurança do arquivo do Projeto junto ao CEP, **é necessário discriminar o número do projeto junto a este setor bem como o seu título no SISNEP.**

Atenciosamente,


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