

---

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ADRIANA GUTTERRES PEREIRA**

**EVOLUÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS PSÍQUICAS E MOTORAS DOS  
PACIENTES PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA**

**Porto Alegre  
2013**

---

---

**ADRIANA GUTTERRES PEREIRA**

**EVOLUÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS PSÍQUICAS E MOTORAS DOS  
PACIENTES PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Tese de Doutorado apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, área de concentração em Neurociências.

**Orientador:** Prof. Dr. Irênio Gomes da Silva Filho

**Co-Orientadora:** Profa. Dra. Mirna Wetters Portuguez

Porto Alegre  
2013

---

---

---

## FICHA CATALOGRÁFICA

P436e Pereira, Adriana Gutterres

Evolução das funções cognitivas, psíquicas e motoras dos pacientes portadores de esclerose múltipla / Adriana Gutterres Pereira - Porto Alegre: PUCRS, 2013.

124f.: tab. Inclui um artigo científico submetido à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Irênio Gomes da Silva Filho.

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mirna Wetters Portuguez.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde.

1. ESCLEROSE MÚLTIPLA/psicologia. 2. ESCLEROSE MÚLTIPLA. 3. COGNIÇÃO. 4. ATIVIDADE MOTORA. 5. DESEMPENHO PSICOMOTOR. 6. NEUROPSICOLOGIA. 7. COMPORTAMENTO DE DOENÇA. 8. ÍNDICE DE GRAVIDADE DE DOENÇA. 9. DEPRESSÃO. 10. ANSIEDADE. 11. FADIGA. 12. DESTREZA MOTORA. 14. EXTREMIDADES. ESTUDOS DE COORTE. I. Silva Filho, Irênio Gomes da. II. Portuguez, Mirna Wetters. III. Título.

C.D.D. 616.834

N.L.M. WL 360

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia  
Bibliotecária CRB 10/196

---

---

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a minha grande e melhor amiga Tânia Mára Gutterres Pereira, a maior incentivadora em todos os aspectos da minha vida. Obrigada pelo exemplo de vida e principalmente pela mãe maravilhosa que és para mim.

---

---

---

## AGRADECIMENTOS

Ao meu querido irmão Manoel José Pereira Filho, em especial, pelo apoio e amor incondicional e a Amanda Rov pelo carinho e amizade.

Ao meu grande amigo Jéferson Ribeiro que me presenteou a ter um pai pela segunda vez.

Ao meu marido e amigo Rômulo França Severino, pelo incentivo constante, amizade, amor e compreensão.

A minha amada filha Anabelle, que embora não tenha nascido, me incentivou imensamente para o término desta trajetória.

A todos familiares e amigos que sempre me incentivaram a concretizar meus ideais, em especial ao querido Arthur de Azambuja Pereira Filho.

Ao Prof. Dr. Irênio Gomes da Silva Filho, meu orientador, pelo apoio, dedicação, disponibilidade, competência, confiança e por me possibilitar o crescimento científico.

A Profa. Dra. Mirna Wetters Portuguez, minha co-orientadora e amiga, pelo apoio, dedicação competência e companheirismo.

A Profa. Dra. Luciana Schermann Azambuja pelo apoio e amizade.

A todos integrantes do ambulatório de neuroimunologia do HSL-PUCRS que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

A minha amada avó Eloah Pereira (*in memoriam*), por todo amor e por sempre me ajudar nas horas difíceis. Pelo incentivo, desde o início, a concretizar o sonho de tornar-me doutora.

Ao meu querido pai Manoel José Garcia Pereira (*in memoriam*) por me dar a vida.

---

---

## RESUMO

**Objetivo:** este estudo teve como objetivo principal avaliar a evolução das funções cognitivas (memória, atenção concentrada, funções executivas e viso-espaciais, linguagem e velocidade de processamento), aspectos emocionais (depressão e ansiedade), fadiga e habilidade motora dos membros superiores e inferiores nos pacientes portadores de esclerose múltipla e sua associação com tempo e gravidade da doença.

**Metodologia:** Estudo de coorte com grupo de comparação. A amostra foi constituída por 54 pacientes acompanhados de 1 a 4 anos no ambulatório de neuroimunologia com diagnóstico de esclerose múltipla, comparados a um grupo controle constituído por 30 indivíduos. A partir do 2º ano do estudo, 33 pacientes e um grupo de 32 indivíduos controles também foram avaliados com a bateria MSFC (“Multiple Sclerosis Functional Composite measure”). O desempenho cognitivo foi avaliado através dos testes neuropsicológicos: Dígitos, Cubos, Vocabulário, Memória Wechsler Scale-III, Teste de Stroop, Teste de Nomeação de Boston, Fluência Verbal Fonológica e Semântica, Desenho do Relógio, Mini Exame do Estado Mental, Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck, Escala de Fadiga-MFIS e a bateria MSFC.

**Resultados:** Houve comprometimento significativo da memória verbal imediata e tardia e fluência verbal fonológica (FAS) no grupo com esclerose múltipla, bem como menor desempenho em comparação com os controles na memória visual, atenção sustentada, memória de trabalho, velocidade de processamento e funções motoras. Foi observada uma correlação significativa do EDSS com os testes de avaliação cognitiva global (MEEM e QI estimado), os testes de memória (imediate e tardia, visual e verbal), os testes de fluência (FAS e Animais) e com o teste de funções executivas (Stroop). Não se observou correlação de nenhum dos testes neuropsicológicos com o tempo de doença. As memórias tardias e a fluência apresentaram uma correlação significativa com os sintomas depressivos.

**Conclusão:** Foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre os resultados das avaliações globais de cognição, dos achados de todos os testes de Memória da Escala Wechsler, dos testes de Fluência Verbal e do Teste Stroop (atenção e velocidade de processamento) com as escalas que avaliam a gravidade da doença. Em relação à função motora, os pacientes com EM apresentaram uma perda mais importante na habilidade motora dos membros superiores. Ocorre deterioro do funcionamento cognitivo associado à progressão da doença em pacientes portadores de Esclerose Múltipla. A combinação de aspectos cognitivos, emocionais e físicos devem ser considerados na avaliação destes pacientes, sem dissociar a sua funcionalidade.

**Palavras Chave:** esclerose múltipla, funções cognitivas, emocionais, função motora, neuropsicologia e evolução clínica.

---

---

---

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the progress of cognitive functions (memory; focused attention; executive, visual and spatial functions; language and processing speed), emotional aspects (depression; anxiety), fatigue, and motor ability of lower and upper limbs in patients with multiple sclerosis, and their association with time and severity of disease.

**Methods:** A cohort study with a comparison group. The sample was composed of 54 patients with a diagnosed of multiple sclerosis followed for 1-4 years in an neuroimmunology outpatient clinic, as compared to a control group of 30 individuals. As from the second year of the study, 33 patients and a group of 32 control individuals were evaluated using the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) measure. The cognitive performance was evaluated through psychological tests: Digits, Cubes, Vocabulary, Memory of Wechsler Scale-III, Stroop Test, Boston Naming Test, phonological and semantic Verbal Fluency, Clock Drawing, Mini Exam of Mental State (MEMS), Beck's Anxiety and Depression Inventories, Fatigue Scale (MFIS), and the MSFC.

**Results:** There was a significant impairment of immediate and delayed verbal memory and phonological verbal fluency (FAS) in the group with multiple sclerosis, as well as lower performance than the controls in visual memory, sustained attention, working memory, processing speed and motor functions. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) was found to be significantly correlated with tests of general cognitive evaluation (MEMS and estimated IQ), memory tests (immediate and delayed, visual and verbal), fluency tests (FAS and Animals), and executive function test (Stroop). No correlation was found of any of the neuropsychological tests with time of disease. Delayed memory and fluency were significantly correlated with depressive symptoms.

**Conclusion:** A statistically significant correlation was found between the results of general cognition evaluations, of the findings from all tests of Memory of the Wechsler Scale, of the Verbal Fluency tests and of the Stroop test (attention and processing speed) and the scales that measure the severity of disease. Concerning the motor function, the patients with MS showed a major loss in motor ability of upper limbs. There is deterioration of the cognitive functioning associated with the progression of the disease in patients with Multiple Sclerosis. A combination of cognitive, emotional and physical aspects should be considered in evaluating patients with multiple sclerosis, without dissociating their functionality.

**Keywords:** Multiple sclerosis, cognitive functions, emotional functions, motor function, neuropsychology, clinical progress.

---

---

---

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios de McDonald revisados e adaptados.....	19
Tabela 2. Distribuição das variáveis sócio-demográficas e hábito de escrita e leitura em 54 pacientes com diagnóstico de EM e 30 controles. ....	42
Tabela 3. Distribuição das variáveis sócio-demográficas em 33 pacientes com diagnóstico EM e 32 controles que fizeram avaliação da bateria MSFC (“Multiple Sclerosis Functional Composite measure”)......	44
Tabela 4. Comparação das médias dos resultados dos testes neuropsicológicos entre 54 pacientes com diagnóstico de EM e 30 controles, no 1º ano de seguimento. ....	45
Tabela 5. Comparação das médias dos resultados do MSFC (“Multiple Sclerosis Functional Composite measure”) entre 33 pacientes com diagnóstico de EM e 32 controles. .	47
Tabela 6. Comparação da distribuição da classificação dos testes neuropsicológicos entre 54 pacientes com diagnóstico de EM e 30 controles. ....	49
Tabela 7. Correlação da avaliação cognitiva com os dados clínicos de gravidade da doença e os sintomas depressivos. ....	50
Tabela 8. Comparação das médias das avaliações neuropsicológicas entre a primeira avaliação e as reavaliações realizadas após aproximadamente 1, 2 e 3 anos de seguimento dos pacientes com diagnóstico de EM.....	52
Tabela 9. Comparação das médias dos resultados do MSFC (“Multiple Sclerosis Functional Composite measure”) entre o primeira avaliação e a reavaliação realizada após aproximadamente 1 ano de seguimento de 20 pacientes com diagnóstico de EM. .	53
Tabela 10. Correlação da avaliação cognitiva com o número de lesões encontradas na imagem por RM em 20 pacientes com diagnóstico de EM. ....	54

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

AN	Avaliação neuropsicológica
BAI	<i>Inventário Beck de Ansiedade</i>
BDI	<i>Inventário Beck de Depressão</i>
BDNF	<i>Brain derived neurotrophic factors</i>
EBV	Vírus <i>Epstein-Barr</i>
EDSS	Escala Expandida do Estado de Incapacidade
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerose múltipla
FAS	Teste de Fluência Verbal Fonológica
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MFIS	<i>Escala Modificada de Impacto da Fadiga</i>
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite measure</i>
PASAT	<i>Paced Auditory Serial Addition Task</i>
PP	Primária progressiva
QI	Quociente de Inteligência
RM	Ressonância magnética
RR	Remitente recorrente
SNC	Sistema nervoso central
SP	Secundária progressiva
UV	Ultra violeta
WAIS-III	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale - III</i>
WMS-III	<i>Wechsler Memory Scale - III</i>

---

---

---

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA.....</b>	<b>13</b>
2.1.1 Histórico .....	13
2.1.2 Etiopatogenia .....	14
2.1.3 Quadro clínico.....	16
2.1.4 Diagnóstico .....	18
2.1.5 Tratamento.....	20
2.1.6 Avaliação neuropsicológica na esclerose múltipla.....	22
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1 OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>28</b>
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>28</b>
3.2.1 Principais .....	28
3.2.2 Secundário .....	29
<b>4 CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>30</b>
<b>4.1 DELINEAMENTO .....</b>	<b>30</b>
<b>4.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO .....</b>	<b>30</b>
4.2.1 Critérios de inclusão:.....	30
4.2.2 Critérios de exclusão: .....	31
<b>4.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO .....</b>	<b>31</b>
4.3.1 Avaliação das funções cognitivas.....	31
4.3.2 Avaliação da habilidade motora dos membros superiores e inferiores.....	36
4.3.3 Avaliação dos sintomas de depressão e ansiedade.....	37
4.3.4 Avaliação sócio-demográfica e clínica .....	38
4.3.5 Avaliação da fadiga.....	38
4.3.6 Avaliação da severidade da doença.....	39
<b>4.4 TAMANHO AMOSTRAL.....</b>	<b>40</b>
<b>4.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO .....</b>	<b>40</b>
<b>4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>40</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>42</b>
<b>5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E SOCIOECONÔMICOS.....</b>	<b>42</b>

---

---

<b>5.2 DADOS CLÍNICOS E AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA .....</b>	<b>44</b>
<b>5.3 CORRELAÇÃO DA COGNIÇÃO COM TEMPO DE DOENÇA, GRAVIDADE E SINTOMAS DEPRESSIVOS .....</b>	<b>48</b>
<b>5.4 EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS, DOS SINTOMAS DE ANSIEDADE E DA COGNIÇÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>5.5 COMPARAÇÃO COM O EXAME DE IMAGEM .....</b>	<b>54</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>64</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>66</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>67</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>78</b>
<b>APÊNDICE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>81</b>
<b>ANEXO A - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL .....</b>	<b>82</b>
<b>ANEXO B - WMS-III - WECHSLER MEMORY SCALE III ESCALA DE MEMÓRIA DE WECHSLER III.....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO C - WMS-III - WECHSLER MEMORY SCALE III ESCALA DE MEMÓRIA DE WECHSLER III (FIGURAS) .....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO D - TESTE <i>STROOP</i> .....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO E -INVENTÁRIO BECK DE DEPRESSÃO (BDI) .....</b>	<b>90</b>
<b>ANEXO F - INVENTÁRIO BECK DE ANSIEDADE (BAI).....</b>	<b>93</b>
<b>ANEXO G - ESCALA MODIFICADA DO IMPACTO DA FADIGA (MFIS).....</b>	<b>94</b>
<b>ANEXO H - QUESTIONÁRIO SÓCIO-CULTURAL E DE ASPECTOS DE SAÚDE..</b>	<b>95</b>
<b>ANEXO I - TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA .....</b>	<b>97</b>
<b>ANEXO J – TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO, TESTE DE BOSTON E TESTE STROOP .....</b>	<b>98</b>
<b>ANEXO K - MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE (MSFC) .....</b>	<b>99</b>
<b>ANEXO L - TESTES DOS CUBOS.....</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO M - TESTE DO VOCABULÁRIO .....</b>	<b>102</b>
<b>ANEXO N - TESTE DOS DIGÍTOS .....</b>	<b>104</b>
<b>ANEXO O - TESTE DE FLUÊNCIA FONOLÓGICA .....</b>	<b>105</b>
<b>ANEXO P - ARTIGO.....</b>	<b>106</b>

---

## 1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença imunológica crônica do sistema nervoso central, em que se vê um processo inflamatório da substância branca, dirigido contra a mielina. O número de portadores é estimado em 400.000 pessoas nos Estados Unidos e mais de 2 milhões na população mundial.<sup>1,2</sup> A EM ocorre mais em mulheres, numa proporção aproximada de 2 mulheres para 1 homem e inicia, na maioria dos pacientes, entre 20 e 40 anos. A prevalência no Brasil varia de 5 a 18 para cada 100.000 habitantes.<sup>3</sup> A história natural da EM é caracterizada por uma deterioração neurológica progressiva. Além de uma disfunção física sustentada (motora, sensitiva ou da linguagem), 35-65% dos pacientes apresentam déficit cognitivo irreversível, fadiga e depressão.<sup>4,5</sup>

Os domínios mais frequentemente comprometidos são o funcionamento executivo, a velocidade de processamento, a memória episódica e a função motora das mãos, além de ansiedade, depressão, estresse reacional e fadiga. Estudos sugerem que as alterações neuropsicológicas são independentes das alterações físicas e tendem a ser subdiagnosticadas.<sup>6</sup> Existe uma associação significativa da doença com depressão, além de um dos poucos tratamentos modificadores da doença que existem hoje, também estar associado com o desenvolvimento de depressão.<sup>6</sup>

Pacientes com EM apresentam diferentes modelos de atividade da doença. Baseado em um consenso de especialistas da Sociedade de Esclerose Múltipla Norte-Americana, a doença pode ser classificada em várias formas de acordo com critérios clínicos caracterizados pela ocorrência de *surtos e progressão*: recorrente-remitente, primariamente progressiva, secundariamente progressiva, progressiva com surtos, benigna e maligna.<sup>7</sup> A maioria dos indivíduos, cerca de 85%, tem um quadro inicial surto-supressivo que se caracteriza por períodos de piora neurológica com recuperação completa ou parcial. Aproximadamente, 50% desses pacientes desenvolvem um quadro secundariamente progressivo, caracterizado por uma evolução progressiva com ou sem surtos ocasionais. Aproximadamente 10% dos pacientes com EM exibem um quadro primariamente progressivo desde o início. Por fim, a forma de EM menos frequente é denominada de progressiva com surtos, caracterizada por um quadro inicial progressivo com episódios de piora aguda.<sup>4,5,8</sup> A diferenciação entre as várias formas clínicas é importante para uma estimativa do prognóstico, realização de estudos e programação do tratamento.<sup>9</sup>

---

A execução deste estudo possibilitou o entendimento de aspectos importantes da patologia, permitindo uma avaliação mais completa dos pacientes com EM e auxiliando no tratamento da patologia. O conhecimento do comprometimento cognitivo na evolução da doença é, atualmente, pouco estudado e sub-diagnosticado. Os resultados poderão ajudar para uma melhor compreensão dos transtornos emocionais e cognitivos causados por essa doença, para que assim equipes que trabalham na área da saúde possam lidar melhor com o paciente.

Este estudo permitiu uma avaliação mais completa e seguimento dos pacientes portadores de EM e conseqüentemente no auxílio do tratamento desta patologia. O conhecimento do comprometimento cognitivo na evolução da doença é muito importante, pois, atualmente, utilizam-se apenas escalas baseadas, principalmente, no componente motor. O interesse em avaliação neuropsicológica (AN) em pacientes portadores de EM aumentou consideravelmente em meados dos anos 80, sendo que, os prejuízos cognitivos estão presentes em cerca de 40% dos pacientes investigados em instalações hospitalares e entre 50% e 60% dos pacientes atendidos em ambulatórios.<sup>10</sup> A AN pode auxiliar no entendimento sobre a repercussão de disfunções cerebrais em relação ao comportamento e à cognição, nos fatores relacionados à evolução de casos individuais, como também, à influência do tempo de duração da doença, e à presença ou ausência de anormalidades estruturais detectáveis. Na literatura, há contradições não bem esclarecidas sobre a influência do tempo de diagnóstico na cognição e emoção.<sup>4-6,10</sup>

O presente estudo, portanto, avaliou a evolução das funções cognitivas (memória, atenção concentrada, funções executivas e viso-espaciais, linguagem e velocidade de processamento), aspectos emocionais (depressão e ansiedade), habilidade motora e fadiga nesses pacientes.

---

---

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA

#### 2.1.1 Histórico

O primeiro registro de um caso de esclerose múltipla refere-se à Santa Lidwina de Schiedam (1380-1433). Lidwina viveu na Holanda do século XIV e textos históricos revelam que padecia de uma doença debilitante com características compatíveis com a EM.<sup>11</sup> A doença da Santa Lidwina começou pouco após ela ter sofrido uma queda enquanto patinava, com 16 anos de idade. Desde essa época, desenvolveu dificuldade em andar, cefaleias e odontalgias violentas. Aos 19 anos de idade, ambas as pernas estavam paralisadas e a acuidade visual diminuída. Durante os 34 anos seguintes, a sua condição piorou lentamente, apesar de períodos aparentes de remissão, até que faleceu aos 53 anos de idade.

No entanto, só depois de cinco séculos passados, é que Jean-Martin Charcot descreveu esta síndrome. Em 1868, Charcot descreveu esta patologia após a observação de células inflamatórias perivasculares na substância branca do cérebro e medula espinhal de pacientes com episódios intermitentes de disfunção neurológica.<sup>12</sup> Tal observação deu origem ao termo *sclérose em plaques disseminées* ou esclerose múltipla.

Desde então, cada vez mais essa síndrome vem sendo estudada na tentativa de determinar a causa do seu aparecimento e os mecanismos que levam ao seu desenvolvimento.

Sendo a EM a doença neurológica progressivamente incapacitante mais comum em adultos jovens e de meia idade em nosso meio,<sup>13,14</sup> pesquisas para elucidar aspectos como sua etiologia, sintomas e tratamento devem ser cada vez mais realizados.

Além disso, estudos sobre a EM tornam-se relevantes por esta patologia apresentar além de um curso crônico e progressivo, sintomas de comprometimento disseminado do SNC com comprometimento motor, sensitivo, de controle esfinteriano e mentais.<sup>15</sup>

---

### 2.1.2 Etiopatogenia

A EM é uma doença crônica e autoimune, caracterizada pela inflamação, desmielinização e neurodegeneração do sistema nervoso central.

Em relação à patogênese da EM, são consideradas duas hipóteses fundamentais. Alguns autores acreditam que a doença consiste de duas fases distintas, uma fase inflamatória e outra neurodegenerativa. Outros autores, no entanto, acreditam que o processo de desenvolvimento da patologia ocorre de maneira simultânea e segue três componentes: uma fase inflamatória inicial que acarreta episódios de desmielinização e que, por último, resulta em perda axonal. Essa perda axonal é considerada como a causa das disfunções clínicas permanentes que ocorrem durante a evolução da doença.<sup>5,8</sup> Muitos dos tratamentos preconizados para esta enfermidade relacionam-se a atuação de medicamentos sobre o processo inflamatório que ocorre na EM. O conhecimento dessa patogênese deixa claro que o processo inflamatório inicial está relacionado a uma resposta do tipo Th1 a um antígeno não identificado até o momento. Vários autores também chamaram a atenção que a evolução do processo inflamatório também ativa uma resposta do tipo Th2 que tem o papel de controlar a agressão determinada pelas citocinas do tipo Th1 e, através de substâncias neurotróficas, como “brain derived neurotrophic factors” (BDNF), regenerar o tecido lesado anteriormente.<sup>16,17</sup>

A ativação das células T periféricas por antígenos exógenos ou auto-antígenos é controlada por diferentes mecanismos. Três tipos de mecanismos principais contribuem para o controle destas células: deleção (eliminação física de células T específicas para determinado antígeno), anergia (incapacidade funcional das células T responderem a certo antígeno) e supressão (inibição da função da célula T por uma célula T reguladora). A falha de algum desses mecanismos pode levar ao aparecimento de doenças auto-imunes.<sup>18</sup>

Os mecanismos lesionais consistem tanto de episódios de desmielinização no sistema nervoso central, causado por um processo inflamatório perivascular autoimune, quanto alterações axonais progressivas de causa genético-degenerativa e/ou agravados pelos episódios prévios de desmielinização.<sup>18</sup>

A causa da EM ainda é desconhecida, mas os modelos etiológicos postulam a interação de mecanismos genéticos e ambientais, com forte correlação com EM, como

---

radiação ultra violeta (UV), vitamina D, infecções e tabagismo na origem do quadro clínico.<sup>18,19</sup>

A vitamina D, é produzida na pele após exposição solar aos raios UVB, tem papel no metabolismo do cálcio e recentemente descoberto importante função como imunomodulador. Um grande estudo prospectivo descobriu que altos níveis séricos de vitamina D contribuem para diminuição do risco de EM, apontando uma crescente evidência do papel protetor da vitamina D no desenvolvimento de EM.<sup>20-22</sup>

Além disso, verificou-se que pacientes com EM apresentavam níveis séricos mais baixos de vitamina D durante recaídas do que em fases de remissão.<sup>20</sup>

Infecções virais continuam sendo fortes suspeitos etiológicos para o desenvolvimento de EM. Especialmente o vírus Epstein-Barr (EBV), causador agente da mononucleose infecciosa e o vírus HHV-6, agente causador da roséola na infância. Estudos referem que as infecções virais adquiridas no final da infância ou na adolescência aumentam o risco para o desenvolvimento de EM.<sup>23,24</sup>

Com a crescente evidência científica, o tabagismo tem sido reconhecido como um importante fator de risco na etiologia de EM. Um estudo de grande população geral conduzida por Riise et al. mostrou que os fumantes têm quase o dobro de risco para desenvolvimento de EM em comparação com não fumantes.<sup>25</sup>

O tabagismo em pacientes com EM remitente recorrente aumenta cerca de três vezes o risco de progressão para forma secundária progressiva.<sup>26</sup> Um estudo realizado por Pauli et al. mostrou que os pacientes que fumaram no início da EM tiveram 1,8 vezes o risco aumentado de antecipação de surtos em comparação aos não-fumantes, sugerindo que fumar acelera a progressão de EM.<sup>27</sup> Um estudo prospectivo de Pitta et al. verificou que pacientes que fumaram durante o curso da doença aumentou o EDSS, em comparação aos pacientes que não fumaram.<sup>28</sup> Assim, sugere-se que o fumo pode levar à progressão da incapacidade clínica em pacientes com EM.

A hipótese da higiene foi fortemente implicados em estudos recentes a respeito EM na América Latina, sugerindo que certas infecções podem ajudar a melhorar as doenças auto-imunes, incluindo a EM. Um estudo longitudinal na Argentina demonstrou número significativamente menor de recaídas entre pacientes infectados por parasitas, com alterações mínimas na incapacidade e menor atividade na ressonância magnética quando comparados aos não-infectados.<sup>29,30</sup>

---

Tentativas de descobrir a etiopatogenia da EM tem sido abundante, no entanto, a informação para prever o risco de desenvolver a doença ainda não está completa. Um número crescente de estudos está sendo realizado, que exploram genes associados à suscetibilidade ambiental específica e estes serão de extrema importância para o sucesso, prevenção e tratamento da EM. Estudos genéticos parecem apontar para falhas imunológicas, principalmente centradas células T diferenciação e proliferação, transdução de sinal e vias citocinas.<sup>19</sup>

### **2.1.3 Quadro clínico**

A EM acomete adultos jovens, entre 20 e 40 anos de idade, embora raramente também possa ocorrer em crianças e pessoas mais velhas. Como muitas doenças autoimunes, a EM é duas a três vezes mais frequente em mulheres.<sup>31</sup>

A doença é muito heterogênea, sob diversos aspectos. Três formas clínicas principais são distinguidas. Na forma clínica recorrente-remitente (RR) predominam os episódios de desmielinização, que podem cursar com recuperação parcial ou completa dos sintomas entre os surtos. Após alguns anos de evolução, muitos pacientes com a forma RR evoluem para uma forma secundária progressiva (SP), em que começam a ocorrer lesões por degeneração axonal e a doença assume um curso progressivo independentemente da ocorrência de surtos. E alguns pacientes apresentam uma forma primária progressiva (PP) da doença, na qual predominam, desde o início, as manifestações degenerativo-axonais e o curso é progressivo.<sup>18</sup>

Tanto as manifestações clínicas quanto o curso evolutivo da doença são imprevisíveis para um paciente individual. A EM pela diversidade de lesões e por ser uma doença heterogênea em termos fisiopatológicos, pode apresentar variações em sua apresentação sintomática e na sua evolução clínica. Alguns casos excepcionais são silenciosos por toda a vida, com descoberta de achados patológicos típicos, através de exame de imagem ou por necropsia. Entretanto, a maioria dos pacientes com EM apresenta uma história típica. Atualmente não existe nenhum marcador biológico que permita identificar a doença e prever sua evolução clínica.<sup>32</sup> As manifestações variam desde comprometimentos motores, sob a forma de paralisias, tremor ou incoordenação motora, alterações sensoriais, manifestas por anestesia, parestesias, dor etc., até alterações emocionais e cognitivas.<sup>10,18</sup>

---

---

As alterações emocionais predominantes são a ansiedade e o estresse relacionados com o curso imprevisível da doença, bem como os sintomas de depressão maior, que parece ter uma base neurobiológica adicional à reatividade emocional pela incapacidade. O comprometimento cognitivo é geralmente moderado, sendo raros os casos de demência. Mas devido a sua prevalência, da ordem de 65% em estudos transversais, tanto os comprometimentos afetivo-emocionais quanto cognitivos apresentam um impacto considerável sobre o bem-estar subjetivo, adaptação familiar e funcionamento ocupacional dos portadores.<sup>33</sup>

A presença de ansiedade aumenta a percepção dos sintomas físicos, sendo uma informação relevante nesses pacientes, devido à natureza crônica e incapacitante da doença.<sup>10</sup>

O perfil neuropsicológico na EM é bastante heterogêneo. Do ponto de vista psicossocial, além dos sintomas de estresse e de depressão, que já foram mencionados, a fadiga é o sintoma prevalente em mais de 2/3 dos pacientes, o que agrava potencialmente as incapacidades observadas. Fatores como idade, escolaridade, funcionamento neurológico, idade de início e duração da doença, e forma clínica da EM são discutidos como variáveis preditoras do desempenho dos pacientes.<sup>10,18</sup>

A heterogeneidade clínica da EM pode ser exacerbada em função dos mecanismos de neuroplasticidade e regeneração funcional. Utilizando-se de técnicas de neuroimagem funcional, Rocca et al. (2005)<sup>34</sup> obtiveram evidências de reorganização cortical durante a execução de gestos em pacientes com EM. Pacientes com graus maiores de deficiências neurológicas apresentaram padrões mais amplos de ativação cortical durante a execução de gestos. Um mesmo paciente pode, portanto, apresentar lesões em diferentes estágios de evolução/regeneração. Diferentes pacientes apresentam, por outro lado, potenciais distintos para recuperação funcional. Evidências clínicas sugerem, inclusive, que alguns pacientes podem ter um curso relativamente benigno, apresentam uma carga lesional cumulativa mínima e, portanto, uma virtual ausência de incapacidades associadas à doença.<sup>18,35,36</sup>

---

#### **2.1.4 Diagnóstico**

O diagnóstico é feito com base nos Critérios de McDonald revisados (Tabela 1).

A Ressonância magnética (RM) do encéfalo demonstrará lesões características de desmielinização. Devem ser excluídas outras doenças de apresentação clínica e radiológica semelhante à EM, como HIV, neurolues e deficiência de vitamina B12.<sup>37</sup>

O exame do líquido será exigido apenas no sentido de afastar outras doenças quando houver dúvida diagnóstica (por exemplo, suspeita de neurolues, ou seja, VDRL positivo no sangue e manifestação neurológica). O Potencial Evocado Visual também será exigido apenas quando houver dúvidas quanto ao envolvimento do nervo óptico pela doença.<sup>37</sup>

---

Tabela 1. Critérios de McDonald revisados e adaptados<sup>37</sup>

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE EM
A) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM
B) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff (presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: (a) pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares); (c) pelo menos 1 lesão justacortical; (d) pelo menos 1 lesão infratentorial OU RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido; OU Aguardar novo surto.
C) 1 surto mais evidência clínica de 2 lesões	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 lesão antiga impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.
D) 1 surto mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido E Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 lesão antiga impregnada pelo gadolínio OU Aguardar novo surto.

Uma lesão desmielinizante medular à RM de coluna pode ser considerada equivalente a uma lesão infratentorial para fins diagnósticos de EM; uma lesão impregnada pelo gadolínio deve ser considerada equivalente a uma lesão impregnada pelo contraste no encéfalo; lesões medulares podem ser associadas às lesões encefálicas para totalizar o número mínimo de lesões em T2 definido pelos Critérios de Barkhoff.<sup>37</sup>

A necessidade de o paciente apresentar 2 surtos para o diagnóstico atualmente pode ser substituída por 1 surto associado à progressão de lesões à RM (novas lesões ou surgimento de impregnação pelo gadolínio em lesões anteriormente não impregnadas, ou aumento do tamanho de lesões prévias), após o primeiro surto.<sup>37</sup>

Após o estabelecimento do diagnóstico, deve-se estadiar a doença, ou seja, estabelecer seu estágio ou nível de acometimento por meio da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale - EDSS*).<sup>37</sup>

O EDSS é a escala mais difundida para avaliação de EM. Possui vinte itens com escores que variam de 0 a 10, com pontuação que aumenta meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. É utilizada para o estadiamento da doença e para monitorizar o seguimento do paciente.<sup>38</sup>

As manifestações clínicas da EM são variáveis de paciente para paciente e sua evolução usualmente não é linear, caracterizada por piora dos sintomas, acúmulo de incapacidades intercalados, no início da doença, por períodos variáveis de melhora.<sup>39,40</sup> Os “surtos”, também denominados de ataques, exacerbação ou recidiva, é a ocorrência, recorrência ou agravamento de sintomas de disfunção neurológica com duração igual ou superior a 24 horas, na ausência de febre, aumento de temperatura ambiente e/ou infecção (incluindo dados de história de caráter subjetivo ou de anamnese). Todas as alterações neurológicas que ocorrem dentro de um mês pós-surto pertencem ao mesmo evento. Na prática, há dificuldade para classificar se duas manifestações clínicas pertencem a um mesmo surto.<sup>41</sup>

### **2.1.5 Tratamento**

O tratamento da EM é multidisciplinar. A doença, idealmente, tem de ser tratada em sua causa (auto-imunidade e degeneração) e em suas consequências, como a depressão, fadiga, tremor, disfunção gênito-urinária, espasticidade e paresias, com diversos profissionais

---

da saúde, como médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e psicólogos. Logo, o tratamento da EM tem por objetivo diminuir a atividade do sistema imunológico e evitar que este destrua ainda mais a mielina. No tratamento da forma RR, está bem estabelecido o uso dos imunomoduladores. O tratamento das formas progressivas, contudo, é um campo mais complexo, sendo que a maior dificuldade reside na quase ausência de fármacos neuroprotetores, ficando a terapêutica restrita às terapêuticas imunológica.<sup>42-44</sup>

Atualmente os tratamentos medicamentosos usados nos pacientes portadores de EM são:

**Corticóides:** os corticóides são geralmente administrados nos surtos por perfusão em um meio hospitalar. Mas eles também podem ser tomados por injeção intramuscular e por via oral.<sup>45</sup>

**Interferons-beta:** O interferon-beta é uma proteína que possui propriedades antivirais e imunomoduladoras. Sua ação é importante na EM, doença de caráter auto-imune. Os doentes devem injetar o medicamento por via sub-cutânea ou intramuscular. É usado principalmente naqueles pacientes com importante componente inflamatório.<sup>45</sup>

**Acetato de glatiramer:** Trata-se de um imunomodulador. Não há evidências que suportem o uso de tal fármaco nas formas progressivas.<sup>45</sup>

Atualmente, as pesquisas de novos fármacos para o tratamento da EM têm demonstrado resultados promissores para o uso clínico. Dentre estes fármacos, dois grupos de medicamentos que mais se destacam nesse espectro de novos tratamentos são as drogas orais e os anticorpos monoclonais.<sup>45</sup>

O fingolimode é uma droga oral, é um agonista não seletivo da esfingosina 1-fosfato (S1P), que ativa quatro dos cinco subtipos de receptores da S1P: S1P1, S1P3, S1P4 e S1P5. A esfingosina 1-fosfato e seus receptores estão envolvidos em uma série de sistemas fisiológicos; envolvem, especialmente, os sistemas imune, nervoso e cardiovascular. O fingolimode fosfato liga-se e ativa os receptores S1P1 nas células T, promove uma internalização e degradação dos mesmos. Isso, por sua vez, reduz ou elimina esses receptores da superfície dos linfócitos e impede que os mesmos saiam dos linfócitos nos linfonodos e penetrem no sistema nervoso central (SNC). Conseqüentemente, isso diminui a resposta inflamatória autoimune no SNC. Em 2010, o FDA aprovou o fingolimode, no ano de 2011 para o uso clínico na EM como fármaco de primeira linha na dose de 0,5mg, via oral, uma vez ao dia nos Estados Unidos. Recentemente, a ANVISA aprovou o uso no Brasil. Outras drogas

orais estão em estudo, como a fumarato, porém ainda não está liberada no Brasil. Já a droga teriflunomida foi aprovada em outubro de 2012.<sup>46</sup>

Os anticorpos monoclonais usados para o tratamento da EM abrangem agentes terapêuticos altamente específicos contra antígenos de superfície presentes em células do sistema imunológico. Estas moléculas têm efeitos imunomodulatórios e imunossupressores potentes, diretos e indiretos, com um grande potencial terapêutico na esclerose múltipla. A seguir serão revisados os principais agentes envolvidos.<sup>46</sup>

O natalizumab é, atualmente, o único anticorpo monoclonal aprovado no Brasil para o tratamento de pacientes com EM do tipo RR que falharam previamente à terapia com imunomoduladores ou com doença com curso clínico altamente agressivo. O natalizumab é um anticorpo humanizado e seu principal mecanismo de ação deve-se a alta eficácia em inibir a migração das células imunes para o sistema nervoso central que, por outro lado, também é responsável por seus efeitos adversos. Estão em estudo também alemtuzumab, rituximab, daclizumab, no entanto, sem aprovação para uso no Brasil e no mundo.<sup>46</sup>

### **2.1.6 Avaliação neuropsicológica na esclerose múltipla**

Estudar a influência da EM sobre as funções cognitivas é um desafio, dado a complexidade das manifestações desse distúrbio conforme citado acima, o qual envolve, portanto, múltiplas variáveis. Os comprometimentos cognitivos podem ser os resultados da ação conjunta ou isolada de diversos fatores, desta forma a neuropsicologia torna-se um instrumento essencial para a investigação do impacto desta patologia na cognição.

Podemos conceituar a neuropsicologia como um campo da ciência que estuda as relações entre as funções psíquicas e comportamentais e o encéfalo, visando estabelecer correlações de base funcional e topográfica.<sup>47</sup>

As avaliações neuropsicológicas têm sido utilizadas desde os anos 40 para o diagnóstico de problemas adquiridos ou congênitos que se presume ser o resultado de lesões ou traumatismo cerebral.<sup>48</sup>

Durante a história inicial da neuropsicologia, essas avaliações foram, muitas vezes, a medida mais direta da integridade do cérebro em pessoas sem sinais ou sintomas de localização e com problemas confinados a funções mentais superiores.<sup>48</sup>

---

Os pacientes encaminhados a um neuropsicólogo para avaliação podem ser portadores de lesão cerebral conhecida. As causas cerebrais mais comuns são as doenças cerebrovasculares, TCE, hidrocefalia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, EM, doença de Huntington, tumores, epilepsia e infecções.<sup>47</sup>

Muitas condições clínicas podem afetar o funcionamento do cérebro. Ele pode ser comprometido também por doenças sistêmicas: endocrinopatias, transtornos metabólicos e eletrolíticos, doenças do rim, fígado e pâncreas, deficiências nutritivas; toxinas, entre outros.<sup>49</sup>

Os instrumentos neuropsicológicos foram baseados em informações teóricas e experimentais da função cerebral adquiridas em estudos da neurociência cognitiva.<sup>50</sup> Deste modo, pesquisadores elaboram diversos testes com o intuito de avaliar as funções cognitivas, da forma mais isolada possível, na tentativa de discriminar entre aspectos preservados e deficiências.<sup>51</sup>

Os instrumentos utilizados, nos grandes centros, consistem basicamente de baterias de testes que avaliam um vasto conjunto de habilidades e competências cognitivas, tais como orientação espaço-temporal, inteligência geral, raciocínio, atenção, aprendizagem, memória verbal e visual, de curto e longo-prazo, funções executivas (capacidade de planejamento, de raciocínio lógico, de abstração, entre outras), linguagem (compreensão, expressão, leitura e escrita), organização visoespacial, velocidade de processamento, assim como uma variedade de funções perceptuais e motoras.<sup>51</sup>

A importância desses instrumentos reside, principalmente, na prevenção e detecção precoce de disfunções cognitivas e do comportamento resultante de lesões, doenças ou desenvolvimento anormal do cérebro, indicando de forma minuciosa o ritmo e a qualidade do processo e possibilitando um "mapeamento" qualitativo e quantitativo das áreas cerebrais e suas interligações (sistema funcional), visando intervenções terapêuticas precoces e precisas.<sup>52</sup>

Podem-se incluir também, a avaliação da competência acadêmica, os estados emocionais e os padrões mais constantes da reação da personalidade, como formas diferenciadas de verificar a expressão de entendimento e a compreensão do paciente nas suas atividades pregressas e atuais.<sup>48</sup>

A AN tem como um dos objetivos a possibilidade de descrever, de maneira mais completa possível, todas as capacidades cognitivas e comportamentais do paciente, quais funções mentais estão comprometidas e qual o grau de comprometimento levantando informações do funcionamento global do cérebro, visando aprimorar as avaliações

---

relacionadas, principalmente, às funções cognitivas, bem como possibilitar a criação de procedimentos de intervenção e de reabilitação.<sup>53,54</sup>

Em resumo a AN compreende o campo do conhecimento que trata da relação entre cognição, comportamento e atividades do sistema nervoso em condições normais e patológicas, envolvendo o estudo das manifestações comportamentais por meio de entrevistas, questionários e testes os quais visam obter desempenhos quantitativos e qualitativos.<sup>53</sup>

Segundo Andrade (2004),<sup>48</sup> a AN deve servir para ajudar a diferenciar entre diversos tipos de distúrbios neuropsicológicos, mapear as principais dificuldades, auxiliar o direcionamento da reabilitação ou remediação, e documentar o estado neuropsicológico atual, permitindo analisar a melhora ou a deterioração em função da passagem do tempo ou de intervenções psicoterápicas e medicamentosas, assim como apontar as áreas/funções cerebrais preservadas. Segundo Luria (1975)<sup>55</sup> é importante considerar a interação dinâmica do cérebro para o estudo das funções corticais superiores como um sistema funcional complexo, que requer a participação de várias áreas do córtex. A heterogeneidade fisiopatogênica e clínica constatada na EM reflete-se no contexto da avaliação neuropsicológica. Até cerca de dois terços dos pacientes com EM recrutados na comunidade podem não apresentar comprometimentos neuropsicológicos em estudos transversais.<sup>36</sup> No mais longo estudo longitudinal conduzido sobre déficits cognitivos na EM foi observado que apesar de inicialmente 74% dos pacientes não apresentarem déficits cognitivos significativos, essa percentagem se reduziu para 44% após 10 anos de seguimento.<sup>36</sup> Os dados quanto ao prognóstico cognitivo da EM indicam, portanto, que um diagnóstico neuropsicológico preciso é de fundamental importância clínica na previsão do curso evolutivo da doença.<sup>18,36</sup>

Diversas variáveis clínicas e psicossociais influenciam o perfil neuropsicológico na EM, que é extremamente diversificado.<sup>18</sup> A heterogeneidade das manifestações é uma característica peculiar da doença. Alguns pacientes permanecem sem comprometimentos importantes durante anos. Por outro lado, outras pessoas apresentam déficits cognitivos, motores e comprometimento psicossocial de magnitude alta já nos primeiros anos de evolução da EM.<sup>36</sup>

Na literatura neuropsicológica, diversos fatores têm sido apontados com o intuito de explicar a amplitude desta variação: a duração e a idade de início da doença, a forma clínica da EM, o número de lesões observadas em procedimentos de neuro-imagem, a idade, o número de anos de escolarização formal e outros fatores relacionados ao status econômico e social dos indivíduos.<sup>31</sup>

---

Gainotti (2006)<sup>33</sup> sugeriu que os perfis de comprometimento neuropsicológico na EM poderiam ser explicados em termos de um modelo de desconexões múltiplas, segundo o qual a interrupção em múltiplos *loci* de circuitos córtico-subcórtico-corticais prejudicaria o funcionamento em domínios que requerem a atividade coordenada de amplas áreas de tecido cerebral, como é o caso da memória episódica e das funções executivas, além de contribuir para a lentificação do processamento de informação.

Calabrese (2006)<sup>56</sup> por outro lado, propôs um modelo de limiar para explicar a expressão do comprometimento cognitivo na EM. Segundo o modelo de limiar, inicialmente as lesões características da doença podem não apresentar repercussões muito significativas do ponto de vista neuropsicológico, tanto devido ao seu pequeno número quanto aos mecanismos de regeneração axonal. Com a evolução da doença, entretanto, os mecanismos de neuroplasticidade começam a se esgotar, o número de lesões cicatriciais aumentam e as mesmas começam a confluir. Ultrapassado, portanto, um determinado limiar a carga lesional repercute no exame neuropsicológico.

Um aspecto que, apenas recentemente, vem sendo mais valorizado diz respeito aos distúrbios neuropsicológicos acarretados pela doença, tais como depressão e prejuízo cognitivo. Estudo piloto feito por Gottberg et al (2002)<sup>57</sup> com pacientes portadores de EM, em Hudding, na Suécia, nos diferentes níveis de incapacidade mostram que estão presentes uma série de sintomas cognitivos, principalmente no curso primariamente progressivo, sendo pouco provável o aparecimento de quadros demenciais.<sup>58</sup>

A AN possibilita descrever, de maneira mais completa, todas as capacidades cognitivas e comportamentais do paciente, tendo como objetivo principal obter a inferência das características estruturais e funcionais do cérebro e do comportamento em situações de estímulo e de respostas definidas. Os testes neuropsicológicos utilizados são instrumentos auxiliares nas coletas de dados que dão suporte, juntamente com outras informações já adquiridas do paciente, facilitando as decisões a serem tomadas<sup>59</sup> e o déficit a ser melhor trabalhado. Tratam-se de testes que avaliam cada função de forma mais isolada possível, na tentativa de discriminar entre aspectos preservados e deficiências.

Acredita-se que os prejuízos cognitivos ocorram em até 65 % dos casos. Há dados na literatura que relatam que há também maior impacto nos domínios mentais com a progressão da incapacidade física.<sup>60</sup> Revisão em publicações feitas em um período de vinte anos mostrou que esses pacientes possuem déficit de memória mais frequente do que de qualquer outra função cognitiva, principalmente a memória de curto prazo, episódica e a memória de

---

trabalho.<sup>61-64</sup> Além disso, possuem déficits também na atenção sustentada e vigilância,<sup>65,66</sup> na velocidade do processamento da informação<sup>67</sup> e, em alguns casos, prejuízos visoespaciais.<sup>68</sup> Segundo Shimamura et al (1991),<sup>69</sup> indivíduos com EM, por consequência da desmielinização das células do sistema nervoso, sofrem com as dificuldades de manter a sequência temporal das informações, bem como organizar e isolar eventos no tempo.<sup>70</sup> A fluência verbal<sup>31</sup> e a resolução de problemas também sofrem alterações.<sup>71</sup> A linguagem, por outro lado, é uma das funções cognitivas menos exploradas na investigação de prejuízos cognitivos na EM. Beatty et al (1995)<sup>72</sup> indicam que a linguagem se mantém preservada, podendo os pacientes de curso progressivo e com diagnóstico em média de 16 anos apresentarem alteração.

Os prejuízos cognitivos nessa doença podem ser causados pela quantidade de placas na substância branca subcortical.<sup>73,74</sup> Do ponto de vista psicossocial, as alterações predominantes são ansiedade, depressão e fadiga, tendo sido verificados, por Janssens et al (2006),<sup>75</sup> em 34% de uma amostra recém diagnosticada. Tais alterações podem ser uma resposta ao estresse psicossocial sofrido pelos pacientes,<sup>76</sup> em decorrência das percepções de suas incapacidades físicas e cognitivas.<sup>6</sup>

A fadiga é um sintoma subjetivo, referido com frequência pelos portadores de EM, sendo descrito como um dos mais incapacitantes sintomas da doença. A fadiga pode ser definida como sensação de cansaço físico e mental profundo, perda de energia ou sensação de exaustão, com características diferentes daquelas observadas na depressão ou fraqueza muscular.<sup>77,78</sup> Acomete de 53 a 92% dos portadores, dependendo da definição utilizada, em aproximadamente 1/3 destes a fadiga é relatada como o primeiro sintoma da doença, podendo agravar os demais, assumindo assim importância fundamental para o estado geral dos pacientes.<sup>79-82</sup>

Nos pacientes com doenças neurológicas, a fadiga é diferente daquela relatada pelos demais, levando à maior comprometimento da qualidade de vida.<sup>79</sup>

Estudos demonstram que diferentemente do que ocorre em outras situações, na EM a fadiga se mostra mais intensa, comum durante todo o curso da doença e aparecendo até mesmo na realização de pequenos esforços.<sup>81</sup>

A fadiga frequentemente está associada a um grau de incapacidade persistente, e embora seja crônica, flutua em intensidade, sendo mais intensa no final da tarde e em temperaturas elevadas.<sup>83-85</sup>

---

---

A depressão é um dos sintomas emocionais que frequentemente se encontra associada à EM. Em uma amostra estudado por Lima, Haase e Lana-Peixoto (2008)<sup>18</sup> cerca de 86% dos participantes relataram alto grau de sintomas depressivos. Estima-se, que um terço dos pacientes com EM sofrem de depressão maior ou ideação suicida e, apesar disso, não recebam nenhum tratamento para o distúrbio de humor.<sup>86</sup> Estudos que avaliaram a relação entre os sintomas depressivos e tempo de doença ou o grau de incapacidade neurológica<sup>87,88</sup> não encontraram associação significativa entre os dados. Porém, outros autores, por sua vez, relatam um maior risco de depressão no período subsequente ao diagnóstico, principalmente em mulheres com idade inferior a 35 anos<sup>60,89</sup> Uma das explicações para essa maior prevalência da depressão nesses pacientes pode ser os déficits cognitivos adquiridos.<sup>64</sup>

Embora os pacientes com EM tendam a ter um pior resultado que os indivíduos controles nas testagens neuropsicológicas, os resultados não são homogêneos e a variabilidade entre os pacientes é alta. As disfunções cognitivas representam um conjunto de sintomas inespecíficos, podendo ser observado em diferentes áreas da cognição e acometer pacientes em estágios iniciais da doença.<sup>58</sup> Por fim, os estudos sugerem que as alterações neuropsicológicas são independentes das alterações físicas e tendem a ser sub-diagnosticadas.

---

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a evolução do desempenho das funções cognitivas, dos aspectos emocionais, da fadiga e da habilidade motora dos membros superiores e inferiores em pacientes portadores de EM e sua associação com tempo de doença e gravidade da doença.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

##### **3.2.1 Principais**

1. Descrever a evolução das funções cognitivas, psíquicas e motoras em pacientes com EM, acompanhados durante 1 a 4 anos em um ambulatório de Neuroimunologia, utilizando os seguintes instrumentos de avaliação:
    - Testes neuropsicológicos para avaliar funções cognitivas (memória, atenção, linguagem, habilidades viso-espaciais, velocidade de processamento e funções executivas),
    - Escalas para avaliar sintomas de depressão, ansiedade e fadiga,
    - Testes para avaliar habilidade motora dos membros superiores e inferiores.
  2. Comparar as funções cognitivas, psíquicas e motoras acima entre os pacientes com EM e um grupo controle de indivíduos saudáveis, balanceado por sexo, faixa etária e escolaridade.
-

3. Verificar se existe associação entre a evolução do desempenho nos testes neuropsicológicos, dos sintomas de ansiedade e depressão, da fadiga e da habilidade motora dos membros superiores e inferiores com a severidade e o tempo de evolução da doença.

### 3.2.2 Secundário

1. Verificar se existe associação entre a avaliação neuropsicológica e a imagem estrutural do encéfalo (RM).
-

---

## 4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 4.1 DELINEAMENTO

Estudo de coorte com grupo de comparação.

### 4.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

Foram avaliados e selecionados 54 pacientes acompanhados no ambulatório de neuroimunologia do Hospital São Lucas no período de 2008 a 2012. Parte dos pacientes foi avaliado em um estudo transversal realizado entre 2008 e 2010 e novos pacientes foram incluídos até 2011. Os pacientes foram reavaliados anualmente. Um grupo controle também passou pela mesma avaliação neuropsicológica. Estes indivíduos foram voluntários provenientes dos ambulatórios da neurologia e seus familiares, sem doença diagnosticada do sistema nervoso central.

Dentre os 54 pacientes estudados, 33 foram avaliados, ainda, com a bateria MSFC (“*Multiple Sclerosis Functional Composite measure*”) e com a escala modificada de impacto da fadiga (MFIS), a partir do 2º ano do estudo.

#### 4.2.1 Critérios de inclusão:

- idade entre 16 e 59 anos;
- aceitar participar do estudo e assinar o termo de consentimento livre e informado (Anexo 1)
- para o grupo de Casos:

Ter diagnóstico de EM, confirmado por um neurologista, segundo os critérios, propostos por McDonald e Tintoré-Barkhof.<sup>37</sup> Embora já existam os critérios revisados de

---

McDonald 2010, foram usados neste estudo os critérios revisados de 2005, em função deste estudo ter iniciado no ano de 2008.

Estar em acompanhamento no Ambulatório de Neuroimunologia do Hospital São Lucas da PUCRS no período de 2008 a 2012;

- para o grupo Controle:

Não ter diagnóstico de EM, nem de outra doença do sistema nervoso central.

#### 4.2.2 Critérios de exclusão:

- diagnóstico prévio de déficit intelectual (retardo mental);
- história de doença psiquiátrica; exceto depressão e ansiedade
- história médica de doença do sistema nervoso central, exceto esclerose múltipla;

### 4.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

#### 4.3.1 Avaliação das funções cognitivas

**A. *Mini-Exame do Estado Mental* (MEEM), *screening* cognitivo - Folstein, 1975.<sup>90</sup>**  
(Anexo 2)

Entre os testes de rastreio cognitivo global, segundo Folstein (1975),<sup>90</sup> o teste mais difundido e de maior validade é o MEEM. Determina a extensão da avaliação cognitiva subsequente à sua aplicação em sujeitos com demência moderada e severa. O MEEM é composto por diversas questões tipicamente agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar componentes da função cognitiva, como orientação temporal espacial (5 pontos cada), retenção ou registro de dados (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), memória (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O score do MEEM pode variar de um mínimo de zero até um total máximo de trinta pontos. A escala é simples de usar e pode ser facilmente administrada em 5-10 minutos.

---

**B. Wechsler Adult Intelligence Scale - III (WAIS-III)**, inteligência estimada - Adaptação Brasileira – Wechsler D, 2005.<sup>91</sup> (em anexo)

O WAIS-III consiste na terceira edição da Escala de *David Wechsler* para avaliar a inteligência de adultos. É um instrumento clínico, de aplicação individual, composto de vários subtestes, cada um medindo um aspecto diferente da inteligência. O desempenho dos adultos nos subtestes é resumido em três medidas compostas: os QIs verbal, de Execução e Total, que oferecem estimativas das capacidades intelectuais do indivíduo.

Os subtestes cubos e vocabulário do WAIS III serão utilizados com o objetivo de verificar o QI estimado, visando excluir retardo mental e avaliar o nível geral de funcionamento intelectual dos indivíduos.<sup>91</sup> Além disso, o subteste cubos torna-se importante para esta população, de maneira que avalia a coordenação visuo-motora, bem como a orientação espacial e funcionamento executivo.

Embora o QI não seja uma medida para localizar disfunções cerebrais, seu resultado contribui para dar maiores informações sobre o nível geral de funcionamento do paciente e, assim, servir de referência para outras funções mais específicas, como memória, linguagem, funções executivas, habilidades visuo-construtivas, etc.

**C. Wechsler Memory Scale - III (WMS-III)**, memória verbal e visual recente e tardia – Wechsler D, 1999.<sup>92</sup> (em anexo)

O WMS-III é uma bateria de testes de memória que avalia a memória verbal (denominada de memória lógica) e a memória visual (denominada reprodução visual).

Nos testes de memória lógica I e II, é possível avaliar a habilidade de reter o conteúdo de duas histórias que são apresentadas oralmente. Cada história é lida separadamente, de forma pausada, seguida de evocação imediata pelo sujeito, que deve reproduzir o texto o mais fielmente possível (forma I, memória imediata). Solicita-se nova evocação das mesmas histórias após 30 minutos (forma II, memória tardia).

No teste que avalia memória visual (reprodução visual), pode-se mensurar a capacidade de retenção do material visual sob a forma de cinco desenhos geométricos impressos em cartões individuais (em anexo). Apresenta-se um cartão de cada vez, por 10

---

segundos, para que o sujeito o reproduza em seguida (forma I, memória de curto prazo) e depois de 30 minutos (forma II, memória de longo prazo).

Embora este teste não seja validado para população brasileira, ele é um instrumento muito usado no país para pesquisas. Isso se dá pelo fato de não haver instrumentos que avaliem tais funções. Devido a isto, utilizou-se os escores brutos deste instrumento, a fim de comparar os resultados do grupo controle com o grupo de pacientes com EM.

**D. Teste Stroop, funções executivas, Spreen O, Strauss E, 1991.<sup>93</sup> (em anexo)**

O Teste Stroop avalia a capacidade do paciente em inibir interferências, respostas impulsivas frente a estímulos competitivos e comportamentos automáticos em função de uma instrução específica (contexto específico). Este teste é constituído por três cartões, sendo que no último cartão o paciente deve dizer o nome da cor que a palavra está escrita, por exemplo, a palavra “vermelho” estará escrita com tinta de cor “verde” e o paciente deverá inibir a tendência natural de ler a palavra “vermelho” (que está escrita) e, em vez disto, deverá dizer “verde”, que é a cor da “tinta” com a qual a palavra vermelho está escrita.

O teste Stroop é uma das tarefas mais utilizadas para avaliação das funções executivas na EM, mostrando-se sensível à detecção de transtornos cognitivos na EM nesta patologia.<sup>31</sup> Da mesma forma, utilizou-se os escores brutos deste instrumento, a fim de comparar os resultados entre os grupos.

**E. Teste Span de Dígitos (subteste WAIS III) Adaptação Brasileira – Wechsler D, 2005.<sup>91</sup> (em anexo)**

Para avaliar atenção e memória de trabalho foi usado o *Span de Dígitos*, que consiste em pares de série de dígitos para ordem direta e pares para ordem inversa. Classificações consideradas como resultado “alterado” foram níveis inferiores e deficitários.

---

---

**F. *Teste de Fluência Verbal (Animais)***, linguagem e funções executivas. (em anexo)<sup>94</sup>

Este teste avalia a capacidade do indivíduo de gerar o maior número de palavras dentro de uma categoria específica (no caso, nomes de animais) durante um tempo limite de 60 segundos. Nesse teste são avaliados aspectos da linguagem, memória operacional e funções executivas. Do mesmo modo, utilizou-se os escores brutos deste instrumento, a fim de comparar os resultados do grupo controle com o grupo de pacientes com EM.

**G. “*Teste de Nomeação de Boston*”** - versão reduzida.

adaptação de Bertolucci et al, 1998.<sup>95</sup>

Este teste consiste em 15 figuras para nomeação: árvore, cama, apito, flor, casa, canoa, escova de dentes, vulcão, máscara, camelo, gaita, pegador de gelo, rede, funil, dominó. Avalia nomeação por confronto visual, memória semântica. A pontuação consiste em um ponto para cada nome correto, podendo o examinando ajudar com pistas, sendo a pontuação máxima de 15 pontos, sendo considerado resultado “alterado” pontuação 13 ou menos. A habilidade de nomear em tarefas de confrontação visual é um processo bastante complexo que envolve vários aspectos cognitivos e linguagem, geralmente pacientes com disnomia têm maiores dificuldades com os nomes dos objetos que não são usados frequentemente. Este teste permite identificar uma ampla gama de distúrbios de linguagem, como por exemplo, afasias, disfalias, disnomias, anomias, parafasias, entre outros.

---

**H. Teste de Fluência Verbal Fonológica-FAS (em anexo)<sup>94</sup>**

Os sujeitos são instruídos a gerar o maior número possível de palavras, menos nomes próprios, diminutivos e gerúndio em três provas, de 60 segundos cada, iniciando com as letras F, A e S. A pontuação consiste em um ponto para cada palavra dita, sendo somados os três estímulos fonológicos. Avalia fluência verbal fonológica. Diversos estudos<sup>96,97</sup> indicam que o teste de associação oral controlada é sensível ao comprometimento cognitivo observado na EM. Também utilizou-se os escores brutos deste instrumento, a fim de comparar os resultados entre os grupos.

**I. Teste do Desenho do Relógio**

(Shulman KI, 2000)<sup>98</sup>

Solicita-se que se desenhe o visor de um relógio com os números e, após, que sejam colocados os ponteiros marcando quinze minutos para as três horas ou oito horas e vinte minutos. Avalia a habilidade visuoespacial, planejamento e negligência visual. Escores mais altos indicam melhor desempenho, sendo a pontuação máxima cinco pontos. A pontuação menor ou igual a 3 pontos é considerada deficitária.

**J. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (adaptação e padronização brasileira por Haase VG et al, 2004; Tilbery CP et. Al, 2005)<sup>99, 100</sup>**

Esta bateria foi desenvolvida pela *National Multiple Sclerosis Society* dos Estados Unidos da América a fim de constituir uma medida padrão no acompanhamento evolutivo da doença e na efetividade de ensaios clínicos em EM. Esta bateria foi adaptada para o uso no Brasil por Haase *et al.* e padronizada por Tilbery *et al.* É constituída por três medidas: 1) Caminhada Cronometrada de 25 pés (7,62 metros) que avalia marcha e função dos membros inferiores; 2) o Teste dos 9 Pinos nos Buracos (em inglês, *Ninehole Peg Test*; 9-HP), que avalia a função das mãos e braços; e 3) o Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada (*Paced Auditory Serial Addition Task*; PASAT) que visa avaliar a capacidade de

---

processamento de informações em uma determinada velocidade. A MSFC é uma bateria de testes amplamente utilizada no estudo evolutivo da EM. A seguir explicaremos os testes que compõe esta bateria.

**K. *Teste Auditivo Compassado e Adição Seriada* (Paced Auditory Serial Addition Task-PASAT):** (adaptação e padronização brasileira por Haase VG et al, 2004; Tilbery CP et. Al, 2005)<sup>99,100</sup> (em anexo)

Este teste foi elaborado, gravado e aplicado por uma equipe de fonoaudiólogas. Os estímulos foram gravados em cabine acústica através de sistema digital, nas duas versões, com intervalos interestímulos de três e dois segundos. Foi realizada a gravação de três sequencias de treinamento com 11 estímulos cada, para o teste de treinamento de 3” e 2”. A forma A e B do teste foram gravadas com 3” e 2”, sendo que cada uma delas contém 60 estímulos. Neste teste os estímulos são algarismos de um a nove, apresentados em sequencia aleatória e pré-determinada. A tarefa consiste em realizar a soma dos números apresentados, dois a dois, desconsiderando o resultado do cálculo, assim, se a sequencia for “7, 8, 6, 3 e 7” a resposta correta será ”15, 14, 9 e 10”. O teste é iniciado com a apresentação da sequencia numérica a cada 3”. Para a aplicação do teste é necessário ambiente silencioso, sem estímulos visuais ou auditivos, apenas com a presença do sujeito e do examinados na sala. O escore será determinado pelo número de respostas corretas, sendo que o escore máximo em cada parte é 60 pontos.<sup>100</sup>

#### 4.3.2 Avaliação da habilidade motora dos membros superiores e inferiores

**L. *Teste dos 9 pinos nos buracos* (9-Hole Peg Test-9-HTP):**

(adaptação e padronização brasileira por Haase VG et al, 2004; Tilbery CP et. Al, 2005)<sup>99,100</sup> (em anexo)

Para avaliar a função motora dos membros superiores dos pacientes foi utilizado este instrumento que consiste em uma plataforma composta por nove orifícios, um compartimento para os pinos, com um total de 15 pinos. O equipamento é disposto horizontalmente em frente ao sujeito, de forma que o compartimento que contém os pinos fique voltado para a mão que será testada. O teste será realizado 2 vezes em cada mão, sendo 2 tentativas consecutivas com

---

a mão dominante, seguidas imediatamente por 2 tentativas consecutivas com a mão não dominante. Um cronômetro foi utilizado para a medição do tempo, expresso em décimos de segundos. O tempo máximo permitido por teste é 300 segundos.<sup>100</sup>

**M. Teste da Caminhada Cronometrada (25-FW):**

(adaptação e padronização brasileira por Haase VG et al, 2004; Tilbery CP et. Al, 2005)<sup>99,100</sup>  
(em anexo)

Para avaliar a função motora dos membros inferiores dos pacientes, foi utilizado este instrumento, onde o sujeito é encaminhado a uma das extremidades marcadas para a prova, e orientado para aguardar a ordem para iniciar, sendo dada a seguinte instrução: “Eu gostaria que você andasse o seguinte trajeto, o mais rápido que puder. Não diminua o passo até passar a linha de chegada. Pronto? Agora!”. O cronômetro é acionado quando o pé cruza a linha de partida e desligado quando o pé atravessa a linha de chegada. Para a segunda tentativa, o sujeito é encaminhado para a linha de partida e as instruções são repetidas. Para a realização do Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés (Timed 25-Foot Walk- 25 FW), foi marcado uma extensão, com 7,62 metros em um corredor do Hospital São Lucas da PUCRS. O sujeito da pesquisa era orientado a utilizar sapatos confortáveis, não sendo permitido carregar nenhum objeto durante a prova. Um cronômetro foi necessário para a medição do tempo, que é expresso em segundos. São realizadas duas tentativas consecutivas, sendo o tempo máximo de 180 segundos por tentativa.<sup>100</sup>

4.3.3 Avaliação dos sintomas de depressão e ansiedade

**N. Inventário Beck de Depressão (BDI).<sup>101</sup>** (em anexo)

Para avaliar a presença de sintomas depressivos, foi selecionado o BDI, uma vez que este vem sendo utilizado com bons resultados em pesquisas com populações clínicas, inclusive em portadores de EM.<sup>99,102</sup> O BDI consiste em uma escala de auto-relato composta por 21 itens, cada um contendo quatro alternativas com graus crescentes de gravidade da depressão, sendo destinada a pacientes de 17 a 70 anos. Os escores vão de zero a três. Os itens referem-se: 1) tristeza; 2) pessimismo; 3) sentimento de fracasso; 4) insatisfação; 5) culpa; 6)

---

punição; 7) auto-aversão; 8) auto-acusações; 9) idéias suicidas; 10) choro; 11) irritabilidade; 12) retraimento social; 13) indecisão; 14) mudança na auto imagem; 15) dificuldade de trabalhar; 16) insônia; 17) fadigabilidade; 18) perda de apetite; 19) perda de peso; 20) preocupações somáticas e 21) perda da libido. A pontuação total pode variar de zero a 63, resultando em nível mínimo, leve, moderado e grave.

**O. Inventário Beck de Ansiedade (BAI).**<sup>101</sup> (em anexo)

Consiste em uma escala com 21 itens considerados afirmações descritivas de sintomas de ansiedade que devem ser avaliadas pelo indivíduo com referência a si mesmo numa escala de zero a quatro pontos que identificam níveis de gravidade crescente de cada sintoma: 1) "Absolutamente não"; 2) "Levemente"; 3) "Moderadamente" e 4) "Grave". O escore total é obtido através da soma dos escores dos itens individuais, o que permite a classificação em níveis de intensidade da ansiedade em nível mínimo, leve, moderado e grave.

4.3.4 Avaliação sócio-demográfica e clínica

**P. Questionário sócio-cultural e de aspectos de saúde.**<sup>103</sup> (em anexo)

Consiste em dados de identificação, nível sócio-econômico, aspectos de saúde, como cirurgias realizadas, uso de medicação e co-morbidades relacionadas, como também, hábitos de leitura, escrita e lazer.

4.3.5 Avaliação da fadiga

**Q. Escala Modificada de Impacto da Fadiga (MFIS)**<sup>85</sup> (em anexo)

A mensuração da fadiga é considerada o aspecto central da sua avaliação e, devido ao seu caráter multidimensional e subjetivo, tem sido realizada através de escalas de auto-avaliação. Usualmente os instrumentos utilizados para mensurar a fadiga na EM são de auto

---

resposta, em que o indivíduo descreve e pontua a sua fadiga.<sup>81</sup> Neste estudo vamos utilizar como instrumento, a escala MFIS, que é composta por 21 questões distribuídas em três domínios: físico (9 itens), cognitivo (10 itens) e psicossocial (2 itens). O formato das respostas permite escores de 0 a 4 para cada item, no formato tipo likert, onde os escores maiores refletem maior impacto da fadiga. O domínio físico permite escores de 0 a 36, o cognitivo de 0 a 40 e o psicossocial de 0 a 8. O escore total da MFIS é dado pela soma dos três domínios e varia de 0 a 84 pontos. Valores abaixo de 38 correspondem à ausência de fadiga, e acima deste valor, quanto maior o escore, maior o grau de fadiga do indivíduo.

#### 4.3.6 Avaliação da severidade da doença

#### ***R. Expanded Disability Status Scale - EDSS.***<sup>38</sup>

A EDSS é uma escala que se baseia no exame neurológico de oito sistemas funcionais: (a) funções piramidais, relacionadas ao funcionamento motor; (b) funções cerebelares, relacionadas à coordenação de movimentos; (c) funções do tronco cerebral, relacionadas a movimentos oculares, coordenação da fala e deglutição; (d) funções vesicais e intestinais, relacionada ao controle dos esfíncteres; (e) funções sensoriais, relacionadas à sensibilidade propriocepção; (f) funções visuais; (g) funções mentais, relacionadas ao humor e à cognição; e (h) outras funções ligadas a achados neurológicos compatíveis com a EM. A EDSS é útil principalmente como um instrumento para classificar pacientes em função da severidade do comprometimento neurológico e como um método para avaliação do grau de incapacidade funcional. A EDSS, portanto, é uma escala de avaliação funcional que possibilita a classificação do desempenho dos pacientes em uma escala de 0 a 10 pontos em intervalos de 0.5 pontos, em que 0 corresponde a exame neurológico normal e 10 a morte devido à EM.

O desempenho médio de 4,0 significa plena capacidade de deambulação sem necessidade de suporte físico (percurso máximo de cerca de 300 metros sem descanso), plena independência funcional, possibilidade de executar as atividades diárias durante cerca de 12 horas por dia, apesar de alguma incapacidade funcional relativamente grave em pelo menos um sistema funcional ou moderada em diversos outros sistemas funcionais.

---

#### 4.4 TAMANHO AMOSTRAL

Foram incluídos no estudo 54 pacientes que realizaram consulta no ambulatório no período de inclusão do trabalho. Tratou-se, portanto, de uma amostra de conveniência.

Para comparação dos valores dos testes com um controle foi calculado um tamanho amostral de aproximadamente 30 indivíduos em cada grupo para mostrar uma diferença de média de  $\frac{3}{4}$  do desvio padrão de cada teste. Foi considerado, para o cálculo, um erro alfa de 5% e um poder de 80%, para comparação com o teste t de Student.

#### 4.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis principais foram os resultados dos testes neuropsicológicos que avaliam as funções cognitivas e psicológicas: Mini Exame do Estado Mental, Wechsler Adult Intelligence Scale - III, Wechsler Memory Scale - III, Teste de Nomeação de Boston, Teste Stroop, QI estimado, Teste do Desenho do Relógio, PASAT, Testes de Fluência Verbal (Animais e FAS), as escalas neuropsiquiátricas para avaliar sintomas de ansiedade (BAI) e depressão (BDI), uma escala para avaliar sintomas de fadiga (MFIS) e ainda, os resultados das funções motoras dos membros superiores (9 pinos) e inferiores (caminhada). As variáveis secundárias foram: idade, sexo, raça, origem, nível de instrução, história médica pregressa, fatores de risco para doença cerebrovascular e manifestações clínicas.

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas, como os escores das avaliações neuropsicológicas foram descritos através de médias e desvios padrões. Para comparação das variáveis categóricas entre os grupos foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson. Quando a variável era ordinal, foi utilizado o teste do qui-quadrado para tendência linear.

Para comparação dos escores dos testes neuropsicológicos entre os pacientes com EM e o grupo controle foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes, levando-se em consideração a igualdade de variâncias avaliada pelo teste de Levene. Para avaliar o

---

possível efeito de confusão, foi calculado o valor de P ajustado para sexo, estado civil e escolaridade, através da regressão logística múltipla.

Para a comparação das frequências de alterações encontradas nos testes neuropsicológicos entre os grupos foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson, sendo que quando um valor esperado era menor que 5, o teste exato de Fisher era o escolhido. Para os teste com mais de 2 categorias de resultado, foi utilizado o teste do qui-quadrado para tendência linear.

Para verificar a correlação entre os diferentes testes foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson. O teste t para amostras pareadas foi utilizado para comparação entre a primeira avaliação e a reavaliação após 1, 2 ou 3 anos. Foram considerados significantes valores de  $p \leq 0,05$ .

---

## 5 RESULTADOS

### 5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E SOCIOECONÔMICOS

Foram estudados 54 pacientes com diagnóstico de EM e, inicialmente, 30 controles fizeram avaliação neuropsicológica completa, excetuando-se o MSFC. Na tabela 2, podemos observar a distribuição das variáveis categóricas nesses dois grupos. Ambos eram compostos mais por mulheres, sendo a frequência do sexo feminino maior entre os casos (81,5%) que entre os controles (60%), de forma significativa ( $P=0,032$ ). A idade dos pacientes variou de 18 a 60 anos, com média e desvio padrão de  $40,7\pm 11,5$ . No grupo controle, a idade variou de 16 a 56 anos e a média e o desvio padrão foram de  $36,4\pm 12,5$ , não sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $P=0,115$ ).

Em relação à escolaridade, mais da metade da população estudada tinha 2º grau completo. A média de anos de estudo não foi significativamente diferente entre os dois grupos ( $P=0,485$ ), sendo de  $10,2\pm 3,8$  nos casos e de  $9,2\pm 4,8$  no grupo controle. Dois terços dos pacientes com EM eram casados, diferente do grupo controle, no qual aproximadamente metade das pessoas eram solteiras ( $P=0,022$ ). A maior parte dos estudados estava trabalhando, 76% dos pacientes com EM e 69% dos controles, e se encontravam nas classes socioeconômicas mais baixas (B2, C ou D), 76% dos pacientes e 79% dos controles, não havendo diferença significativa entre os grupos. Também não foi observada diferença significativa em relação ao hábito de ler ou escrever.

A partir do 2º ano de estudo, 33 pacientes e um grupo de 32 indivíduos controles foram avaliados com a bateria MSFC (“*Multiple Sclerosis Functional Composite measure*”). A tabela 3 compara a distribuição das variáveis sócio-demográficas entre esses dois grupos. Não houve diferença significativa em relação ao sexo ( $P=0,221$ ), ambos com predomínio do feminino, mas observou-se uma maior frequência das faixas etárias mais baixas no grupo controle ( $P=0,016$ ). Podemos também observar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à escolaridade, estado civil e classe econômica. No entanto, observa-se uma maior frequência de solteiros e nenhum indivíduo separado no grupo controle, levando a diferença na distribuição do estado civil a apresentar uma tendência à significância estatística ( $P=0,052$ ).

Para os modelos finais de análise multivariada, para controle de possíveis efeitos de confusão, as variáveis sexo, faixa etária, escolaridade e estado civil foram incluídas.

**Tabela 2. Distribuição das variáveis sócio-demográficas e hábito de escrita e leitura em 54 pacientes com diagnóstico de EM e 30 controles.**

VARIÁVEIS	EM	CONTROLES	P
<b>SEXO</b>			
Masculino	10 (18,5)	12 (40,0)	<b>0,032*</b>
Feminino	44 (81,5)	18 (60,0)	
<b>FAIXA ETÁRIA</b>			
16-20	1 (1,9)	3 (10,0)	0,125 <sup>§</sup>
21-30	13 (24,5)	10 (33,3)	
31-40	10 (18,9)	5 (16,7)	
41-50	19 (35,8)	7 (23,3)	
51-60	10 (18,9)	5 (16,7)	
<b>ESCOLARIDADE</b>			
1o. grau incompleto	7 (13,0)	8 (26,7)	0,513 <sup>§</sup>
1o. grau completo	14 (25,9)	6 (20,0)	
2o. grau completo	24 (44,4)	9 (30,0)	
Superior completo	9 (16,7)	7 (23,3)	
<b>ESTADO CIVIL</b>			
Casado	35 (66,0)	11 (37,9)	<b>0,022*</b>
Separado	6 (11,3)	2 (6,9)	
Solteiro	9 (17,0)	14 (48,3)	
Viúvo	3 (5,7)	2 (6,9)	
<b>ESTAVA TRABALHANDO</b>			
Sim	41 (75,9)	20 (69,0)	0,493*
Não	13 (24,1)	9 (31,0)	
<b>CLASSE ECONÔMICA</b>			
A	3 (5,6)	3 (10,3)	0,520 <sup>§</sup>
B1	10 (18,5)	3 (10,3)	
B2	23 (42,6)	9 (31,0)	
C/D	18 (33,3)	14 (48,3)	
<b>LER JORNAIS OU REVISTAS</b>			
Nunca ou raramente	17 (31,5)	4 (13,3)	0,069 <sup>§</sup>
Pelo menos 1 vez por semana	21 (38,9)	13 (43,3)	
Todos os dias	16 (29,6)	13 (43,3)	
<b>LER LIVROS</b>			
Nunca ou raramente	30 (55,6)	15 (50,0)	0,747 <sup>§</sup>
Pelo menos 1 vez por semana	15 (27,8)	10 (33,3)	
Todos os dias	9 (16,7)	5 (16,7)	
<b>ESCREVER</b>			
Nunca ou raramente	27 (50,0)	10 (33,3)	0,098 <sup>§</sup>
Pelo menos 1 vez por semana	11 (20,4)	6 (20,0)	
Todos os dias	16 (29,6)	14 (46,7)	

\* Teste do qui-quadrado de Pearson.

§ Teste do qui-quadrado para tendência linear.

**Tabela 3. Distribuição das variáveis sócio-demográficas em 33 pacientes com diagnóstico EM e 32 controles que fizeram avaliação da bateria MSFC (“Multiple Sclerosis Functional Composite measure”).**

VARIÁVEIS	EM	CONTROLES	P
<b>SEXO</b>			
Masculino	6 (18,2)	10 (31,2)	0,221*
Feminino	27 (81,8)	22 (68,8)	
<b>FAIXA ETÁRIA</b>			
16-20	1 (3,0)	4 (12,5)	<b>0,026<sup>§</sup></b>
21-30	8 (24,2)	11 (34,4)	
31-40	9 (26,3)	8 (25,0)	
41-50	8 (24,2)	8 (25,0)	
51-60	7 (21,2)	1 (3,1)	
<b>ESCOLARIDADE</b>			
1o. grau incompleto	4 (12,1)	2 (6,2)	0,414 <sup>§</sup>
1o. grau completo	8 (24,3)	13 (40,6)	
2o. grau completo	16 (48,5)	14 (43,7)	
Superior completo	5 (15,2)	3 (9,4)	
<b>ESTADO CIVIL</b>			
Casado	23 (69,7)	18 (56,2)	0,052*
Separado	3 (9,1)	0 (0,0)	
Solteiro	7 (21,2)	14 (43,8)	
Viúvo	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>CLASSE</b>			
A	1 (3,0)	0 (0,0)	0,574 <sup>§</sup>
B1	7 (21,2)	5 (17,2)	
B2	14 (42,4)	12 (41,4)	
C/D	11 (33,3)	12 (41,4)	

\* Teste do qui-quadrado de Pearson.

<sup>§</sup> Teste do qui-quadrado para tendência linear.

## 5.2 DADOS CLÍNICOS E AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

No momento da inclusão, dos 54 pacientes com diagnóstico de EM, o EDSS variou de 0,0 a 6,0, com média e desvio padrão de  $2,6 \pm 2,1$ . A maior parte desta amostra, 44 pacientes, apresenta a forma clínica surto-remissão (84,6%), 5 pacientes apresentam um quadro secundariamente progressivo (9,6%) e 3 pacientes tem diagnóstico de EM primariamente progressiva (5,8%). O tempo de doença variou de 1 a 22 anos com média e desvio padrão de  $4,6 \pm 4,3$ . A ampla maioria dos pacientes (92,3%) fazia uso de antidepressivos.

Em relação à fadiga, foram analisados somente 33 pacientes que se submeteram a escala MFIS. Observou-se que 13 pacientes (39,4%) apresentavam sintomatologia compatível com fadiga, enquanto que 20 pacientes (60,6) não apresentam sintomas significativos. A escala MFIS variou de 7 a 74 pontos, com média e desvio padrão de  $45,3 \pm 14,6$ .

Na tabela 4, são mostradas as médias e os desvios padrões dos testes neuropsicológicos de cognição, humor e ansiedade dos 54 pacientes com diagnóstico de EM e dos 30 indivíduos controles, que foram comparadas através de análise bivariada e também multivariada. As escalas de Beck para depressão e ansiedade mostraram uma pontuação média um pouco maior nos pacientes com diagnóstico de EM, embora sem significância estatística ( $P=0,164$  e  $P=0,305$ , respectivamente). O mini exame do estado mental (MEEM) apresentou escore médio semelhante nos dois grupos, de aproximadamente 28 pontos, assim como o QI estimado médio, que foi de aproximadamente 104.

**Tabela 4. Comparação das médias dos resultados dos testes neuropsicológicos entre 54 pacientes com diagnóstico de EM e 30 controles, no 1º ano de seguimento.**

VARIÁVEL	EM	CONTROLES	$P^*$	$P^§$
BDI	$13,7 \pm 10,6$	$10,4 \pm 9,7$	0,164	0,155
BAI	$16,2 \pm 10,3$	$13,7 \pm 11,0$	0,305	0,329
MEEM	$27,7 \pm 2,5$	$28,1 \pm 2,1$	0,506	0,689
Q.I. estimado	$103,6 \pm 10,8$	$104,5 \pm 12,3$	0,754	0,831
Memória verbal imediata	$22,4 \pm 6,8$	$27,1 \pm 7,2$	<b>0,004</b>	<b>0,003</b>
Memória verbal tardia	$19,1 \pm 7,1$	$24,8 \pm 6,6$	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>
Memória visual imediata	$34,7 \pm 3,9$	$35,9 \pm 3,4$	0,146	0,381
Memória visual tardia	$29,7 \pm 7,9$	$32,8 \pm 6,8$	0,066	0,072
FAS	$30,3 \pm 12,3$	$35,8 \pm 12,1$	<b>0,052</b>	<b>0,035</b>
ANIMAIS	$16,4 \pm 4,6$	$18,4 \pm 5,7$	0,084	0,074
STROOP	$32,5 \pm 12,3$	$28,0 \pm 11,8$	0,109	0,323
DÍGITOS	$12,2 \pm 4,0$	$13,0 \pm 4,7$	0,416	0,494
BOSTON	$14,5 \pm 0,7$	$14,2 \pm 0,8$	0,142	0,144
RELÓGIO	$4,6 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,7$	0,188	0,106

MEEM = Mini Exame do Estado Mental; BDI = Inventário Beck de Depressão; BAI = Inventário Beck de Ansiedade; QI = Quociente de Inteligência, FAS= Teste de Fluência Verbal Fonológica.

\* Teste t para amostras independentes.

§ Valor de  $P$  ajustado para sexo, idade, estado civil e escolaridade, através da regressão logística múltipla.

O escala Wechsler de Memória mostrou um escore médio de  $22,4 \pm 6,8$  para memória verbal imediata e  $19,1 \pm 7,1$  para memória verbal tardia nos pacientes com diagnóstico de EM

e, respectivamente, de  $27,1 \pm 7,2$  e  $24,8 \pm 6,6$  no grupo controle. Ambas apresentando uma diferença estatisticamente significativa ( $P=0,003$  e  $P=0,002$ ), ajustada para sexo, idade, estado civil e escolaridade. A média da memória visual imediata foi semelhante nos dois grupos e a média da memória visual tardia foi um pouco maior no grupo controle, com tendência a significância estatística ( $P=0,072$ ).

A fluência verbal fonológica (FAS) mostrou-se significativamente reduzida nos pacientes com EM. O teste FAS mostrou um escore médio de  $30,3 \pm 12,3$  nos casos e de  $35,8 \pm 12,1$  nos controles ( $P=0,035$ ). A fluência verbal semântica (teste Animais) mostrou uma diferença menor entre os dois grupos, com uma tendência a significância estatística ( $P=0,074$ ). O outro teste que avalia funções executivas (Stroop), assim como o Dígitos, que avalia atenção e memória de trabalho, o Boston, que avalia linguagem e o teste do Relógio, que avalia capacidade visoespacial, não mostraram diferença significativa entre as médias dos dois grupos.

Na tabela 5 podemos observar a comparação das médias dos testes da MSFC entre 33 pacientes com EM e 32 controles. Todos os testes mostraram valores médios brutos e ponderados reduzidos no grupo de casos. Na análise bivariada, o único que não mostrou uma diferença significativa foi o PASAT com 3seg, que é o utilizado para o cálculo ponderado e que compõe o escore final. O PASAT com 2seg mostrou uma diferença significativa na análise bivariada e uma tendência à significância estatística na análise ajustada para as variáveis sócio-demográficas ( $P=0,069$ ). O maior comprometimento foi observado com o teste dos pinos, que mede a habilidade motora dos membros superiores, com aproximadamente 3,3 desvios padrões abaixo do grupo controle. O teste da caminhada, que mede a habilidade motora dos membros inferiores, apresentou uma média aproximadamente 2,6 desvios padrões abaixo do grupo controle. O menor comprometimento foi observado no PASAT, que mede o desempenho cognitivo (velocidade de processamento cerebral, atenção e memória de trabalho) e que mostrou uma média menor em aproximadamente um terço do desvio padrão.

Ao utilizarmos pontos de corte para classificar os indivíduos com determinado teste neuropsicológico, apenas o QI estimado mostrou uma distribuição de frequência significativamente diferente entre os grupos ( $P=0,037$ ). Entre os pacientes com EM, 9,6% foram classificados como médio inferior e 5,8% como superior ou super superior. Entre os controles, 3,3% foram classificados como médio inferior e 20% como superior ou super superior (tabela 6).

---

Sintomas depressivos moderados ou graves foram identificados em aproximadamente 26% dos casos e 17% dos controles e sintomas de ansiedade moderados a graves em 31% dos casos e 23% dos controles ( $P=0,331$  e  $P=0,428$ , respectivamente).

**Tabela 5. Comparação das médias dos resultados do MSFC (“Multiple Sclerosis Functional Composite measure”) entre 33 pacientes com diagnóstico de EM e 32 controles.**

VARIÁVEL	EM	CONTROLES	$P^*$	$P^§$
<b>VALORES BRUTOS</b>				
PASAT 3s (nº. acertos)	33,2 ± 8,9	36,8 ± 12,1	0,179	0,339
PASAT 2s (nº. acertos)	25,2 ± 9,3	31,0 ± 11,4	<b>0,028</b>	0,069
Teste dos Pinos MSD (seg.)	24,8 ± 6,7	19,6 ± 1,3	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
Teste dos Pinos MSE (seg.)	27,9 ± 9,2	20,4 ± 1,6	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Teste da Caminhada (seg.)	6,2 ± 2,0	4,4 ± 0,7	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>VALORES PONDERADOS</b>				
Teste dos Pinos (Z)	-3,27 ± 2,85	0,02 ± 1,01	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Teste da Caminhada (Z)	-2,59 ± 2,75	0,04 ± 0,99	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
PASAT (Z)	-0,33 ± 0,72	-0,04 ± 0,98	0,179	0,339
<b>ESCORE TOTAL</b>				
MSFC	-2,06 ± 1,64	-0,02 ± 0,72	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

PASAT = Paced Auditory Serial Addition Task, MSD = membro superior direito, MSE= membro superior esquerdo, MSFC= Multiple Sclerosis Functional Composite.

\* Teste t para amostras independentes.

§ Valor de  $P$  ajustado para sexo, estado civil e escolaridade, através da regressão logística múltipla.

Na tabela 6 podemos observar também uma tendência à significância estatística para a diferença de frequência de alteração nos testes de memória verbal tardia ( $P=0,076$ ), fluência fonológica ( $P=0,078$ ) e fluência semântica ( $P=0,072$ ) entre os dois grupos comparados. Entre os pacientes com diagnóstico de EM, 22% apresentaram alteração na memória tardia (6,7% do grupo controle), 43% tinham o teste de fluência FAS alterado (23% dos controles) e 35% tinham o teste de fluência Animais alterado (17% dos controles). Os demais testes não mostraram uma diferença significativa na frequência de alteração entre o grupo de casos e o controle.

---

### 5.3 CORRELAÇÃO DA COGNIÇÃO COM TEMPO DE DOENÇA, GRAVIDADE E SINTOMAS DEPRESSIVOS

A tabela 7 mostra o coeficiente de correlação, com respectivo valor de  $P$ , dos diferentes testes neuropsicológicos de avaliação cognitiva com o tempo de doença, com duas medidas de gravidade da EM, o EDSS e o MSFC, e com a escala de sintomas depressivos (BDI) e observamos que a cognição se correlaciona com a gravidade da doença (medida tanto com o EDSS quanto com o MSFC). Não foi observada nenhuma correlação estatisticamente significativa dos testes neuropsicológicos com o tempo de doença, medido entre o início dos sintomas e a data de avaliação.

---

Tabela 6. Comparação da distribuição da classificação dos testes neuropsicológicos entre 54 pacientes com diagnóstico de EM e 30 controles.

VARIÁVEIS	CASOS	CONTROLES	P
SINTOMAS DEPRESSIVOS			
Mínimos/Leves	40 (74,1)	25 (83,3)	0,331*
Moderados/Graves	14 (25,9)	5 (16,7)	
SINTOMAS DE ANSIEDADE			
Mínimos/Leves	37 (68,5)	23 (76,7)	0,428*
Moderados/Graves	17 (31,5)	7 (23,3)	
QI ESTIMADO			
Médio inferior	5 (9,6)	1 (3,3)	<b>0,037</b> <sup>\$</sup>
Médio/Médio superior	44 (84,6)	23 (76,7)	
Superior/Super superior	3 (5,8)	6 (20,0)	
MEMÓRIA VERBAL IMEDIATA			
Normal	43 (79,6)	27 (90,0)	0,360 <sup>#</sup>
Alterada	11 (20,4)	3 (10,0)	
MEMÓRIA VERBAL TARDIA			
Normal	42 (77,8)	28 (93,3)	<b>0,076</b> <sup>#</sup>
Alterada	12 (22,2)	2 (6,7)	
MEMÓRIA VISUAL IMEDIATA			
Normal	51 (98,1)	30 (100)	1,000 <sup>#</sup>
Alterada	1 (1,9)	0 (0,0)	
MEMÓRIA VISUAL TARDIA			
Normal	43 (82,7)	28 (93,3)	0,313 <sup>#</sup>
Alterada	9 (17,3)	2 (6,7)	
FAS			
Normal	31 (57,4)	23 (76,7)	<b>0,078</b> *
Alterado	23 (42,6)	7 (23,3)	
ANIMAIS			
Normal	35 (64,8)	25 (83,3)	<b>0,072</b> *
Alterado	19 (35,2)	5 (16,7)	
STROOP			
Normal	34 (64,2)	23 (76,7)	0,238*
Alterado	19 (35,8)	7 (23,3)	
DÍGITOS			
Normal	45 (83,3)	23 (76,7)	0,456*
Alterado	9 (16,7)	7 (23,3)	
BOSTON			
Normal	52 (98,1)	29 (96,7)	1,000 <sup>#</sup>
Alterado	1 (1,9)	1 (3,3)	
RELÓGIO			
Normal	51 (96,2)	27 (90,0)	0,346 <sup>#</sup>
Alterado	2 (3,8)	3 (10,0)	

QI = Quociente de Inteligência, FAS= Teste de Fluência Verbal Fonológica.

\* Teste do qui-quadrado de Pearson.

<sup>\$</sup> Teste do qui-quadrado para tendência linear.

<sup>#</sup> Teste Exato de Fisher

**Tabela 7. Correlação da avaliação cognitiva com os dados clínicos de gravidade da doença e os sintomas depressivos.**

VARIÁVEL	Tempo de doença (N=52)		EDSS (N=52)		MSFC (N=38)		BDI (N=84)	
	r*	P	r*	P	r*	P	r*	P
MEEM	0,061	0,666	<b>-0,312</b>	<b>0,024</b>	<b>0,435</b>	<b>0,006</b>	-0,191	0,081
QI Estimado	-0,123	0,388	<b>-0,335</b>	<b>0,016</b>	<b>0,376</b>	<b>0,020</b>	-0,192	0,085
Memória verbal imediata	-0,225	0,108	<b>-0,474</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,473</b>	<b>0,003</b>	-0,193	0,078
Memória verbal tardia	-0,189	0,180	<b>-0,471</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,483</b>	<b>0,002</b>	<b>-0,216</b>	<b>0,048</b>
Memória visual imediata	-0,255	0,071	<b>-0,380</b>	<b>0,006</b>	<b>0,357</b>	<b>0,028</b>	-0,200	0,071
Memória visual tardia	-0,109	0,447	<b>-0,483</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,521</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,398</b>	<b>&lt;0,001</b>
FAS	-0,130	0,358	<b>-0,465</b>	<b>0,001</b>	<b>0,387</b>	<b>0,016</b>	<b>-0,274</b>	<b>0,012</b>
ANIMAIS	-0,145	0,307	<b>-0,370</b>	<b>0,007</b>	<b>0,412</b>	<b>0,010</b>	<b>-0,322</b>	<b>0,003</b>
STROOP	0,180	0,202	<b>0,340</b>	<b>0,014</b>	<b>-0,508</b>	<b>0,001</b>	0,132	0,233
DÍGITOS	-0,207	0,142	-0,198	0,158	0,164	0,325	-0,131	0,233
BOSTON	-0,116	0,412	-0,132	0,350	0,117	0,485	-0,025	0,822
RELOGIO	0,061	0,670	-0,153	0,278	0,294	0,073	-0,206	0,062

MEEM = Mini Exame do Estado Mental; QI estimado = Quociente Intelectual Estimado, EDSS= Expanded Disability Status Scale, MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite Measure, BDI = Inventário Beck de Depressão, FAS= Teste de Fluência Verbal Fonológica.

\* Coeficiente de correlação de Pearson

Foi observada uma correlação estatisticamente significativa das avaliações globais de cognição (MEEM e QI estimado), de todos os testes de memória do Wechsler, dos dois testes de fluência verbal e do Stroop com ambas as escalas de avaliação da gravidade da doença. O EDSS mostrou maiores coeficientes de correlação com o teste de fluência FAS e com a memória visual tardia que o MSFC. Por outro lado, a correlação foi maior com o MSFC no MEEM, no QI estimado, na memória visual tardia, na fluência verbal com categorias (Animais) e no Stroop. A memória verbal imediata e tardia apresentaram coeficientes de correlação com as duas escalas de gravidade. Para ambas as escalas, a memória visual tardia foi quem mostrou maior força de associação ( $r=-0,483$  com EDSS e  $r=0,521$  com MSFC).

Os sintomas depressivos mostraram uma correlação significativa com as memórias tardias, principalmente a visual e com a fluência verbal, principalmente a semântica. Os testes Dígitos, Boston e Relógio não mostraram nenhuma correlação significativa.

#### 5.4 EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS, DOS SINTOMAS DE ANSIEDADE E DA COGNIÇÃO

As escalas de sintomas depressivos e de sintomas de ansiedade e os diversos testes de avaliação cognitiva foram reaplicados nos pacientes com diagnóstico de EM após aproximadamente 1 (n=31), 2 (n=14) e 3 (n=8) anos da avaliação inicial (tabela 8).

---

**Tabela 8. Comparação das médias das avaliações neuropsicológicas entre a primeira avaliação e as reavaliações realizadas após aproximadamente 1, 2 e 3 anos de seguimento dos pacientes com diagnóstico de EM.**

VARIÁVEL	Após 1 ano (N=31)		Após 2 anos (N=14)		Após 3 anos (N=8)	
	m ± dp	P*	m ± dp	P*	m ± dp	P*
<b>BDI</b>						
1a. Avaliação	14,7 ± 11,5	0,412	17,6 ± 13,5	0,842	19,9 ± 11,6	0,618
Reavaliação	15,9 ± 10,7		18,6 ± 11,4		21,9 ± 10,1	
<b>BAI</b>						
1a. Avaliação	15,8 ± 9,3	<b>0,050</b>	16,7 ± 11,6	0,222	16,8 ± 11,8	0,220
Reavaliação	19,1 ± 9,9		21,7 ± 12,5		20,6 ± 8,3	
<b>MEEM</b>						
1a. Avaliação	28,3 ± 2,1	<b>0,028</b>	27,9 ± 1,9	0,555	27,5 ± 1,9	0,259
Reavaliação	27,4 ± 2,7		27,6 ± 2,0		25,9 ± 3,2	
<b>Q.I. estimado</b>						
1a. Avaliação	106,0 ± 10,3	0,351	102,8 ± 10,7	<b>0,005</b>	102,4 ± 12,9	0,482
Reavaliação	107,0 ± 10,8		108,4 ± 10,0		104,5 ± 11,9	
<b>Memória verbal imediata</b>						
1a. Avaliação	24,2 ± 6,4	0,079	23,9 ± 6,3	0,075	22,4 ± 6,2	<b>0,022</b>
Reavaliação	22,8 ± 7,2		20,6 ± 8,1		15,0 ± 6,7	
<b>Memória verbal tardia</b>						
1a. Avaliação	21,1 ± 7,1	0,371	20,0 ± 7,5	0,356	18,9 ± 7,8	<b>0,035</b>
Reavaliação	20,3 ± 7		17,5 ± 8,8		10,8 ± 5,5	
<b>Memória visual imediata</b>						
1a. Avaliação	36,3 ± 2,9	<b>0,005</b>	36,5 ± 3,0	<b>0,009</b>	36,8 ± 3,0	<b>0,018</b>
Reavaliação	33,7 ± 4,5		33,0 ± 4,5		32,8 ± 5,7	
<b>Memória visual tardia</b>						
1a. Avaliação	33,0 ± 6,5	<b>0,012</b>	33,1 ± 7,5	<b>0,049</b>	32,6 ± 8,3	<b>0,010</b>
Reavaliação	30,1 ± 8,0		28,9 ± 10,6		24,6 ± 10,2	
<b>FAS</b>						
1a. Avaliação	33,8 ± 11,9	0,240	28,5 ± 10,3	0,469	30,8 ± 10,3	0,189
Reavaliação	31,8 ± 11,2		30,0 ± 10,3		26,9 ± 9,1	
<b>ANIMAIS</b>						
1a. Avaliação	17,8 ± 4,3	<b>0,003</b>	16,5 ± 4,6	0,919	16,3 ± 5,2	<b>0,007</b>
Reavaliação	15,2 ± 4,2		16,4 ± 5,0		13,1 ± 5,0	
<b>STROOP</b>						
1a. Avaliação	28,5 ± 7,1	<b>0,024</b>	29,8 ± 6,0	0,324	28,3 ± 5,3	0,100
Reavaliação	32,1 ± 9,4		31,5 ± 6,9		34,0 ± 9,0	
<b>DÍGITOS</b>						
1a. Avaliação	12,6 ± 3,8	0,247	11,9 ± 2,7	0,051	11,6 ± 3,3	0,752
Reavaliação	13,5 ± 4,2		14,1 ± 3,7		12,1 ± 2,6	
<b>BOSTON</b>						
1a. Avaliação	14,6 ± 0,7	0,354	14,4 ± 0,7	0,435	14,5 ± 0,5	0,227
Reavaliação	14,5 ± 0,7		14,5 ± 0,7		14,0 ± 0,8	
<b>RELÓGIO</b>						
1a. Avaliação	4,5 ± 0,6	0,861	4,6 ± 0,5	0,500	4,4 ± 0,5	0,197
Reavaliação	4,5 ± 1,1		4,7 ± 0,8		4,8 ± 0,7	

MEEM = Mini Exame do Estado Mental; BDI = Inventário Beck de Depressão; BAI = Inventário Beck de Ansiedade; QI = Quociente de Inteligência, FAS= Teste de Fluência Verbal Fonológica.

\* Teste t para amostras pareadas.

A escala de sintomas depressivos não mostrou diferença significativa com as reavaliações. A escala de sintomas de ansiedade mostrou uma leve piora com a reavaliação, estatisticamente significativa apenas no primeiro ano. Para o MEEM foi observada uma piora estatisticamente significativa apenas após um ano, porém clinicamente não relevante. Para o QI estimado a primeira e a terceira reavaliações não mostraram diferença significativa e no grupo analisado após 2 anos, foi observado um pequeno aumento na média (de aproximadamente 103 para 108;  $P=0,005$ ).

Os testes de memória imediata e tardia mostraram uma piora progressiva com o passar do tempo, sendo que a verbal mostrou uma diferença significativa apenas após 3 anos e a visual mostrou uma diferença significativa desde a primeira reavaliação. A fluência verbal fonológica não mostrou diferença significativa com o tempo, enquanto a semântica piorou na primeira reavaliação de forma significativa, não mostrou diferença no grupo analisado no 2º ano e mostrou piora significativa no grupo reavaliado no 3º ano.

O teste Stroop apresentou piora nas reavaliações, de forma estatisticamente significativa apenas após o primeiro ano. Os testes de Dígitos, Boston e Relógio não mostraram diferenças estatisticamente significante em suas médias com as reavaliações.

A reavaliação da bateria MSFC ocorreu apenas 1 vez, aproximadamente 1 ano após a primeira avaliação (tabela 9).

**Tabela 9. Comparação das médias dos resultados do MSFC (“Multiple Sclerosis Functional Composite measure”) entre o primeira avaliação e a reavaliação realizada após aproximadamente 1 ano de seguimento de 20 pacientes com diagnóstico de EM.**

VARIÁVEL	m ± dp	P*
<b>Teste dos Pinos (Z)</b>		
1a. Avaliação	-2,85 ± 2,90	<b>0,034</b>
Reavaliação	-3,52 ± 2,59	
<b>Teste da Caminhada (Z)</b>		
1a. Avaliação	1,90 ± 2,39	0,086
Reavaliação	2,53 ± 2,13	
<b>PASAT (Z)</b>		
1a. Avaliação	-0,13 ± 0,69	<b>0,001</b>
Reavaliação	-0,46 ± 0,75	
<b>MSFC</b>		
1a. Avaliação	-1,63 ± 1,43	<b>0,008</b>
Reavaliação	-2,17 ± 1,34	

MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite Measure PASAT = Paced Auditory Serial Addition Task\* Teste t para amostras pareadas.

Todos os testes do MSFC mostraram uma piora na média após um ano. O teste da caminhada mostrou uma tendência à significância estatística ( $P=0,086$ ), sendo os demais estatisticamente significantes. A média do valor de Z passou de -2,85 para -3,52 no teste dos pinos ( $P=0,034$ ), de -0,13 para -0,46 no PASAT ( $P=0,001$ ) e de -1,63 para -2,17 para o valor global da MSFC ( $P=0,008$ ).

### 5.5 COMPARAÇÃO COM O EXAME DE IMAGEM

O único parâmetro utilizado foi o número total de lesões identificadas na imagem por ressonância magnética, cuja correlação com as escalas aplicadas é mostrada na tabela 10. Apenas o teste Dígitos, que mede atenção e memória de trabalho mostrou uma correlação significativa ( $r=0,647$ ;  $P=0,002$ ).

**Tabela 10. Correlação da avaliação cognitiva com o número de lesões encontradas na imagem por RM em 20 pacientes com diagnóstico de EM.**

VARIÁVEL	r*	p
MEEM	0,160	0,489
Q.I. Estimado	0,176	0,457
Memória verbal imediata	0,017	0,942
Memória verbal tardia	0,085	0,714
Memória visual imediata	-0,019	0,935
Memória visual tardia	-0,243	0,302
FAS	0,169	0,464
ANIMAIS	0,076	0,743
STROOP	-0,124	0,602
DÍGITOS	<b>0,647</b>	<b>0,002</b>
BOSTON	0,334	0,151
RELOGIO	0,026	0,913

MEEM = Mini Exame do Estado Mental; QI = Quociente de Inteligência.

\* Coeficiente de correlação de Pearson.

## 6 DISCUSSÃO

O objetivo principal deste trabalho foi descrever as alterações neuropsicológicas encontradas em pacientes com EM, verificar se estão associadas com o tempo de doença e a gravidade e estudar a evolução das funções cognitivas, psíquicas e motoras com o tempo.

Em relação aos dados demográficos observamos que dos pacientes deste estudo há 44 mulheres para cada 10 homens. A maior representatividade de mulheres neste estudo está de acordo com o que é descrito para a doença e é corroborado pelos achados que sugerem a genética como um dos elementos da etiologia da Esclerose Múltipla. Zakzanis (2000) e Lima (2008) apontam que as mulheres são mais propensas a desenvolver a doença e parentes de indivíduos afetados têm risco significativamente maior de ocorrência.<sup>11,17,18,31</sup> A idade dos pacientes variou de 18 a 60 anos, o que também está de acordo com a literatura, já que a EM acomete adultos jovens, entre 20 e 40 anos de idade, embora raramente também possa ocorrer em crianças e pessoas mais velhas.<sup>31</sup> A partir do 2º ano do estudo, 33 pacientes e um grupo de 32 indivíduos controles foram avaliados com a bateria MSFC, entre as variáveis sócio-demográficas não houve diferença significativa em relação ao sexo, escolaridade, estado civil e classe econômica. Em relação à idade observou-se uma maior frequência das faixas etárias mais baixas no grupo controle ( $P=0,016$ ).

Embora este estudo tenha incluído pacientes com outras formas clínicas de esclerose múltipla, o número de indivíduos com a forma remitente-recorrente foi bastante superior as demais. Esse dado reflete a própria ocorrência da doença na população geral, na qual até 85% dos casos evolui dessa forma.<sup>104</sup>

Em relação à fadiga, foram analisados somente 33 pacientes que se submeteram a escala MFIS. Observou-se que a maioria dos pacientes deste estudo não apresentou sintomatologia significativa.

Apesar de a fadiga estar entre as duas maiores causas de desemprego entre os portadores de EM, ainda é pouco compreendida. Vários estudos vêm sendo realizados visando elucidar melhor os diversos aspectos desse sintoma, sendo difícil compará-los em função das diversas metodologias e definições utilizadas. Esta poderia ser uma das justificativas para a maioria dos pacientes deste estudo não apresentarem sintomas significativos, uma vez que nos portadores de EM, a fadiga não é um sintoma homogêneo, sendo frequentemente confundida com depressão ou fraqueza muscular. Além disso, uma das maiores dificuldades é estabelecer

---

---

o que significa fadiga para os pacientes, cuidadores, médicos e pesquisadores. É um conceito complexo e multidimensional, com repercussão física, emocional, cognitiva e social. O termo fadiga é utilizado para descrever qualquer fenômeno de declínio de função, medido por diversas variáveis fisiológicas, como duração, frequência, intensidade, excitabilidade, entre outras. Podemos, desta forma, nos referir à fadiga muscular, visual, auditiva, de receptor, não sendo possível comparar as informações obtidas. Ela pode ser entendida como um fenômeno subjetivo ou um sintoma referido pelos pacientes. Outros a compreendem dentro de um contexto psicológico, associada ao estresse, depressão ou ansiedade, sendo secundária a uma menor motivação.<sup>80,105,106</sup>

Em relação à bateria MSFC, que compreende o teste PASAT, o teste dos Pinos e o teste da Caminhada, observamos que a comparação das médias de todos os testes desta bateria entre 33 pacientes com EM e 32 controles mostraram valores médios brutos e ponderados reduzidos no grupo de casos. Especialmente no teste dos Pinos apresentaram pior desempenho que o grupo controle. Este resultado infere que o déficit motor presente em pessoas com esclerose múltipla pode trazer prejuízos à execução de movimentos de membros superior e inferior, reduzir a locomoção e dificultar a execução de habilidades motoras finas.<sup>56,107</sup>

Sliwa e Cohen (2002) complementam relatando que os sintomas podem variar com perda mínima do déficit funcional, à perda grave do controle resultando em incapacidade para utilizar as extremidades superiores em tarefas funcionais.<sup>108</sup>

O estudo realizado por Balzano et. al. (2006)<sup>109</sup> mostrou que os pacientes diagnosticados com EM, sendo a maioria da amostra do tipo surto-remissão, apresentou baixa velocidade ao executarem a tarefa do teste “PASAT”, dado que corrobora com nossos achados. Demaree e colaboradores (1999)<sup>110</sup> aplicaram diversas versões do PASAT em portadores de EM, com esse instrumento, identificaram que os pacientes com EM apresentam pior desempenho que o grupo controle, resultado semelhante ao do presente estudo, mas de forma significativa apenas com o teste de 2 segundos.

Esses resultados indicam que a diferença de desempenho pode ser atribuída a déficits básicos na velocidade de processamento da informação. Resultados semelhantes, obtidos por Salthouse (2003) através de uma série de paradigmas diferentes, indicam que cerca de 90% da variância observada no comprometimento cognitivo pode ser explicada em função de decréscimos na velocidade de processamento da informação.<sup>111</sup>

---

Os sintomas da EM, quer sejam físicos, cognitivos ou emocionais, podem decorrer em grande parte das dificuldades de transmissão do impulso nervoso em fibras inflamadas e desmielinizadas.<sup>112</sup> Os dados da testagem psicométrica são compatíveis com esta hipótese. É possível postular a hipótese de que o déficit de transmissão dos impulsos nervosos nos axônios inflamados e/ou desmielinizados pode repercutir cognitivamente sob a forma de uma lentificação no processamento de informação, a qual representaria desta forma um fator geral de comprometimento cognitivo na EM.

Os resultados gerais dos testes neuropsicológicos mostraram diferenças significativas na comparação entre o grupo clínico e grupo controle. O grupo EM, de maneira geral, apresentou desempenho significativamente mais baixo, com a memória verbal, memória visual, fluência verbal, atenção e velocidade de processamento.

Alguns estudos mostram a memória de trabalho como uma das funções prejudicadas frequentemente na EM,<sup>113,114</sup> o que pode ser resultado das lesões na substância branca que interrompe a conectividade das regiões cerebrais.<sup>115</sup> Com esse resultado sugere-se que em nosso trabalho a atenção esteve afetada pela memória de trabalho e pela velocidade de processamento.

As funções cognitivas mais comprometidas e mais significativas no grupo com EM centraram-se na fluência verbal fonológica, na memória verbal, memória visual e na velocidade de processamento de informações. Estes achados são corroborados com os encontrados na literatura, que mostra ser a memória, a função cognitiva mais prejudicada nessa população,<sup>107,116</sup> principalmente a memória episódica. Possivelmente devido a perda neuronal na substância branca, reconhecida na fisiopatologia da EM<sup>117</sup> a qual já pode ser observada na fase inicial da doença, principalmente nos lobos temporais e frontais,<sup>118</sup> regiões cerebrais mais associadas com as funções de memória.

Outros estudos realizados com pacientes portadores de EM, também apresentaram desempenho inferior ao grupo de controles neurologicamente saudáveis, em tarefa que avalia memória tardia.<sup>119,120</sup>

A maioria dos indivíduos do grupo em estudo apresentou EM do curso clínico surto-remissão. Estudo de Huijbregts et al. (2004)<sup>121</sup> mostra que a EM com cursos progressivos tende a apresentar maior deterioração cognitiva. Entretanto, outro estudo mostrou prejuízo no desempenho de tarefas que avaliam memória visual imediata e tardia em pacientes com EM do tipo clínico surto-remissão, já nas fases iniciais da doença e incapacidade avaliada através

---

da EDSS <3,<sup>122</sup> porém, os pacientes não estavam em uso de imunomoduladores. Em amostra com 26 pacientes diagnosticados com EM do tipo primariamente progressiva, metade apresentava prejuízos cognitivos, entre eles, fluência verbal como uma das funções mais afetadas.<sup>123</sup> Este resultado mostrou que esse tipo de função encontra-se prejudicada em diferentes fases da doença, sugerindo que o curso progressivo crônico da doença possa estar relacionado com o aumento do prejuízo na fluência verbal tanto na categoria fonológica, como semântica.<sup>124</sup>

Vlaar e Wade (2003), em avaliação de pacientes com EM, constataram que o teste de fluência fonológica (categoria FAS) é bastante sensível nestes pacientes.<sup>125</sup> Segundo estes pesquisadores, tanto o teste de fluência fonológica (FAS) quanto o teste de fluência semântica dependem de processamentos que envolvem o lobo frontal e o temporal.<sup>125</sup> De acordo com Martin e colaboradores (1994), na recuperação por letra, o processamento predominante é no lobo frontal, enquanto na recuperação por categoria, o processamento predominante é o temporal.<sup>126</sup> Rao e colaboradores (1991) constataram que a fluência verbal está prejudicada em cerca de 25% dos pacientes com EM,<sup>97</sup> dados que corroboram com nossos achados, já que os testes para avaliação da fluência verbal, mostraram comprometimento na maioria das vezes, neste estudo.

Calabrese P. (2006) observou correlações altas e positivas entre medidas verbais e não verbais: fluência verbal (FAS), fluência semântica (nomes de animais e partes do corpo) e velocidade de processamento da informação. O pesquisador mostrou que o teste de fluência verbal pode ser substituído pelos testes de fluência semântica (nomes de animais e partes do corpo) sem prejuízo.<sup>56</sup> Henry e Beatty (2006) analisaram 35 estudos com 3673 participantes cujos objetivos era mapear os déficits em testes de fluência fonêmica e semântica de participantes com EM em relação a um grupo controle.<sup>124</sup> Os resultados mostraram que os participantes com EM tinham a fluência fonêmica e a semântica parcialmente comprometidas. Os pesquisadores ressaltam que as medidas de fluência verbal podem estar entre as medidas neuropsicológicas mais sensíveis para portadores de EM, tais achados estão de acordo com nosso estudo.<sup>124</sup>

Ao que parece, os testes de fluência verbal impõem demandas substanciais sobre a velocidade de processamento da informação.<sup>111</sup> Isso sinaliza que os déficits de fluência podem ser em decorrência da redução da velocidade de processamento. Crawford e Henry (2005), por sua vez, sugerem que os déficits em fluência fonêmica e semântica simplesmente refletem a deficiência geral nas habilidades verbais.<sup>127</sup>

---

---

Não existe ainda na literatura um consenso, apesar de ser relatado com frequência prejuízos neuropsicológicos de indivíduos portadores de EM quando comparados a indivíduos saudáveis, esses resultados não são considerados homogêneos, sendo as avaliações neuropsicológicas consideradas de grandes diversidades.

Em relação ao estado de humor, o estudo realizado por Nieto-Barco et al.(2008)<sup>122</sup> mostrou elevados índices de depressão em indivíduos diagnosticados com EM, no entanto, o presente estudo mostra níveis de sintomas depressivos considerados clinicamente normais nos dois grupos, apesar do grupo EM ter apresentado, de maneira qualitativa, sintomas de depressão mais evidentes do que na população do grupo controle. Salienta-se que a maior parte do grupo de casos faz uso medicamentoso de antidepressivo (92,3%). Provavelmente, se não fizessem uso desta medicação, a diferença seria significativa estatisticamente.

A literatura mostra que a depressão é um dos sintomas emocionais que frequentemente se encontra associada à EM. Em uma amostra estudado por Lima, Haase e Lana-Peixoto (2008)<sup>18</sup> cerca de 86% dos participantes relataram alto grau de sintomas depressivos. Estima-se, que um terço dos pacientes com EM sofrem de depressão maior ou ideação suicida.

A frequência de sintomas de ansiedade moderados ou graves não foi significativamente diferente entre os pacientes com EM e o grupo controle. A literatura aponta que a ansiedade apresenta-se de forma mais intensa em pacientes recentemente diagnosticados, ou seja, com meses de diagnósticos,<sup>128</sup> o que pode explicar o baixo nível de ansiedade apresentados na presente amostra, pois nossos pacientes na grande maioria convivem com a doença há vários anos.

No entanto, há substancial relação entre os sintomas depressivos e ansiosos na população em geral.<sup>129</sup> Dessa forma, os sintomas de ansiedade observados, com uma média de tempo de diagnóstico superior a dois anos podem ser compartilhados das manifestações depressivas, que também mostraram nível baixo. Estudo longitudinal de Brow et al. (2009)<sup>130</sup> verificou relação causal entre ansiedade e depressão em pessoas com EM, sendo que a primeira pode prever o aparecimento da segunda e vice-versa, não discriminando sintomas físicos dos psicológicos.

A associação negativa mostra que quanto maior o nível de sintomas depressivos, menor é o desempenho da memória de conteúdo verbal, ou seja, os sintomas depressivos podem influenciar na recordação livre das informações de longo prazo. Todavia, estudo aponta que a gravidade da depressão está relacionada com o pior desempenho cognitivo,

---

---

principalmente nas funções executivas<sup>131</sup> e que pode ser decorrente das lesões frontais em que a variável emocional pode estar influenciando a cognição.<sup>132</sup>

Quando analisamos a correlação das escalas neuropsicológicas com as de gravidade no grupo EM observamos uma associação direta entre o comprometimento das funções cognitivas e uma maior gravidade da doença, medida pelo EDSS e pelo MSFC.

Gil, 2010 coloca que na EM, a duração da evolução da doença não parece influenciar o déficit cognitivo.<sup>53</sup> Em compensação, uma vez instalado, o déficit cognitivo tende a se agravar com o tempo e isso ocorre quanto mais velhos forem os sujeitos e mais deficientes. Refere que o mais importante parece ser o tamanho das lesões na substância branca, das lesões justacorticais objetivadas em sequência FLAIR e das lesões periventriculares. Este dado corrobora com nossos resultados, uma vez que, neste estudo o tempo de doença não se correlacionou com nada, ao contrário do EDSS, que quanto maior, mais comprometido mostrou-se o paciente.

Outros estudos relatam ser o prejuízo cognitivo consequência, especialmente, da perda axonal e sendo assim, depende da progressão da doença e não da duração da mesma.<sup>133,134</sup>

Estudo relatou uma associação negativa similar entre resultados físicos e cognitivos, ou seja, quanto menor a incapacidade funcional, melhor é o desempenho cognitivo na avaliação neuropsicológica.<sup>135</sup> Este resultado pode ser observado nas correlações do estudo em questão, como na atenção concentrada, onde o tempo de reação é mais longo quando a incapacidade na EDSS é maior, o que vai de encontro com o estudo de Deloire, Ruet, Hamel, Bonnet e Brochet (2010).<sup>136</sup> Corroborado também pelo estudo realizado por Siepman et al. (2008),<sup>137</sup> o qual mostrou correlação entre EDSS  $\geq$  três e funções de memória verbal (aprendizagem, retenção e recordação), este estudo também encontrou correlação com a atenção concentrada. Esse resultado sugere que a população com EM do presente estudo encontra-se cognitivamente mais prejudicada, sendo possível encontrar correlações significativas com valores menores de EDSS, assim como a velocidade de processamento dos pacientes com EM, pois possui estreita relação com o desempenho em tarefas de atenção concentrada, como o teste “Stroop”.<sup>35,138</sup> A deficiência na velocidade de processamento da informação, que pode ser a base para o baixo desempenho em demais funções cognitivas pode ser consequência da transmissão neural danificada na EM.<sup>139</sup>

Os resultados no teste do relógio não foram significativamente diferentes entre os grupos, sendo a média maior de quatro pontos, o que significa pequenos erros espaciais com

---

---

dígitos e marcação de horas corretas. Esses resultados sugerem que a EM não causa quadros demenciais nos pacientes, sendo raros nessa população, apesar de haver prejuízo difuso da substância branca cerebral.<sup>140</sup> O mesmo resultado foi encontrado por Barak, Lavie e Achiron (2002),<sup>141</sup> onde a maioria da amostra com EM com média de EDSS de 4,3 (dp=2,4) obteve escore caracterizando relógio “perfeito”, corroborando com os nossos resultados.

Apesar de ser considerado como um dos critérios de exclusão do estudo, pacientes com nível intelectual estimado inferior, (QI < 80), não foi encontrado neste estudo, sugerindo que não existe relação entre a EM e o nível intelectual deficitário. Achados do estudo de Rovaris et al. (2002)<sup>142</sup> não mostraram prejuízo na inteligência de indivíduos com EM quando comparados com controles saudáveis, os valores mínimos encontrados foram de um desvio padrão de diferença entre os grupos.

Quanto à evolução das funções cognitivas ao longo do tempo, nota-se declínio em alguns aspectos cognitivos comparando os escores da avaliação inicial com as avaliações subsequentes.

Esse 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 por meio de testes neuropsicológicos.<sup>67,143</sup> Outros estudos de seguimento neuropsicológico também mostraram que pacientes com EM apresentam declínio cognitivo associado à progressão da doença, corroborando com a presente pesquisa.<sup>133,144-146</sup>

Os testes de memória imediata e tardia mostraram uma piora progressiva, sendo que a memória verbal mostrou uma diferença significativa apenas após 3 anos e a memória visual mostrou uma diferença significativa desde a primeira reavaliação. A fluência verbal fonológica não mostrou diferença significativa com a evolução, enquanto a semântica piorou na primeira reavaliação de forma significativa, não mostrou diferença no grupo analisado no 2º ano e mostrou piora significativa no grupo reavaliado no 3º ano. O teste Stroop apresentou piora nas reavaliações, de forma estatisticamente significativa apenas após o primeiro ano. Para o MEEM foi observada uma piora estatisticamente significativa apenas após um ano, porém clinicamente não relevante.

A escala de sintomas depressivos não mostrou diferença significativa com as reavaliações. A escala de sintomas de ansiedade mostrou uma leve piora com a reavaliação, estatisticamente significativa apenas no primeiro ano.

---

Todos os testes do MSFC mostraram uma piora na média após um ano. O teste da caminhada mostrou uma tendência à significância estatística ( $P=0,086$ ), sendo os demais estatisticamente significantes. A média do valor de Z passou de -2,85 para -3,52 no teste dos pinos ( $P=0,034$ ), de -0,13 para -0,46 no PASAT ( $P=0,001$ ) e de -1,63 para -2,17 para o valor global da MSFC ( $P=0,008$ ). Em relação à avaliação evolutiva com a bateria MSFC, encontramos na literatura alguns estudos que corroboram com nossos resultados como o de Polman e colaboradores (2010) que coloca que os pacientes demonstram pior desempenho nos testes quando reavaliados, principalmente na área motora, além disso, a menor pontuação da MSFC mostra forte correlação com a progressão das lesões na RM.<sup>147</sup> Hoogervorst e colaboradores (2002) também encontraram achados semelhantes em que os pacientes com EM obtiveram piores resultados de seguimento nos testes que compõe esta bateria.<sup>148</sup> Outros autores concordam com estes achados e ainda referem que as pontuações na MSFC podem ser úteis para atribuir prognóstico, monitorar os pacientes durante os estágios iniciais da EM, e para avaliar os efeitos do tratamento.<sup>149,150</sup>

Em relação ao número total de lesões identificadas na RM, a única variável que se correlaciona de maneira significativa foi o teste de Dígitos, que avalia atenção e memória de trabalho ( $r=0,647$ ;  $P=0,002$ ).

Salienta-se que as reavaliações feitas no 3º e 4º anos de acompanhamento no presente estudo foram com um número reduzido de pacientes, o que faz com que tenhamos mais chances de resultados aleatórios e menor poder dos testes estatísticos mostrarem uma associação significativa. Devemos, portanto, interpretar estes resultados com precaução e prosseguir na investigação desses pacientes para termos dados mais relevantes.

Para explicar os perfis de comprometimento neuropsicológico na EM foram postuladas algumas hipóteses, dentre elas a de Gainotti (2006)<sup>33</sup> que sugeriu um modelo de desconexões múltiplas, segundo o qual a interrupção em múltiplos circuitos córtico-subcórtico-corticais prejudicaria a atividade coordenada de amplas áreas do cérebro, como é o caso da memória de trabalho e das funções executivas, além de contribuir para a lentificação do processamento de informação. Outra hipótese seria um modelo de limiar proposto por Calabrese (2006)<sup>56</sup> para esclarecer a expressão do comprometimento cognitivo na EM. Segundo este modelo, inicialmente as lesões podem não apresentar repercussões importantes na AN, tanto devido ao seu pequeno número quanto aos mecanismos de regeneração axonal. Com a progressão da doença, os mecanismos de neuroplasticidade começam a se esgotar, o número de lesões cicatriciais aumentam e as mesmas começam a confluir. Ultrapassado,

portanto, um determinado limiar a carga lesional repercute no exame neuropsicológico. Outro estudo ainda relaciona áreas topográficas específicas como lesões no corno temporal, occipital e frontal, bem como a atrofia cortical com pior desempenho nos testes de atenção e memória.<sup>133</sup>

---

## CONCLUSÕES

- Os pacientes com EM apresentaram escores dos testes de memória verbal imediata, memória verbal tardia e fluência verbal fonológica menores quando comparados a indivíduos saudáveis sem EM.
  - A frequência de testes considerados alterados mostraram uma tendência a ser maior no grupo de pacientes com EM, quando comparado a um grupo de indivíduos saudáveis sem EM, para a memória verbal tardia (22% X 7%), para a fluência verbal fonológica (43% X 23%) e para a fluência verbal semântica (35% X 17%).
  - A frequência de QI estimado classificado como “médio inferior” foi maior e a frequência de QI estimado classificado como “superior” foi menor em pacientes com EM do que em controles saudáveis sem EM.
  - Os pacientes com EM apresentaram uma perda mais significativa na habilidade motora dos membros superiores, seguida de perda na habilidade motora dos membros inferiores quando aplicada a bateria MSFC.
  - Nos pacientes com EM, não se observou correlação dos testes neuropsicológicos com o tempo de doença.
  - Foi observada uma correlação significativa da avaliação cognitiva global pelo MEEM, QI estimado, memórias verbais e visuais imediatas e tardias, fluência verbal fonológica e semântica, atenção e memória de trabalho com a gravidade da EM, medida tanto pelo EDSS, quanto pelo MSFC.
  - As memórias verbal e visual tardias e a fluência verbal fonológica e semântica se correlacionaram com sintomas depressivos em pacientes com EM e controles.
  - Nos pacientes com EM, foi observada uma piora da MSFC, da memória visual e da fluência verbal após um ano de acompanhamento e da memória verbal após 3 anos de acompanhamento.
  - O número de lesões identificadas na imagem por RM correlacionou-se com o teste de Dígitos, que avalia atenção e memória de trabalho e não se correlacionou com os demais testes de avaliação neuropsicológica.
-

- Ocorre deterioro do funcionamento cognitivo associado à progressão da doença em pacientes portadores de EM.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sinais e sintomas da EM são bastante variados, dependendo da localização das lesões no sistema nervoso central; podendo haver o aparecimento de distúrbios emocionais/comportamentais. Tais aspectos clínicos da doença exigem os cuidados de uma equipe multidisciplinar: o neurologista, o fisioterapeuta, o fisiatra, o uroginecologista, o fonoaudiólogo, o terapeuta ocupacional, o psicólogo e o psiquiatra. Os instrumentos de avaliação existentes permitem verificar a presença de prejuízos cognitivos e determinar as funções comprometidas, também são úteis para descartar elementos que geram confusão, como a depressão, ansiedade e fadiga. Estudos sugerem que a esclerose múltipla compromete significativamente as funções cognitivas, principalmente a memória, funções executivas e velocidade de processamento da informação, mas não necessariamente o mesmo nível de comprometimento em inteligência. Apesar de os avanços na área das neurociências oferecerem um conhecimento cada vez maior acerca da plasticidade neural e dos princípios que regem seu funcionamento e adaptação aos processos cognitivos, ainda há muito por se entender e compreender. Conforme se avança no conhecimento dos mecanismos neuroquímicos e neuroanatômicos que dirigem a plasticidade sináptica, futuramente podem-se desenhar novas estratégias de atuação em indivíduos com diferentes graus de dificuldades no processo de memorização e outras funções intelectuais. A presente pesquisa salienta a importância de estudos de seguimento com essa população, principalmente de cursos progressivos. Os exames de neuroimagem podem auxiliar na identificação de novas e permanentes lesões cerebrais, mas não o prejuízo cognitivo subsequente. Dessa maneira a avaliação neuropsicológica e programas de reabilitação específica para esses pacientes podem ser pensados com o objetivo de minimizar o sofrimento do paciente, físico e psíquico, e proporcionar-lhe uma melhor qualidade de vida.

---

## REFERÊNCIAS

1. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. May 2010;9(5):520-32.
  2. Sorensen LG, Neighbors K, Martz K, Zelko F, Bucuvalas JC, Alonso EM. Cognitive and academic outcomes after pediatric liver transplantation: Functional Outcomes Group (FOG) results. *Am J Transplant*. Feb 2011;11(2):303-11.
  3. Cardoso E, Fukuda T, Pereira J, Seixas J, Miranda R, Rodrigues B, Saback T, Andrade R, Cardoso G, Martinez R, Avena J, Melo A. Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the State of Bahia, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. Sep 2006;64(3B):727-30.
  4. Kieseier BC, Hartung HP. Current disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Semin Neurol*. Jun 2003;23(2):133-46.
  5. Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, Cohen JA. Multiple sclerosis: advances in understanding, diagnosing, and treating the underlying disease. *Cleve Clin J Med*. Jan 2006;73(1):91-102.
  6. Lester K, Stepleman L, Hughes M. The association of illness severity, self-reported cognitive impairment, and perceived illness management with depression and anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *J Behav Med*. Apr 2007;30(2):177-86.
  7. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. Apr 1996;46(4):907-11.
  8. Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology*. Dec 2004;63(12 Suppl 6):S3-7.
  9. Werneck LC, Lorenzoni PJ, Radünz VA, Utiumi MA, Kay CS, Scola RH. Influence of treatment in multiple sclerosis disability: an open, retrospective, non-randomized long-term analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. Aug 2010;68(4):511-21.
  10. Bensa C, Bodiguel E, Brassat D, Laplaud D., Magy L., Ouallet J.C., Zephir H., De S., Blanc F. Recommendations for the detection and therapeutic management of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Nov;168(11):785-94.
  11. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand*. Sep 1979;60(3):189-92.
  12. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. *Immunol Rev*. Apr 2005;204:208-31.
  13. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol*. Oct 1986;8(5):503-42.
-

14. McDonald WI, Ron MA. Multiple sclerosis: the disease and its manifestations. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* Oct 1999;354(1390):1615-22.
  15. Kantarci OH, Goris A, Hebrink DD, Heggarty S, Cunningham S, Alloza I, Atkinson EJ, de Andrade M, McMurray CT, Graham CA, Hawkins SA, Billiau A, Dubois B, Weinshenker BG, Vandenberg K.. IFNG polymorphisms are associated with gender differences in susceptibility to multiple sclerosis. *Genes Immun.* Mar 2005;6(2):153-61.
  16. Grassi-Oliveira R, Stein LM, Lopes RP, Teixeira AL, Bauer ME. Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression--a preliminary report. *Biol Psychiatry.* Aug 2008;64(4):281-5.
  17. Reis HJ, Nicolato R, Barbosa IG, Teixeira do Prado PH, Romano-Silva MA, Teixeira AL. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neurosci Lett.* Jul 2008;439(2):157-9.
  18. Lima E.P. HVG, Lana-Peixoto M.A. Heterogeneidade Neuropsicológica na Esclerose Múltipla. *Psicologia: Reflexão e Crítica.* 2008;21(1):100-9.
  19. Barusić AK, Bach I, Adamec I, Habek M. Multiple sclerosis: from genes to environment. *LAMSJ.* 2012;1(2):90-100.
  20. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* Dec 2006;296(23):2832-8.
  21. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain.* May 2009;132(Pt 5):1146-60.
  22. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol.* Sep 2009;256(9):1468-79.
  23. Sundström P, Juto P, Wadell G, Hallmans G, Svenningsson A, Nyström L, Dillner J, Forsgren L. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology.* Jun 2004;62(12):2277-82.
  24. Luppi M, Barozzi P, Maiorana A, Marasca R, Torelli G. Human herpesvirus 6 infection in normal human brain tissue. *J Infect Dis.* Apr 1994;169(4):943-4.
  25. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology.* Oct 2003;61(8):1122-4.
  26. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain.* Jun 2005;128(Pt 6):1461-5.
  27. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, Schautzer F, Gneiss C, Lutterotti A, O'Reilly E, Munger K, Deisenhammer F, Ascherio A, Berger T. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler.* Sep 2008;14(8):1026-30.
-

28. Pittas F, Ponsonby AL, van der Mei IA, Taylor BV, Blizzard L, Groom P, Ukoumunne OC, Dwyer T. Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. *J Neurol*. Apr 2009;256(4):577-85.
  29. Fleming JO, Cook TD. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. *Neurology*. Dec 2006;67(11):2085-6.
  30. Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. Feb 2007;61(2):97-108.
  31. Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Arch Clin Neuropsychol*. Feb 2000;15(2):115-36.
  32. Nessler S, Brück W. Advances in multiple sclerosis research in 2009. *J Neurol*. Sep 2010;257(9):1590-3.
  33. Gainotti G. Measures of cognitive and emotional changes in multiple sclerosis and underlying models of brain dysfunction. *J Neurol Sci*. Jun 2006;245(1-2):15-20.
  34. Rocca MA, Colombo B, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, Comi G, Filippi M. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol*. Oct 2005;4(10):618-26.
  35. Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, De Caro MF, Ricchiuti L, Siracusa G, Masini M, Sorbi S, Trojano M. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol*. Aug 2006;253(8):1054-9.
  36. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*. Jun 2006;245(1-2):41-6.
  37. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. Dec 2005;58(6):840-6.
  38. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. Nov 1983;33(11):1444-52.
  39. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, Lublin F, Miller A, Petkau J, Rao S, Reingold S, Syndulko K, Thompson A, Wallenberg J, Weinshenker B, Willoughby E. Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. Sep 1996;40(3):469-79.
  40. Cohen JA, Fischer JS, Bolibrush DM, Jak AJ, Kniker JE, Mertz LA, Skaramagas TT, Cutter GR. Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure. *Neurology*. Feb 2000;54(4):802-6.
  41. Bejarano B, Bianco M, Gonzalez-Moron D, Jorge Sepulcre, Joaquin Goñi, Juan Arcocha, Oscar Soto, Ubaldo D Carro, Giancarlo Comi, Letizia Leocani and Pablo
-

- Villoslada. Computational classifiers for predicting the short-term course of Multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2011;11:67.
42. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* Aug 1999;46(2):197-206.
  43. Amato MP, Fratiglioni L, Groppi C, Siracusa G, Amaducci L. Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* Jul 1988;45(7):746-8.
  44. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology.* Jul 1995;45(7):1277-85.
  45. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol.* Mar 2001;49(3):290-7.
  46. Becker J, Frohlich AC, Gomes I. Novas drogas para o tratamento de esclerose múltipla. Fascículo 10. BCTRIMS- Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa de Esclerose Múltipla; 2012.
  47. Cosenza RM, Fuentes, D., Malloy-Diniz, L.F. *A evolução das idéias sobre a relação entre cérebro, comportamento e cognição.* Porto Alegre: Artmed; 2008.
  48. Andrade VM Santos F, Bueno OF. *Neuropsicologia Hoje.* São Paulo: Artes Médicas; 2004.
  49. Yudofsky S HR. *Compêndio de neuropsiquiatria.* Porto Alegre: Artes Médicas; 1996.
  50. Abrisqueta-Gomez J. *Reabilitação neuropsicológica: "O Caminho das Pedras".* Vol 1. São Paulo: Artes Médicas; 2006.
  51. Gouveia PAR. *Introdução à reabilitação neuropsicológica de adultos.* São Paulo: Artes Médicas; 2006.
  52. Luria AR. Fundamentos de neuropsicologia. *São Paulo: Edusp.* 1981:123-35.
  53. Gil R. *Neuropsicologia.* 4ª edição. Editora Santos. São Paulo; 2010.
  54. M. L. *Neuropsychological Assessment.* New York: Oxford University Press; 1995.
  55. Luria AR. *El cérebro en acción.* Barcelona: Fontanella; 1975.
  56. Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis--an overview. *J Neurol.* Feb 2006;253 Suppl 1:I10-5.
-

- 
57. Gottberg K, Einarsson U, Fredrikson S, von Koch L, Holmqvist LW. Multiple sclerosis in Stockholm County. A pilot study of utilization of health-care resources, patient satisfaction with care and impact on family caregivers. *Acta Neurol Scand*. Nov 2002;106(5):241-7.
  58. Brochet B, Bonnet M, Deloire M, Hamel D, Salort-Campana E. [Cognitive disorders in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. Jun 2007;163(6-7):697-702.
  59. Noronha A.P.P VCMM. Parâmetros psicométricos: estudo comparativo entre testes de inteligência e de personalidade. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2003;16(1):177-82.
  60. Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, van der Meché FG, Passchier J, Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurol Scand*. Dec 2003;108(6):389-95.
  61. Grant I, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Mar 1984;47(3):250-5.
  62. Haase CG, Tinnefeld M, Lienemann M, Ganz RE, Faustmann PM. Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behav Neurol*. 2003;14(1-2):39-45.
  63. Landrø NI, Celius EG, Sletvold H. Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *J Neurol Sci*. Feb 2004;217(2):211-6.
  64. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Apr 2005;76(4):469-75.
  65. Dujardin K, Donze AC, Hautecoeur P. Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. Jan 1998;5(1):61-6.
  66. Gadea M, Martínez-Bisbal MC, Marti-Bonmatí L, Espert R, Casanova B, Coret F, Celda B. Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*. Jan 2004;127(Pt 1):89-98.
  67. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol*. Jun 2003;16(3):283-8.
  68. Arnett P, Forn C. [Neuropsychological evaluation in multiple sclerosis]. *Rev Neurol*. 2007 Feb 1-15 2007;44(3):166-72.
  69. Shimanura AP, Janowski JS, Squire LR. *What is the role of frontal lobe damage in memory disorders*. New York: Oxford University Press; 1991.
  70. Milner B, Corsi P, Leonard G. Frontal-lobe contribution to recency judgements. *Neuropsychologia*. 1991;29(6):601-18.
-

- 
71. Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RH. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. *Mult Scler.* Jan 2007;13(1):52-7.
  72. Beatty WM BC, Wilbanks SL, Paul RH, Hames KA. Demographic, clinical, and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehabil.* 1995;9(4):67-73.
  73. Arnett A P. *Neuropsychological presentation and treatment of demyelinating disorders.* Oxford.UK.: Oxford University Press; 2003.
  74. Edwards SG, Liu C, Blumhardt LD. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* Oct 2001;104(4):214-23.
  75. Janssens AC, Buljevac D, van Doorn PA, van der Meché FG, Polman CH, Passchier J, Hintzen RQ. Prediction of anxiety and distress following diagnosis of multiple sclerosis: a two-year longitudinal study. *Mult Scler.* Dec 2006;12(6):794-801.
  76. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Mucelli RP, Cazzato G, Bratina A, Zivadinov R. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol.* May 2001;248(5):416-21.
  77. McDonald I. *Diagnostic methods and investigation in multiple sclerosis.* 3 ed. New York: Churchill Livingstone; 1999.
  78. Guidelines MSCfCP. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC.: Paralyzed Veterans of America; 1998:46.
  79. Brañas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess.* 2000;4(27):1-61.
  80. Mendes MF, Tilbery CP, Felipe E. [Fatigue and multiple sclerosis: preliminary study of 15 patients with self-reported scales]. *Arq Neuropsiquiatr.* Jun 2000;58(2B):467-70.
  81. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* Apr 1988;45(4):435-7.
  82. Iriarte J, de Castro P. [Proposal of a new scale for assessing fatigue in patients with multiple sclerosis]. *Neurologia.* Mar 1994;9(3):96-100.
  83. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* Feb 1994;21(1):9-14.
  84. Mendes MF, Tilbery HP, Balsimell S, Felipe E, Moreira MA, Barão-Cruz AM. [Fatigue in multiple sclerosis relapsing-remitting form]. *Arq Neuropsiquiatr.* Jun 2000;58(2B):471-5.
  85. Pavan K, Schmidt K, Marangoni B, Mendes MF, Tilbery CP, Lianza S. [Multiple sclerosis: cross-cultural adaptation and validation of the modified fatigue impact scale]. *Arq Neuropsiquiatr.* Sep 2007;65(3A):669-73.
-

- 
86. Rozenthal M, Laks J, Engelhardt E. Aspectos neuropsicológicos da depressão. *Revista de Psiquiatria*. 2004;26(2):204-12.
  87. Feinstein A, Feinstein K. Depression associated with multiple sclerosis. Looking beyond diagnosis to symptom expression. *J Affect Disord*. Oct 2001;66(2-3):193-8.
  88. Patten SB, Metz LM, Reimer MA. Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Mult Scler*. Apr 2000;6(2):115-20.
  89. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, Sullivan M, Bowen JD, Kraft GH. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry*. Nov 2002;159(11):1862-8.
  90. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. Nov 1975;12(3):189-98.
  91. Wechsler D. *Teste de inteligência para adultos WAIS-III*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2005.
  92. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale. (WMS-III)*. 3 ed. New York: The Psychological Corporation; 1999.
  93. Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests*. New Work: Oxford University Press; 1991.
  94. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol*. Feb 1999;14(2):167-77.
  95. Bertolucci PHF, Okamoto IH, Toniolo Neto J, Ramos LR, Brucki SMD. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD); Performance of Brazilian population in neuropsychological battery of Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease. *Rev. psiquiatr. clín.(São Paulo)*. 1998;25(2):80-3.
  96. Beatty WW, Goodkin DE, Hertsgaard D, Monson N. Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter? *Arch Neurol*. Mar 1990;47(3):305-8.
  97. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. May 1991;41(5):685-91.
  98. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. Jun 2000;15(6):548-61.
  99. Haase VG, Lima EeP, Lacerda SS, Lana-Peixoto MA. [Development of the Brazilian version of the Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC-BCTRIMS): pilot study]. *Arq Neuropsiquiatr*. Jun 2004;62(2A):363-9.
-

100. Tilbery CP, Mendes MF, Thomaz RB, Oliveira BE, Kelian GL, Busch R, Miranda PP, Caleffi P. [Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) standardized in the Brazilian population]. *Arq Neuropsiquiatr*. Mar 2005;63(1):127-32.
  101. Cunha JA. *Manual da versão em português das Escalas Beck*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.
  102. Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Moreira MA, Barão-Cruz AM. [Depression in relapsing-remitting multiple sclerosis]. *Arq Neuropsiquiatr*. Sep 2003;61(3A):591-5.
  103. Pawlowsky J.. *Evidências de validade e fidedignidade do instrumento da avaliação neuropsicológica breve neupsilin*. Porto Alegre, Brasil: Mestrado em Neuropsicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
  104. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. Sep 2000;343(13):938-52.
  105. Mendes MF. *Avaliação Neuropsicológica na Esclerose Múltipla: Interferência na Fadiga e Principais Correlações*. São Paulo: Tese de Doutorado, UNIFESP; 2001.
  106. Lebre AT, Mendes MF, Tilbery CP, Almeida AL, Scatolini Neto A. [Relation between fatigue and autonomic disturbances in multiple sclerosis]. *Arq Neuropsiquiatr*. Sep 2007;65(3A):663-8.
  107. Fuso SF. Avaliação funcional da esclerose múltipla no Brasil 1. Avaliação das funções cognitivas em pacientes com esclerose múltipla. *LAMSJ*. 2012;1(2):78-82.
  108. Sliwa J, Cohen B. *Esclerose Múltipla*. São Paulo: Malone; 2002.
  109. Balzano J, Chiaravalloti N, Lengenfelder J, Moore N, DeLuca J. Does the scoring of late responses affect the outcome of the paced auditory serial addition task (PASAT)? *Arch Clin Neuropsychol*. Dec 2006;21(8):819-25.
  110. Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Nov 1999;67(5):661-3.
  111. Salthouse TA, Atkinson TM, Berish DE. Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *J Exp Psychol Gen*. Dec 2003;132(4):566-94.
  112. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. Oct 1999;354(1390):1649-73.
  113. 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*. Apr 2006;12(2):187-95.
  114. Benedict RH, Bakshi R, Simon JH, Priore R, Miller C, Munschauer F. Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(1):44-51.
-

- 
115. Lengenfelder J, Bryant D, Diamond BJ, Kalmar JH, Moore NB, DeLuca J. Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* Apr 2006;21(3):229-38.
  116. Olivares T, Nieto A, Sánchez MP, Wollmann T, Hernández MA, Barroso J. Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* Apr 2005;11(2):191-7.
  117. Sanfilipo MP, Benedict RH, Sharma J, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *Neuroimage.* Jul 2005;26(4):1068-77.
  118. Liu L, Meier D, Polgar-Turcsanyi M, Karkocha P, Bakshi R, Guttmann CR. Multiple sclerosis medical image analysis and information management. *J Neuroimaging.* 2005;15(4 Suppl):103S-17S.
  119. Goldstein FC, McKendall RR, Haut MW. Gist recall in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* Oct 1992;49(10):1060-4.
  120. Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* Aug 2005;11(4):469-76.
  121. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology.* Jul 2004;63(2):335-9.
  122. Nieto Barco A, Sánchez López MeP, Barroso Ribal J, Olivares Pérez T, Hernández Pérez MA. [Cognitive impairment in the early phase of multiple sclerosis and its relationship with mood, demographic and clinical variables]. *Psicothema.* Nov 2008;20(4):583-8.
  123. Paes RA, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Negreiros MA, Landeira-Fernández J. [Neuropsychology of primary progressive multiple sclerosis]. *Rev Neurol.* 2009 Oct 1-15 2009;49(7):343-8.
  124. Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia.* 2006;44(7):1166-74.
  125. Vlaar AM, Wade DT. Verbal fluency assessment of patients with multiple sclerosis: test-retest and inter-observer reliability. *Clin Rehabil.* Nov 2003;17(7):756-64.
  126. Martin A, Wiggs CL, Lalonde F, Mack C. Word retrieval to letter and semantic cues: a double dissociation in normal subjects using interference tasks. *Neuropsychologia.* Dec 1994;32(12):1487-94.
  127. Crawford J, & Henry, JD. *Assessment of executive deficits.* London: Oxford University Press, 2005.
  128. José Sá M. Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* Nov 2008;110(9):868-77.
-

- 
129. Lebrun C, Cohen M. [Depression in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. Mar 2009;165 Suppl 4:S156-62.
  130. Brown RF, Valpiani EM, Tennant CC, Dunn SM, Sharrock M, Hodgkinson S, Pollard JD. Longitudinal assessment of anxiety, depression, and fatigue in people with multiple sclerosis. *Psychol Psychother*. Mar 2009;82(Pt 1):41-56.
  131. Demaree HA, Gaudino E, DeLuca J. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cogn Neuropsychiatry*. Aug 2003;8(3):161-71.
  132. Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci*. Jun 2006;245(1-2):63-6.
  133. Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, Conti M, Achene A, Solinas G, Aiello I. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jul 2003;74(7):878-85.
  134. Losseff NA, Miller DH. Measures of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. May 1998;64 Suppl 1:S102-5.
  135. Pokryszko-Dragan A, Zagrajek M, Slotwinski K, Gruszka E, Bilinska M, Podemski R. Neuropsychological testing and event-related potentials in the assessment of cognitive performance in the patients with multiple sclerosis--a pilot study. *Clin Neurol Neurosurg*. Jul 2009;111(6):503-6.
  136. Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler*. May 2010;16(5):581-7.
  137. Siepman TA, Janssens AC, de Koning I, Polman CH, Boringa JB, Hintzen RQ. The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol*. Jun 2008;255(6):910-6.
  138. Denney DR, Lynch SG. The impact of multiple sclerosis on patients' performance on the Stroop Test: processing speed versus interference. *J Int Neuropsychol Soc*. May 2009;15(3):451-8.
  139. Archibald CJ, Fisk JD. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. Oct 2000;22(5):686-701.
  140. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci*. Oct 2007;14(10):919-27.
  141. Barak Y, Lavie M, Achiron A. Screening for early cognitive impairment in multiple sclerosis patients using the clock drawing test. *J Clin Neurosci*. Nov 2002;9(6):629-32.
  142. Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, Possa F, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple
-

- sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci.* Mar 2002;195(2):103-9.
143. Smestad C, Sandvik L, Landrø NI, Celius EG. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* Mar 2010;17(3):499-505.
144. Edgar C, Jongen PJ, Sanders E, Christian Sindic, Sophie Goffette, Michel Dupuis, Philippe Jacquerye, Daniel Guillaume, Regine Reznik and Keith Wesnes. Cognitive performance in relapsing remitting multiple sclerosis: a longitudinal study in daily practice using a brief computerized cognitive battery. *BMC Neurol.* 2011;11:68.
145. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol.* Oct 2001;58(10):1602-6.
146. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain.* Feb 1997;120 ( Pt 2):289-97.
147. Polman CH, Rudick RA. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology.* Apr 2010;74 Suppl 3:S8-15.
148. Hoogervorst EL, Kalkers NF, Uitdehaag BM, Polman CH. A study validating changes in the multiple sclerosis functional composite. *Arch Neurol.* Jan 2002;59(1):113-6.
149. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK, Miller AE, Confavreux C, Lublin FD, Hutchinson M, O'Connor PW, Schwid SR, Balcer LJ, Lynn F, Panzara MA, Sandroock AW. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler.* Aug 2009;15(8):984-97.
150. Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fisher E, Dougherty D, Weinstock-Guttman B, Mass MK, Miller D, Simonian NA. Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing MS. *Neurology.* May 2001;56(10):1324-30.
-

---

## APÊNDICE

---

---

**APÊNDICE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****EVOLUÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS, PSÍQUICAS E MOTORAS EM  
PACIENTES PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA****Justificativas e objetivos da pesquisa:**

Esta folha informativa tem o objetivo de lhe convidar para participar deste estudo e fornecer as informações necessárias da pesquisa.

Esta pesquisa tem como objetivo investigar como indivíduos com Esclerose Múltipla desempenham-se em tarefas que avaliam atenção, memória, velocidade de processamento, funções executivas, linguagem, habilidades viso-espaciais, funções motoras e fadiga, além de possíveis transtornos psiquiátricos. O projeto visa à melhor compreensão da definição de um perfil neuropsicológico associado a essa doença e aspectos emocionais dos participantes. Sua colaboração neste trabalho é no sentido de aumentar o conhecimento científico sobre os aspectos neuropsicológicos na Esclerose Múltipla.

**Procedimentos a serem utilizados:**

Você precisará responder a algumas questões referentes a alguns hábitos e dados seus (Questionário Sócio-Cultural), faremos dois testes de atenção (WAIS-III-Dígitos e Stroop), um de memória (Wechsler-memória Lógica e Visual), linguagem e nomeação (WAIS-III-vocabulário; FAS e Animais; Teste de Nomeação de Boston), visoespacial (WAIS-III - Cubos e relógio) e velocidade de processamento (PASAT). Faremos um breve rastreio sobre possíveis transtornos de ansiedade e depressão (Inventário Beck de Ansiedade e Depressão), demência (Mini Exame do Estado Mental - MEEM), sintomas de fadiga (MFIS) e funções motoras dos membros superiores e inferiores. Essa aplicação será feita em um encontro de aproximadamente uma hora e meia de duração.

**Quais os meus direitos?**

Os pesquisadores podem necessitar examinar os seus registros, no entanto, esses serão sempre tratados confidencialmente. Da mesma forma, os resultados desse estudo poderão ser publicados em uma revista científica, mas você não será identificado.

Sua participação é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, isto não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
  2. Recebi uma explicação completa do objetivo da pesquisa, dos procedimentos envolvidos de maneira clara e detalhada.
  3. Estou ciente que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou admissão médica futura.
  4. Estou ciente que a informação em meu registro médico é essencial para a avaliação dos resultados do trabalho. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
  5. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório, relacionado a essa investigação. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir nesse estudo.
-

6. Estou ciente que os possíveis gastos adicionais serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.
7. Declaro que recebi uma cópia do presente Termo de Consentimento, sendo que a outra cópia ficará com o pesquisador responsável.

Caso eu tenha novas perguntas sobre este estudo, posso entrar em contato com a doutoranda deste estudo \_\_\_\_\_ pelo telefone \_\_\_\_\_. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS pelo telefone 3320-3345.

Porto Alegre, de de .

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente

\_\_\_\_\_  
Nome do Paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Nome do Pesquisador

Este formulário foi lido para \_\_\_\_\_

Em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ por \_\_\_\_\_ enquanto eu estava presente.

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

\_\_\_\_\_  
Nome da testemunha

---

## **ANEXOS**

---

## ANEXO A - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

Anotar a data do exame		/	/	/	/
<b>ORIENTAÇÃO (1 ponto por resposta certa)</b>	<b>10 pontos</b>				
Dia da semana (01 ponto)					
Mês (01 ponto)					
Dia do mês (01 ponto)					
Ano (01 ponto)					
Hora aproximada (01 ponto)					
Local onde estamos (específico) (01 ponto)					
Este local fica onde? (instituição; clínica) (01 ponto)					
Bairro ou rua próxima (01 ponto)					
Cidade (01 ponto)					
Estado (01 ponto)					
<b>REGISTRO</b>	<b>3 pontos</b>				
Mencione três palavras não relacionadas (PÉRA, MESA CENTAVO) E PEÇA PARA REPETIR. de um ponto para cada resposta correta.					
Repita até que ele aprenda e diga que mais adiante você irá perguntar novamente.					
<b>ATENÇÃO E CÁLCULO</b>	<b>5 pontos</b>				
Série de "7". De 100 peça para subtrair 7. Repita sucessivamente até completar cinco subtrações. Dê um ponto para cada acerto.					
<b>MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO</b>	<b>3 pontos</b>				
Peça para repetir as três palavras. Retire 1 ponto para cada objeto não citado.					
<b>LINGUAGEM</b>	<b>9 pontos</b>				
Aponte o <i>lápiz</i> e o <i>relógio</i> e peça para nomeá-los (2 pontos)					
Peça para repetir: <i>nem aqui, nem ali, nem lá.</i> (1 ponto)					
Peça para seguir um comando em três etapas: <i>Pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio; ponha no chão.</i> (3 pontos)					
Peça para seguir o comando escrito no papel: <i>Feche os olhos.</i> (1 ponto)					
Escreva uma sentença com sujeito, verbo e predicado (1 ponto).					
Peça para copiar o desenho (1 ponto)					
<b>TOTAL:</b>					

---

**ANEXO B - WMS-III - WECHSLER MEMORY SCALE III**  
**ESCALA DE MEMÓRIA DE WECHSLER III****1. Identificação**

Nome: \_\_\_\_\_  
Examinador: \_\_\_\_\_  
Idade: \_\_\_\_\_  
Data de Nascimento: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_  
Data do teste: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**2. Memória Lógica I**

Eu vou contar uma história para você. Ouça com atenção e tente lembrar. Depois eu vou pedir para você contar a mesma história para mim. Vamos Começar.

**História A 1: Recordação Imediata I**

Ana/ Maria/ de São Leopoldo,/ empregada/ como cozinheira/ em uma lancheria/ de uma escola,/ comunicou/ na delegacia de polícia/ que na noite anterior/ roubaram-lhe/ cinquenta e cinco reais./ Ela tinha/ quatro filhos/ pequenos,/ o aluguel/ estava vencido/ e eles não comiam/ há dois dias./ A polícia,/ tocada/ com a história da mulher,/ recolheu/ uma quantia em dinheiro/ para ela./

**História A1: recordação Imediata I: Pontuação de 0 a 25 pontos.**

**Total de Pontos:** \_\_\_\_\_

**História A 1: Pontuação Unidade Temática: Pontuação de 0 a 7 pontos.**

- 1) Indicação da personagem principal que é do sexo feminino.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
- 2) Indicação de que a personagem principal é empregada ou trabalha.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
- 3) Indicação de que a personagem principal informa que ela foi roubada.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
- 4) Indicação de que a personagem principal tem filhos.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
- 5) Indicação de que a personagem principal estava passando necessidade.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
- 6) Indicação de que a polícia sente compaixão pela mulher.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
- 7) Indicação de que a polícia responde diretamente a necessidade da mulher.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_

**Total de pontos:** \_\_\_\_\_

**Memória Lógica II**

Agora eu vou pedir para você contar a primeira história para mim. Vamos Começar.

**História A 2: Recordação Tardia I: 25 a 35 minutos**

Ana/ Maria/ de São Leopoldo,/ empregada/ como cozinheira/ em uma lancheria/ de uma escola,/ comunicou/ na delegacia de polícia/ que na noite anterior/ roubaram-lhe/ cinquenta e cinco reais./ Ela tinha/ quatro filhos/ pequenos,/ o aluguel/ estava vencido/ e eles não comiam/ há dois dias./ A polícia,/ tocada/ com a história da mulher,/ recolheu/ uma quantia em dinheiro/ para ela./

**História A 2: Recordação Tardia I Pontuação de 0 a 25 pontos.**

**Total de Pontos:** \_\_\_\_\_

**História A 2: Pontuação Unidade Temática: Pontuação de 0 a 7 pontos.**

---

- 1) Indicação da personagem principal que é do sexo feminino.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
  - 2) Indicação de que a personagem principal é empregada ou trabalha.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
  - 3) Indicação de que a personagem principal informa que ela foi roubada.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
  - 4) Indicação de que a personagem principal tem filhos.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
  - 5) Indicação de que a personagem principal estava passando necessidade.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
  - 6) Indicação de que a polícia sente compaixão pela mulher.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
  - 7) Indicação de que a polícia responde diretamente a necessidade da mulher.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
- Total de pontos:** \_\_\_\_\_

### Memória Lógica I

Eu vou contar uma história para você. Ouça com atenção e tente lembrar. Depois eu vou pedir para você contar a mesma história para mim. Vamos Começar.

#### História B 1: Recordação Imediata I

Às seis horas/ da tarde/ José/ Garcia/ de Novo Hamburgo/ estava assistindo TV/ e se vestindo/ para sair./ Um boletim do tempo/ interrompeu a programação/ para anunciar/ que uma tempestade/ estava se dirigindo/ para aquela área/ nas próximas duas ou três horas,/ e que permaneceria até o amanhecer./ O locutor anunciou/ que poderia acompanhar o temporal de granizo/ e um alto nível de chuva,/ que a temperatura caia/ em aproximadamente 15°./ José decidiu permanecer em casa. / Ele tirou seu casaco/ e sentou/ para assistir TV./

#### História B 1: recordação Imediata I: Pontuação de 0 a 25 pontos.

**Total de Pontos:** \_\_\_\_\_

#### História B 1: Pontuação Unidade Temática: Pontuação de 0 a 8 pontos

- 1) Indicação do personagem principal que é do sexo masculino.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
  - 2) Indicação do personagem principal está se preparando para sair.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
  - 3) Indicação de previsão do tempo.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
  - 4) Indicação de uma tempestade que está se dirigindo para aquela área.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
  - 5) Indicação da duração da tempestade.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
  - 6) Indicação do temporal de granizo, e de baixar a temperatura.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
  - 7) Indicação de que o personagem central permanece em casa.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
  - 8) Indicação de que o personagem central senta para assistir TV.  
Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_
- Total de pontos:** \_\_\_\_\_

#### Escore da pontuação total.

**História A 1: recordação Imediata I: Pontuação de 0 a 25 pontos.**

**História B 1: recordação Imediata I: Pontuação de 0 a 25 pontos.**

\_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ Pontuação total de 0 a 50 pontos.

### Memória Lógica II

Agora eu vou pedir para você contar a mesma história para mim. Vamos Começar.

#### História B 2 : Recordação Tardia II

Às seis horas/ da tarde/ José/ Garcia/ de Novo Hamburgo/ estava assistindo TV/ e se vestindo/ para sair./ Um boletim do tempo/ interrompeu a programação/ para anunciar/ que uma tempestade/ estava se dirigindo/ para aquela área/ nas próximas duas ou três horas,/ e que permaneceria até o amanhecer./ O locutor anunciou/ que poderia acompanhar o temporal de granizo/ e um alto nível de chuva,/ que a temperatura caia/ em aproximadamente 15°./ José decidiu permanecer em casa./ Ele tirou seu casaco/ e sentou /para assistir TV./

### História B 2: Recordação Tardia II: Pontuação de 0 a 25 pontos.

Total de Pontos: \_\_\_\_\_

### História B 2 : Pontuação Unidade Temática: Pontuação de 0 a 8 pontos

1) Indicação do personagem principal que é do sexo masculino.

Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_

2) Indicação do personagem principal está se preparando para sair.

Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_

3) Indicação de previsão do tempo.

Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_

4) Indicação de uma tempestade que está se dirigindo para aquela área.

Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_

5) Indicação da duração da tempestade.

Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_

6) Indicação do temporal de granizo, e de baixar a temperatura.

Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_

7) Indicação de que o personagem central permanece em casa.

Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_

8) Indicação de que o personagem central senta para assistir TV.

Pontuação: 0 ou 1: \_\_\_\_\_

Total de pontos: \_\_\_\_\_

### Escore Total das Histórias:

História A 1: Recordação Imediata I Pontuação: 0 a 25

História B 1: Recordação Imediata I Pontuação: 0 a 25

História B 2: Recordação Tardia I I Pontuação: 0 a 25

\_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_

### Escore Total da Pontuação Unidade Temática:

História A 1: Recordação Imediata I Pontuação Unidade temática. Pontuação: 0 a 7

História B 1: Recordação Imediata I Pontuação Unidade temática. Pontuação: 0 a 8

História B 2: Recordação Tardia I I Pontuação Unidade temática. Pontuação: 0 a 8

\_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ Pontuação total de 0 a 23 pontos.

### Escore de Aprendizagem

História B 1: Recordação Imediata I Pontuação: 0 a 25

História B 2: Recordação Tardia I I Pontuação: 0 a 25

\_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ Pontuação total de - 25 a + 25

### Memória Lógica II

#### Recordação Tardia:

#### História A2

#### Sim-Não Escore (0-1 pontos)

- |                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1) O nome da personagem principal, que era mulher era Ana Maria? | S-N _____ |
| 2) O cenário da história foi em São Leopoldo?                    | S-N _____ |
| 3) A mulher era cozinheira?                                      | S-N _____ |
| 4) Ela trabalhava num restaurante?                               | S-N _____ |
| 5) Ela tinha quatro filhos?                                      | S-N _____ |
| 6) Os filhos eram adolescentes?                                  | S-N _____ |
| 7) O assalto ocorreu naquela noite?                              | S-N _____ |
| 8) Ela fez a ocorrência do assalto duas noite depois?            | S-N _____ |

- |                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 9) Ela fez a ocorrência do assalto numa delegacia de polícia? | S-N _____ |
| 10) Roubaram-lhe cinquenta e cinco reais?                     | S-N _____ |
| 11) A família não comia a quatro dias?                        | S-N _____ |
| 12) Ela ficou sem dinheiro?                                   | S-N _____ |
| 13) A polícia prendeu o ladrão?                               | S-N _____ |
| 14) A polícia fica comovida com a história da mulher?         | S-N _____ |
| 15) A polícia recolheu uma quantia em dinheiro para mulher?   | S-N _____ |

**História B 2****Sim-Não Escore (0-1 pontos)**

- |                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 16) O nome da personagens principal, que era homem era José Garcia?                           | S-N _____ |
| 17) A história ocorreu ontem a noite?                                                         | S-N _____ |
| 18) A história ocorreu às seis horas da tarde?                                                | S-N _____ |
| 19) O personagem principal era de Novo Hamburgo?                                              | S-N _____ |
| 20) José estava se vestindo para sair?                                                        | S-N _____ |
| 21) José estava assistindo TV?                                                                | S-N _____ |
| 22) O programa da TV foi interrompido?                                                        | S-N _____ |
| 23) Na terça-feira, a tempestade estava se dirigindo para aquela área?                        | S-N _____ |
| 24) A tempestade estava se dirigindo para aquela área e iria permanecer até o amanhecer?      | S-N _____ |
| 25) A temperatura caiu em aproximadamente 30°?                                                | S-N _____ |
| 26) O locutor anunciou que a tempestade atingiu dez milímetros de chuva                       | S-N _____ |
| 27) O locutor anunciou que poderia ocorrer uma tempestade com alto nível de chuva?            | S-N _____ |
| 28) O locutor anunciou que poderia ocorrer uma tempestade acompanhada de temporal de granizo? | S-N _____ |
| 29) José decidiu ficar em casa?                                                               | S-N _____ |
| 30) José decidiu sentar para assistir um programa de esporte?                                 | S-N _____ |

**Escore Total:** \_\_\_\_\_ (0-30 pontos)

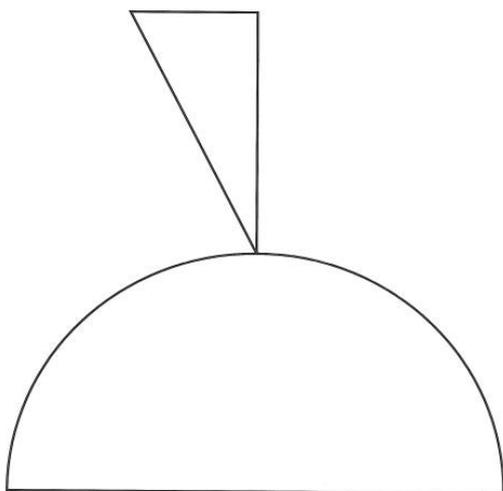
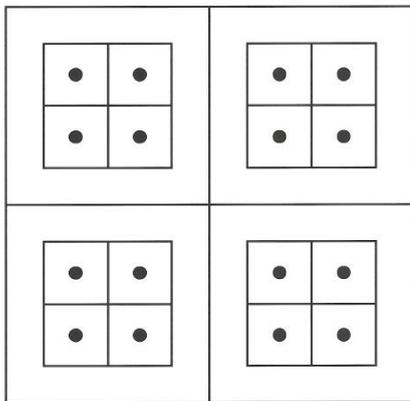
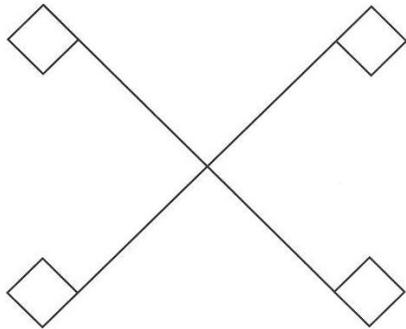
**Escore de percentual da Memória II Tardia**

**Escore Total da Memória II: História A 2 + a História B 2: Recordação Tardia: (Pontuação de 0 a 50 pontos)**

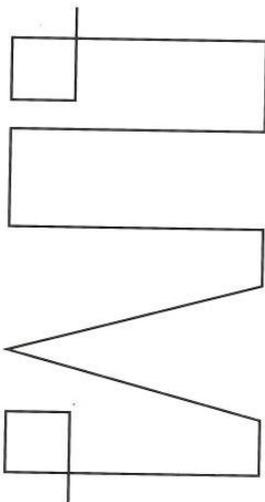
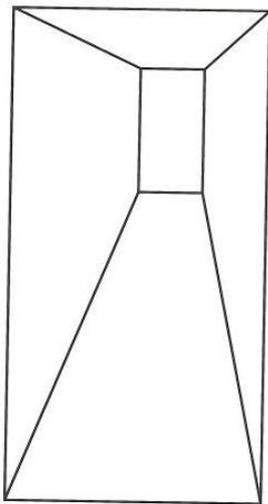
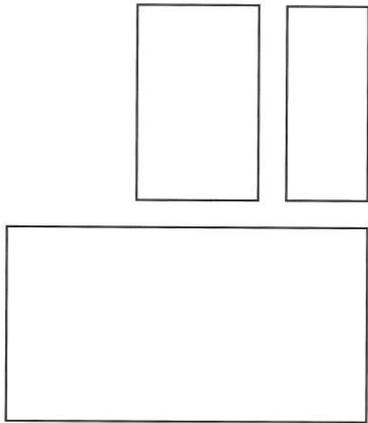
**Escore Total da Memória I: História A 1+ História B 1: Recordação Imediata: (Pontuação de 0 a 50 pontos)**

\_\_\_\_\_ ÷ \_\_\_\_\_ X 100 \_\_\_\_\_ (Pontuação de 0 a 100%)

**ANEXO C - WMS-III - WECHSLER MEMORY SCALE III  
ESCALA DE MEMÓRIA DE WECHSLER III (FIGURAS)**



**WMS-III - WECHSLER MEMORY SCALE III**  
**ESCALA DE MEMÓRIA DE WECHSLER III (FIGURAS)**



ANEXO D - TESTE *STROOP*

---

amarelo	azul	vermelho	verde
azul	verde	amarelo	vermelho
amarelo	vermelho	verde	azul
verde	azul	vermelho	amarelo
amarelo	verde	azul	vermelho
vermelho	azul	verde	amarelo

---

---

**ANEXO E - INVENTÁRIO BECK DE DEPRESSÃO (BDI)****Nome:****Idade:****Data:****Grupo 1**

0. Não me sinto triste
1. Eu me sinto triste
2. Estou sempre triste e não consigo sair disso
3. Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar

**Grupo 2**

0. Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro
1. Eu me sinto desanimado quanto ao futuro
2. Acho que nada tenho a esperar
3. Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar

**Grupo 3**

0. Eu não me sinto um fracasso
1. Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum
2. Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos
3. Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso

**Grupo 4**

0. Tenho tanto prazer em tudo como antes
1. Não sinto mais prazer nas coisas como antes
2. Não encontro um prazer real em mais nada
3. Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo

**Grupo 5**

0. Não me sinto especialmente culpado
1. Eu me sinto culpado grande parte do tempo
2. Eu me sinto culpado na maior parte do tempo
3. Eu me sinto sempre culpado

**Grupo 6**

0. Não acho que esteja sendo punido
1. Acho que posso ser punido
2. Creio que vou ser punido
3. Acho que estou sendo punido

**Grupo 7**

0. Não me sinto decepcionado comigo mesmo
1. Estou decepcionado comigo mesmo
2. Estou enojado de mim
3. Eu me odeio

**Grupo 8**

0. Não me sinto de qualquer modo pior que os outros
1. Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros
2. Eu me culpo sempre por minhas falhas
3. Eu me culpo por tudo de mal que acontece

**Grupo 9**

0. Não tenho quaisquer idéias de me matar
1. Tenho idéias de me matar, mas não as executaria
2. Gostaria de me matar
3. Eu me mataria se tivesse oportunidade

**Grupo 10**

0. Não choro mais do que o habitual
-

1. Choro mais agora do que costumava
2. Agora, choro o tempo todo
3. Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira

**Grupo 11**

0. Não sou mais irritado agora do que já fui
1. Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava
2. Agora, me sinto irritado o tempo todo
3. Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar

**Grupo 12**

0. Não perdi o interesse pelas outras pessoas
1. Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar
2. Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
3. Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas

**Grupo 13**

0. Tomo decisões tão bem quanto antes
1. Adio as tomadas de decisões mais do que costumava
2. Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes
3. Absolutamente não consigo mais tomar decisões

**Grupo 14**

- 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes
- 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo
- 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo
- 3 Acredito que pareço feio

**Grupo 15**

- 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes
- 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa
- 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa
- 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho

**Grupo 16**

- 0 Consigo dormir tão bem como o habitual
- 1 Não durmo tão bem como costumava
- 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir
- 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir

**Grupo 17**

- 0 Não fico mais cansado do que o habitual
- 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava
- 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa
- 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa

**Grupo 18**

- 0 O meu apetite não está pior do que o habitual
- 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser
- 2 Meu apetite é muito pior agora
- 3 Absolutamente não tenho mais apetite

**Grupo 19**

- 0 Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum ultimamente
- 1 Perdi mais do que 2 kilos e meio
- 2 Perdi mais do que 5 kilos
- 3 Perdi mais do que 7 kilos

Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos  
Não\_\_\_\_\_

Sim\_\_\_\_\_

**Grupo 20**

- 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual
- 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação
- 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa
- 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa

**Grupo 21**

- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo
  - 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava
  - 2 Estou muito menos interessado por sexo agora
  - 3 Perdi completamente o interesse por sexo
-

## ANEXO F - INVENTÁRIO BECK DE ANSIEDADE (BAI)

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Ocupação: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

Indique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um “X” no espaço correspondente, na coluna próximo a cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
10. Sensação de sufocação				
11. Tremores na mão				
12. Trêmulo				
13. Medo de perder o controle				
14. Dificuldade de respirar				
15. Medo de morrer				
16. Assustado				
17. Indigestão ou desconforto no abdômen				
18. Sensação de desmaio				
19. Rosto afogueado				
20. Suor (não devido ao calor)				

## ANEXO G - ESCALA MODIFICADA DO IMPACTO DA FADIGA (MFIS)

**ORIENTAÇÃO:** Fadiga é uma sensação de cansaço físico e falta de energia que muitas pessoas sofrem de tempos em tempos. Mas pessoas que tem condições médicas como Esclerose Múltipla, experimentam sensações mais fortes de fadiga mais frequentes e com maior impacto que as outras. A seguir é uma lista de itens que descrevem os efeitos da fadiga. Por favor, leia cada item cuidadosamente, então circule um número que melhor indique qual frequência deste modo durante as quatro últimas semanas (se você precisar de ajuda pra marcar suas respostas, fale para o entrevistador o nº da melhor resposta). Por favor, responda todas as questões. Se você não tem certeza qual resposta selecionar, escolha a resposta que venha mais perto de sua realidade. Peça ao entrevistador para explicar algumas palavras ou frases que você não entendeu.

Por causa da minha fadiga nas quatro últimas semanas:

	Nunca	Raro	Poucas Vezes	Muitas Vezes	Sempre
	0	1	2	3	4
01) Eu tenho estado menos atento (a)	0	1	2	3	4
02) Eu tenho tido dificuldades de prestar atenção pôr longos períodos	0	1	2	3	4
03) Eu tenho sido incapaz de pensar claramente	0	1	2	3	4
04) Eu tenho sido desajeitado e descoordenado	0	1	2	3	4
05) Eu tenho estado esquecido	0	1	2	3	4
06) Eu tenho tido que me adequar nas minhas atividades físicas	0	1	2	3	4
07) Eu tenho estado menos motivado para fazer qualquer coisa que requer esforço físico	0	1	2	3	4
08) Eu tenho estado menos motivado para participar de atividades sociais	0	1	2	3	4
09) Eu tenho estado limitado nas minhas habilidades para fazer coisas fora de casa	0	1	2	3	4
10) Eu tenho dificuldades em manter esforço físico pôr longos períodos	0	1	2	3	4
11) Eu tenho tido dificuldades em tomar decisões	0	1	2	3	4
12) Eu tenho estado menos motivado para fazer algo que requer pensar	0	1	2	3	4
13) Meus músculos têm sentido fraqueza	0	1	2	3	4
14) Eu tenho estado fisicamente desconfortável	0	1	2	3	4
15) Eu tenho tido dificuldades em terminar tarefas que requerem esforço pensar	0	1	2	3	4
16) Eu tenho tido dificuldades em organizar meus pensamentos quando estou fazendo coisas em casa ou no trabalho	0	1	2	3	4
17) Eu tenho estado menos capaz de completar tarefas que requerem esforço físico	0	1	2	3	4
18) Meu pensamento tem estado mais lento	0	1	2	3	4
19) Eu tenho tido dificuldades em concentração	0	1	2	3	4
20) Eu tenho limitação nas minhas atividades físicas	0	1	2	3	4
21) Eu tenho precisado descansar com mais frequência ou pôr longos períodos	0	1	2	3	4

## ANEXO H - QUESTIONÁRIO SÓCIO-CULTURAL E DE ASPECTOS DE SAÚDE

Nome: \_\_\_\_\_  
 Sexo: ( ) M ( ) F Data de nascimento: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_ anos  
 Raça: \_\_\_\_\_  
 Naturalidade (cidade, estado e país): \_\_\_\_\_  
 Locais em que morou (períodos): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Escolaridade: \_\_\_\_\_ Local de escolaridade: ( ) pública ( ) privada  
 Quantidade de anos de ensino formal (sem repetências): \_\_\_\_\_ ( ) 2 a 4 ( ) 5 a 8 ( ) 9 ou +  
 Situação Marital: ( ) Casado (a) ( ) Solteiro (a) ( ) Separado ou divorciado (a) ( ) Viúvo (a)  
 Houve repetências? \_\_\_\_\_ Quantas? \_\_\_\_\_  
 Profissão: \_\_\_\_\_ Ocupação atual: \_\_\_\_\_  
 Estava trabalhando anteriormente ao tratamento? ( ) Sim ( ) Não  
 Se aposentado, há quantos anos? \_\_\_\_\_  
 Avaliador: \_\_\_\_\_ Data de aplicação: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ TELEFONE: \_\_\_\_\_

Avaliação da classe econômica (**Critério de Classificação Econômica Brasil**):

Posse de itens	Não tem	Tem				Pontos1
		1	2	3	4 ou +	
Televisão em cores	0	2	3	4	5	
Rádio	0	1	2	3	4	
Banheiro	0	2	3	4	4	
Automóvel	0	2	4	5	5	
Empregada mensalista	0	2	4	4	4	
Aspirador de pó	0	1	1	1	1	
Máquina de lavar	0	1	1	1	1	
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2	
Geladeira	0	2	2	2	2	
Freezer (ap. indep. ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1	
Total						

Grau de instrução do 'chefe' da família	Pontos2
<b>Analfabeto/ Primário incompleto</b>	0
<b>Primário completo/ Ginásial (Fundamental) incompleto</b>	1
Ginásial (Fund.) completo/ Colegial (Médio) incompleto	2
Colegial (Médio) completo/ Superior incompleto	3
Superior completo	4

Classe	Pontos 1+2
A1	30 a 34
A2	25 a 29
B1	21 a 24
B2	17 a 20
C	11 a 16
D	6 a 10
E	0 a 5

<p><b>Condições de saúde:</b></p> <p>Você faz uso de alguma medicação? ( ) Não ( ) Sim Qual? (escrever todos)</p> <p>_____ Pra</p> <p>que? _____</p>
<p><b>Você já recebeu diagnóstico médico de alguma das seguintes doenças ou problemas?</b></p> <p>A) Doenças neurológicas (lesão cerebral, doença cerebrovascular, epilepsia)..... ( ) Não ( ) Sim</p> <p>B) Doença de Parkinson..... ( ) Não ( ) Sim</p> <p>C) Doenças psiquiátricas..... ( ) Não ( ) Sim</p> <p>D) Doenças cardíacas..... ( ) Não ( ) Sim</p> <p>E) Dificuldade de visão..... ( ) Não ( ) Sim</p> <p>F) Dificuldade de audição..... ( ) Não ( ) Sim</p> <p>Época em que ocorreu? Extensão do problema? _____</p> <p>_____</p> <p><b>AINDA TEM O PROBLEMA?</b></p> <p>Você já realizou alguma cirurgia? ( ) Não ( ) Sim Qual? _____</p> <p>_____</p> <p>Época em que ocorreu? Extensão do problema? _____</p> <p>_____</p>

## Aspectos Culturais

Perguntar sobre o período anterior ao tratamento, ou seja, cerca de 2 anos atrás.

Hábitos de leitura:

Revistas ( ) todos os dias; ( ) alguns dias por semana; ( ) 1 vez por semana; ( ) raramente; ( ) nunca

Jornais ( ) todos os dias; ( ) alguns dias por semana; ( ) 1 vez por semana; ( ) raramente; ( ) nunca

Livros ( ) todos os dias; ( ) alguns dias por semana; ( ) 1 vez por semana; ( ) raramente; ( ) nunca

Outros ( ) todos os dias; ( ) alguns dias por semana; ( ) 1 vez por semana; ( ) raramente; ( ) nunca

Quais outros? \_\_\_\_\_

## Hábitos de escrita:

Textos ( ) todos os dias; ( ) alguns dias por semana; ( ) 1 vez por semana; ( ) raramente; ( ) nunca

Recados ( ) todos os dias; ( ) alguns dias por semana; ( ) 1 vez por semana; ( ) raramente; ( ) nunca

Outros ( ) todos os dias; ( ) alguns dias por semana; ( ) 1 vez por semana; ( ) raramente; ( ) nunca

Quais outros? \_\_\_\_\_

Há quanto tempo você recebeu o diagnóstico de Esclerose Múltipla? (tempo exato ano e meses)

( ) até 1 ano
( ) 2 a 5 anos
( ) 6 a 8 anos
( ) 9 anos ou mais

Tipo de Esclerose Múltipla:

( ) Remitente-recorrente
( ) Primariamente-progressiva
( ) Secundariamente-progressiva

---

**ANEXO I - TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA**

**ANIMAIS**

--	--	--

**ANEXO J – TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO, TESTE DE BOSTON E TESTE STROOP**

**Relógio**

**Boston**

**Stroop**

**I**

**II**

**III**

---

**ANEXO K - MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE (MSFC)**  
(adaptação e padronização brasileira por Haase VG et al, 2004; Tilbery CP et. Al, 2005)

**Paciente:**

**Data:**

**FUNÇÃO MOTORA DOS MEMBROS INFERIORES: TESTE DA CAMINHADA 7,62 m CRONOMETRADA**

**1º tentativa:** \_\_\_\_\_

Tempo em segundos para caminhar 7,62m

**2º tentativa:** \_\_\_\_\_

Tempo em segundos para caminhar 7,62 m

**FUNÇÃO MOTORA DOS MEMBROS SUPERIORES: TESTE DOS PINOS**

**Mão dominante**

**1º tentativa** \_\_\_\_\_

**2º tentativa** \_\_\_\_\_

**Mão não-dominante**

**1º tentativa** \_\_\_\_\_

**2º tentativa** \_\_\_\_\_

**FUNÇÃO COGNITIVA: PASAT- FORM A**

**PASAT** Itens de Prática- exemplo: (3 sec.)

9 + 1 3 5 2 6 4 9 7 1 4

10 — 4 — 8 — 7 — 8 — 10 — 13 — 16 — 8 — 5 —

9 + 1 3 5 2 6 4 9 7 1 4

10 — 4 — 8 — 7 — 8 — 10 — 13 — 16 — 8 — 5 —

9 + 1 3 5 2 6 4 9 7 1 4

10 — 4 — 8 — 7 — 8 — 10 — 13 — 16 — 8 — 5 —

**Teste:**

1 + 4 8 1 5 1 3 7 2 6 9

5 — 12 — 9 — 6 — 6 — 4 — 10 — 9 — 8 — 15 —

4 7 3 5 3 6 8 2 5 1

13 — 11 — 10 — 8 — 8 — 9 — 14 — 10 — 7 — 6 —

5 4 6 3 8 1 7 4 9 3

6 — 9 — 10 — 9 — 11 — 9 — 8 — 11 — 13 — 12 —

7 2 6 9 5 2 4 8 3 1

10 — 9 — 8 — 15 — 14 — 7 — 6 — 12 — 11 — 4 —

8 5 7 1 8 2 4 9 7 9

9— 13— 12— 8— 9— 10— 6— 13— 16— 16—  
 3 1 5 7 4 8 1 3 8 2  
 12— 4— 6— 12— 11— 12— 9— 4— 11— 10—

Total Bruto = \_\_\_\_\_ Percentual Correto = \_\_\_\_\_

**PASAT Itens de Prática- exemplo: (2 sec.)**

3 + 8 2 7 9 1 8 5 2 6 4  
 11— 10— 9— 16— 10— 9— 13— 7— 8— 10—  
 3 + 8 2 7 9 1 8 5 2 6 4  
 11— 10— 9— 16— 10— 9— 13— 7— 8— 10—  
 3 + 8 2 7 9 1 8 5 2 6 4  
 11— 10— 9— 16— 10— 9— 13— 7— 8— 10—

**Teste:**

4 + 3 7 2 5 1 8 6 9 1 7  
 7— 10— 9— 7— 6— 9— 14— 15— 10— 8—  
 9 4 6 3 5 8 1 6 2 7  
 16— 13— 10— 9— 8— 13— 9— 7— 8— 9—  
 5 9 4 5 2 6 4 8 3 5  
 12— 14— 13— 9— 7— 8— 10— 12— 11— 8—  
 9 7 4 2 8 5 2 1 6 4  
 14— 16— 11— 6— 10— 13— 7— 3— 7— 10—  
 7 3 5 9 6 4 5 3 9 4  
 11— 10— 8— 14— 15— 10— 9— 8— 12— 13—  
 1 8 3 1 6 8 5 4 2 6  
 5— 9— 11— 4— 7— 14— 13— 9— 6— 8—

Total Bruto = \_\_\_\_\_ Percentual Correto = \_\_\_\_\_

**FUNÇÃO COGNITIVA: Sumário do escore do Pasat**

**FORMA USADA: Forma A ou Forma B**

**PASAT 3” Total Correto: \_\_\_\_\_ : 0-60**

**PASAT 2” Total Correto: \_\_\_\_\_ : 0-60**

**ANEXO L - TESTES DOS CUBOS**

**5. Cubos**



**SEQUÊNCIA INVERSA**  
Escore de 0 ou 1 no Item 5 ou 6, aplicar os Itens 1 a 4 na sequência inversa, até se obter a pontuação máxima (2 pontos) em 2 itens consecutivos.



**REGRA DE INTERRUPTÃO**  
Interromper após 3 erros consecutivos (0 ponto). Nos itens de 1 a 6 considera-se um erro quando o sujeito erra as 2 tentativas.



**PONTUAÇÃO**  
Itens de 1 a 6: 2 pontos para cada execução correta na 1ª tentativa e 1 ponto na 2ª tentativa. 0 ponto para execuções incorretas na 1ª e 2ª tentativas.  
Itens de 7 a 14: marcar os pontos apropriados para cada modelo até o máximo de 7 pontos.

**EXAMINANDO**

Modelos	Tempo limite	Modelo incorreto	Tempo de execução em segundos	Modelo correto	Pontos (marcar os pontos apropriados para cada modelo)
1.	30"	Tentativa 1  Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
2.	30"	Tentativa 1  Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
3.	30"	Tentativa 1  Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
4.	30"	Tentativa 1  Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
5.	60"	Tentativa 1  Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
6.	60"	Tentativa 1  Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
7.	60"			S N	0 18"-60" 11"-15" 6"-10" 1"-5" 4 5 6 7
8.	60"			S N	0 16"-60" 11"-15" 6"-10" 1"-5" 4 5 6 7
9.	60"			S N	0 21"-60" 16"-60" 11"-15" 1"-10" 4 5 6 7
10.	120"			S N	0 50"-120" 25"-35" 21"-25" 11"-20" 4 5 6 7
11.	120"			S N	0 60"-120" 45"-65" 31"-45" 11"-30" 4 5 6 7
12.	130"			S N	0 70"-130" 55"-75" 41"-55" 11"-40" 4 5 6 7
13.	130"			S N	0 76"-130" 65"-75" 41"-55" 11"-40" 4 5 6 7
14.	150"			S N	0 65"-150" 45"-65" 35"-45" 11"-35" 4 5 6 7
<b>EXAMINADOR</b>					Total de Pontos (Máximo = 68)

### ANEXO M - TESTE DO VOCABULÁRIO



Nome \_\_\_\_\_

Examinador \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_ Data do Teste \_\_\_\_\_

#### 1. Completar Figuras



**TEMPO LIMITE**  
20 segundos para cada item.



**SEQÜÊNCIA INVERSA**  
Erros nos itens 3 ou 4,  
aplicar os itens 1 e 2 na  
ordem inversa.



**REGRA DE INTERRUPTÃO**  
Interromper após 5 erros  
consecutivos.

Respostas do Examinando ao Item

Advertências realizadas pelo Aplicador  
(Faça cada advertência somente uma vez durante a aplicação de todo o teste)

Nomear a figura impressa ao invés da parte omitida.

*Sim, mas o que está faltando?*

Mencionar a parte que está ausente na figura,  
(por exemplo, a mão que segura a jarra no item 12).

*Uma parte está faltando na figura.  
O que está faltando nela?*

Mencionar uma parte ausente que não é essencial.

*Sim, mas qual é a parte mais importante  
que está faltando?*

Se o examinando responder corretamente, após qualquer uma dessas advertências, pontuar a resposta como correta.

Itens	Respostas	Pontos (0 ou 1)
1. Pente		
2. Mesa		
3. Face		
4. Óculos		
5. Trem		
6. Maleta		
7. Corrida		
8. Cesta		
9. Lareira		

Itens	Respostas	Pontos (0 ou 1)
10. Alicates		
11. Cadeira		
12. Jarra		
13. Faca		
14. Porta		
15. Rosas		
16. Torta		
17. Espelho		
18. Folha		

Itens	Respostas	Pontos (0 ou 1)
19. Armário		
20. Vaca		
21. Barco		
22. Roupas		
23. Tênis		
24. Mulher		
25. Ceifeiro		
Total de Pontos (Máximo =25)		

#### 2. Vocabulário

**INÍCIO**  
Item 1 para todos.



**REGRA DE INTERRUPTÃO**  
Interromper após  
6 erros consecutivos.



**PONTUAÇÃO**  
Todos os itens:  
0,1 ou 2 pontos.

Itens	Respostas	Pontos (0,1 ou 2)
1. Centavo		
2. Cama		
3. Navio		
4. Consertar		
5. Terminar		
6. Reunir		
7. Tranquilo		

## 2. Vocabulário (continuação)

Itens	Respostas	Pontos (0,1 ou 2)
8. Almoço		
9. Gerar		
10. Inverno		
11. Remorso		
12. Consumir		
13. Santuário		
14. Evoluir		
15. Compaixão		
16. Diverso		
17. Confidência		
18. Amuado		
19. Sentença		
20. Ontem		
21. Audacioso		
22. Designar		
23. Obstruir		
24. Colônia		
25. Ponderar		
26. Plagiar		
27. Relutante		
28. Tangível		
29. Nefasto		
30. Balada		
31. Intrepidez		
32. Épico		
33. Inectiva		
<b>Total de Pontos (Máximo =66)</b> <small>(Incluir pontos da página anterior)</small>		

**ANEXO N - TESTE DOS DÍGITOS**

**8. Dígitos**



**REGRA DE INTERRUÇÃO**  
 Dígitos ordem Direta e Inversa.  
 Escore de 0 ponto nas 2 tentativas de qualquer item.  
 Aplicar sempre as 2 tentativas de cada item mesmo se acertou a 1ª.



**PONTUAÇÃO**  
 Cada tentativa: 0 ou 1 ponto para cada resposta  
 Pontuação do item: tentativa 1 + tentativa 2.

Dígitos Ordem Direta			Dígitos Ordem Inversa		
Itens / Tentativas / Respostas	Pontos Tentativa 1 (0 ou 1)	Pontos itens 0, 1 ou 2	Itens / Tentativas / Respostas	Pontos Tentativa 2 (0 ou 1)	Pontos itens 0, 1 ou 2
1. 1 1-7 2 6-3			1. 1 2-4 2 5-7		
2. 1 5-8-2 2 6-9-4			2. 1 4-1-5 2 6-2-9		
3. 1 6-4-3-9 2 7-2-8-6			3. 1 3-2-7-9 2 4-9-6-8		
4. 1 4-2-7-3-1 2 7-5-8-3-6			4. 1 1-5-2-8-6 2 6-1-8-4-3		
5. 1 6-1-9-4-7-3 2 3-9-2-4-8-7			5. 1 5-3-9-4-1-8 2 7-2-4-8-5-6		
6. 1 5-9-1-7-4-2-8 2 4-1-7-9-3-8-6			6. 1 8-1-2-9-3-6-5 2 4-7-3-9-1-2-8		
7. 1 3-8-2-9-5-1-7-4 2 5-8-1-9-2-6-4-7			7. 1 7-2-8-1-9-6-5-3 2 9-4-3-7-6-2-5-8		
8. 1 2-7-5-8-6-2-5-8-4 2 7-1-3-9-4-2-5-6-8			Total de Pontos Ordem Inversa (Máximo = 14)		
	Total de Pontos Ordem Direta (Máximo = 16)				

Ordem Direta	+	Ordem Inversa	=	Máximo = 30
--------------	---	---------------	---	-------------

**9. Informação**



**SEQÜÊNCIA INVERSA**  
 Erros nos itens 5 ou 6 (0 ponto), aplicar os itens 1 a 4 na ordem inversa, até 2 acertos consecutivos.



**REGRA DE INTERRUÇÃO**  
 6 erros consecutivos de 0 ponto.



**PONTUAÇÃO**  
 Todos os itens : 0 ou 1 ponto para cada resposta.

Itens	Respostas	Pontos (0 ou 1)	Itens	Respostas	Pontos (0 ou 1)
1. Sábado			8. Canadá		
2. Idade			9. Cleópatra		
3. Meses			10. Nascer do Sol		
4. Bola			11. Romeu e Julieta		
5. Termômetro			12. Jogos Olímpicos		
6. Itália			13. Deserto do Saara		
7. Tiradentes			14. Água		

---

**ANEXO O - TESTE DE FLUÊNCIA FONOLÓGICA**

F	A	S

---

## ANEXO P- ARTIGO

## SUBMETIDO NA MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL

**Cognitive performance in patients with multiple sclerosis: what is the degree of impairment associated with the disease duration and EDSS?**

<sup>I</sup>Pereira, AG; <sup>II</sup>Scheffer, M; <sup>III</sup>Severino, RF; <sup>IV</sup>Portuguez, MW; <sup>V</sup>Becker, J; <sup>IV,V</sup>Gomes, I  
São Lucas Hospital of the Pontifícia Universidade Católica of Rio Grande do Sul - Porto Alegre, Brazil – Neuroimmunology Department

<sup>I</sup> Psychologist, Master and Doctorate Student of Neurosciences in Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>II</sup> Psychologist by the University of the Vale do Rio dos Sinos – São Leopoldo, Brazil.

<sup>III</sup> Neurologist at the São Lucas Hospital of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>IV</sup> Professor at the Medical School and Postgraduate Program, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>V</sup> Neurologist at the Neuroimmunology Department, São Lucas Hospital of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Mailing address:

Nome: Irenio Gomes

Rua André Puente, 441 / 302

Independência - Porto Alegre/RS - Brasil

CEP: 90035-150

Telefone: (55xx51) 3062-0404

E-mail: [irenio.filho@pucrs.br](mailto:irenio.filho@pucrs.br) or [adriana.gutterres@hotmail.com.br](mailto:adriana.gutterres@hotmail.com.br)

**Keywords:** multiple sclerosis, memory, executive functions, adjustment disorders, correlation.

---

**ABSTRACT**

**Background:** Cognitive impairment is often found in individuals with Multiple Sclerosis, with a high incidence of depression in this population.

**Objectives:** This paper evaluated the cognitive and emotional functions of 54 patients with multiple sclerosis and 30 controls.

**Methods:** A series of measures were used to evaluate, namely: Digit Span; Block Design; Vocabulary; Wechsler Memory Scale-III; Stroop Test; Boston Naming Test; Verbal Fluency; Clock Drawing; Mini Exam of Mental State (MEMS); Beck Depression and Anxiety Inventories; and Expanded Disability Status Scale.

**Results:** There were significant impairments in immediate and delayed verbal memory and FAS in the MS group. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) was found to be significantly correlated with general cognitive measures (MEMS and estimated IQ), memory tests (immediate and delayed, visual and verbal), fluency tests (FAS and ANIMALS), and the executive functions test (STROOP). No correlation was found of any of the neuropsychological tests with disease time. Late memory and fluency were significantly correlated with depressive symptoms.

**Conclusions:** The combination of cognitive, emotional and physical aspects should be considered in evaluating patients with multiple sclerosis, without dissociating their functionality.

---

## INTRODUCTION

Multiple Sclerosis (MS) is a demyelinating neurological disease of progressive nature which can cause cognitive and emotional impairments. Psychiatric manifestations, such as depression, become common in these patients<sup>1</sup>, and many do not receive any treatment for their mood disorder<sup>2</sup>, and the depressive symptoms may be related to the cognitive changes found in these patients<sup>3</sup>. Although the physical and cognitive impairments do not seem to be mutually dependent, combinations between the two variables should be observed<sup>4</sup>. Anxiety symptoms are also present, which may be a result of psychosocial stress<sup>5</sup> and of the perceptions of physical and cognitive difficulties<sup>6</sup>.

In patients with MS, cognitive impairments are common<sup>7</sup> and nonspecific and may arise in the early stages of the disease and be found in 54-65% of the affected individuals<sup>8</sup>. In patients of the relapsing-remission (RRMS) type with relatively short duration and low level of incapacity, the cognitive impairments affected mainly the functions of the pre-frontal lobe<sup>9</sup> and temporal regions<sup>10</sup>. In patients with primarily progressive (PPMS) course, the prevalence of cognitive impairment may reach 50%, with recent memory, verbal fluency and speed of information processing being the most impaired functions<sup>11</sup>.

The neuropathological mechanisms of MS may involve distributed cortical and subcortical lesions, and the level of injury may be positively related to attention, memory and executive functioning<sup>12</sup>. Concerning the general intellectual level, no significant difference was found in patients with MS as compared to healthy individuals<sup>13</sup>.

Studies evaluating the executive and memory functioning in MS and the correlation with disease severity are scarce in the literature and need to be better understood. This study was designed to evaluate the cognitive functions, such as verbal and visual memory; sustained attention; executive and visuospatial functions, language, and depressive and anxious

---

symptoms in patients diagnosed with MS. We also tried to correlate the cognitive and emotional changes with physical symptoms, using the Expanded Disability Status Scale (EDSS), and time since diagnosis.

---

## **MATERIAL AND METHODS**

This is a cross-sectional, descriptive and analytical study.

### *Studied population*

Fifty-four patients consecutively cared for and diagnosed with MS for the first time between 2008 and 2011 were included in this study. The diagnosis was confirmed by two neurologists according to the present consensual criteria proposed by McDonald<sup>14</sup>. Also studied 30 controls were balanced by sex, age and education, without CNS injury, cared for at the neurology and neuromuscular disease outpatient unit of the São Lucas Hospital (HSL) of PUCRS. Excluded from the study were individuals aged  $< 16$  or  $\geq 60$ ; illiterate; with previous estimated intellectual deficit ( $IQ < 80$ ); with history of mental illness, assessed through clinical interview; with other neurological disorders affecting the CNS; past or current addiction to legal and/or illegal drugs; and with non-corrected severe visual and hearing difficulty.

### *Data collection*

The project was approved by the Ethics and Scientific Committee of the HSL. The free and informed consent term was given to participants. The patients and controls in this study responded to social demographic and health-related questionnaires and were submitted to a series of neuropsychological tests evaluating estimated global intelligence, verbal and visual memory, executive functions, sustained attention, visuospatial skills, praxis, and language, and also emotional aspects such as depressive and anxious symptoms. Each cognitive domain includes a different number of evaluation tests. The administration was on an individual basis, with mean duration of 90 minutes, in the Neuroimmunology and Neuromusculars Diseases Department of the HSL.

---

*Data collection measures*

Functional systems evaluation was performed using the Expanded Disability Status Scale (EDSS), which is a method of quantifying disability in multiple sclerosis. Overall cognitive function was evaluated through the Mini Exam of Mental State (MEMS).

To measure the estimated Intellectual Quotient (IQ), so as to exclude mental retardation and assess the general level of intellectual functioning, we used the vocabulary and cubes subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale - III (WAIS-III)<sup>15</sup> that evaluates language competence, lexical knowledge and visuospatial abilities.

The Wechsler Memory Scale - III<sup>16</sup>, which allow results to obtain a standard deviation, were used to evaluate immediate and delayed verbal and visual memory and to evaluate sustained attention, we used the Stroop Test<sup>17</sup>.

To evaluate attention and working memory, we used the Digit Span Test (subtest WAIS III)<sup>15</sup>. Classifications considered as “altered” result were lower and deficit levels. The test of verbal fluency (phonological and semantic category)<sup>18</sup> evaluates both language aspects and executive functions and working memory.

To evaluate language, we used the short-form version of the “Boston Naming Test” for adults<sup>19</sup>. It assesses naming through visual confrontation and semantic memory. The maximum score is 15, with scores  $\leq 13$  being considered as “altered” result.

The Clock Drawing Test (CDL)<sup>20</sup> was used to assesses the visuoconstructive ability, planning, and visual negligence. To evaluate depressive and anxiety symptom were used the Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI)<sup>21</sup>. The total score allows a classification at minimum, mild moderate and severe levels. We also developed and administered a social demographic and health aspects questionnaire, providing identity data and socioeconomic status (according to the Brazilian Economic Rank Criteria - CCEB) and clinical information.

---

*Data Analysis*

Data were fed onto an electronic spreadsheet of Access 2007 databank and analyzed using SPSS for Windows (17.0). First, the data were submitted to descriptive statistics procedures. For two-group comparisons, we used, for quantitative variables, the Student's t test for independent samples, and for categorical variables, the Chi-square test. For correlation with the EDSS and time since diagnosis, the Pearson correlation coefficient was calculated. The level of significance was  $p \leq 0.05$ .

---

## RESULTS

In the MS group, 45 patients presented a clinical course of RRMS (83.3%). The mean time since diagnosis was 54.4 months (SD= 51.2), with the minimum time being six and the maximum 264 months. The mean value of EDSS was 2.62 (SD=2.12), with the minimum score being zero and the maximum 6.0. Table 1 shows the social demographic data of the sample. There was a higher frequency of males and singles in the control group ( $p < 0,05$ ). No significant difference was found across the studied groups concerning the variables age group ( $p = 0.607$ ), schooling ( $p = 0.362$ ), and socioeconomic status ( $p = 0.325$ ). Most of the sample in both groups were females, married, completed high school and SES of level B (mean monthly income between R\$1.669 and R\$2.804) or C (monthly income below R\$1.669). Mean age was  $40.7 \pm 11.5$  in patients with MS and  $36.4 \pm 12.5$  in controls.

Insert Table 1 here

Table 2 shows the results of the neuropsychological tests and neuropsychiatric scales. The MS group showed worse performance than the control group in the tests evaluating immediate verbal memory ( $p = 0.003$ ); delayed verbal memory ( $p = 0,002$ ); and phonological verbal fluency “FAS” ( $p = 0.035$ ). No statistical difference was also found for anxiety and depressive symptoms between the groups.

Insert Table 2 here

Table 3 shows the frequency of emotional alterations, defined by cut-off points in the BAI and BDI scales for presence of moderate or severe symptoms, and cognitive alterations, defined by values more than 2 standard deviations away from the expected mean for age and sex, in the MS and control groups. The MS group showed a statistically significantly greater

---

frequency of estimated IQ ( $p= 0.047$ ). There was a tendency of statistical significance for a higher frequency of change in delayed verbal memory and phonological ( $p=0.078$ ) and semantic ( $p=0.072$ ) fluency.

Concerning emotional symptoms, the MS group had more symptoms of moderate and severe depression and anxiety than the control group, although an insignificant difference.

Insert Table 3 here

There was a negative correlation of EDSS values with the general evaluation test MEMS ( $r= -0,312$ ;  $p= 0,024$ ) and estimated IQ ( $r= -0,335$ ;  $p= 0,016$ ); immediate verbal memory ( $r= -0,474$ ;  $p<0,001$ ); delayed verbal memory ( $r=-0.471$ ;  $p<0.001$ ); immediate visual memory ( $r= -0,380$ ;  $p= 0,006$ ); delayed visual memory ( $r= -0.483$ ;  $p<0.001$ ); and phonological ( $r= -0,465$ ;  $p=0,001$ ) and semantic ( $r= -0,370$ ;  $p= 0,007$ ) verbal fluencies. Table 4 also shows a positive correlation between the Stroop test of sustained attention and EDSS ( $r= 0.340$ ;  $p=0.014$ ). Time since diagnosis was not correlated with neuropsychological tests of cognitive evaluation. Depressive symptoms were found to be significantly correlated with delayed verbal memory ( $r= -0.216$ ;  $p= 0.048$ ); delayed visual memory ( $r= -0.398$ ;  $p<0.001$ ); phonological verbal fluency “FAS” ( $r=0.274$ ;  $p=0.012$ ); and semantic verbal fluency for “Animals” ( $r=0.322$ ;  $p=0.003$ ).

Insert Table 4 here

---

## DISCUSSION

The results show significant differences in the comparison between the clinical and control groups. Although the MS group showed significantly lower performance with immediate and delayed verbal memory, verbal fluency, its results remained within the mean considered as normal.

A study showed that working memory is one of the impaired functions in MS<sup>22</sup>, which may be the result of damage to the white matter that disrupts the connectivity of brain regions. With this result, it is suggested that sustained attention was affected by working memory, as the processing speed was not affected in the Stroop test.

The anxiety level remained as well within the normal scores in both groups. The literature suggests that anxiety is more intense in recently diagnosed patients, i.e., within months from diagnosis<sup>23</sup>, which may explain the low level of anxiety found in our sample, as the great majority of our patients have lived with the disease for many years.

The most compromised and more significant functions in the MS group centered around phonological verbal fluency and immediate and delayed verbal memory. These findings are in agreement with those in the literature, which shows that memory is the most impaired cognitive function in this population<sup>24</sup>, mainly episodic memory. This is likely due to neuronal loss in white and gray matter, recognized in the pathophysiology of MS.

Most individuals in the studied group had RRMS clinical course. Was reported that MS with progressive courses tend to show greater cognitive deterioration<sup>25</sup>. However, another study<sup>26</sup> showed decreased performance in tasks evaluating immediate and delayed visual memory in patients with RRMS clinical type already in the early stages of the disease (M= 2.87; SD= 2.51) and incapacity as indicated by EDSS <3, but those patients were not on immunomodulators. In a sample of 26 patients diagnosed with PPMS, half showed cognitive impairments, including verbal fluency as one of the most affected functions<sup>11</sup>. This finding

---

showed that this type of function is impaired in different stages of the disease, suggesting that the progressive course of the disease may be related to the increase in the impairment of verbal fluency both in the phonological and in the semantic categories.

For correlations, the MS group showed that the greater the physical damages, the worse the performance in cognitive functions, and the longer the reaction time in sustained attention tasks. Time since diagnosis was correlated with no neuropsychological tests. The results suggest that cognitive functions are not influenced by time of disease.

There was an inverse correlation between physical and cognitive results, i.e. the lesser the functional incapacity, the better the cognitive performance in the neuropsychological evaluation, except for sustained attention, where the reaction time is longer when the incapacity in EDSS is greater, which is in agreement with some authors<sup>27</sup>. This is supported as well by the study<sup>28</sup> which showed a correlation between  $EDSS \geq 3$  and verbal memory functions (learning, retaining and remembering). This study also found a correlation with sustained attention. This finding suggests that the population with MS in the present study is cognitively more impaired, and it is possible to find significant correlations with lower EDSS values, as well as the processing speed in patients with MS, as it is closely related to performance in sustained attention tasks, such as the Stroop test<sup>29</sup>. The deficit in the speed of information processing, which may be the basis for low performance in the other cognitive functions, may be a result of damaged neural transmission in MS.

A positive correlation of depressive symptoms with anxiety symptoms and a negative correlation with delayed verbal and visual memory and verbal fluency were significant in the MS group. There is a significant relationship between depressive and anxious symptoms in the population as a whole. A longitudinal study<sup>30</sup> found a causal connection between anxiety and depression in people with MS, and the former may predict the emergence of the latter and vice-versa, not discriminating physical from psychological symptoms.

---

The negative association shows that the higher the level of depressive symptoms, the lower the performance in memory of delayed verbal and visual content, i.e. depressive symptoms may influence in the free recall of long-term information. However, a study indicated that the severity of depression is related to worse cognitive performance, mainly in executive functions<sup>31</sup>, and that this may be due to frontal injuries in which the emotional variable may be influencing cognition and/or conversely, in individuals diagnosed with MS<sup>32</sup>, extending to the correlation with semantic verbal fluency, as its functioning is equivalent to executive functioning.

The present research highlights the importance of follow-up studies in this population, particularly in progressive courses<sup>33</sup>. In this way, specific rehabilitation programs<sup>34</sup> for these patients may be conceived, as well as treatment for psychiatric disorders.

---

## REFERENCES

1. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of Multiple Sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *International Review of Psychiatry* 2010;22:14-21.
  2. Rozenthal M, Laks J, Engelhardt E. Aspectos neuropsicológicos da depressão. *Revista de Psiquiatria* 2004;26:204-212.
  3. Rabinowitz AR, Arnett PA. A longitudinal analysis of cognitive dysfunction, coping, and depression in Multiple Sclerosis. *Neuropsychology* 2009; 23:581-591.
  4. Lima EP, Rodrigues JL, Vasconcelos AG, Lana-Peixoto MA, Haase VG. Heterogeneidade dos déficits cognitivo e motor na Esclerose Múltipla: um estudo com a MSFC. *Psico* 2008;39:371-381.
  5. Giordano A, Granella F, Lugaresi A, Martinelli V, Trojano M, Confalonieri P, et al. Anxiety and depression in Multiple Sclerosis patients around diagnosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2011; 307: 86-91.
  6. Lester K, Stepleman L, Hughes M. The association of illness severity, self-reported cognitive impairment, and perceived illness management with depression and anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *Journal of Behavioral Medicine* 2007;30:177-186.
  7. Sedighi B. Memory impairment in Multiple Sclerosis and its determinant factors. *Neurosciences* 2011;16:24-28.
  8. Rao SM, Leo GJ, Bernardim L, Unverzagt MS. Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991;41:685-691.
  9. Cerezo García M, Martín Plasencia P, Aladro Benito Y, Balseiro Gómez JJ, Rueda Marcos A. Executive function and memory in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *Psicothema* 2009;21:416-420.
  10. Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M, et al. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology* 2010;74:321-328.
  11. Paes RA, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Negreiros MA, Landeira-Fernández J. Neuropsychology of primary progressive Multiple Sclerosis. *Revista de Neurologia* 2009;49:343-348.
  12. Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple Sclerosis—novel insights and new therapeutic strategies. *Current Opinion in Neurology* 2005;18:211–220.
  13. Macniven JA, Davis C, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E, Constantinescu CS. Stroop performance in Multiple Sclerosis: information processing, selective attention, or executive functioning? *Journal of the International Neuropsychological Society* 2008; 14:805-814.
-

14. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Annals of Neurology* 2005;58:840–846.
  15. Wechsler D. *Teste de inteligência para adultos WAIS-III*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2005.
  16. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale (WMS-III)*. 3<sup>th</sup> edition. New York: The Psychological Corporation, 1999.
  17. Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests*. New York: Oxford University Press; 1991.
  18. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative Data Stratified by Age and Education for Two Measures of Verbal Fluency: FAS and Animal Naming. *Archives of Clinical Neuropsychology* 1999;14:167–177.
  19. Graves RE, Bezeau S.C, Fogarty J, Blair R. Boston Naming Test Short Forms: A comparison of previous forms with new item response theory based forms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2004; 26:891-902.
  20. Schulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000;15:548-561.
  21. Beck AT, Steer, RA. *Manual for Beck Anxiety Inventor (JA, Cunha, Adaptação e Padronização brasileira, 2001)*. San Antonio: Psychological Corporation, 1993.
  22. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, et al. Cognitive impairment in patients with Multiple Sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis* 2006;12:187-195.
  23. Sá JM. Psychological aspects of Multiple Sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008; 110:868-877.
  24. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Erlanger D, Kaushik T, Benedict RH, Deluca J. L-amphetamine improves memory in MS patients with objective memory impairment. *Multiple Sclerosis* 2011; 17:1141-1145.
  25. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004;63:335-339.
  26. Nieto Barco A, Sánchez López Mdel P, Barroso Ribal J, Olivares Pérez T, Hernández Pérez MA. Cognitive impairment in the early phase of Multiple Sclerosis and its relationship with mood, demographic and clinical variables. *Psicothema* 2008;20:583-588.
  27. Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Multiple Sclerosis* 2010;16:581-587.
-

- 
28. Siepman TAM, Janssens ACJW, Koning I, Polman CH, Boringa JB, Hintzen RQ. The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after Multiple Sclerosis diagnosis. *Journal of Neurology* 2008; 255:910–916.
  29. Denney DR, Lynch SG. The impact of multiple sclerosis on patients' performance on the Stroop Test: processing speed versus interference. *Journal of International Neuropsychology Society* 2009;15:451-458.
  30. Brown RF, Valpiani EM, Tennant CC, Dunn SM, Sharrock M, Hodgkinson S, et al. Longitudinal assessment of anxiety, depression, and fatigue in people with Multiple Sclerosis. *Psychology and Psychotherapy Theory, Research and Practice* 2009;82:41–56.
  31. Demaree HA, Gaudino E, DeLuca J. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis. *Cognitive Neuropsychiatry* 2003;8:161–171.
  32. Feinstein A. Mood disorders in Multiple Sclerosis and the effects on cognition *Journal of the Neurological Sciences* 2006;245:63-66.
  33. Smestad C, Sandvik L, Landrø NI, Celius EG. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2010;17(3):499-505.
  34. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology* 2003;16:283-8.
-

Table 1. Frequency of social demographic variables in 54 patients with a diagnosis of MS and 30 controls.

VARIABLE	MS n (%)	Controls n (%)	<i>p</i>
Sex			
Male	10 (18.5)	12 (40.0)	<b>0.032*</b>
Female	44 (81.5)	18 (60.0)	
Age group			
16-20	1 (1.9)	3 (10.0)	0.125 <sup>\$</sup>
21-30	13 (24.5)	10 (33.3)	
31-40	10 (18.9)	5 (16.7)	
41-50	19 (35.8)	7 (23.3)	
51-60	10 (18.9)	5 (16.7)	
Schooling			
Incomplete elementary school	7 (13.0)	8 (26.7)	0.513 <sup>\$</sup>
Complete elementary school	14 (25.9)	6 (20.0)	
High school	24 (44.4)	9 (30.0)	
College	9 (16.7)	7 (23.3)	
Marital status			
Married	35 (66.0)	11 (37.9)	<b>0.022*</b>
Single	9 (17.0)	14 (48.3)	
Separated/divorced	6 (11.3)	2 (6.9)	
Widowed	3 (5.7)	2 (6.9)	
Socioeconomic status			
A	3 (5.6)	3 (10.3)	0.218 <sup>\$</sup>
B	33 (61.1)	12 (41.3)	
C/D	18 (33.3)	14 (48.3)	
<b>TOTAL</b>	<b>54 (100)</b>	<b>30 (100)</b>	

\* Pearson's chi-square test.

<sup>\$</sup> Chi-square test for linear tendency.

Table 2. Mean and standard deviation of gross values obtained in evaluation measures in 54 patients with diagnosis of MS and 30 controls.

VARIABLE	MS m±SD	Controls m±SD	P*	P <sup>§</sup>
BDI	13.7 ± 10.6	10.4 ± 9.7	0.164	0.155
BAI	16.2 ± 10.3	13.7 ± 11.0	0.305	0.329
MEMS	27.7 ± 2.5	28.1 ± 2.1	0.506	0.689
IQ	103.6 ± 10.8	104.5 ± 12.3	0.754	0.831
Immediate Verbal Memory	22.4 ± 6.8	27.1 ± 7.2	<b>0.004</b>	<b>0.003</b>
Delayed Verbal Memory	19.1 ± 7.1	24.8 ± 6.6	<b>0.001</b>	<b>0.002</b>
Immediate Visual Memory	34.7 ± 3.9	35.9 ± 3.4	0.146	0.381
Delayed Visual Memory	29.7 ± 7.9	32.8 ± 6.8	0.066	0.072
Stroop Test	32.5 ± 12.3	28.0 ± 11.8	0.109	0.323
Digit span test	12.2 ± 4.0	13.0 ± 4.7	0.416	0.494
FAS test	30.3 ± 12.3	35.8 ± 12.1	<b>0.052</b>	<b>0.035</b>
Animals Test	16.4 ± 4.6	18.4 ± 5.7	0.084	0.074
Boston Test	14.5 ± 0.7	14.2 ± 0.8	0.142	0.144
Clock Test	4.6 ± 0.6	4.4 ± 0.7	0.188	0.106

MEMS = Mini Exam of Mental State; BDI = Beck Depression Inventory BAI = Beck Anxiety Inventory; "IQ" =Intellectual Quotient.

\* T test for independent samples.

<sup>§</sup> P value adjusted for sex, age, marital status and schooling through multiple logistic regression.

Table 3. Frequency of emotional and cognitive alterations in the respective measures in 54 patients with diagnosis of MS and 30 controls.

<b>VARIABLE</b>	<b>MS n (%)</b>	<b>Controls n (%)</b>	<b>P*</b>
Moderate or severe depressive symptoms	14 (25.9)	5 (16.7)	0.331
Moderate or severe anxiety symptoms	17 (31.5)	7 (23.3)	0.428
Lower mean IQ	5 (9.6)	1 (3.3)	0,292 <sup>§</sup>
Higher IQ	3 (5.8)	6 (20.0)	<b>0.047</b>
Altered Immediate Verbal Memory	11 (20.4)	3 (10.0)	0.360 <sup>§</sup>
Altered Delayed Verbal Memory	12 (22.2)	2 (6.7)	<b>0.076</b> <sup>§</sup>
Altered Immediate Visual Memory	1 (1.9)	0 (0.0)	1.000 <sup>§</sup>
Altered Delayed Visual Memory	9 (17.3)	2 (6.7)	0.313 <sup>§</sup>
Altered Stroop Test	19 (35.8)	7 (23.3)	0.238
Altered Digit span test	9 (16.7)	7 (23.3)	0.456
Altered FAS test	23 (42.6)	7 (23.3)	<b>0.078</b>
Altered Animals Test	19 (35.2)	5 (16.7)	<b>0.072</b>
Altered Boston Test	1 (1.9)	1 (3.3)	1.000 <sup>§</sup>
Altered Clock Test	2 (3.8)	3 (10.0)	0.346 <sup>§</sup>

IQ = Intellectual Quotient.

\* Pearson's chi-square test.

<sup>§</sup> Fisher's Exact test

Table 4. Correlation of gross values obtained in cognitive measures of patients with MS with EDSS, time since diagnosis and depressive symptoms.

VARIABLE	EDSS		Time since diagnosis		Depressive symptoms scale	
	r*	p	r*	p	r*	p
MEMS	<b>-0.312</b>	<b>0.024</b>	0.061	0.666	-0.191	0.081
IQ	<b>-0.335</b>	<b>0.016</b>	-0.123	0.388	-0.192	0.085
Immediate Verbal Memory	<b>-0.474</b>	<b>&lt;0.001</b>	-0.225	0.108	-0.193	0.078
Delayed Verbal Memory	<b>-0.471</b>	<b>&lt;0.001</b>	-0.189	0.180	<b>-0.216</b>	<b>0.048</b>
Immediate Visual Memory	<b>-0.380</b>	<b>0.006</b>	-0.255	0.071	-0.200	0.071
Delayed Visual Memory	<b>-0.483</b>	<b>&lt;0.001</b>	-0.109	0.447	<b>-0.398</b>	<b>&lt;0.001</b>
FAS test	<b>-0.465</b>	<b>0.001</b>	-0.130	0.358	<b>-0.274</b>	<b>0.012</b>
Animals Test	<b>-0.370</b>	<b>0.007</b>	-0.145	0.307	<b>-0.322</b>	<b>0.003</b>
Stroop Test	<b>0.340</b>	<b>0.014</b>	0.180	0.202	0.132	0.233
Digit span test	-0.198	0.158	-0.207	0.142	-0.131	0.233
Boston Test	-0.132	0.350	-0.116	0.412	-0.025	0.822
Clock Test	-0.153	0.278	0.061	0.670	-0.206	0.062

MEMS = Mini Exam of Mental State; BDI = Beck Depression Inventory BAI = Beck Anxiety Inventory; "IQ" =Intellectual Quotient.

\* Pearson's correlation coefficient

Hotmail - adriana.gutterres@hotmail.com

Page 1 of 1

Windows Live™ Hotmail (0) Messenger (0) SkyDrive | MSN

Adriana Gutt

## Hotmail

Novo | Responder Responder a todos Encaminhar | Excluir Lixo Eletrônico Limpa

## Caixa de Entrada

Categorias ▾ |

Pastas

Lixo (1)

Rascunhos

Enviados

Excluídos

Nova pasta

Visualizações rápid...

Documentos

Fotos

Sinalizadas

Nova categoria

Messenger

5 convites

Pesquise contatos

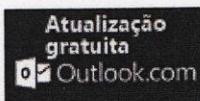
Nenhum amigo está online.

Sair do Messenger

Início

Contatos

Calendário

Multiple Sclerosis Journal - Manuscript ID  
MSJ-12-0943

Voltar para men:

msjournal@ucl.ac.uk Adicionar a contatos  
Para adriana.gutterres@hotmail.com, adriana.gutterr...

24-Dec-2012

Dear Miss Pereira,

Your manuscript entitled "Cognitive performance in patient multiple sclerosis: what degree of impairment associated with disease duration and EDSS?" has been successfully submitted and is being considered for possible publication in Multiple Sclerosis Journal.

Your manuscript ID is MSJ-12-0943.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence. If there are any changes in your street address or e-mail, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/multiple-sclerosis> and edit your information.

You can view the status of your manuscript at any time by logging in to your Author Center after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/multiple-sclerosis>.

Thank you for submitting your manuscript to Multiple Sclerosis Journal.

Yours sincerely,  
Multiple Sclerosis Journal Editorial Office

Novo | Responder Responder a todos Encaminhar | Excluir Lixo Eletrônico Limpa

Marcar como ▾ Mover para ▾

© 2013 Microsoft Termos Privacidade Sobre os nossos anúncios Anunciar  
DesenvolvedoresCentral de Ajuda Coment  
Português (Brasil)