

**BEATRIZ VIEIRA CAPUTO**

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE

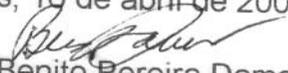
**ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS NA  
ESCLEROSE MÚLTIPLA**

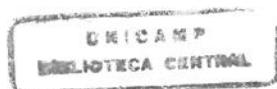
**CAMPINAS**

**2001**

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, Área Neurologia da aluna **Beatriz Vieira Caputo**.

Campinas, 16 de abril de 2001.

  
Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno  
Orientador



20012128

**BEATRIZ VIEIRA CAPUTO**

***ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS NA  
ESCLEROSE MÚLTIPLA***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual  
de Campinas. Para obtenção do título de Mestre em  
Ciências Médicas, área de Neurologia.*

***Orientador: Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno.***

**CAMPINAS**

**2001**

C175a

Caputo, Beatriz Vieira

Alterações neuropsicológicas na esclerose múltipla / Beatriz  
Vieira Caputo. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador : Benito Pereira Damasceno

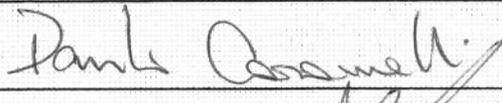
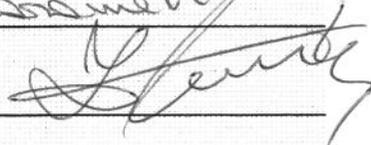
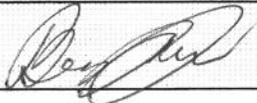
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
Ciências Médicas.

1. Neuropsicologia . 2. Avaliação. I. Benito Pereira Damasceno.  
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências  
Médicas. III. Título.

# Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno

## Membros:

1. Prof. Dr. Paulo Caramelli - 
2. Prof. Dr. Fernando Cerdeira - 
3. Prof. Dr. Benito P. Damasceno - 

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 16/04/01

*"Tudo é loucura ou sonho no começo. Nada do que o homem fez no mundo teve início de outra maneira - mas já tantos sonhos se realizaram que não temos o direito de duvidar de nenhum."*

**Monteiro Lobato, 1923.**

## *LISTA DE SIGLAS*

---

ATL	área total de lesão.
BO	bandas oligoclonais
D	direito
EDSS	escala do estado de incapacidade.
EM	esclerose múltipla.
E	esquerdo
IGG	imunoglobulina G.
LCR	Líquor
MEM	mini-exame mental.
RM	ressonância magnética
RVC	relação ventrículo-cérebro.
SB	substância branca.
SNC	sistema nervoso central.
TC	tronco cerebral
TCC	tamanho do corpo caloso.
WMS	subteste de memória lógica de Weschler.

## *LISTA DE TABELAS*

---

	PÁG.
<b>Tabela I:</b> Critérios de Poser para o diagnóstico da EM (adaptado de POSER, 1983.....	30
<b>Tabela II:</b> Dados demográficos de 21 pacientes com EM atendidos no Ambulatório de Neurologia HC – Unicamp.....	57
<b>Tabela III:</b> Dados de história e exame neurológico e neuroimagem de 21 pacientes com EM atendidos no Ambulatório de Neurologia HC- Unicamp.....	58
<b>Tabela IV:</b> Resultados dos testes neuropsicológicos em 21 pacientes com EM atendidos no Ambulatório de Neurologia HC-Unicamp.....	59

## LISTA DE FIGURAS

---

	PÁG.
<b>Figura 1:</b> Histograma das idades de 21 pacientes com esclerose múltipla.....	60
<b>Figura 2:</b> Histograma da escolaridade de 21 pacientes com esclerose múltipla.....	61
<b>Figura 3:</b> Distribuição dos pacientes por sexo.....	61
<b>Figura 4:</b> Distribuição dos pacientes por cor.....	62
<b>Figura 5:</b> Distribuição dos pacientes por forma clínico-evolutiva da EM.....	62
<b>Figura 6:</b> Distribuição dos pacientes por escala EDSS.....	63
<b>Figura 7:</b> Histograma da duração da doença.....	63
<b>Figura 8:</b> Histograma da escala de depressão.....	64
<b>Figura 9:</b> Escore do MEM.....	64
<b>Figura 10:</b> Comparação entre memorização imediata e retardada por paciente.....	65
<b>Figura 11:</b> Comparação entre memória lógica do WMS imediata e retardada por paciente.....	66
<b>Figura 12:</b> Percepção visual.....	67
<b>Figura 13:</b> Fluência verbal por paciente.....	67
<b>Figura 14:</b> Teste de nomeação de Boston, distribuição dos pacientes por número de pontos.....	68
<b>Figura 15:</b> Relação entre idade e escore do MEM ( $r = -0,551$ ).....	68
<b>Figura 16:</b> Relação entre educação e memória do WMS imediata ( $r = 0,574$ )..	69

<b>Figura 17:</b> Relação entre educação e memória do WMS retardada ( $r = 0,81$ ).....	69
<b>Figura 18:</b> Relação entre educação e fluência verbal ( $r = 0,821$ ).....	70
<b>Figura 19:</b> Relação entre EDSS e forma evolutiva ( $r = 0,714$ ).....	70
<b>Figura 20:</b> Relação entre depressão e memória do WMS imediata ( $r = -0,628$ ).....	71
<b>Figura 21:</b> Relação entre depressão e memória do WMS retardada ( $r = -0,565$ ).....	71
<b>Figura 22:</b> Relação entre memorização imediata e memorização do WMS retardada ( $r = 0,862$ ).....	72
<b>Figura 23:</b> Relação entre memorização do WMS imediata e retardada ( $r = 0,835$ ).....	72
<b>Figura 24:</b> Relação entre fluência verbal e memória do WMS imediata ( $r = 0,670$ ).....	73
<b>Figura 25:</b> Relação entre a media de pontos nos vários testes cognitivos	74



## ***RESUMO***

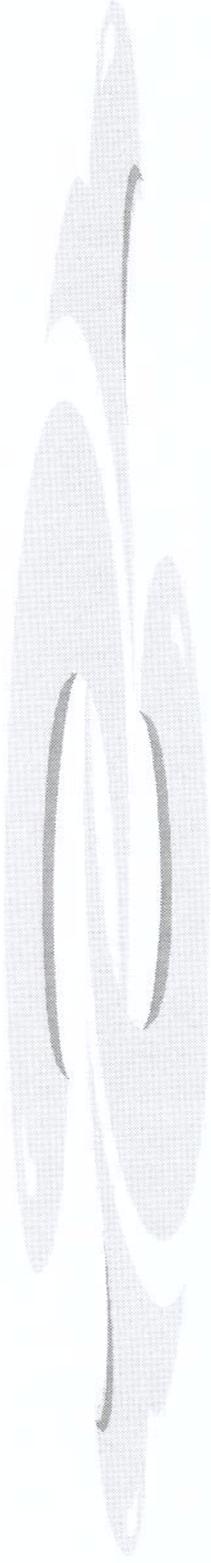
A Esclerose Múltipla (EM) é doença de etiologia não totalmente esclarecida, exclusiva do SNC, caracterizada por múltiplos focos de desmielinização. Seu quadro clínico é variável, evoluindo geralmente em surtos, acometendo principalmente mulheres entre 20-40 anos, predomina na raça branca e não é encontrada em outros animais. Com frequência é acompanhada de sintomas psíquicos e cognitivos passageiros ou persistentes e algumas vezes progressivos.

Na tentativa de melhor descrever esses sintomas, avaliamos 21 pacientes com diagnóstico de EM do Ambulatório de Neurologia da Unicamp e aplicamos uma bateria de testes neuropsicológicos e descrevemos o desempenho dos pacientes nesses testes.

A maioria dos pacientes era de cor branca e apresentava a forma surto-remissão da doença; a idade média foi de 33,8 anos, todos eram alfabetizados e 50% dos pacientes encontrava-se no valor mínimo da escala EDSS.

Os pacientes de nossa amostra apresentaram apenas discretos déficits cognitivos, não suficientes para caracterizá-los como portadores de demência. Com relação ao MEM, todos os pacientes estavam dentro de valores normais e notamos a influência positiva da escolaridade sobre o desempenho nos testes aplicados.

Mais estudos são necessários avaliando-se formas progressivas e formas surto-remissão separadamente, esclarecendo a importância do tipo clínico da doença no comprometimento cognitivo, pois existem relatos na literatura de que formas progressivas podem cursar com declínio cognitivo mais frequentemente que formas surto-remissão.



## ***INTRODUÇÃO***

A esclerose múltipla (EM) ainda não tem causa definida, nem diagnóstico de certeza ou tratamento curativo, permanecendo, apesar de todo o avanço tecnológico, como doença clinicamente definida, exclusiva do sistema nervoso central (SNC). Os avanços imunológicos e de neuroimagem têm contribuído para uma melhor definição clínica e colaborado no diagnóstico. Apesar disso, a causa e o tratamento permanecem desconhecidos (NOSEWORTHY, 1999). Esses fatores não impedem, entretanto, que outros aspectos da doença sejam avaliados, inclusive as alterações neuropsicológicas, descritas desde o século passado.

### **Histórico**

Deve-se a Cruveilhier (1835-1842), professor de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Paris, e ao patologista britânico Carswell (1838) as primeiras descrições anatômicas da EM (MUSSINI 1978).

No seu *Atlas* (1835), Cruveilhier descreve a paciente Dargès "que sorria e o saudava efusivamente e quando ele se dirigia a ela apresentava uma emoção difícil de descrever.... Ela se ruborizava, ria, chorava, e seus braços e tronco permaneciam chacoalhando". Morreu seis anos após a hospitalização, aos 37 anos e apresentava incontinência urinária, paresia esquerda, tremor, disartria, dificuldade de deglutição, ambliopia, mas não comprometimento cognitivo. Pensava-se que tinha um tumor cerebral, mas a autópsia mostrou apenas uma transformação cinzenta do cérebro, nervos ópticos e corpo caloso. Com relação aos aspectos emocionais e neuropsicológicos, são interessantes as observações de Gowers (1893) de que "discretas alterações mentais são comuns, mas alterações graves são raras. Pode ocorrer falha de memória, e especialmente freqüente é uma excessiva complacência e contentamento.... distúrbios histéricos e emocionais também podem ocorrer". Interessantes também são as observações de Marie (1895): "Não se pode dizer que os sintomas mentais não estão presentes, mas isto não significa que todas as observações relatadas sejam corretas". A revisão de Lhermitte e Guccione (1910) explica a natureza mental dos sintomas em termos da aparência fortuita das lesões na EM (BERRIOS & PORTER, 1999).

Medaer (1979) menciona que, já no século XVI, uma freira alemã, Lidwina van Schiedam, cuja doença começou aos 16 anos, seria o caso mais antigo descrito. Poser conta a lenda de uma jovem na Islândia que, ao perder subitamente a visão e a capacidade de falar, fez uma promessa e, sob a intercessão de Santo Thorlacr, recuperou-se gradativamente em 15 dias. (*apud* OLIVEIRA, 1998).

Coube a Charcot, em 1868, o estabelecimento da EM como entidade clínica e patológica. Quando médico e patologista no hospital Salpêtrière em Paris, conduzia as famosas reuniões de quinta feira, que eram publicadas e também traduzidas para o inglês. As aulas sobre a EM ocorreram em 1868, abrangendo os aspectos patológicos (aula 6), e os aspectos clínicos (aula 7 e 8). Na aula 5 sobre o parkinsonismo, ele diferencia o tremor de repouso da doença de Parkinson do de intenção da EM (KURTZKE, 1988). No ponto de vista de Charcot, a EM era uma doença predominantemente da substância branca (SB) do SNC, com lesões que variam em idade e tamanho, distribuídas no cérebro e na medula espinhal. Essa disseminação no tempo e no espaço se reflete em sua clínica, em que os sintomas se referem a diferentes lesões ocorrendo em diferentes tempos no curso da doença. Charcot reconheceu remissões parciais e completas, bem como a fase crônica progressiva da doença (KURTZKE, 1988), definindo-a clinicamente com a tríade "tremor de intenção, fala escandida e nistagmo".

### **Aspectos Gerais**

A EM é uma doença do SNC caracterizada por múltiplos focos de desmielinização na substância branca, de curso clínico variável, evoluindo geralmente em surtos e acometendo principalmente mulheres na idade de 20-40 anos. O início antes dos 15 e após os 60 anos é raro. A prevalência é de menos de 1/100.000 habitantes nas regiões equatoriais, crescendo na medida em que se aproxima do norte da Europa e da América (até 80-100/100.000 habitantes) (RAO, 1990). A EM predomina na raça branca e não é encontrada em outros animais. Ainda não se conhece sua cura (NOSEWORTHY, 1999) e o diagnóstico permanece fundamentado em dados anamnésicos e na evolução das manifestações neurológicas (POSER, 1988). Estudos clínicos com Ressonância Magnética (RM) têm ajudado a definir o curso da doença e a resposta a tratamentos experimentais (YOUNG, 1981).

## **Epidemiologia**

A epidemiologia tem um papel fundamental no estudo da EM no sentido de esclarecer o enigma da sua etiologia. Não sabemos se a sua variação de incidência e distribuição geográfica é real ou se deve a problemas metodológicos e a importância dos fatores étnicos, sugerindo fortemente fator genético e ambiental (OLIVEIRA, 1998)

A prevalência precisa é difícil de obter, por muitas razões: provavelmente uma porcentagem de casos benignos não são incluídos nas estatísticas diagnósticas e também as taxas de falso positivo e falso negativo são altas quando comparadas com outras doenças neurológicas (RAO, 1990).

## **Patologia**

Macroscopicamente, a lesão característica é a placa, zona de desmielinização com cicatriz glial. Microscopicamente, observa-se a desmielinização: dissociação mielinoaxonal com conservação do cilindro-eixo. Sinais inflamatórios perivenulares são freqüentes e constituídos por células mononucleares (macrófagos, linfócitos e plasmócitos). As meninges são freqüentemente infiltradas por células linfoplasmocitárias, encontradas no exame do líquor. Ocorrem também modificações gliais: desaparecimento dos oligodendrócitos das regiões desmielinizadas; proliferação astrocitária, principalmente nas bordas das placas (muro glial), e proliferação da microglia.

Na imunopatologia, ocorre localização de imunoglobulina no parênquima nervoso, nos infiltrados inflamatórios onde existem plasmócitos secretores de imunoglobulinas G, A e, em menor grau, M. Ocorre também fixação de anticorpos fluorescentes nas fronteiras das placas desmielinizantes. Na microscopia eletrônica observa-se a existência de axônios desnudos intactos atravessando uma gliose astrocitária cicatricial, bainha de mielina adelgada com interrupções brutais da mesma, presença de células macrofágicas que atacam a bainha de mielina, inclusões tubulares que podem lembrar a morfologia das inclusões virais do tipo paramixovirus. Entretanto, a identificação viral jamais foi estabelecida. A topografia lesional é definida pela disseminação de lesões de idades diferentes no conjunto do neuroeixo. Certas localizações são entretanto

preferenciais, como nos hemisférios cerebrais, onde ocorrem lesões extensas circundando os ventrículos, particularmente nas regiões occipitais, podendo acometer também formações cinzentas principalmente talâmicas e a junção córtico-subcortical. A desmielinização tem predileção pelas vias visuais. O nervo óptico e o quiasma são freqüentemente afetados (MUSSINI, 1978).

A presença das lesões periventriculares e periaquedutais são também evidentes no tronco cerebral: as lesões afetam preferencialmente o assoalho do IV ventrículo. Podem ser afetados quaisquer fascículos mielinizados. Freqüentemente, as placas são localizadas nas grossas raízes do V e VII pares de nervos cranianos.

A medula espinhal é local eletivo de lesões: em fascículos mielinizados e substância cinzenta e segmentos iniciais das raízes anteriores, podendo haver várias placas em níveis lesionais diferentes em um mesmo trato (MUSSINI, 1978).

Virtualmente todos os casos de EM apresentam lesões cerebrais de substância branca (SB) na autópsia. Atrofia do corpo caloso e alargamento dos ventrículos também são comuns.

### **Quadro Clínico e Classificação**

O caso típico é o de uma mulher na faixa etária dos 20 aos 40 anos, acometida por um surto agudo da doença. Esta forma de apresentação constitui 85% dos casos. Os restantes 15% já iniciam com a forma progressiva, a qual, via de regra, sobrevêm após anos de evolução em surtos (DAMASCENO, 1999).

Entre os sintomas mais comuns podemos citar paraparesia espástica e sinal de Babinski em 90% dos casos; nistagmo em 60%; ataxia cerebelar em 50%; disartria em 25% (cerebelar, proprioceptiva e piramidal.); neurite óptica em 30%; déficit de sensibilidade (especialmente a vibratória); parestesias; distúrbio da micção e distúrbios neuropsíquicos (DAMASCENO, 1999).

A EM não se apresenta como síndrome polineuropática. Excepcionalmente, pode-se ter sintomas radiculares ou neuropáticos devido à desmielinização das raízes dos nervos periféricos em sua entrada ou saída da medula espinhal ou do tronco cerebral. A presença de evidente polineuropatia requer que se pense em outras doenças (DAMASCENO, 1999).

O curso clínico pode ser variável ao longo do tempo, caracterizado por episódios agudos de piora (exacerbação, surto), ou progressiva deterioração da função neurológica, ou combinação de ambos (LUBLIN, 1996). Dessa forma, a EM pode ser clinicamente definida em:

- Recidivante Remitente: episódios de piora aguda com posterior recuperação, apresentando curso estável entre as recidivas.
- Progressiva Primária: deterioração neurológica gradual e quase contínua desde o início da doença.
- Progressiva Secundária: deterioração neurológica gradual com ou sem recidivas agudas superimpostas em um paciente que previamente tinha a forma recidivante-remitente da doença.
- Recidivante Progressiva: deterioração neurológica gradual desde o início, mas com recidivas subseqüentes superimpostas (LUBLIN, 1996).

A EM pode também ser definida pela sua gravidade em benigna e maligna.

Benigna: o paciente permanece bem em todos os sistemas neurológicos funcionais após 15 anos do início da doença.

Maligna: EM com curso rapidamente progressivo, evoluindo com significativo "déficit" em múltiplos sistemas neurológicos funcionais, ou morte, em curto espaço de tempo, após o início da doença (LUBLIN, 1996).

## **Classificação da EM**

Muitos esquemas para o diagnóstico e classificação clínica da EM têm sido feitos. Atualmente o mais usado é o de POSER (1983), que incorpora aos dados clínicos os resultados dos exames laboratoriais de LCR e de neuroimagem (RM).

Não existem testes laboratoriais específicos seguros para o diagnóstico da EM. O diagnóstico permanece sendo clínico. Contudo, muitos procedimentos clínicos e laboratoriais têm sido desenvolvidos e ajudam a demonstrar a disfunção neurológica atribuída às lesões.

Um problema comum em várias publicações de classificações diagnósticas é a sua terminologia discrepante em **provável** e **definitiva**. Outro problema é que todos os esquemas propostos requerem julgamento subjetivo, dificuldade que não pode ser completamente vencida, mas que pode ser diminuída adicionando-se à avaliação clínica os resultados de laboratório, neuroimagem, neuropsicologia e neurofisiologia. Hoje são necessários critérios mais exatos para conduzir os testes terapêuticos e avaliações epidemiológicas, avaliar novos procedimentos diagnósticos e estimar a atividade da doença (KUR TZKE, 1970, POSER, 1983, BERRIOS & QUEMADA, 1999).

Terminologia utilizada e suas definições (POSER, 1983):

1. Surto: é a ocorrência de sintoma ou sintomas de disfunção neurológica, com ou sem confirmação objetiva, durando mais de 24 hs. Pode ser completamente subjetivo e, à anamnese, o paciente relata ter tido diplopia, sem ter consultado um médico; ou "formigamento" e fraqueza na perna, ou o internação por causa de uma ataxia severa, em que foram encontrados sinais de disfunção cerebelar, sinal de Babinski e paresia facial. Sintomas isolados, como sinal de Lhermitte ou vertigens por alguns segundos, não são considerados surtos.

2. Informações de história progressa: descrição de sintomas pelo paciente. Como exemplo, o episódio de diplopia pode ser histórico, assim como paralisia da perna. A colaboração médica pode ser importante, juntamente com os registros de prontuários que confirmem a anamnese.

3. Evidências clínicas de lesão: sinais de disfunção neurológica demonstráveis pelo exame neurológico.

4. Evidências paraclínicas de lesão: é a demonstração, por meio de testes e procedimentos laboratoriais, de lesões no SNC que não produzem sinais de disfunção neurológica e que podem ou não ter causado sintomas no passado. Esses procedimentos incluem o teste do aquecimento, os potenciais evocados, a neuroimagem e os testes urológicos. Esses procedimentos diagnósticos representam várias opções que podem ou não ser julgadas convenientes ou suficientes por alguns neurologistas.

5. Sinais da EM: a EM envolve certas partes do SNC mais frequentemente do que outras, e certos sinais e sintomas são mais comuns que outros. A substância cinzenta raramente é envolvida. Lesões de nervos periféricos não são encontradas, exceto em seu curso intramedular (oculomotor, trigeminal ou facial). Queixas como dor de cabeça, convulsão, depressão ou alteração do estado de consciência são inespecíficas.

6. Remissão: é a melhora dos sinais e sintomas.

7. Lesões separadas: são indicadas pela presença de sinais e sintomas que não podem ser explicados por uma lesão única. A oftalmoplegia, a paralisia facial e os sinais de comprometimento do trato cortico-espinhal podem ser causados por uma lesão única (por ex: enfarte no tronco cerebral) e não pode ser aceita. Neurite óptica envolvendo simultaneamente ambos os olhos, ou com o outro olho sendo afetado em quinze dias (descartando a compressão do quiasma por tumor ou aneurisma), é considerada como representando uma lesão única. Somente lesões envolvendo partes diferentes do SNC são chamadas de lesões separadas.

8. Suporte laboratorial: o termo é aplicado aqui somente para exame de líquido pesquisando bandas oligoclonais e aumento da produção de IgG. O aumento da fração gamaglobulina no LCR dos pacientes com EM foi demonstrado em 1942. Todos os outros procedimentos são considerados extensão do exame clínico (RM e potencial evocado).

CrITÉrios DiagnÓsticos (POSER, 1983).

**Tabela I:** CritÉrios de Poser para o diagnÓstico da EM (adaptado de POSER, 1983).

CATEGORIA	SURTO	EVIDÊNCIA CLÍNICA	EVIDÊNCIA PARACLÍNICA	LCR BO/IGG
Clinicamente Definida (A1)	2	2		
Clinicamente Definida (A2)	2	1(e)	1	
Suporte (B1) laboratorial	2	1(ou)	1	+
Suporte (B2) laboratorial	1	2		+
Suporte (B3) laboratorial	1	1(e)	1	+
Clinicamente Provável (C1)	2	1		
Clinicamente Provável (C2)	1	2		
Clinicamente Provável (C3)	1	1(e)	1	
Provável com suporte laboratorial(D1)	2			+

IGG: imunoglobulina G

BO: bandas oligoclonais

**EM Clinicamente Definida:**

EMCD A1- dois surtos e evidência clínica de duas lesões separadas.

EMCD A2- dois surtos e evidência clínica de uma lesão e paraclínica de outra lesão, separadas.

**EM Definida com suporte laboratorial:** o suporte laboratorial consiste na demonstração de bandas oligoclonais no LCR ou aumento da síntese de IgG.

EMDSL B1- Dois surtos e evidência clínica ou paraclínica de uma lesão e LCR OB/IgG.

EMDSL B2- Um surto e evidências de duas lesões separadas e LCR OB/IgG.

EMDSL B3- Um surto e evidência clínica de uma lesão e evidência paraclínica de outra, lesões separadas, e LCR OB/IgG.

**EM Clinicamente Provável:**

EMCP C1- Dois surtos e evidência clínica de uma lesão.

EMCP C2- Um surto e evidência clínica de duas lesões separadas.

EMCP C3- Um surto e evidência clínica de uma lesão e paraclínica de outra lesão, separadas.

**EM Provável com suporte laboratorial:**

EMPSL D1: dois surtos e LCR OB/IgG

## **Diagnóstico Diferencial**

Entre os diagnósticos diferenciais, podemos ter: esclerose lateral amiotrófica, degenerações espinocerebelares, esclerose combinada subaguda da medula espinhal (deficiência de vitamina B12), sífilis meningovascular, doença de Behçet, paraparesia espástica tropical (mielopatia pelo vírus HTLV-1), malformações vasculares do tronco ou medula espinhal, malformação de Arnold Chiari, siringomielia, colagenoses do SNC, tumores do encéfalo.

## **Variantes da EM**

EM aguda: forma rara e maligna da EM, incidindo mais em crianças e adultos jovens, com placas disseminadas no cérebro, tronco e medula espinhal, levando a estupor e coma.

Neuromielite Óptica (Doença de Devic): lesões desmielinizantes agudas acometendo o(s) nervo(s) óptico(s) e a medula espinhal, simultaneamente ou em rápida sucessão.

Esclerose cerebral difusa (Doença de Schilder: "Encefalite Periaxial Difusa"): desmielinização maciça, bilateral - simétrica, difusa - extensa (ou multifocal), da substância branca do cérebro, (especialmente *centrum semiovale*), incidindo mais em crianças e adolescentes.

Esclerose cerebral concêntrica (Doença de Baló: "Encefalite Periaxial Concêntrica"): desmielinização agrupada em zonas concêntricas ao redor de um ponto central, separadas por camadas em que a mielina está preservada, além de múltiplas placas similares à da EM.

## **Outras doenças desmielinizantes do SNC**

Encefalomielite disseminada aguda: Costuma ocorrer 4 - 6 dias após o exantema do sarampo, varicela, varíola (mais raramente após caxumba rubéola e influenza), também conhecida como "encefalomielite pós-infecciosa" ou 10-15 dias após vacina anti-rábica e anti-variólica, também conhecida como "encefalomielite pós-vacinal". O

mecanismo patogênico é uma reação de hipersensibilidade. O curso clínico é variável. Raras vezes, especialmente após infecção respiratória por *Mycoplasma pneumoniae*, observa-se uma forma mais grave, a encefalomielite hemorrágica necrotizante aguda.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva: doença desmielinizante infecciosa subaguda progressiva, fatal, causada por um papova-vírus humano, acometendo indivíduos imunodeficientes.

### **Etiopatogenia**

As primeiras propostas em relação à etiopatogenia datam do século XIX. Em 1884, Pierre Marie sugeriu a presença de um agente infeccioso no início dos sintomas. Eichhorst, em 1896, chamou a EM de doença transmissível e hereditária (OLIVEIRA, 1998).

Apesar de intensas investigações, a causa da EM continua desconhecida. Os dados epidemiológicos apontam para uma relação entre EM e algum fator ambiental ao qual o indivíduo esteve exposto quando criança, e que, após vários anos de latência, causaria ou contribuiria para a eclosão da doença. A tendência atual é admitir que tal fator seja uma infecção, provavelmente viral, a qual levaria à EM através de um mecanismo infeccioso direto ou autoimune. Apesar de intensamente procurado, não foi evidenciado o agente infeccioso, embora uma série de partículas tenham sido descritas em tecidos de autópsia e biópsia (que pode corresponder a produtos da quebra da mielina, reações astrocíticas ou partículas virais). Há também estudos em que se evidencia material genético viral persistente no SNC. Mais que um tipo de vírus pode ser demonstrado no LCR de aproximadamente 66% de pacientes com EM, bem como de uma alta porcentagem de controles (MCFARLIN, 1982).

Autoimunidade: uma base autoimune da EM tem sido considerada, devido à similaridade patológica com a doença que ocorre após vacina preparada em tecido nervoso de coelhos, a imunização resultando em auto-sensibilização contra componentes do sistema nervoso.

Um modelo experimental da doença é a encefalomielite alérgica experimental. Posteriormente, foi demonstrado que o antígeno encefalitogênico estava localizado na mielina ou era a proteína básica da mielina.

Outros achados que suportam a consideração de um processo autoimune é a resposta imune ativa vista no SNC, evidenciada pela produção de imunoglobulina e fatores do LCR e do soro que produzem desmielinização.

É concebível que na EM ocorra um tipo diferente de resposta imune, principalmente mediada por células sensibilizadas, e não por autoanticorpo. Não é possível citar exemplo de outra doença autoimune humana mediada por célula (MC FARLIN, 1982).

Fator genético: heterogeneidade poligênica, até agora, implicado como marcador MHC (complexo maior de histocompatibilidade) classe II HLA-DR 2 (Dw2). Outros candidatos: genes receptores de células T, genes para imunoglobulinas, proteína básica de mielina e fator de necrose tumoral.

É importante considerar a possibilidade de que a EM seja mais que uma entidade e causada por mais de um mecanismo patogênico. O suporte teórico dessa idéia provém de seus diferentes cursos clínicos (LARSEN, 1985).

### **Ressonância Magnética (RM)**

A RM revela anormalidades em pacientes com EM em uma escala só comparável à da necrópsia, embora a especificidade das lesões possa ser questionada (YOUNG, 1981).

Desde sua introdução em 1981, a RM tem sido estabelecida como o mais sensível exame paraclínico para demonstrar a disseminação da doença no tempo e no espaço (TRUYEN et al, 1996).

A RM permite uma boa diferenciação entre substância branca e cinzenta. A substância branca tem um teor de água (prótons H<sup>+</sup> livres) maior que a substância cinzenta. O teor de lipídeos (próton H<sup>+</sup> ligado a macromoléculas) é também importante.

Em pacientes com história de EM, existem razões para considerarmos as lesões observadas à RM como sendo representativas de placas, visto que essas alterações não são vistas em sujeitos controles normais. Além disso, a distribuição das lesões no tronco cerebral e regiões periventriculares, com particular ênfase aos cornos anteriores e posteriores dos ventrículos, correspondem à distribuição das placas na necrópsia (YOUNG, 1981).

Com o uso mais freqüente da RM, houve um avanço no diagnóstico da EM e na avaliação neuropsicológica da mesma. Têm sido feitos vários estudos correlacionando as alterações neuropsicológicas encontradas com as alterações da RM, tais como: área total de lesão, correlação ventrículo cérebro e espessura do corpo caloso (YOUNG, 1981; SCHIFFER, 1984).

A análise das lesões regionais pode ajudar a compreender a aparência particular e o curso na EM, como, por exemplo, lesão frontal esquerda e as dificuldades em resolver problemas abstratos, memória e fluência verbal; envolvimento parieto-occipital esquerdo: e problemas de leitura verbal e integração visual complexa (SCHIFFER, 1984).

Não é possível fazer correlação estreita entre a análise da ressonância e os sintomas neurológicos encontrados. Há lesões que são clinicamente silenciosas, porém com sintomas psicológicos freqüentemente encontrados. Lesões periventriculares e frontais, e também desconexão de múltiplas áreas cerebrais, podem ser implicadas nos sintomas (REISCHES, 1988; RAO, 1996).

A RM é um método altamente sensível para detectar as lesões da EM, e o uso de contraste paramagnético evidencia as lesões mais agudas que impregnam-se de contraste devido à resposta inflamatória, com quebra da barreira hematoencefálica (KATZ *et al.*, 1993). Quando as lesões têm hipersinal em T2, mas não se impregnam de contraste, são lesões do tipo crônico.

A forma, o local e a distribuição das lesões vistas na imagem da RM são correlatas com as visualizadas à autopsia. HUBER *et al.* (1987) avaliaram os seguintes parâmetros na RM: área total de lesão, atrofia cerebral, atrofia do corpo caloso e gravidade

das placas periventriculares. Realizando também uma bateria de testes neuropsicológicos e depois, analisando os dados, concluíram que a atrofia do corpo caloso é um indicador de demência na EM.

Rao e cols.(1990) estudaram uma série de pacientes com EM avaliando os exames de RM e testes neuropsicológicos, sendo que foram analisados três parâmetros na RM: área total de lesão (ATL), relação ventrículo-cérebro (RVC) e tamanho do corpo caloso (TCC). Associadamente, foram avaliados quanto ao déficit cognitivo. Os pacientes com demência tinham maiores valores de ATL e RVC e menor TCC, configurando relação entre os achados de RM e as alterações cognitivas. Os estudos com imagem sugerem que existe um limiar crítico para o desenvolvimento de disfunção cognitiva, já que 95% dos pacientes com EM definida têm lesões de substância branca hiperintensas em T2 e uma porcentagem menor (43 a 65%) experimentam disfunções cognitivas. No estudo de Rao (1989), 83% dos pacientes com lesões de área total maior que 30 cm<sup>2</sup> tinham déficits cognitivos e 22% tinham déficits cognitivos e menos que 30 cm<sup>2</sup> de área total de lesão (ATL), provendo suporte para uma ATL limiar.

A RM é um indicador preciso da disfunção cognitiva na EM. Existem estudos que correlacionam as desordens psiquiátricas com lesões envolvendo as regiões temporais (HORNER et al, 1987).

A relação entre déficit cognitivo e RM em pacientes com EM pode ser integrado no conceito de demência subcortical, mais do que déficits cognitivos difusos e mudanças de personalidade, pacientes com demência subcortical mostram primariamente lentificação do pensamento e do desempenho motor, bem como déficits de memória (MEDAER, 1987). Outro argumento em favor dessa relação é que as funções cognitivas superiores requerem um processo de integração, que pode ser rompido em vários níveis no cérebro (LURIA, 1973; GESCHWIND, 1965). As placas periventriculares podem lesar os tractos de fibras que interconectam regiões prefrontais e límbicas, resultando em déficits conceituais e de memória.

## Aspectos Neuropsicológicos

Desde os escritos de Charcot, a demência tem sido descrita como uma das manifestações clínicas da EM. No século passado, contudo, o pensamento neurológico focalizou-se nos aspectos sensoriais e motores que produzem os déficits físicos. A demência tem sido considerada uma manifestação tardia da doença. Pesquisas neuropsicológicas recentes têm dado suporte científico às impressões clínicas iniciais de Charcot. Esses estudos têm demonstrado que a disfunção cognitiva é comum, ocorrendo em mais de 50% dos pacientes. Eles também indicam que a demência pode ocorrer em estágios precoces da doença, algumas vezes representando o sintoma inicial. O tipo de distúrbio cognitivo é similar ao de outras demências subcorticais (CUMMINGS, 1984).

Os transtornos do comportamento, bem descritos por Ombredanne (1929), são até hoje discutidos na EM, especialmente no que se refere à sua frequência, tipo e substrato anatômico (MUSSINI, 1978).

Manifestações psiquiátricas agudas acompanhando o início da doença, análogo às manifestações motoras ou sensitivas, traduzem um desequilíbrio momentâneo ou mais durável do funcionamento cerebral em resposta a uma agressão biológica das conexões encefálicas. Apesar de importantes, podem passar despercebidos e representam menos de 3,5% do conjunto das manifestações neurológicas (MUSSINI, 1978).

A EM é uma doença do cérebro e da mente. Alterações emocionais, anormalidades de expressão afetiva e declínio cognitivo têm sido reconhecidos e negligenciados até que as novas técnicas de diagnóstico por imagem possibilitaram o estudo das patologias cerebrais *in vivo*, fazendo progredir o conhecimento sobre os danos cognitivos e a frequência com que ocorrem. As interações entre os fatores ambientais e orgânicos na causa das anormalidades psiquiátricas e cognitivas bem como as flutuações no número e tamanho das lesões, frequentemente sem manifestação clínica, necessitam ser melhor entendidas, antes que a psicopatologia da EM possa ser totalmente explicada (RON & FEINSTEIN, 1992).

Ocorrem anormalidades psiquiátricas que incluem mudanças passageiras do estado de humor, irritabilidade e ansiedade. Dois terços dos pacientes experimentam tais sintomas no decurso de um ano e, em um terço deles, tais sintomas serão graves o suficiente para merecer o diagnóstico de uma depressão maior. Também tem sido encontrada uma associação com desordem afetiva bipolar. Episódios hipomaniacos podem ocorrer em associação com tratamento por esteróides (MINDEN, 1988), e sintomas afetivos são mais comuns durante exacerbações e em pacientes com um curso progressivo crônico, mas não são estreitamente relacionados ao grau de incapacidade física.

A vulnerabilidade de pacientes de EM às doenças psiquiátricas é comparável àquela de pacientes com epilepsia do lobo temporal (SCHIFFER, 1984), e muito mais altas do que na população em geral ou em pacientes similarmente incapazes sem distúrbios cerebrais. Observações da história familiar e a evidência de doença psiquiátrica antes do aparecimento de sintomas neurológicos são semelhantes às da população em geral (RON & FEINSTEIN, 1992).

Euforia e eutonia são considerados traços marcantes da EM, ocorrendo em cerca de 10% dos pacientes. Euforia é melhor definida como um estado de humor alegre, com uma aparência feliz e carinhosa, e eutonia como uma variedade mais branda, com uma aparente falta de preocupação sobre a gravidade e implicações da doença. Essas mudanças de humor são mais análogas a uma mudança de personalidade do que a uma desordem afetiva. A gravidade da patologia cerebral, como mostrada pela RM, é correlacionada com a presença de euforia e eutonia. Riso e choro patológicos, assim como a demonstração anormal de emoção sem mudança de humor são raras (RON & FEINSTEIN, 1992).

As anormalidades cognitivas ocorrem em 50 a 60% dos pacientes com EM e caracterizam-se por déficit de memória, atenção e abstração, com relativa preservação da linguagem. Tal padrão difere daquele encontrado no mal de Alzheimer (FILLEEY, 1989) sendo característico de distúrbios envolvendo a substância branca. O fato de o declínio cognitivo na EM apresentar-se clinicamente de forma mais sutil não diminui a sua importância naqueles pacientes com dano, os quais experimentam dificuldades mais significativas em seu trabalho, no contato social, sexual e em atividades do dia a dia (RON&FEINSTEIN, 1992).

A demência é uma síndrome psicorgânica crônica caracterizada por disfunção intelectual com comprometimento de diferentes esferas da atividade mental: linguagem, memória, percepção visuo-espacial, emoção, personalidade e cognição (abstração, cálculo e julgamento) (HUBER, 1986; DAMASCENO, 2000).

Partindo-se da constatação de que existe um quadro demencial que pode desenvolver-se na EM, é necessário distinguir sua natureza e, neste caso, é interessante avaliar os conceitos de demência cortical e subcortical. A descrição de demência após lesões subcorticais é antiga, datando da década de 1930, e caracterizada por esquecimento, lentificação dos processos mentais, alteração de personalidade com apatia e depressão, ocasionalmente irritabilidade e euforia e prejuízo na habilidade em manipular conhecimentos adquiridos. Um problema teórico a ser considerado são os quadros de lesões frontais que não afetam as áreas da linguagem (ALBERT, 1974).

Na demência cortical ocorre classicamente amnésia, apraxia, afasia e agnosia. Em contraste, a demência subcortical, descrita por Albert em 1974 e que acompanha a paralisia supranuclear progressiva, tem sido caracterizada por esquecimento, lentificação, apatia e depressão. Desordens do movimento tipicamente acompanham a demência subcortical. Devemos, no entanto, não esquecer que esses conceitos são vagos e os limites entre eles imprecisos, sempre sujeitos a crítica.

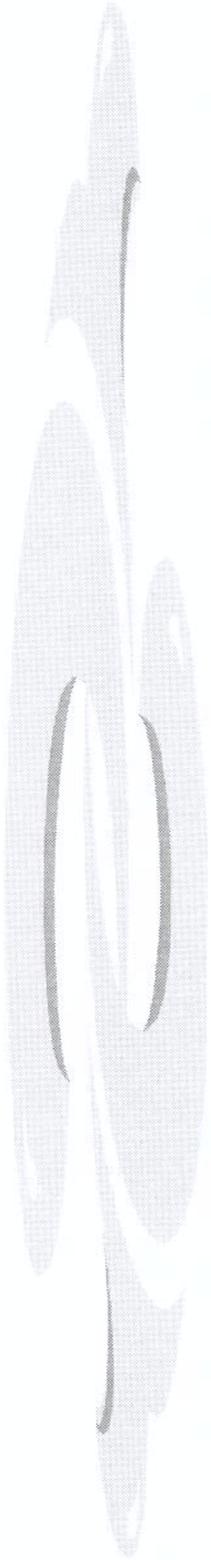
JAMBOR (1969) relata que pacientes com EM demonstram déficit no aprendizado e lentificação para recordar (*delayed recall*), com manutenção da memória imediata (*digit span*). Relata também algum déficit na capacidade em conceituar e na eficiência intelectual.

Na EM, os sintomas cognitivos são variáveis, ocorrendo com baixa frequência demência grave (inteligência normal). Déficit de memória são freqüentemente observados, principalmente ao recuperar a informação espontaneamente. Memória de reconhecimento é normal, ou menos prejudicada que a de evocação, sugerindo que os mecanismos de decodificação e estocagem estão preservados. Memória de curta duração parece ser normal quando acessada pelo *digit span*. A memória remota pode ser afetada em pacientes com forma crônica progressiva.

O processamento mental pode estar lentificado. As funções linguísticas são preservadas, sendo infreqüentes distúrbios afásicos, os quais correlacionam-se com lesões que se estendem para a substância cinzenta do hemisfério dominante.

Déficit visuo-espaciais têm sido encontrados em significativo número de pacientes (dificuldades com orientação de linhas, reconhecimento de faces e discriminação de formas), sendo estes resultados difíceis de interpretar devido aos antecedentes de neurite óptica.

A alta taxa de distúrbios do comportamento em pacientes com EM, em comparação com outras doenças que levam o indivíduo a condições físicas semelhantes, faz supor uma base biológica para as alterações da afetividade nesses pacientes (RAO 1990).



## ***OBJETIVO***

Descrever o desempenho de um grupo de pacientes com lesões cerebrais de EM em testes neuropsicológicos, observando o seu desvio em subtestes normatizados.



***CASUÍSTICA E  
METODOLOGIA***

## **CASUÍSTICA**

Foram estudados, na presente pesquisa, 21 pacientes com diagnóstico de EM já em seguimento no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, no período de janeiro a dezembro de 1999.

Desses 21 pacientes, 13 foram submetidos a uma bateria de testes de avaliação neuropsicológica completa.

### **Crítérios de Inclusão:**

Pacientes com idade entre 14 e 60 anos, capazes de entender e executar os testes, e que preencheram os critérios diagnósticos para EM.

### **Crítérios de Exclusão:**

Pacientes com outras doenças neurológicas não compatíveis com a EM.

Evidências clínicas de sedação ou intoxicação por psicofármacos no dia da avaliação.

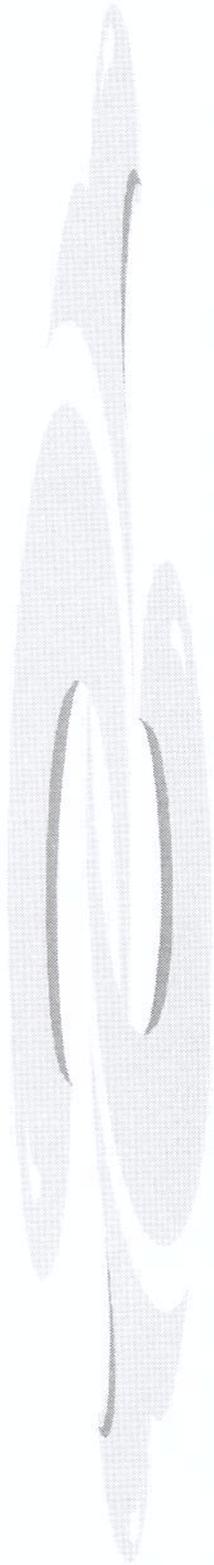
## **METODOLOGIA**

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação neurológica constituída de anamnese, exame neurológico, aplicação da escala EDSS (KURTZKE, 1970 Anexo 1) e a uma bateria de testes neuropsicológicos, cujos resultados foram depois tabulados (tabelas II, III, IV) e avaliados estatisticamente.

Os testes neuropsicológicos aplicados estão descritos no capítulo seguinte Esta bateria foi aplicada em uma sessão de 60 minutos ou duas de 40 minutos, conforme o desempenho do paciente.

Com relação às RM, as mesmas foram realizadas no período de 1997 a 1999, não tendo sido realizadas para o estudo propriamente, mas como critério diagnóstico, para seguimento clínico e avaliação de novos surtos.

Realizou-se uma análise através de gráficos de dispersão e histogramas. Índices de correlação foram identificados para cada combinação de fatores envolvidos no estudo.



# ***AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA***

## **Bateria de testes:**

1. **Vigilância e atenção** (subteste do exame mental de STRUB & BLACK, 1993).

A habilidade de sustentar a atenção precisa ser estabelecida antes que funções mais complexas como memória, linguagem e pensamento abstrato sejam avaliados.

Vigilância: o teste consiste em o examinador ler uma série de letras e instruir o paciente que, sempre que for dito a letra A, ele deve dar uma batida na mesa com a mão. A média normal das pessoas pode completar esta tarefa sem erro. Exemplos de erros orgânicos comuns podem ser: falha em indicar a letra (erro de omissão); indicar a letra errada (erro de comissão), e falha em parar de bater após letras subseqüentes (erro de perseveração).

Anatomia e implicações clínicas do teste: as estruturas básicas responsáveis para manter o estado de alerta são a formação reticular ascendente do tronco cerebral e o sistema difuso de projeções talâmicas. A estimulação cortical ou límbica pode definitivamente influenciar o sistema ascendente e, provavelmente, a atenção resulta de um balanço entre eles. O sistema límbico também é integrante do processo de atenção, adicionando importância emocional ao objeto de atenção (STRUB & BLACK, 1993).

2. **Score do Mini-Teste Mental** (FOLSTEIN e cols 1975, adaptado ao Brasil por BERTOLUCCI e cols, 1994): é uma bateria de testes bem conhecida, que avalia orientação, memória imediata e retardada, concentração, cálculo, linguagem e praxia. É correlato com avaliações mais extensas.

3. **Percepção visual** (subteste da bateria neuropsicológica de Luria, conforme CHRISTENSEN, 1979): consiste em três conjuntos de figuras superpostas de objetos, respectivamente 4, 5 e 5 figuras superpostas que são mostradas ao paciente, pedindo que ele os identifique e nomeie.

**4. Linguagem:** Teste de Nomeação de Boston (Versão de 15 itens do CERAD-The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Morris e cols, 1989): nesta tarefa perguntamos aos pacientes os nomes de 15 objetos apresentados em desenhos. Um máximo de 10 segundos é dado para cada desenho. (Esses itens estão expostos em três grupos de alta, média ou baixa frequência de ocorrência na língua inglesa).

**5. Memória** é o termo geral para o processo mental que permite ao indivíduo estocar informações e recuperá-las mais tarde, e é melhorado pela repetição ou por associação com outras informações que também estão estocadas. É um processo ativo que requer esforço. A etapa final do processo de memória é acessar a informação estocada (STRUB & BLACK, 1993).

**Memória Verbal Imediata** (lista de 10 palavras): o examinador informa ao paciente que irá falar uma lista de 10 palavras, a qual o paciente irá repetir, não importando a seqüência. O examinador repetirá esta tarefa 10 vezes, seguindo a cada vez a reprodução das palavras pelo paciente.

**Memória Verbal Retardada:** após 30 minutos, o examinador solicita ao paciente que se lembre das 10 palavras antes apresentadas; o paciente terá até 90 segundos para repeti-las.

**6. Subteste de Memória Lógica da Escala de Memória de Wechsler (WMS):** são contadas duas histórias e pede-se ao paciente que as repita, uma de cada vez. O número de fatos lembrados é anotado. Após 30 minutos, pede-se para que o paciente as repita novamente.

**7. Fluência Verbal ("categoria animais"):** este teste mede déficits na produção verbal, memória semântica e linguagem. É solicitado ao paciente que diga o nome de tantos animais quanto possível em um minuto. O score é o número total de diferentes animais nomeados. A fluência verbal refere-se a habilidade de produzir fala espontânea, fluente, sem pausas indevidas na busca/encontro (word finding-word searching) das palavras. A fala normal requer fluência na produção de resposta e na conversação espontânea. Essa

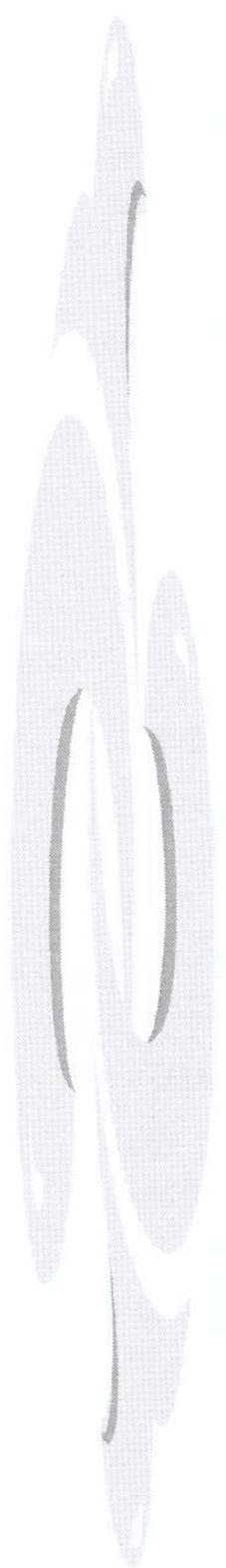
habilidade é prejudicada quando há lesão cerebral, principalmente na região anterior do hemisfério esquerdo. Defeitos sutis na fluência podem ser produzidos somente através de testes específicos. A fluência verbal é avaliada tabulando-se um número de palavras que o paciente produz entre uma categoria restrita, em um tempo limitado.

Aplicação do Teste: Instrui-se o paciente a dizer o nome de tantos animais quanto possível, e que qualquer animal, do zoológico, fazenda, floresta, água ou doméstico, é aceitável. O tempo é de 60 segundos, encorajando-o a continuar quando necessário. O escore é o número de nomes de animais produzidos corretamente nos 60 segundos. Deve-se registrar as respostas corretas bem como as parafrásias. Escore: o indivíduo normal pode produzir de 18 a 22 nomes de animais durante 60 segundos (+/- 5 a 7). A idade é um fator estatisticamente significativa para esta tarefa.(STRUB & BLACK, 1993).

**8. Escala de Depressão do CAMDEX** (The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly, Roth e cols. 1986): Os pacientes são submetidos a um questionário que quantifica o nível de depressão.

## ASPECTOS ÉTICOS

Os procedimentos neuropsicológicos e os exames de imagem não apresentaram riscos diretos ou inconveniências para os pacientes, e estiveram de acordo com a declaração de HELSINQUE II e com as normas éticas para pesquisas em seres humanos da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde do Brasil.



## ***RESULTADOS***

Os dados foram processados por meio dos softwares Excel, (da Microsoft) e Minitab (programa de análise de dados estatísticos), conforme representado em:

I. Dados de identificação e dados demográficos (tabela II).

II. Dados de história, exame neurológico e neuroimagem (tabela III).

III. Resultados dos testes neuropsicológicos (tabela IV).

IV. Análise comparativa: nessa avaliação, os dados referem-se aos pacientes submetidos a bateria de testes de avaliação neuropsicológica.

**TABELA II:** Dados demográficos de 21 pacientes com EM atendidos no Ambulatório de Neurologia HC-Unicamp

Nº de casos	Nome	HC	Idade	Educação	Ocupação	Dominância Manual	Côr
1	FT	574715-5	20	05	Recepcionista	D	Parda
2	EA	639326-3	27	12	Tec. Eletrônica	D	Parda
3	OF	553120-2	40	11	Ger. Admnistr.	D	Branca
4	RB	122318-4	38	16	Engenheiro	D	Branca
5	VP	256053-7	53	11	Prof. Primária	D	Branca
6	ES	655294-2	40	15	Secretaria	D	Branca
7	EDS	329488-0	29	06	Soldador	D	Negra
8	AO	580367-5	43	06	Barbeiro	D	Branca
9	IP	652481-6	27	10	Doceira	D	Parda
10	RM	595746-8	23	11	Aux. Escritório	D	Branca
11	BS	598368-3	34	13	Prof. Primária	D	Branca
12	TV	206699-7	52	05	Passadeira	D	Negra
13	SR	587780-0	34	08	Tec. de Lab.	D	Parda
14	MC	576971-6	41	15	Bióloga	D	Branca
15	ARS	668947-0	36	11	Prof. Primária	D	Branca
16	APT	641742-3	27	15	Escriturária	D	Branca
17	FP	387214-3	40	11	Recepcionista	D	Parda
18	PS	611530-4	32	08	Motorista	D	Branca
19	JS	312804-3	18	11	Estudante	D	Branca
20	TC	675682-9	20	11	Balconista	D	Branca
21	VLR	652510-3	36	06	Copeira	D	Parda

**TABELA III:** Dados de história e exame neurológico e neuroimagem de 21 pacientes com EM atendidos no Ambulatório de Neurologia HC-Unicamp

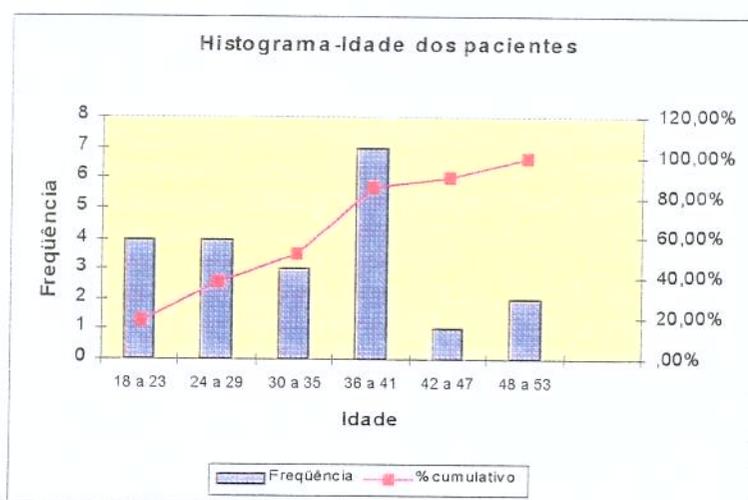
Caso n°	Forma clínico evolutiva da EM	Escala EDSS	Duração da doença (meses)	Lesão cerebral na neuroimagem da RM
1	Surto Remissão	1	36	Forma concêntrica de Baló. Lesões de 2,5 e 1,5 cm de diâmetro nos lobos frontais D e E, lesões focais frontal D, centro semi oval E, pedúnculo cerebelar e corpo caloso.
2	Progressiva Primária	3,5	24	Lesões com hipersinal em T2 e hiposinal em T1 em centros semi-ovais, periventriculares, tronco (ponte e bulbo) e pedúnculos cerebelares.
3	Surto Remissão	2,5	22	Lesão em Bulbo.
4	Progressiva Secundária	5	216	Lesão em centro semioval, coroa radiada, periventricular, TC, cerebelo, sem impregnação de contraste.
5	Surto Remissão	2	312	Leve dilatação dos ventrículos laterais, múltiplas lesões ovaladas e irregulares com hipersinal em T2 em substância branca periventricular e braço posterior da capsula interna. E
6	Surto Remissão	1	24	Lesões inespecíficas podendo ou não corresponder à doença desmielinizante.
7	Progressiva Primária	6	84	Afilamento do corpo caloso com irregularidade da borda inferior e focos de hipersinal no TR longo. Numerosas áreas de hiposinal em T1 e hipersinal no TR longo localizada em pedúnculos cerebelares ponte capsula interna, coroas radiadas, radiações ópticas e centro semi ovais.
8	Progressiva Primária	6	84	Lesão em ponte, lesão cortico-subcortical em região parietal bilateral, lesão subcortical, occipital D e periventricular.
9	Surto Remissão	2,5	36	Lesões focais ovaladas, de 2 a 10 mm de diâmetro, esparsas pela substância branca periventricular e região caloso-septal, sem impregnação de contraste.
10	Surto Remissão	1	60	Imagens focais nodulares de hipersinal em T2 e hiposinal em T1 em ponte à D, tálamo, substância. branca e cinzenta nos lobos temporais, frontais e parietais, periventriculares, com captação de contraste.
11	Surto Remissão	1	24	Lesões periventriculares, centro semioval, TC, algumas com captação de contraste em T1 e hipersinal em T2.
12	Surto Remissão	1	72	Raras áreas hipointensas nas imagens ponderadas em T1 e Hiperintensas em T2 esparsas na SB periventricular e coroa radiada bilateralmente.
13	Progressiva Secundária	6,5	60	No tronco e esplênio do corpo caloso, fórcipes maiores e menores, coroas radiadas e centros semi ovais e numerosas áreas focais
14	Surto Remissão		24	Áreas nodulares com sinal hipointenso em T1 e hipersinal em T2 no pedúnculo cerebral E e na SB. Periventricular, nos centros semi ovais e coroa radiada bilateral. Algumas lesões captam contraste.
15	Surto Remissão	1	300	Discreto alargamento dos sulcos cerebrais, pequenos focos de hipersinal em TR longo na capsula interna. D, SB profunda periventricular, centro semiovais e região parieto-occipital bilateral e pedúnculo cerebral E. Corpo caloso com morfologia normal, não há impregnação de contraste.

16	Surto Remissão	1	42	Uma lesão em saca-bocados em região posterior de corpo caloso com hipersinal em T2, uma lesão periventricular posterior, uma lesão pedúnculo cerebelar E, todas sem captação de contraste.
17	Surto Remissão	2	108	Lesões SB subcortical (Microleucoence-falopatia?). Lesões capsula. interna., nucleos. da baseE SB subcortical à D.
18	Surto Remissão	1	41	Lesões múltiplas com hipossinal em T1 e hipersinal em T2 centro semioval, corno ventricular posterior E, TC e cerebelo. Captação de contraste em cerebelo.
19	Monofásica	2	48	No centro semioval frontal D retração com hiposinal em T1 e hipersinal em T2 de limites nítidos e sem impregnação de contraste. Alterações tênues e imprecisas de hipersinal em T2 na porção anterior do lobo parietal e giro temporal superior D, Dilatação ex-vácuo do VLD, na SB profunda de LT e polo frontal D e Lobos F-T-P-O à E multiplas peq. Focos de alongamento em T1 e T2 e impregnação de contraste.
20	Surto Remissão	1	24	Lesões ovaladas em bulbo à D, SB periventricular. Captação de contraste em lesão parietal D.
21	Surto Remissão	1	84	Hipersinal T2 periventricular, cerebelo D e corpocalosa. T1 com captação de contraste em algumas lesões.

**TABELA IV:** Resultados dos testes neuropsicológicos em 21 pacientes com EM atendidos no Ambulatório de Neurologia HC-Unicamp

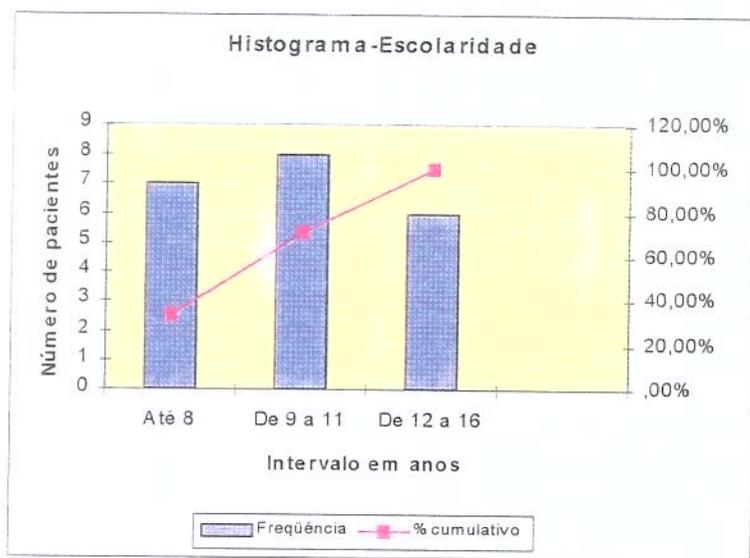
Caso n°	Escore do MEM	Escala de Depressão do CAMDEX	Memorização 10 palavras imediata.	Memorização 10 palavras retardada	Memória lógica do WAIS	Percepção visual	Fluência Verbal	BNT	Vigilância
1	30	8	7,0	6,0	17 12	14	16	15	0
2	30	2	6,9	6,0	20 15	14	19	15	0
3	30	5	8,1	9,0	20 19	13	15	5	0
4	28	1	6,9	4,0	15	12	11	15	0
5	27	1	7,1	6,0	21	13	10	15	0
6	28	5	7,7	7,0	20 15	14	21	14	1
7	23	13	6,9	8,0	13	13	15	15	0
8	24	0	3,6	3,0	22	09	18	14	0
9	30	5	6,0	8,0	19 11	14	19	15	0
10	28	0	5,3	8,0	18	13	14	15	0
11	30	0	7,1	9,0	26	14	12	15	0
12	28	4	8,1	9,0	13 15	14	13	15	0
13	26	10	7,6	6,0	32	09	13	15	0
14	27	3	9,1	10	19 23	13	22	15	0
15	29	8	7,0	9,0	24 10	14	16	14	1
16	30	2	9,2	10	24 21	14	25	14	0
17	26	2	7,6	7,0	22 13	14	22	14	0
18	26	0	7,7	7,0	10 17	14	12	14	0
19	30	2	7,6	10	24	14	18	15	1
20	30	0	6,9	9,0	22 17	13	20	15	0
21	27	6	6,0	9,0	10 8	14	11	14	1

I. Idade (Figura 1) A média das idades foi de 33,81 anos, com desvio padrão (DP) de 9,72. O intervalo (14,37; 53,25) representa um intervalo de confiança de 95% para a média, ou seja, se o experimento fosse repetido 100 vezes com amostras da população total do hospital com as mesmas características dos pacientes aqui estudados, em 95 desses experimentos a média estaria contida entre esses valores. O paciente mais novo tem 18 anos e o mais velho, 53. Aproximadamente 52% dos pacientes tem idade inferior a 35 anos. Um terço deles tem idade de 36 a 41 anos.



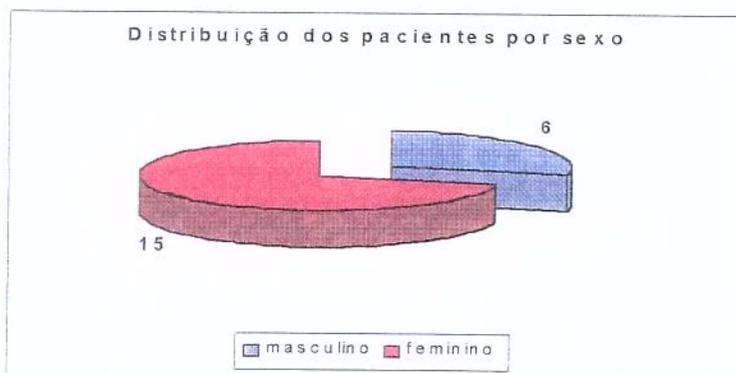
**Figura 1:** Histograma das idades de 21 pacientes com esclerose múltipla.

II. Educação (Figura 2): Média: 10,33; Desvio Padrão (DP): 3,43. O intervalo de confiança de 95% para a média é (3,47; 17,19). Aproximadamente um terço dos pacientes completou apenas o primeiro grau ou menos. 71% dos pacientes não ingressou no terceiro grau.



**Figura 2:** Histograma da escolaridade de 21 pacientes com esclerose múltipla.

III. Sexo (Figura 3) Aproximadamente 70% dos pacientes estudados eram do sexo feminino.



**Figura 3:** Distribuição dos pacientes por sexo.

IV. Cor (Figura 4): a maioria dos pacientes do estudo era de cor branca (61%), 29% parda e 10% negra.

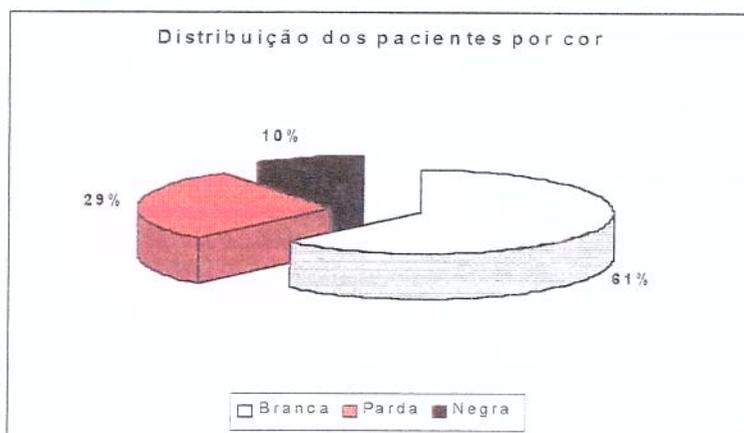


Figura 4: Distribuição dos pacientes por cor.

V. Forma clínico evolutiva da doença (Figura 5): aproximadamente dois terços dos pacientes apresentou a forma de surto-remissão (71%). A forma progressiva primária ocorreu em 14%, progressiva secundária 10% e monofásica 1%.

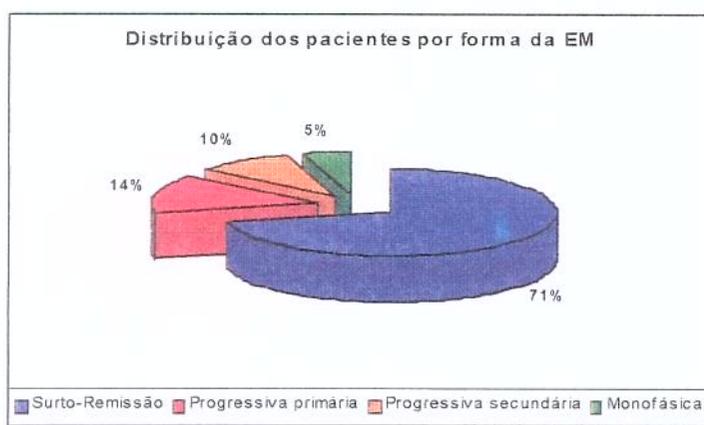
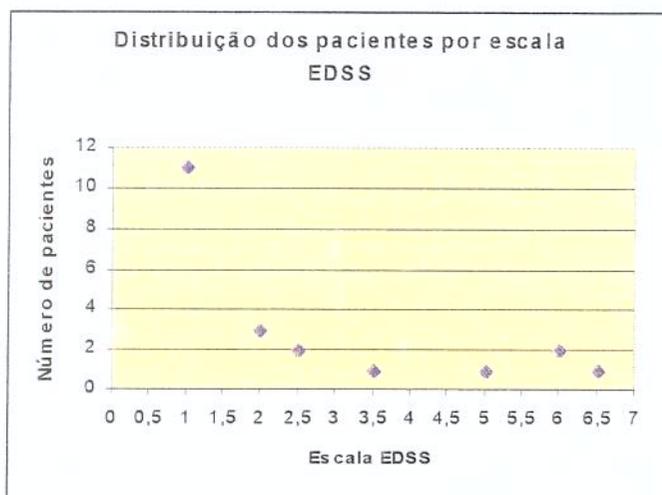


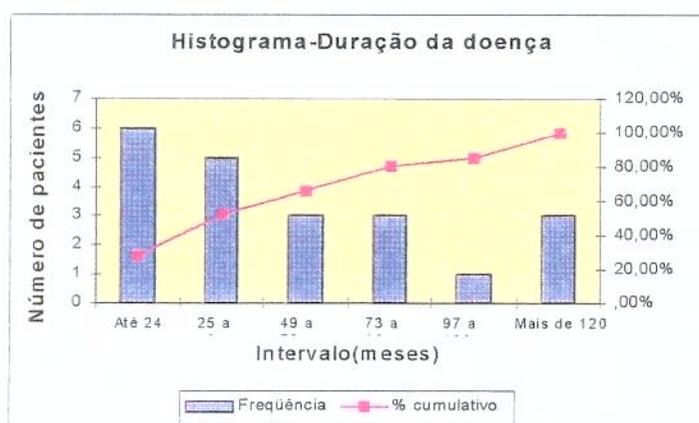
Figura 5: Distribuição dos pacientes por forma clínico-evolutiva da EM.

VI. Escala de Incapacidade Funcional (Figura 6): (EDSS-*expanded disability scale score*). Aproximadamente 50% dos pacientes encontrava-se no valor mínimo da escala (1). Média 2,33; DP= 1,91. O intervalo de confiança para a média é (0;6,1).



**Figura 6:** Distribuição dos pacientes por escala EDSS.

VII. Duração da Doença (Figura 7). Metade dos participantes da pesquisa tiveram a doença diagnosticada há menos de 48 meses; 15% deles, há mais de 10 anos. Media 82,14; DP=86,38. O intervalo de confiança de 95% para a média é (0;254,92)



**Figura 7:** Histograma da duração da doença

VIII. Escala de depressão do CAMDEX(Figura 8): o intervalo de confiança de 95% para a média é (0;11,01). Apenas um paciente encontrava-se em estado depressivo. Média 3,67; DP=3,67. (Considerado ponto de corte = 11).

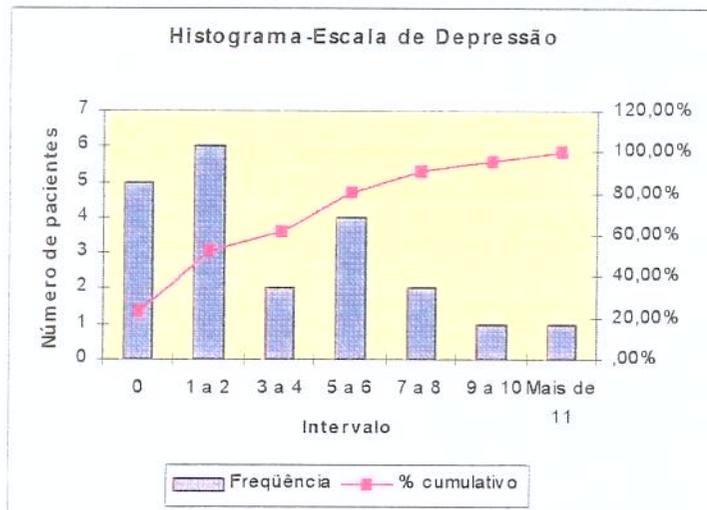


Figura 8: Histograma da escala de depressão

IX. Mini Exame Mental (Figura 9): três pacientes apresentaram escore igual ou abaixo de 26 e nesta casuística todos os pacientes são alfabetizados. Média: 27,95; Mediana: 28; DP=2,11.

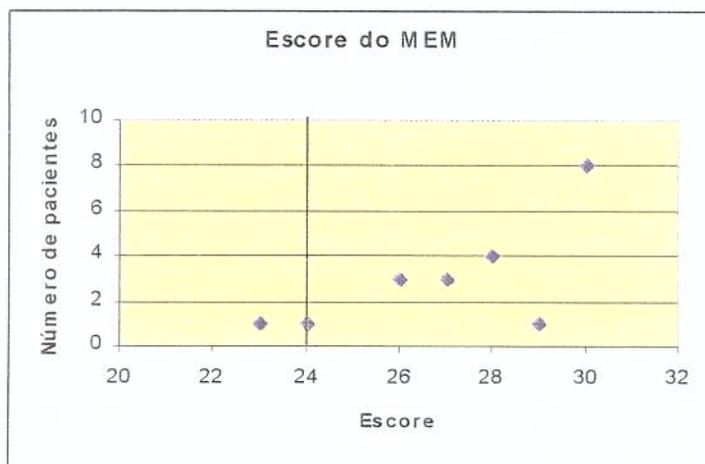
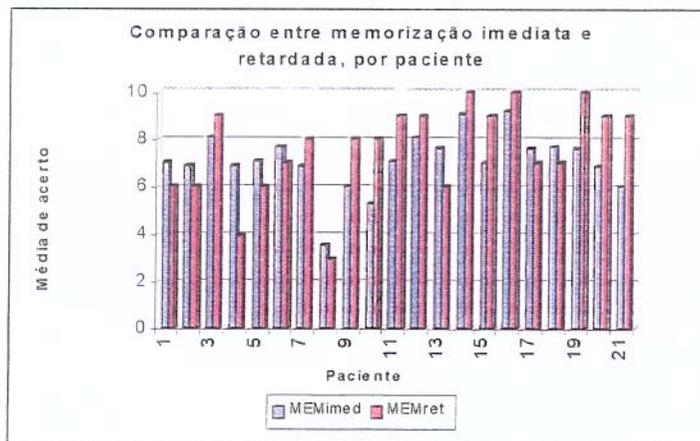


Figura 9: Escore do MEM.

X. Memorização imediata e retardada de lista de 10 palavras (Figura 10) Média 7,11 e DP= 1,22.

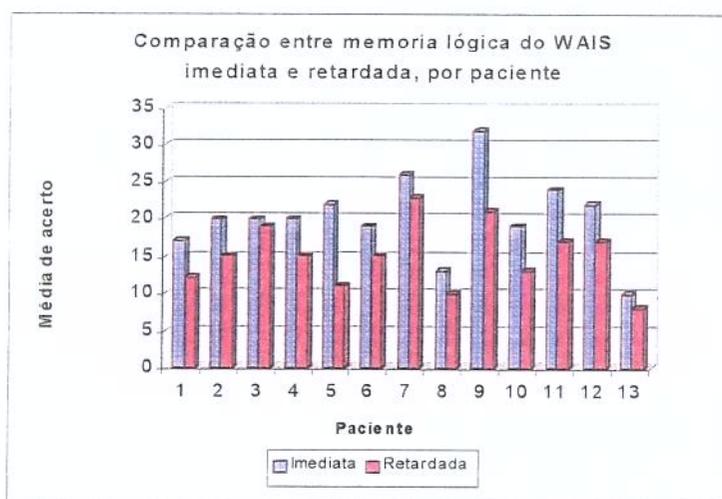
Imediata: o intervalo de confiança para a média (95%) traz como menor valor 4,67 e como maior valor 9,55. Retardada: Média 7,62 e DP=1,94. O intervalo de confiança para a média (95%) traz como menor valor 3,74 e como maior valor 10. O gráfico 10 traz a comparação, por paciente, nos escores obtidos nos dois testes de memorização. Doze pacientes apresentaram melhora no resultado do teste de memorização retardada com relação ao teste de memorização imediata das 10 palavras.



**Figura 10:** Comparação entre memorização imediata e retardada de 10 palavras por paciente.

XI. Memória Lógica do WAIS.(Figura 11) Imediata: Média 19,78 e DP= 5.17. Apenas 18 dos 21 pacientes foram avaliados neste teste, que permite inferir um intervalo de confiança ( 95%) para a média entre 10,34 e 30,12..

Retardada: Média 15,08 DP=4,35. Apenas 13 dos 21 pacientes foram avaliados neste teste, que permite inferir um intervalo de confiança de 95% para a média entre 6,38 e 23,78.



**Figura 11:** Comparação entre memória lógica do WMS imediata e retardada por paciente.

XII. Percepção Visual (Figura 12): 38% (9 pacientes) não conseguiram o escore máximo neste teste (14 pontos). Média 13,14. DP= 1,49. Intervalo de confiança (95%) é: (10,16; 14.)

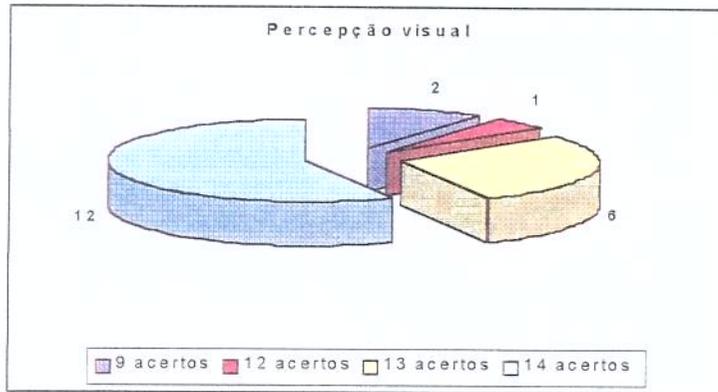


Figura 12: Percepção Visual

XIII. Fluência Verbal (Figura 13): Média 16,33; DP= 4,20. Intervalo de confiança de 95% (7,93;24,73).

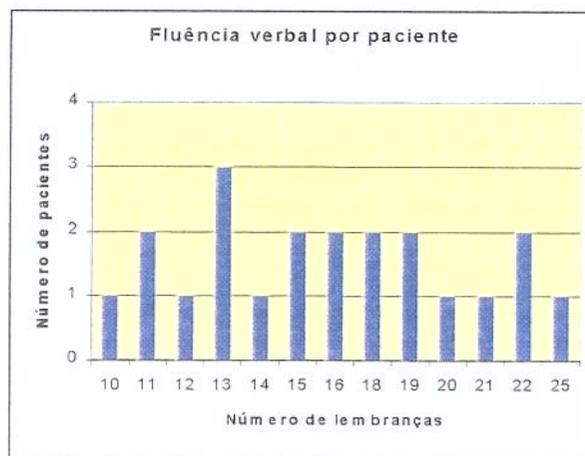
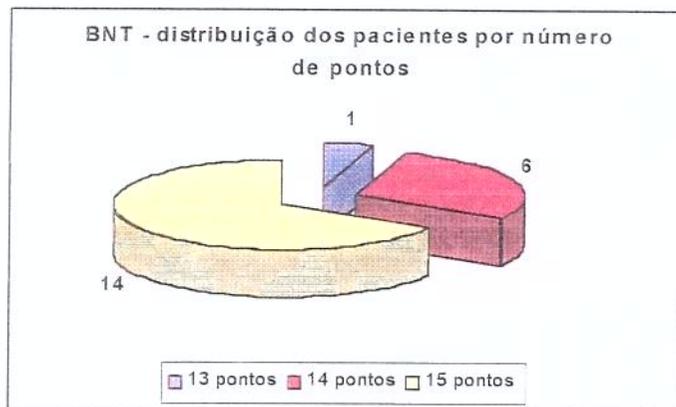


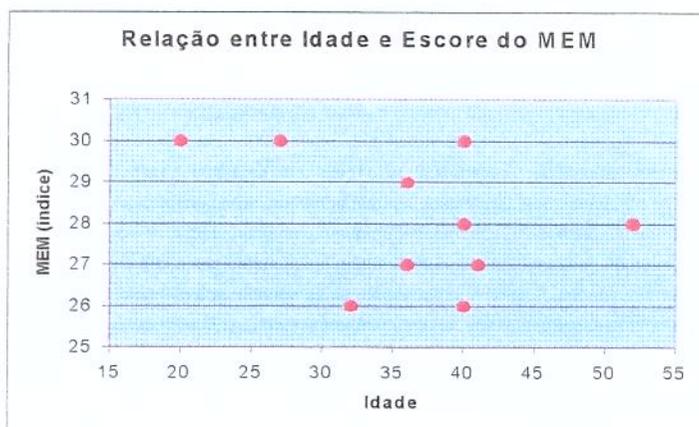
Figura 13: Fluência verbal por paciente.

XIV. Teste de Nomeação de Boston (Figura 14): 14 pacientes (66,7%) alcançaram escore máximo de 15 pontos. Média 14,62, DP= 0,59. O intervalo de confiança de 95% é (13,44; 15).



**Figura 14:** Teste de nomeação de Boston, distribuição dos pacientes por número de pontos.

XV. Os escores do MEM se correlacionaram negativamente com a idade ( $r = -0,551$ ).



**Figura 15:** Relação entre idade e escore do MEM.

XVI e XVII. Os escores de memorização do WMS imediata e retardada se correlacionam positivamente com o nível educacional ( $r=0,574$  e  $0,581$  respectivamente) (figura 16 e 17)

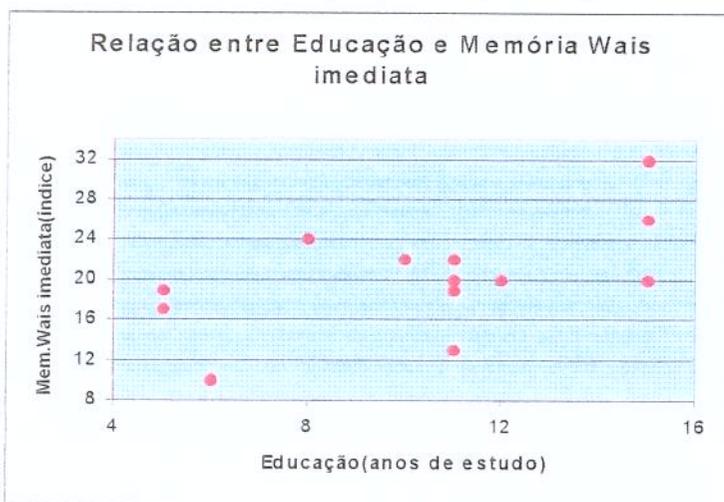


Figura 16: Relação entre educação e memória do WMS imediata.

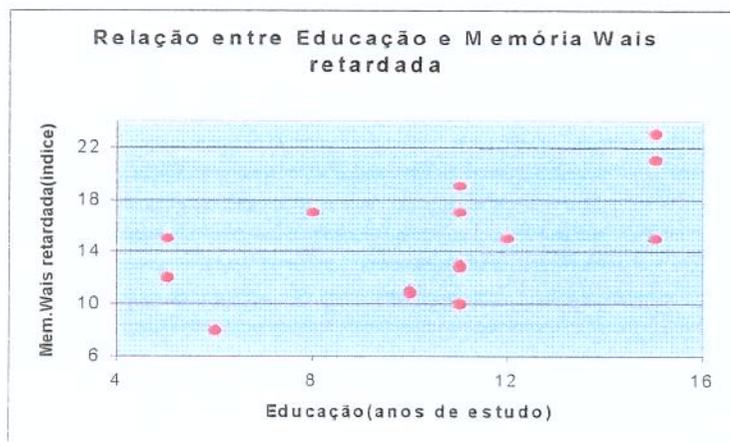
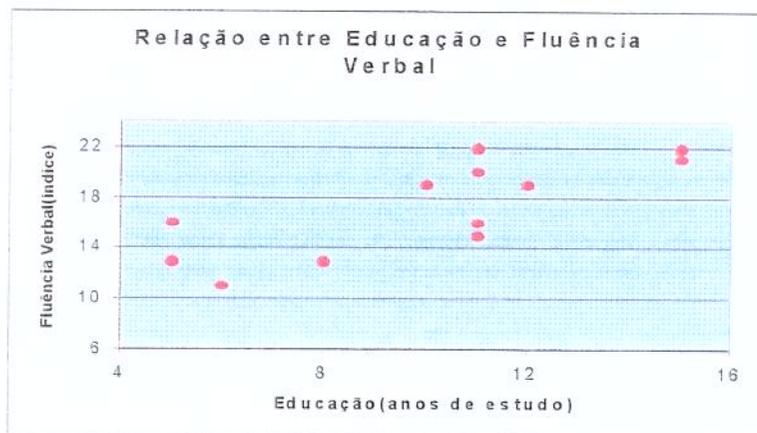


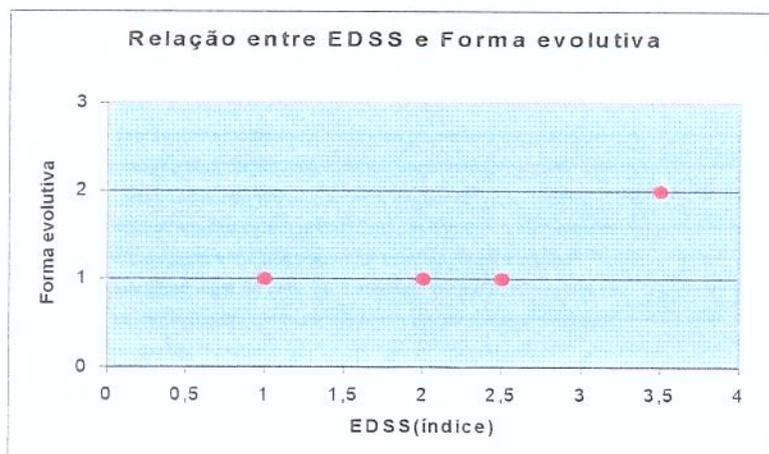
Figura 17: Relação entre educação e memória do WMS retardada.

XVIII. A fluência verbal correlacionou-se positivamente com o nível educacional ( $r=0,821$ )



**Figura 18:** Relação entre educação e fluência verbal .

XIX. A forma progressiva da EM (2) tendeu a ter escores EDSS mais altos que a forma surto-remissão (1)



**Figura 19:** Relação entre EDSS e forma evolutiva .

XX e XXI. Os escores da mem. imediata e retardada do WMS se correlacionam negativamente com o índice de depressão( $r = -0,628$  e  $r = 0,565$ )

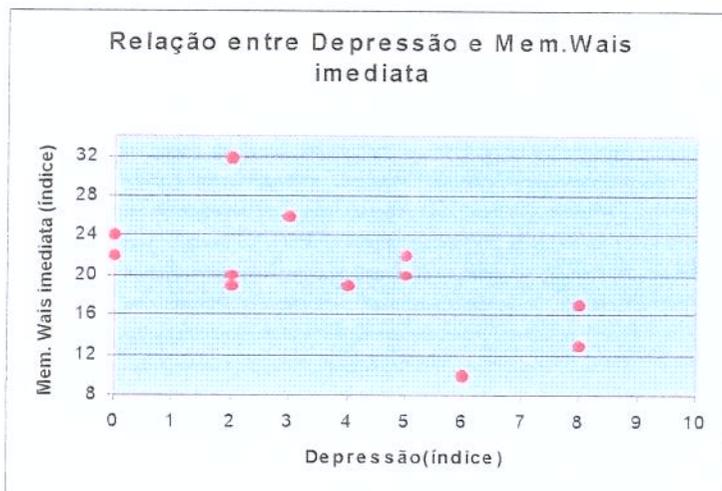


Figura 20: Relação entre depressão e memória do WMS imediata

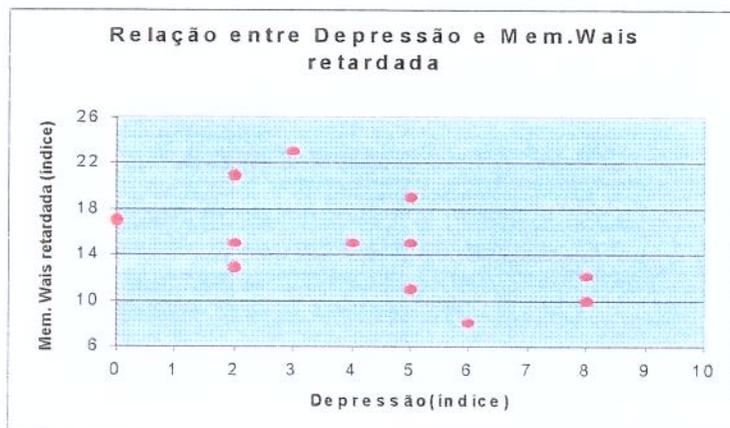


Figura 21: Relação entre depressão e memória do WMS retardada

XXII. A memória imediata de lista de 10 palavras se correlacionou positivamente com a memória retardada do WMS ( $r= 0,862$ ).



Figura 22: Relação entre memorização imediata e memorização do WMS retardada.

XXIII. A memória imediata e retardada do WMS correlacionaram-se positivamente ( $r = 0,835$ ).

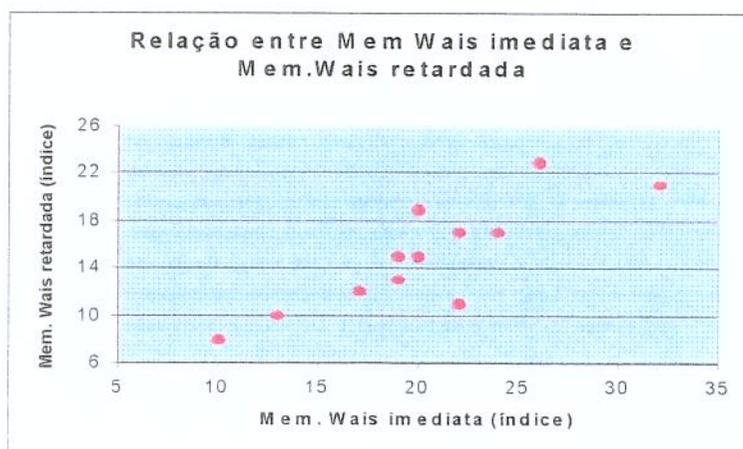
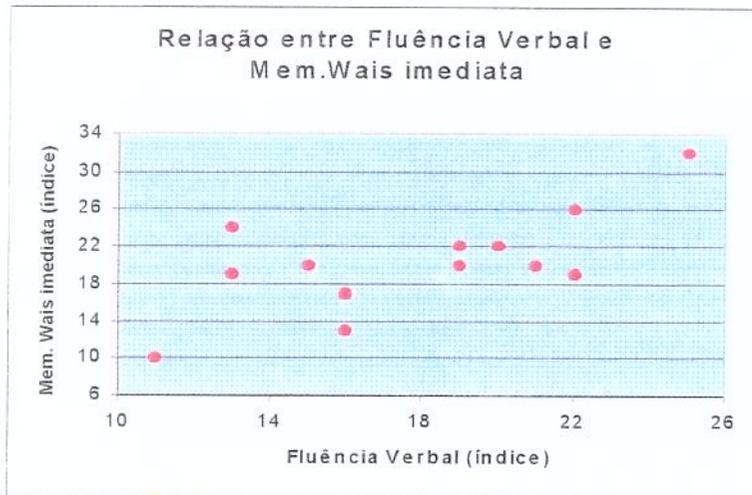


Figura 23: Relação entre memorização do WMS imediata e retardada

XXIV. Os escores de memória imediata do WMS se correlacionaram positivamente com a fluência verbal ( $r = 0,670$ ).



**Figura 24:** Relação entre fluência verbal e memória do WMS imediata.

Tendo em vista a diversificação dos testes utilizados para avaliar o nível cognitivo dos pacientes e os índices de correlação entre eles, decidiu-se estabelecer uma média de pontos por paciente, de acordo com as especificações de normalidade de cada teste.

Para essa análise foram utilizados os testes MEM, memorização imediata e retardada, percepção visual e BNT. Os testes de memória lógica do WAIS não foram utilizados, dada a ausência de informações sobre alguns pacientes e o teste de fluência verbal. Foi estabelecida a pontuação 1 para o paciente enquadrado abaixo da normalidade em cada um dos testes e 2, para os testes realizados na faixa de normalidade. Os pontos foram somados e tiradas as médias para cada paciente.

O gráfico a seguir apresenta os resultados ( Figura 25).

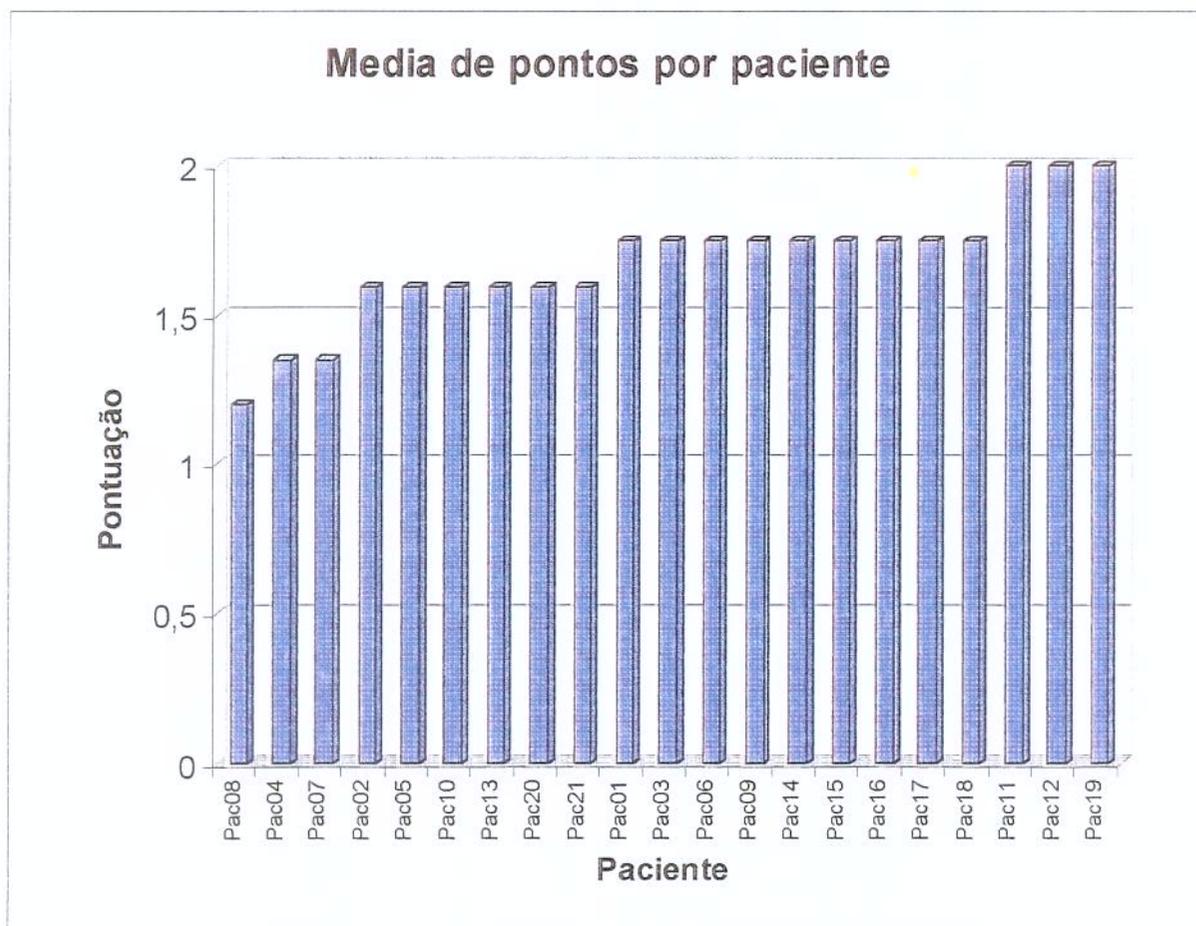


Figura 25: Relação entre a media de pontos por paciente nos vários testes cognitivos e as variáveis foram os seguintes: Sexo: 0,539; Idade: -0,069; Educação: 0,161; Cor: -0,017; Forma: -0,236; EDSS: -0,704; Duração da doença: -0,253; Escala de depressão: -0,057.

## ***DISCUSSÃO***

Nossa análise restringe-se a uma avaliação intra-grupo, sem pretensão de definir o padrão neuropsicológico, pois também não temos um grupo controle.

A análise dos resultados aqui obtidos deve levar em conta que a população estudada é bastante diversificada e que a proporção de pacientes com relação a alguns fatores não é homogênea. É o caso, por exemplo, da variável sexo, dado que a grande maioria dos pacientes é do sexo feminino e a quantidade do sexo masculino é muito pequena para que se possa realizar inferências com absoluta segurança.

A ausência de dados nos testes do WMS, vinculada a sua aparente importância, tornou difícil algumas conclusões, principalmente quanto a classificação do paciente nos testes cognitivos. Na tentativa de melhor avaliar esses dados, foi realizada a análise de nova tabela que restringiu aos pacientes que foram avaliados em sua totalidade, sendo então selecionados os dados significativos.

A conclusão da análise deve levar em conta o conjunto de índices de correlação, e não apenas um resultado isolado.

A particularidade da EM é ser uma entidade nosológica baseada somente em princípios descritivos, ou seja, na descrição dos sintomas, evolução temporal e distribuição espacial das lesões, existindo então um problema com o discurso clínico, aliado a falta de um marcador biológico.

Em nosso trabalho, com relação a dados epidemiológicos, encontramos dados que concordam com a literatura quanto ao fato de tratar-se de doença de indivíduos jovens (figura 1), predomínio no sexo feminino (figura 3), preponderante na raça branca (figura 4), e predomínio da forma surto-remissão (figura 5). Concordando com a literatura, (NOSEWORTHY, 1999) também encontramos predomínio das formas progressivas entre os homens. A média do EDSS em nosso trabalho foi baixa (figura 6), refletindo o fato de que foram selecionados pacientes capazes de entender e executar os testes e o fato de a maioria dos pacientes apresentarem a forma surto remissão da doença. Metade dos pacientes desta amostra tiveram a doença diagnosticada há menos de 2 anos (figura 7) e esse fato provavelmente está relacionado, entre outros fatores, a perspectiva de tratamento.

Em nosso trabalho houve correlação negativa significativa entre idade e escores do MEM, mostrando piora cognitiva nos indivíduos com mais idade, efeito do envelhecimento e do tempo de doença (figura 15).

Quanto à relação entre educação e memória lógica do WMS (imediate e retardada), evidenciou-se que, também nessa população, a educação influencia o desempenho do teste de maneira positiva (figuras 16 e 17). A educação teve efeito similar na fluência verbal (figura 18). Observamos também uma relação entre a forma clinico-evolutiva da doença e o estado de incapacidade, ou seja as formas progressivas têm EDSS mais elevados (figura 19). Houve uma influencia negativa da depressão sobre o desempenho mnésico (figuras 20 e 21), concordando com o que se sabe da literatura sobre o efeito negativo da depressão na cognição. Houve correlação positiva entre memória lógica retardada do WMS e o teste de memorização imediata, evidenciando o fato de que ambos são testes que envolvem memória verbal (figura 22).

Houve uma correlação positiva entre memorização imediata e retardada do WMS (figura 23), mostrando que uma melhor performance da memória imediata influencia positivamente a memorização retardada; bem como uma correlação positiva entre fluência verbal e memória do WMS imediata (figura 24) provavelmente pelo fato de que ambos são testes que envolvem memória verbal.

A correlação positiva entre memória imediata e retardada do WMS (figura 23) provavelmente se deve ao fato de se tratar de um texto em que as palavras constituem um todo coeso e coerente facilitando sua memorização a longo prazo. Entretanto, o mesmo não ocorre quanto a memorização imediata e evocação retardada da lista de 10 palavras ( não houve correlação significativa entre essas duas funções mnésicas) (figura 10). Dos 21 pacientes, 12 tiveram maiores escores na evocação retardada das 10 palavras, provavelmente devido ao efeito do aprendizado (10 palavras repetidas 10 vezes).

Quanto à relação entre fluência verbal e memória lógica imediata do WMS (figura 24), além de ambos serem testes de avaliação com mediação verbal, provavelmente estão relacionados mecanismos de rapidez da recuperação da informação, justificando

assim o fato de que em pacientes com EM ocorrem deficiências na recuperação da informação estocada.

A figura 25 nos mostra que 3 pacientes (14,2%) apresentaram deficit cognitivo mais acentuado, os três homens, EDSS elevado (entre 5 e 6), portadores de formas progressivas e tempo de doença médio 128 meses. Concluímos que, nessa nossa análise, houve correlação significativa dos testes cognitivos com o sexo e o EDSS.

Com relação à RM, não foi feita uma avaliação sistemática, avaliamos os exames realizados naquele período ou um pouco antes, sem relação temporal com o exame neuropsicológico, foram, conforme descrito na literatura (HUBER 1987), lesões difusas subcorticais de predomínio periventricular, tronco cerebral, medula, nervos ópticos e tractos ópticos. Notamos que os pacientes com formas progressivas e longa evolução apresentam maior grau de atrofia cerebral e do corpo caloso do que os pacientes com forma surto-remissão e longo tempo de evolução. Outro dado observado relaciona-se aos exames realizados durante períodos de surto, que apresentam lesões com exuberante captação de contraste, e que freqüentemente desaparecem após o surto.

RAO (1996) conclui que o grau e a aparência da disfunção cognitiva é altamente correlata com a quantidade e localização da doença de substância branca entre os hemisférios cerebrais refletidos pelos estudos de neuroimagem.

Mais estudos são necessários avaliando-se formas progressivas e surto-remissão separadamente, esclarecendo a importância do tipo clínico da doença no comprometimento cognitivo, pois existem relatos na literatura de que formas progressivas podem cursar com declínio cognitivo mais freqüentemente que formas surto-remissão.

## ***CONCLUSÕES***

1. Os pacientes de nossa amostra, apresentaram apenas discretos déficits cognitivos, não suficientes para caracterizá-los como portadores de demência.

2. A forma clínica da doença não teve correlação com nenhum dos índices dos escores de exames neuropsicológicos mas teve correlação com EDSS (formas progressivas têm EDSS mais altos)

3. A educação influenciou positivamente no desempenho dos testes cognitivos.

4. Em nossa amostra, 3 pacientes (14%), apresentaram comprometimento cognitivo mais acentuado, todos do sexo masculino, portadores de forma progressiva da doença e EDSS elevado (entre 5 e 6).



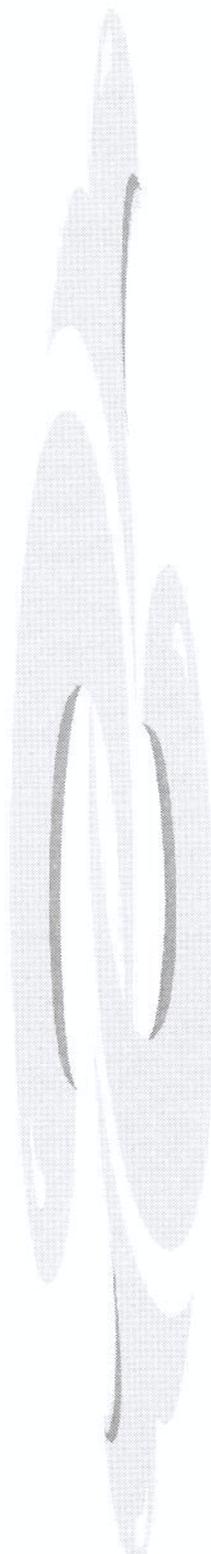
## ***SUMMARY***

Multiple Sclerosis (MS) is a disease of unknown etiology, exclusive of the SNC, characterized by myelin loss. Its clinical picture is variable, generally evolving with relapsing-remitting symptoms, attacking mainly women between 20-40 years age. It predominates in the white race and it is not found in other animals. It used to be followed by psychic and cognitive symptoms, which can be temporary or persistent, and less frequently, gradually progressive..

In the attempt to better describe these symptoms, we evaluated 21 patients with diagnosis of MS in the Ambulatory of Neurology ( UNICAMP'S hospital ). and we applied a battery of neuropsychologic tests and describing the performance of the patients in these tests.

The majority of the patients were of white color and presented the relapsing-remitting form of the illness; the mean age was of 33,8 years, all patients were literate and 50% of them were estimated in the lower range of EDSS scale.

The patients of our sample presented discrete cognitive deficit, no patient fulfilled the diagnostic criteria of dementia. As regards Mini-Mental State Examination had normal values. There was a positive influence of scholarship on the performance of the tests. More studies are needed to evaluate separately the progressive and relapsing-remitting forms of the disease, to clarify the importance of the clinical type of the illness for the cognitive impairment, because, according to the literature, the progressive forms may impair the cognitive function more frequently than the relapsing-remitting form does.



***REFERÊNCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS***

- BERRIOS & PORTER: **A history of clinical Psychiatry: the origin and history of psychiatric disorders.** Athlone, 1999; 174-192.
- BRUNETTI, A.; TEDESCHI, G.; DI CONSTANZO, A.; *et al.*: **White matter lesion detection in multiple sclerosis: improved interobserver concordance with multispectral MRI display.** J Neurol., 1997; 244: 586-590.
- CUMMINGS, J.L.; BENSON, D.F.: **Subcortical dementia; Review of an emerging concept.** Arch Neurol., 1984; 41: 874-879.
- CUMMINGS, J.L.: **Subcortical Dementia. Neuropsychology, Neuropsychiatry, and pathophysiology.** British Journal of Psychiatry, 1986; 149: 682-697.
- DALOS, N.P.; RABINS, P.V.; BROOKS, P.R.; O'DONNELL, P.: **Disease activity and emotional state in Multiple sclerosis.** Ann Neurol., 1983;13: 573-577.
- DAMASCENO, B.P.: **Demência de Alzheimer.** Medical Master: Anais de Atualização Médica, 2000; Vol.4: 39-44.
- DAMASCENO, B.P.: **Doenças desmielinizantes do SNC.** Depto de Neurologia-FCM-Unicamp, 1999.
- FEINSTEIN A, KARTSOUNIS LD, MILLER DH, YOUL BD, RON MA. **Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study.** Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1992; 869-876.
- FILLEY, C.M.; HEATON, R.K.; NELSON, L.M.; BURKS, J.S.; FRANKLIN, T.G.: **A comparison of dementia in Alzheimer's disease and multiple sclerosis.** Arch neurol., 1989; 46:157-167.
- FRANKLIN, G.M.; NELSON, L.M.; FILEY, C.M.; HEATON, R.K.: **Cognitive loss in multiple sclerosis. Case reports and review of literature.** Arch Neurol., 1989;46: 62-67.

- GESCHWIND, N.: **Disconnexion syndromes in animals and man.** Brain, 1965; 237-294.
- HONER, W.G.; HURVITZ, T.; et al.: **Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatryc disorders.** Arch Neurology, 1987; 44: 187-190.
- HUBER, et al.: **Magnetic Ressonance imaging correlates of dementia in Multiple Sclerosis** Arch Neurol., 1987; 44: 732-736.
- REISCHES FM, BAUM K, BRAU H, HEDDE JP,SCHWINDT G. **Cerebral magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis.** Arch Neurol., 1988; 45: 1114-1116.
- HUBER, S.J.; SHUTTLEWORTH, E.C.; PAULSON, G.W.; BELLCHAMBERS, M.J.G.; CLAPP, L.E.: **Cortical vs Subcortical Dementia.** Arch Neurol., 1986; 43: 392-394.
- KATZ, D.; TAUBENBERGER, J.K.; et al.: **Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic, active multiple sclerosis.** Ann Neurol., 1993; 34: 661-669.
- KURTZKE, J.F.: **Multiple sclerosis: Whats in a name?** Neurology, 1988; 38: 309-316.
- KURTZKE JF; **Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disabiliy status scale.** Acta Neurol Scand., 1970; 46: 493-512.
- KURTZKE, J.F.; BEEBE, G.W.; NAGLER, B.; NEFZGERB, M.D.; AUTH, T.L.; KURLAND LT. **Studies on natural history of multiple sclerosis. V. Longitudinal survivor in young men.** Arch Neurol., 1970; 22:215-225.
- JAMBOR, K.L.: **Cognitive Funcioning in Multiple Scleosis.** Br. J.Psychiatr., 1969;765-755.
- LARSEN, J.P.; KVAALE, G.; RIISE, T.; NYLAND, H.; AARLI, J.A.: **Multiple sclerosis-more than one disease?** Acta Neurol Scand., 1985;72:140-150.
- LION-CAEN, O.; JOUVENT, R.; HAUSER, S.; et al.: **Cognitive dysfunction in recent onset demielinating disease.** Arch Neurol., 1986; 43:1138-1141.

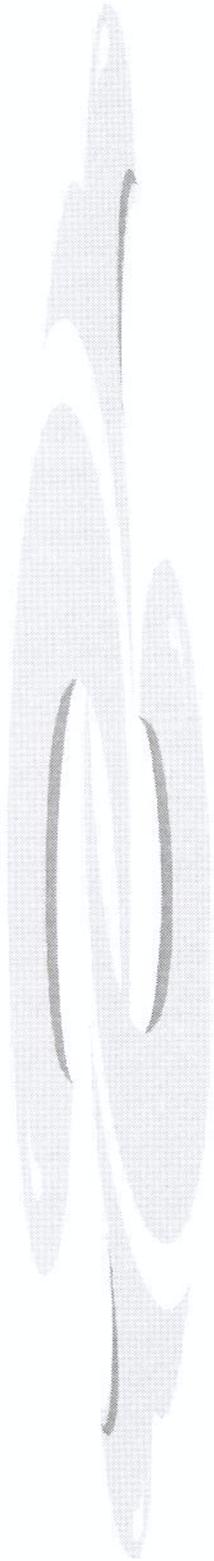
- LUBLIN, F.D.; REINGOLD, S.: **Defining the Clinical Course of multiple sclerosis.** Neurology, 1996; 46: 907-911.
- LURIA, A.R.: **The Working brain: an introduction to neuropsychology**-Basic Books 1987;732-736.
- Mc FARLIN, D.E.; MC FARLAND, H.F.: **Multiple Sclerosis.** (Second of two parts) N Engl J Med., 1982; 1246-1251.
- MEDAER, R.; NELISSEN, E.; APPEL, B.; SWERTS, M.; GEUTGENS, J.; CALLAERT, H.: **Magnetic resonance imaging and cognitive functioning in multiple sclerosis.** J Neurol., 1987; 235: 86-89.
- MEDAER, R.: **Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14<sup>th</sup> century?** Acta neurol. Scandinav., 1979; 60: 189-192.
- MINDEN, S.L.; ORAV, J.; SCHILDKRAUT, J.J.: **Hypomaniac reactions to ACTH and prednisone treatment for multiple sclerosis.** Neurology, 1988; 38: 1631-1634.
- MORRIS, J.C, HEYMAN A, **The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD).** Neurology, 1989; 39: 1159-1165)
- MUSSINI, J.M.: **Scérose en plaques** - Enciclopédie de Neurologie -Éditions Techniques, 1978; Vol 4 fasc.17074.
- NOSEWORTHY, J.H.: **Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis.** Nature, 1999; vol 399 supp june a40-a47.
- OLIVEIRA, E.M.L.; ANNES, M.; OLIVEIRA, A.S.B.; GABBAI, A.: **Multiple sclerosis: clinical survey of 50 patients followed at Department of Neurology UNIFESP-EPM.** Arq Neuropsiquiatr., 1999; 1:51-55.
- OLIVEIRA, E.M.L; SOUSA, N.A.: **Esclerose Múltipla** Rev. Neurociências Unifesp, 1998; 6(3):114-118.

- PEYSER, J.M.; RAO, S.M.; LAROCCA, N.G.; KAPLAN, E.: **Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis**. Arch neurol., 1990 47; 94-97
- PEYSER, J.M.; EDWARDS, K.R.; POSER, C.M.; FILSKOV, S.B.: **Cognitive Function in Patients With Multiple Sclerosis**. Arch Neurol., 1980,37:577-579.
- POSER, C.M.: **The unfortunate triumph of mechanodiagnosis in multiple sclerosis: a clinician's lament**. Cl. Neurol. Neurosurg., 1992; S139-142.
- POSER, C.M.: **Exacerbations, Activity and Progression in Multiple Sclerosis** Arch Neurol., 1980; 37; 471-475..
- POSER, C.M.; PATY, D.W.; SCHEINBERG L.; et al.: **New diagnosis criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols**. Ann neurol., 1983;13:227-231.
- PAPAI-ALVARENGA R *et al* **Projeto Atlântico Sul**. Rev Bras Neurol., 31(2): 51-59, 1995.
- RAO S.M. **White Matter Disease and Dementia**. Brain and Cognition, 1996; 31:250-268.
- RAO SM; **Multiple Sclerosis** in Subcortical Dementia. Cummings, J.L., 1990; 164-177. University Press New York Oxford
- RON, M.A.; FEINSTEIN, A.: **Multiple Sclerosis and the mind** (editorial). Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1992; 55: 1-3
- ROTH M, TYM E, MOUNTJOY CQ; ET AL: **CAMDEX: A standardized instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference o the early detection of dementia**. Brit J Psychiatry, 1986; 149: 698-709.
- SCHIFFER, R.B.; BARBIGIAN, H.M.: **Behavioral disorders in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy and amiotrophic lateral sclerosis. An epidemiological study**. Arch Neurol., 1984; 41 1067-1069.

- SCHUMACHER, G.A.; BEEBE, G.; KURTZKE, J.F.; et al.: **Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis.** Ann NY Acad Sci., 1965; 552-568.
- SILVA, H.C.A.; CALEGARO, D.; MARCHIORI, P.E.; SCAFF, M.; TSANACLIS, A.M.C.: **Ressonância Magnética em cinco pacientes com lesões desmielinizantes pseudo-tumorais do SNC.** Arq Neuropsiquiatr., 1999; 57: 921-926.
- SURRIDGE, D.: **An investigation into some psychiatric aspects of Multiple Sclerosis.** Brit. J. Psychiat., 1969; 115, 749-764.
- SWIRSKI-SACCHETTI, T.; MITCHELL, D.R.; SEWARD, J.; GONZALES, C.; LUBLIN, F.; KNOBLER, R.; FIELD, H.L.: **Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis.** Neurology, 1992; 42: 1291-1295.
- STAPLES, D.; LINCOLN, N.B.: **Intellectual impairment in multiple sclerosis and its relation to functional abilities.** Rheumatology and Rehabilitation, 1979; 18: 153-160,
- STRUB, R.L.; BLACK, F.W.: **The Mental Status Examination in Neurology-** third edition, 1993; F.A. DAVIS COMPANY, Philadelphia; 244 pags.
- THOMPSON, A.J.; KERMODE, A.G.; WICKS, D.; MACMANUS, D.G.; KENDALL, B.E.; KINGSLEY, D.P.E.; MACDONALD, W.I.: **Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis.** Ann Neurol., 1991; 29: 53-62
- TRUYEN L.; VAN WAESBERGHE, J.H.T.M.; et al.: **Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis.** Neurology, 1996; 1469-1476.

YHR, M.D.; GOLDENSOHN, S.S.; KABAT, E.A.: **Further studies on the gamma globulin content of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and other neurological diseases.** Ann. NY Acad. Sci., 1954.

YOUNG, I.R.; HALL, A.S.; PALIS, C.A.; LEGG, N.J.; BYDDER, G.M.; STEINER, R.E.: **Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis.** Lancet, II: 1981; 1063-1066.



***ANEXOS***

## ANEXO 1

Escala expandida do estado de incapacidade. The expanded disability status scale-

ESCORE	CARACTERÍSTICA	EIFS	Escore na EIFS
0:	Exame Normal.	Todos sistemas	0
1:	Sem incapacidade.	1 sistema	1
1,5:	Sem incapacidade.	2 sistemas	1
2,0:	Incapacidade mínima.	1 sist. e outros	2,0 ou 1.
2,5:	Incapacidade mínima.	2 sist. e outros	2
3,0:	Incapacidade moderada.	1 sist. e outros	0 ou 1
3,5:	Deambulação plena com incapacidade moderada.	1 sist. e 1 ou 2	3
4,0:	Deambulação plena até 500 metros.	1 sist. e outros.	0 ou 1
4,5:	Deambulação plena até 300 metros com alguma limitação.	1 sist. e outros.	4,0 ou 1.
5,0:	Deambulação plena até 200 metros com alguma limitação, assistência moderada.	1 sist. e outros.	4,0 ou 1.
5,5:	Deambulação plena até 100 metros com limitações importantes.	1 sist. e outros.	5,0 ou 1.
6,0:	Assistência constante, intermitente ou com auxílio de bengala, muleta ou suporte.	Mais de 2 sistemas	3.
6,5:	Não deambula, restrito à cadeira de rodas,	Mais de 1 sistema.	4.
7,0:	transferência da cadeira e cama e outros sem auxílio. Não deambula, restrito à cadeira de rodas, necessita	Mais de 1 sistema.	4.
7,5:	de auxílio para transferência da cadeira de rodas.	Mais de 1 sistema.	4.
8,0:	Restrito ao leito, às vezes consegue transferir-se sem auxílio para a cadeira de rodas. Restrito ao leito	Múltiplos sistemas	>4.
8,5:	Restrito ao leito, necessita de ajuda, consegue comunicar-se e se alimentar.	Todos os níveis	>4,0 ou 1.
9,0:	Restrito ao leito, necessita de ajuda não consegue comunicar-se e se alimentar.	Todos os níveis.	>4,0 ou 1.
10,0:	Morte devido à EM.		

EIFS: estado de incapacidade por sistema funcional.

TERMO DE CONSENTIMENTO:

Eu, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_-anos, RG\_\_\_\_\_, HC\_\_\_\_\_, de livre vontade afirmo pelo presente o meu consentimento em me submeter ao exame neurológico e aos testes neuropsicológicos que fazem parte de uma pesquisa desenvolvida por Beatriz Vieira Caputo sobre Avaliação da cognição, personalidade e neuroimagem na Esclerose Múltipla, no Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

O objetivo desta pesquisa será avaliar a cognição, personalidade e imagens cerebrais de pacientes com Esclerose Múltipla.

As avaliações clínico-neurológicas consistirão de:

\*Exame neurológico,

\*RM ( Ressonância Magnética )

\*Exame Neuropsicológico ( que consistirá em uma bateria de testes neuropsicológicos, que deverão ser aplicados em duas etapas, com duração máxima de 45' (quarenta e cinco minutos) cada; não oferecendo risco para o paciente visto não serem técnicas invasivas.)

O diagnóstico de Esclerose Múltipla será previamente feito no Ambulatório de Neurologia do HC-Unicamp e consistirá de:

Exame clínico-neurológico, Potenciais Evocados, líquido cefalorraquidiano, Ressonância Magnética.

Os benefícios esperados são possibilitar maior conhecimento sobre a função cognitiva nessa doença, tentar compreender melhor a natureza desses déficits e futuramente proporcionar tratamento mais adequado para os pacientes, no sentido de melhorar a qualidade de vida.

É importante ressaltar que o paciente terá direito ao esclarecimento de qualquer dúvida acerca dos assuntos relacionados à pesquisa, ainda que estas possam afetar a sua vontade em continuar participando da mesma. O paciente tem também direito de deixar de participar da pesquisa em qualquer tempo, sem prejuízo no atendimento, cuidado e tratamento pela equipe do Ambulatório de Neurologia do HC-Unicamp.

Finalmente, o sigilo e o caráter confidencial das informações serão mantidos, zelando pela privacidade do paciente e garantindo que sua identificação não seja exposta nas publicações ou conclusões.

Ciente do teor deste documento e afirmando mais uma vez o meu consentimento,

Em caso de dúvida, entrar em contato com o Comitê de Ética da FCM-Unicamp. Fone:289-3749 ou 788-7232.

Ass. paciente

Ass. Resp. pela pesquisa \_\_\_\_\_

Beatriz V. Caputo

Campinas, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 199\_\_.