Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento

Sarah Teófilo de Sá Roriz

**Alterações neuropsicológicas em pacientes na fase inicial
da esclerose múltipla**

Ribeirão Preto - SP

2011

Sarah Teófilo de Sá Roriz

**Alterações neuropsicológicas em pacientes na fase inicial
da esclerose múltipla**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre.

Área: Neurologia (Neurociências)
Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos dos Santos.

Ribeirão Preto - SP

2011

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Roriz, Sarah Teófilo de Sá

Alterações neuropsicológicas em pacientes na fase inicial da esclerose múltipla. Ribeirão Preto, 2011.

118 p. : 36 il. ; 30cm

Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia/Neurociências.

Orientador: Santos, Antônio Carlos.

1. Ressonância Magnética. 2. Neuropsicologia. 3. Esclerose Múltipla.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Sarah Teófilo de Sá Roriz

Alterações neuropsicológicas em pacientes na fase inicial da esclerose múltipla

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre.
Área de concentração: Neurologia
/Neurociências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A todos os pacientes e controles que voluntariamente contribuíram para a produção desta pesquisa.

&

Aos meus pais, Jarbas de Sá Roriz e Marta Maria Teófilo de Sá Roriz pela presença constante, apesar da distância física, e pelo apoio, carinho, compreensão e incentivo, que sempre me deram.

A meus irmãos, Jarbas, Silvana e Solange, pelo companheirismo, força e amor incondicionais, sem os quais não teria trilhado este caminho.

Aos meus sobrinhos Gabriel, Bruna, Pedro Victor, Beatriz e Diego pela alegria que me proporcionam.

AGRADECIMENTOS

- A Deus que, com certeza, sempre esteve comigo a guiar e iluminar meu caminho
- Ao Prof. Dr. Antônio Carlos dos Santos por ter me acolhido em minha formação de pesquisadora. Pela confiança, apoio, paciência e competência que me proporcionaram um crescimento não apenas científico, mas também pessoal e profissional e foram essenciais para a realização deste trabalho.
- À Dra. Sara Rosset pela orientação especial, por sua atenção e dedicação constantes. Pelo compromisso, companheirismo e apoio que foram fundamentais e me serviram de exemplo, gerando um grande aprendizado como pesquisadora, e um imenso crescimento pessoal.
- À Dra. Maria Paula Foss por ter me acolhido desde o início da minha caminhada como profissional de neuropsicologia. Pela atenção, carinho, cuidado e amizade, além dos ensinamentos que foram muito válidos para o meu crescimento.
- À Dra. Doralina, pela ajuda imprescindível e pela colaboração na seleção dos pacientes e, em especial, pela dedicação e disponibilidade.
- Aos meus pais Marta e Jarbas pelo carinho, apoio e amor incondicionais que sempre me foram dados.
- Às minhas irmãs Solange e Silvana por tudo que são e representam em minha vida. Pelo amor, carinho, cuidado, amizade e apoio incondicional nos momentos mais difíceis da minha vida.
- Ao meu irmão Jarbas um agradecimento muito especial, por ter me acolhido e me incentivado nesta jornada. Pelo amor, amizade, cuidado e dedicação que sempre demonstrou. Pela presença constante em minha vida e pelo papel fundamental que sempre desempenhou em todas as minhas conquistas.
- Aos meus sobrinhos, por tudo o que representam na minha vida e por me proporcionarem força para seguir em frente.

- Aos meus cunhados Ivan e Leandro por terem acreditado e compartilhado deste sonho e, em especial, a minha cunhada Ticiane, pelo apoio, amizade e ajuda que sempre me proporcionou nesta jornada.

- À minha avó Giselda Roriz pelo amor, carinho e por ter contribuído para minha formação profissional e aos meus queridos avôs Dolores e José Teófilo (*in memoriam*) pelo amor incondicional que sempre me deram e pela presença constante em minha vida.

- Aos meus tios José Maria, Socorro Teófilo, Graça Teófilo e aos meus padrinhos Graça Roriz e Manassés Fonteles pelo apoio, dedicação e cuidado que sempre me deram.

- A minha prima Mariana Leitão pelo apoio, amizade, companheirismo e pelo auxílio que me proporcionou nesse período difícil.

- À Francisca Freitas por ter me acolhido no momento em que mais precisei com o amor e o carinho de uma mãe.

- À Célia, Rita, Gustavo, Jessé, Júlio, Daniel, Vinícius, Luciana Mijoler, Adriana, Cecílio e, em especial à Paula Diniz e à Silvana Loturco pela gentileza, carinho, atenção, apoio e ajuda que sempre me deram.

- A todos os amigos e demais parentes que sempre me apoiaram e acreditaram neste trabalho, em especial à amiga Fernanda Vitti pelo apoio, carinho e ajuda no momento final desta dissertação.

- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pela credibilidade nesta pesquisa e por financiá-la.

- À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na figura do departamento de Neurologia e Centro de Ciência das Imagens e Física Médica (CCIFM), pelo suporte dado para que este trabalho fosse realizado.

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original”

Albert Einstein

Resumo

Roriz, S T S. **Alterações neuropsicológicas em pacientes na fase inicial da esclerose múltipla**. 2011. 118 pág. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

Introdução: a descrição tradicional da Esclerose Múltipla (EM) enfatiza ser esta uma doença desmielinizante inflamatória acometendo a substância branca (SB) do sistema nervoso central. Porém, nas últimas décadas vêm sendo acumuladas evidências de acometimento da substância cinzenta (SC), tanto em estudos anátomo-patológicos como de imagem quantitativa de ressonância magnética (IRM-q). Este comprometimento da SC é mais evidente na fase crônica progressiva da doença, onde a atrofia predomina, sendo as alterações cognitivas entendidas como algo restrito a esta fase. No entanto, como foi provada a existência de dano axonal precoce na EM, nós hipotetizamos que existe comprometimento de funções superiores detectáveis por exames neuropsicológicos mesmo em pacientes com déficit mínimo.

Objetivo: testar a hipótese de que existem alterações cognitivas precoces na EM mesmo com disabilidade mínima e dano tecidual discreto. **Método:** foram avaliados com bateria neuropsicológica extensiva e exames de IRM-q pormenorizados 17 indivíduos (6 homens e 11 mulheres) com EM recorrente remitente (RR), com diagnóstico clinicamente definido e comprovado por imagem de acordo com os critérios de McDonald. O tempo de doença foi igual ou inferior a cinco anos, contados a partir do diagnóstico e com disabilidade mínima (EDSS menor que 3). Um grupo controle de 17 voluntários normais pareados foi avaliado para comparação. **Resultados:** os pacientes apresentaram disfunção de funções superiores estatisticamente significantes que incluíram dificuldades de atenção, memória, velocidade de processamento de informação, habilidades visuoespaciais, planejamento, abstração verbal, raciocínio numérico, flexibilidade mental, controle inibitório, compreensão verbal e escores de QI (tanto de QI geral, quanto de QI de execução e verbal). Apresentaram-se preservados com relação aos controles: a capacidade de nomeação, a velocidade de processamento motor e o raciocínio lógico. Na IRM-q houve alterações significativas discretas, compatíveis com a fase inicial da doença. **Conclusão:** nossos achados sugerem que existe déficit cognitivo precoce na EMRR, mesmo quando a debilidade é incipiente ou ausente.

Palavras-chaves: Ressonância Magnética, Neuropsicologia, Esclerose Múltipla.

ABSTRACT

Abstract

Roriz, S T S. **Neuropsychological impairments in patients with early multiple sclerosis**. 2011. 118 pág. Thesis (MA) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

Introduction: the traditional description of Multiple Sclerosis (MS) emphasizes that this is an inflammatory demyelinating disease affecting the white matter (WM) of the central nervous system. However, in recent decades has been accumulated evidence of involvement of gray matter (GM), both in anatomical and pathological studies as a quantitative magnetic resonance imaging (MRI-q). This impairment of the GM is more evident in chronic progressive disease, where atrophy predominates, and cognitive changes seen as something restricted to this phase. However, as has proven the existence of early axonal damage in MS, we hypothesized that there is impairment of higher functions detectable by neuropsychological tests, even in patients with minimal deficit. **Objective:** to test the hypothesis that there are early cognitive changes in MS even with disabled with minimal tissue damage and discreet. **Methods:** we evaluated extensive neuropsychological and MRI scans q-detailed 17 subjects (6 men and 11 women) with relapsing remitting (RR), defined clinically diagnosed and confirmed by the image according to the McDonald criteria. Disease duration was equal to or less than five years, starting from the diagnosis and disabled with minimal (EDSS less than 3). A control group of 17 matched normal volunteers were evaluated for comparison. **Results:** patients showed impairment of higher functions were statistically significant, which included attention deficit, memory, speed of information processing, visuospatial abilities, planning, verbal abstraction, numerical reasoning, mental flexibility, inhibitory control, verbal comprehension and IQ scores (both IQ general, the implementation of IQ and verbal). Presented are preserved with respect to controls: the ability of appointment, the speed of motor processing and logical reasoning. In MRI-q discrete significant changes consistent with early disease was finding. **Conclusion:** our findings suggest that cognitive deficits exist in early RR-MS, even when the disability is weak or absent.

Keywords: magnetic resonance imaging, neuropsychology, multiple sclerosis

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Representação descritiva da variável escolaridade entre os grupos _____	41
Gráfico 2 Comparação Teste de Trilhas parte I entre os grupos. _____	63
Gráfico 3 - Comparação do Teste de Trilhas parte II entre os grupos _____	63
Gráfico 4 - Comparação do Teste Códigos entre os grupos _____	64
Gráfico 5 - Comparação do Teste de Cancelamento dos Sinos entre os grupos _____	64
Gráfico 6 - Comparação do Teste de Aritmética entre os grupos _____	65
Gráfico 7 - Comparação do Teste de Sequência de números e letras entre os grupos _____	65
Gráfico 8 - Comparação da variável Índice de Memória Operacional entre os grupos _____	65
Gráfico 9 - Comparação do Teste de Vocabulário entre os grupos _____	66
Gráfico 10 - Comparação do Teste de Informação entre os grupos _____	66
Gráfico 11 - Comparação do Teste RAVLT 30min entre os grupos _____	67
Gráfico 12 - Comparação do Teste RAVLT Total entre os grupos _____	67
Gráfico 13 Comparação do Teste Figura de Rey 30min entre os grupos _____	67
Gráfico 14 - Comparação do Teste Procurar símbolos entre os grupos _____	68
Gráfico 15 - Comparação do Índice de Velocidade de Processamento entre os grupos _____	68
Gráfico 16 - Comparação do teste 9 pinos mão direita 1 entre os grupos _____	69
Gráfico 17 - Comparação do teste 9 pinos mão direita 2 entre os grupos _____	69
Gráfico 18 - Comparação do teste 9 pinos mão direita 1 entre os grupos _____	69
Gráfico 19 - Comparação do teste 9 pinos mão esquerda 2 entre os grupos _____	69
Gráfico 20 - Comparação da Cópia da Figura de Rey entre os grupos _____	70
Gráfico 21 - Comparação do Teste Completar figuras entre os grupos _____	70
Gráfico 22 - Comparação do Teste Cubos entre os grupos _____	71
Gráfico 23 - Comparação do Índice de Organização Perceptual entre os grupos _____	71
Gráfico 24 - Comparação do Teste PASAT 3 segundos entre os grupos _____	72
Gráfico 25 - Comparação do Teste PASAT 2 segundos entre os grupos _____	72
Gráfico 26 - Comparação do Teste Stroop 1 entre os grupos _____	72
Gráfico 27 - Comparação do Teste Stroop 2 entre os grupos _____	72
Gráfico 28 - Comparação do Teste Stroop 3 entre os grupos _____	73
Gráfico 29 - Comparação do Teste Raciocínio Matricial entre os grupos _____	73
Gráfico 30 - Comparação do Teste Arranjo de figuras entre os grupos _____	73
Gráfico 31 - Comparação do Teste de Semelhanças entre os grupos _____	73

Gráfico 32 - Comparação do Teste Informação entre os grupos _____	74
Gráfico 33 - Comparação do Índice de Compreensão Verbal entre os grupos _____	74
Gráfico 34 - Comparação do QI Geral entre os grupos _____	75
Gráfico 35 - Comparação do QI de Execução entre os grupos _____	75
Gráfico 36 - Comparação do QI Verbal entre os grupos _____	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tabela descritiva da variável quociente de lateralidade _____	39
Tabela 2 -Tabela descritiva das variáveis relevantes dos pacientes _____	40
Tabela 3 – Tabela descritiva da variável idade _____	41
Tabela 4 - Comparação dos escores de depressão entre os grupos _____	43
Tabela 5 – Tabela descritiva das variáveis volume e número de lesões dos pacientes _____	76
Tabela 6 – Comparação dos valores de volumetria entre os grupos para estruturas do hemisfério esquerdo cerebral _____	77
Tabela 7 – Comparação dos valores de volumetria entre os grupos para estruturas do hemisfério direito cerebral _____	77
Tabela 8 – Comparação dos valores de volumetria entre os grupos para outras estruturas cerebrais _____	78
Tabela 9 – Comparação dos valores de relaxometria entre os grupos para estruturas do hemisfério esquerdo cerebral _____	79
Tabela 10 – Comparação dos valores de relaxometria entre os grupos para estruturas do hemisfério direito cerebral _____	79
Tabela 11 – Comparação dos valores de relaxometria entre os grupos para outras estruturas cerebrais _____	80
Tabela 12 – Comparação dos valores de MT entre os grupos para estruturas do hemisfério esquerdo cerebral _____	81
Tabela 13 – Comparação dos valores de MT entre os grupos para estruturas do hemisfério direito cerebral _____	81
Tabela 14 – Comparação dos valores de MT entre os grupos para outras estruturas cerebrais	82
Tabela 15 – Comparação dos valores de espectroscopia entre os grupos _____	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BNT	do inglês, <i>Boston Naming Test</i>
CCIFM	Centro de Imagens e Física Médica
CHO	Colina
CRE	Creatina
EDSS	Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke
EM	Esclerose Múltipla
EMPP	Esclerose Múltipla Progressiva Primária
EMSP	Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva
EMRR	Esclerose Múltipla Recorrente Remitente
EPI	do inglês, <i>Echo Planar Imaging</i>
EUA	Estados Unidos da América
FOV	Campo de Visão (do inglês, “ <i>field of view</i> ”)
GPC	Glicerofosfolina
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HTP	do inglês, <i>Hole Peg Test</i>
ICV	Índice de Compreensão Verbal
IMO	Índice de Memória Operacional
IOP	Índice de Organização Perceptual
IRM	Imagem de Ressonância Magnética
IRM-q	Imagem de Ressonância Magnética Quantitativa
IVP	Índice de Velocidade de Processamento
LCR	Líquor

MINC	do inglês, <i>Medical Image NetCDF</i>
MRS	do inglês, <i>Magnetic Resonance Spectroscopy</i>
MSFC	do inglês, <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
MTR	do inglês, <i>Magnetization Transfer Ratio</i>
MT	Transferência de Magnetização
NAA	N-acetilaspártato
NAAG	N-acetil-aspartato-glutamato
PASAT	do inglês, <i>Paced Auditory Serial Additorial Test</i>
PRESS	do inglês, <i>Point Resolved Spectroscopy</i>
PCr	Fósforo-creatina
QI	Quociente Intelectual
RAVLT	do inglês, <i>Auditory Verbal Learning Test</i>
RF	Radio Frequência
RM	Ressonância Magnética
SB	Substância Branca
SC	Substância Cinzenta
SNC	Sistema Nervoso Central
TFE	do inglês, <i>Turbo Field Echo</i>
TMT	do inglês, <i>Trail Making Test</i>
VOI	do inglês, <i>Volume Of Interest</i>
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 REVISÃO DE LITERATURA SOBRE AS ALTERAÇÕES COGNITIVAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA	25
1.1.1 REVISÃO SOBRE ATENÇÃO	25
1.1.2 MEMÓRIA E APRENDIZAGEM	26
1.1.3 VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO DE INFORMAÇÃO	28
1.1.4 HABILIDADES VISUOESPACIAIS	29
1.1.5 FUNÇÕES EXECUTIVAS E OUTRAS FUNÇÕES RELACIONADAS AO LOBO FRONTAL	29
1.1.6 FUNÇÕES DE LINGUAGEM	30
1.1.7 FUNÇÕES INTELECTUAIS	31
1.2 BREVE DESCRIÇÃO DAS TÉCNICAS DE IMAGEM UTILIZADAS	32
1.2.1 VOLUMETRIA	32
1.2.2 RELAXOMETRIA	33
1.2.3 TRANSFERÊNCIA DE MAGNETIZAÇÃO	33
1.2.4 ESPECTROSCOPIA	34
2 OBJETIVOS	37
2.1 OBJETIVO GERAL	37
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
3 METODOLOGIA	39
3.1 CASUÍSTICA E DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	39
3.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	43
3.2.1 ESCALA DE INTELIGÊNCIA WECHSLER PARA ADULTOS – WAIS III	44
3.2.2 TESTE DOS 9 PINOS NOS BURACOS	49
3.2.3 TESTE AUDITIVO COMPASSADO DE ADIÇÃO SERIADA	50
3.2.4 TESTE DA APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY	51
3.2.5 FIGURA COMPLEXA DE REY	52
3.2.6 TESTE DE CANCELAMENTO DOS SINOS	52
3.2.7 TESTE DE TRILHAS	53
3.2.8 TESTE DE NOMEAÇÃO DE BOSTON	53
3.2.9 TESTE DE STROOP	54
3.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA QUANTITATIVA	54
3.3.1 PROTOCOLOS DE AQUISIÇÃO DAS IMAGENS	55
3.3.2 PROTOCOLO DE PROCESSAMENTO DAS IMAGENS	57
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	60
4 RESULTADOS	63
4.1 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	63
4.1.1 ATENÇÃO	63

4.1.2 MEMÓRIA E APRENDIZAGEM	64
4.2.3 VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO DE INFORMAÇÃO	68
4.2.4 HABILIDADES VISUOESPACIAIS	70
4.2.5 FUNÇÕES EXECUTIVAS E OUTRAS FUNÇÕES RELACIONADAS AO LOBO FRONTAL	71
4.2.6 FUNÇÕES DE LINGUAGEM	73
4.2.7 FUNÇÕES INTELECTUAIS	74
4.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA QUANTITATIVA	75
4.3.1 VOLUMETRIA	76
4.3.2 RELAXOMETRIA	78
4.3.3 TRANSFERÊNCIA DE MAGNETIZAÇÃO	80
4.3.4 ESPECTROSCOPIA	82
 5 DISCUSSÃO	 84
 5.1 ALTERAÇÕES COGNITIVAS ENCONTRADAS	 84
5.1.1 ATENÇÃO	86
5.1.2 MEMÓRIA E APRENDIZAGEM	87
5.1.3 VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO	89
5.1.4 HABILIDADES VISUOESPACIAIS	90
5.1.5 FUNÇÕES EXECUTIVAS E OUTRAS FUNÇÕES RELACIONADAS AO LOBO FRONTAL	90
5.1.6 FUNÇÕES DE LINGUAGEM	92
5.1.7 FUNÇÕES INTELECTUAIS	92
5.2 ALTERAÇÕES ENCONTRADAS NAS IMAGENS	94
5.2.1 VOLUMETRIA	94
5.2.2 RELAXOMETRIA	95
5.2.3 TRANSFERÊNCIA DE MAGNETIZAÇÃO	95
5.2.4 ESPECTROSCOPIA	96
5.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	97
 6 CONCLUSÃO	 102
 REFERÊNCIAS	 104
 APÊNDICES	 115

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A EM é uma doença inflamatória e desmielinizante, cuja presença de lesões ou placas generalizadas encontra-se restrita ao Sistema Nervoso Central (SNC), e são visíveis tanto no encéfalo, quanto na medula espinhal (CHIARAVALLOTI; DELUCA, 2008).

Atualmente considerada uma patologia autoimune, trata-se de uma doença crônica e progressiva, que apesar de ter sido descrita em 1868 ainda apresenta uma etiologia incerta. Pode ser considerada a doença desmielinizante mais comum do SNC e que gera um grande índice de incapacidade em adultos jovens (DAUMER et al, 2007).

A EM é uma doença bastante heterogênea, principalmente no que se refere às suas manifestações clínicas. Tais manifestações são designadas de acordo com a presença ou ausência de recorrências e remissões ou de acordo com a progressão do déficit neurológico (TSUNODA et al, 2005).

Em 1996 foi realizado um inquérito internacional com os clínicos que trabalham com EM, pela Sociedade Nacional de EM dos Estados Unidos da América (EUA) com o intuito de padronizar a terminologia usada para descrever o curso clínico da doença. A partir deste inquérito, foi proposto que a EM pode ser classificada como: Recorrente-Remitente (EMRR), Secundariamente Progressiva (EMSP) e Progressiva Primária (EMPP) (LUBLIN; REINGOLD, 1996).

A EMRR evolui em surtos bem individualizados que podem ou não deixar seqüelas, não havendo progressão dos déficits entre os surtos. A EMSP se caracteriza por uma fase de déficit progressivo precedida por recorrências e remissões seguida de progressão dos déficits, podendo apresentar ainda alguns surtos e a EMPP é caracterizada, desde o início, como uma

doença progressiva evoluindo com ocasionais estabilizações e discretos períodos de melhora (LUBLIN et al, 1996).

Diversos critérios diagnósticos têm sido propostos para a EM. O primeiro deles foi definido por Schumacher et al em 1965. Tal critério enfatizava a disseminação no tempo e no espaço, o diagnóstico diferencial, o exame neurológico alterado, a idade compreendida entre 10 e 50 anos, a presença de pelo menos dois episódios e que o diagnóstico fosse dado por um neurologista clínico com experiência (SCHUMACHER et al, 1965).

Em 1983 foram publicados os critérios de Poser, nos quais foram adicionados procedimentos laboratoriais (Líquor (LCR), potencial evocado visual e técnicas de imagem). Dessa forma, a Imagem de Ressonância Magnética (IRM) entrou como uma importante ferramenta para o diagnóstico da doença (POSER et al, 1983).

Em 2000, o Painel Internacional para o Diagnóstico de Esclerose Múltipla criou novos critérios diagnósticos, que ficaram conhecidos como critérios de McDonald. A partir de então, a avaliação clínica cuidadosa e os exames de laboratório continuaram sendo considerados essenciais para o estabelecimento do diagnóstico e a IRM foi introduzida formalmente como um método também necessário ao diagnóstico da referida patologia e tendo um peso maior na definição do mesmo, pois a IRM passou a poder definir a presença de dissociação temporal e espacial da doença a partir de um único ataque (MCDONALD et al, 2001).

Dessa forma a IRM passou a ser fundamental na caracterização da patologia, pois revelou grande sensibilidade para a detecção de alterações em substância branca presentes na doença; apesar de sua especificidade de alterações de sinais mostrar-se limitada (BAKSHI et al, 2005).

Com o advento das técnicas quantitativas, houve certo aumento na especificidade de detecção das lesões (TOFTS, 2003). Tais técnicas fornecem evidências de anormalidades globais e regionais no SNC, que podem se correlacionar com sintomas clínicos e específicos comuns a EM como, por exemplo, o déficit cognitivo (MORGEN et al., 2006).

Sabe-se que as referidas disfunções cognitivas estão presentes em uma quantidade considerável dos pacientes com EM. A estimativa é de que cerca de 43% a 70% dos pacientes apresentem tais disfunções (PEYSER et al., 1990), sendo estas um sintoma da doença comumente exibido e não estando correlacionadas ao tempo de duração da mesma (PIRAS et al., 2003).

Os déficits cognitivos mais comuns em pacientes com EM são de: atenção, funções executivas, velocidade de processamento, habilidades visuoespaciais e memória, enquanto as funções intelectuais e a linguagem geralmente se mostram preservadas (BOBHOLZ; RAO, 2003).

Observa-se que há uma diferença no tipo de funcionamento cognitivo, bem como no grau em que esse funcionamento se manifesta de acordo com as manifestações clínicas da doença. Os pacientes com EMRR e com EMSP parecem apresentar maiores dificuldades em processos específicos de memória de trabalho, enquanto que os pacientes EMSP e EMPP parecem apresentar maiores dificuldades com tarefas que requerem maior velocidade de processamento e memória de trabalho ao mesmo tempo ou tarefas que demandam processos visuoespaciais (HUIJBREGTS et al., 2006). Alguns estudos mostram, ainda, que pacientes com EMSP geralmente são os que apresentam maiores comprometimentos na cognição (FOONG et al., 2000), enquanto que os pacientes com EMRR são os que apresentam melhor desempenho (RAO et al., 1991a).

A princípio, os déficits cognitivos foram considerados decorrentes de uma diminuição na velocidade de transmissão do impulso nervoso, devido ao comprometimento da Substância Branca (SB) (ARNET et al., 1994), porém, as correlações entre déficits cognitivos e lesões em SB são bastante moderadas e achados recentes sugerem que o déficit cognitivo parece se relacionar mais fortemente com alterações em SC, que aparentemente estão presentes mesmo no início da doença (AMATO et al., 2004).

No entanto, apesar de nas últimas décadas terem sido acumuladas evidências de acometimento da SC tanto em estudos anátomo-patológicos como em estudos de Imagem de Ressonância Magnética Quantitativa (IRM-q), a visão tradicional existente enfatiza que a EM é uma doença que acomete a SB do SNC, sendo causada por lesões desmielinizantes inflamatórias com envolvimento precoce de axônio (teoria do dano axonal), estando o comprometimento de SC mais evidente na fase crônica progressiva da doença, onde há um predomínio de atrofia. Isto poderia nos levar a supor que, possivelmente, as alterações cognitivas estariam restritas a esta fase da doença. Pois, apesar de a idéia de que o déficit cognitivo existe na EM mesmo em seus estágios iniciais (até mesmo nos casos em que o diagnóstico da referida doença é ainda provável) estar sendo aceita, de uma maneira geral, na literatura (ACHIRON; BARAK, 2000), sabemos que poucos estudos avaliam cognitivamente os pacientes com EM na fase inicial da doença e, quando avaliam, as amostras são bastante heterogêneas, não havendo homogeneidade no grau de deficiência física, nem no tipo de EM a ser avaliada e havendo uma variação no que se refere ao tempo em que o paciente apresenta a doença (alguns estudos consideram o tempo de doença a partir do diagnóstico, enquanto outros consideram a partir do primeiro sintoma). Tais fatores dificultam a uniformidade dos achados (OLIVARES et al., 2005).

Tentaremos, com este trabalho, provar a hipótese de que existem alterações cognitivas precoces na EM detectáveis por exames neuropsicológicos mesmo quando os sintomas físicos da doença ainda não são tão evidentes.

1.1 REVISÃO DE LITERATURA SOBRE AS ALTERAÇÕES COGNITIVAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

1.1.1 Revisão sobre Atenção

Há algum tempo os autores sugerem que a atenção não é um processo unitário, sendo construída através de diversos mecanismos que, muitas vezes, são complementares (NABAS; XAVIER, 2004). Há quatro aspectos da atenção a serem considerados. São eles: atenção seletiva ou focalizada (capacidade de focar em um determinado estímulo, suprimindo outros menos importantes), atenção sustentada ou vigilância (capacidade de manter a concentração por um determinado período de tempo), atenção dividida (capacidade de responder a dois estímulos ao mesmo tempo ou a vários elementos ou operações de um mesmo estímulo) e atenção alternada (permite mudança de foco e de tarefa) (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

Embora a atenção seja uma das funções cognitivas que geralmente se encontram afetadas na EM (URBANEK et al, 2010), poucas pesquisas têm verificado a fundo o perfil do déficit atencional na referida patologia (MCCARTHY et al, 2005). Observa-se uma série de inconsistências nos estudos, provavelmente devido à variedade de definições existentes para atenção e à aplicação de instrumentos de medida qualitativamente diferentes (PAUL et al, 1998).

Há certo consenso na literatura de que a atenção sustentada parece ser um dos domínios mais comumente afetados na EM (RAO et al, 1993), embora déficits na atenção dividida também tenham sido relatados (MCCARTHY et al, 2005), assim como dificuldades na

atenção seletiva, dependendo do tipo de tarefa que é solicitada (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

Outra definição de atenção considera o sistema atencional como sendo composto por redes funcionais distintas que executam funções de alerta (responsável por alcançar e manter o estado de alerta), de orientação (seleção de informação a partir da entrada sensorial) e controle executivo (resolve conflitos entre as respostas) (FAN et al, 2002). Estudos recentes mostram déficits específicos na função de alerta, enquanto que as funções de orientação e de controle executivo permanecem intactas (URBANEK et al, 2010).

1.1.2 Memória e aprendizagem

É clássica na psicologia a distinção entre memória de curto prazo e memória de longo prazo, as quais William James denominou, respectivamente, de memória primária e memória secundária (BUENO; OLIVEIRA, 2004). Memória primária é o tipo de memória que nunca foi perdida, é a memória presente que nunca precisou ser armazenada, enquanto que a memória secundária é a memória que esteve ausente e que, no momento, é buscada e trazida de volta à consciência (JAMES, 1890).

O conceito de memória de curto prazo evoluiu para a definição de memória de trabalho ou memória operacional, a qual seria a capacidade de, simultaneamente, armazenar temporariamente e manipular informações necessárias para tarefas cognitivas complexas, tais como raciocínio, aprendizagem e compreensão da linguagem (BADDELEY, 1992).

A memória de longo prazo pode ser dividida em dois sistemas de armazenamento e recuperação: sistema declarativo ou de memória explícita e sistema não declarativo ou de

memória implícita (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004). O primeiro desses sistemas é responsável pelo armazenamento e recordação ou reconhecimento conscientes de fatos e experiências, nos quais a lembrança pode ser trazida verbalmente ou visualmente. Já no segundo sistema, a recuperação não depende da consciência (SQUIRE, 1986).

A memória declarativa pode ser dividida, ainda, em memória semântica e memória episódica, e a memória não declarativa pode ser dividida em memória de procedimento, aprendizagem perceptual e outros tipos de memória (MAYES, 2000).

A memória episódica seria a memória para fatos e eventos ocorridos em uma determinada época, enquanto que a memória semântica seria a memória que se relaciona com o uso da linguagem. (TULVING, 1983). Já a memória de procedimento é a capacidade de aprendizagem de habilidades cognitivas motoras e perceptuais através de treino repetitivo, ou seja, através da exposição repetida a uma mesma situação (BUENO; OLIVEIRA, 2004), enquanto que o *priming* é realizado quando o sujeito é exposto a um determinado conteúdo previamente, sem nenhuma dica de que deve memorizar aquele conteúdo e, posteriormente, ele é solicitado a realizar uma tarefa que utilize aqueles estímulos (MAYES, 1988).

A memória está entre as funções mais estudadas e mais comprometidas na EM. A visão prevalecente é de que a memória de longo prazo parece se mostrar afetada, tanto em aspectos verbais quanto não verbais (RAO, 1995). Estudos de memória implícita evidenciam que a mesma geralmente se encontra normal (BEATTY, 1993).

Há relatos de estudos que encontraram déficits em determinados aspectos da memória de trabalho que se relacionam com a alça articulatória, segundo modelo de Baddeley e Hitch de 1974 (LITVAN et al, 1988) e de outros que sugerem que as dificuldades de memória episódica são secundárias a déficits no funcionamento da memória operacional (FUSO et al., 2010).

Há um debate na literatura no que se refere à natureza do déficit de memória de longo prazo. Alguns estudos apontam que o processo de codificação da mesma se encontra intacto, visto que a memória de reconhecimento se encontra normal ou menos comprometida que a recuperação (BEATTY, 1993), enquanto outros sugerem que o problema se encontra exatamente na codificação, visto que o déficit na recordação é observado já na primeira tentativa de aquisição e, ao se controlar o processo de aprendizagem (certificando-se que tanto os pacientes quanto os controles haviam aprendido as questões em análise), verificou-se que não houve diferença na recordação nem no reconhecimento ao se comparar pacientes e controles normais (DELUCA; BARBIERI-BERGER; JOHNSON, 1994).

1.1.3 Velocidade de processamento de informação

Velocidade de processamento de informação é a velocidade com a qual as operações cognitivas são desempenhadas (SALTHOUSE, 1985).

Dificuldades na velocidade de processamento na EM são o déficit mais comum no perfil cognitivo dos pacientes (BRASSINGTON; MARSH, 1998), e foi o primeiro déficit a ser descrito na literatura por Charcot em 1877 (CHARCOT, 1877).

É comum observar a ocorrência dessa dificuldade concomitantemente a déficits na memória de trabalho e na memória de longo prazo (DELUCA et al, 2004). Estudos apontam que a velocidade de processamento de informação parece ser um forte preditor do declínio cognitivo a longo prazo (BERGENDAL; FREDRIKSON; ALMKVIST, 2007).

Observa-se que tanto a velocidade de processamento auditiva quanto a verbal se encontra deficitária nos pacientes com EM (DIAMOND et al, 1997).

1.1.4 Habilidades visuoespaciais

Funções de percepção visual incluem o reconhecimento de estímulos e a habilidade de perceber características precisas dos estímulos (CHIARAVALLOTI; DELUCA, 2008).

Queixas visuais são comuns em pacientes com EM, tais como visão dupla, vista borrada, perda parcial de visão devido à neurite ótica, perdas na percepção de cores, cegueira em um olho ou em ambos, sensibilidade ao contraste prejudicada e movimento anormal do olhos (MILLER, 2001). Isso torna um pouco difícil a interpretação dos testes de habilidade perceptiva visuoespacial (RAO, 1995). No entanto, estudos mostram que muitos desses déficits perceptivos são decorrentes de uma dificuldade na percepção visual, não se correlacionando com a acuidade visual deficiente (RAO et al 1991b), apesar de, muitas vezes, os déficits primários poderem contribuir para dificuldades em tarefas que requeiram o uso da visão (BRUCE; BRUCE, ARNETT, 2007).

Dessa forma, são comuns déficits no reconhecimento de faces (BEATTY et al 1989) e na percepção visuoespacial em pacientes com EM (RAO et al 1991b).

1.1.5 Funções executivas e outras funções relacionadas ao lobo frontal

As funções executivas são um tipo de função cognitiva que regula o comportamento humano e possibilita a independência, o auto-cuidado e a produtividade. São características de pessoas com bom desempenho destas funções: volição, planejamento, ação intencional e desempenho eficaz. Quando há um comprometimento das mesmas, o sujeito pode sentir

dificuldades em se relacionar socialmente e em trabalhar de forma independente, pois déficits das funções executivas tendem a afetar a cognição de maneira global, comprometendo várias esferas do comportamento (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

Os déficits nas funções executivas têm sido estudados há pouco tempo na EM (FOONG et al, 1997). No entanto, alguns estudos apontam que tais déficits ocorrem com uma frequência considerável nesta doença (MARIÉ; DEFER, 2001).

Observa-se, ainda, a presença de déficits na flexibilidade cognitiva (BRASSINGTON; MARSH, 1998) no raciocínio conceitual e abstrato, na fluência verbal (BEATTY et al, 1989) assim como no uso de estratégias e planejamento (FOONG et al, 1997).

No que se refere à organização temporal da memória, alguns estudos apontam déficits neste domínio (BEATTY; MONSON, 1991), enquanto outros o encontram preservado (ARNETT et al, 1997).

Vale ressaltar que déficits nas funções executivas parecem sofrer influência da presença de depressão em pacientes com EM (ARNETT; HIGGINSON; RANDOLPH, 2001).

1.1.6 Funções de Linguagem

A linguagem falada e escrita é uma função tipicamente humana e distingue o homem dos outros tipos de animais (GIL, 2002). Compreensão, afasia, capacidade de nomeação e acesso léxico semântico são habilidades de linguagem normalmente investigadas através da avaliação neuropsicológica (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

A linguagem normalmente se encontra preservada na EM, exceto em atividades que requerem rapidez e eficiência (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004). Dessa forma, a

repetição de frases e a compreensão, geralmente se encontram intactas, enquanto que a fluência verbal e a nomeação podem apresentar-se deficientes (BRASSINGTON; MARSH, 1998). Quadros de afasia não são comuns na EM (ARNETT et al, 1996).

1.1.7 Funções intelectuais

A princípio, a atividade cognitiva como um todo, era atribuída à inteligência, que era considerada uma variável unitária. Com o avanço da neuropsicologia, verificou-se que não há uma função intelectual geral, mas sim várias funções distintas que trabalham em conjunto de maneira tão discreta, que dão a impressão de ser uma só (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

A medida mais popular de inteligência geral é fornecida através das escalas Wechsler, que são divididas em dois grupos de subtestes: os verbais e os de execução (MÄDER; THAIS; FERREIRA, 2004). Tais baterias utilizam medidas quantitativas e não refletem toda a inteligência do indivíduo, visto que a inteligência existe de diversas maneiras e depende também de fatores ambientais (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

Estudos transversais de função intelectual têm mostrado pequenas diferenças, apesar de consistentes, entre pacientes com EM e controles normais (RAO, 1986), enquanto que estudos longitudinais mostram uma diminuição das funções intelectuais com o decorrer do tempo, com um Quociente Intelectual (QI) de execução mais afetado que o QI verbal (PENMAN, 1991). No entanto, a maioria das pesquisas mostra que a inteligência geral permanece preservada (CHIARAVALLOTI; DELUCA, 2008) e o consenso geral na literatura é de que as habilidades intelectuais geralmente se encontram intactas (BOBHOLZ; RAO, 2003).

1.2 BREVE DESCRIÇÃO DAS TÉCNICAS DE IMAGEM UTILIZADAS

1.2.1 Volumetria

A volumetria é a técnica quantitativa de imagem mais simples, que consiste, basicamente, da contagem de pontos da imagem (pixels) relacionados com a espessura do corte, que gera um elemento de volume (voxel). A partir deste elemento de volume, faz-se uma estimativa do volume da estrutura ou do órgão em estudo. Na maioria das vezes, a volumetria é utilizada para estudos de atrofia e fornece informações acerca da perda parenquimatosa com uma boa correlação com a perda celular neuronal e glial (SANTOS, 2007).

Na EM, os estudos de volumetria são indicados tanto para o diagnóstico, quanto para o monitoramento da doença e a avaliação dos possíveis tratamentos (DINIZ, 2008). A volumetria pode ser usada para estudos globais de atrofia, para atrofia diferenciada de Substância Branca (SB) ou Substância Cinzenta (SC), para atrofias regionais em lobos ou parte deles, ou para estudos isolados de estruturas como o corpo caloso, trato piramidal, etc. A atrofia global é entendida como uma boa indicadora da perda tecidual, porém varia muito pouco na fase inicial da doença, quando ainda é esperada boa efetividade dos mecanismos compensatórios, sendo um melhor índice na fase tardia, secundariamente progressiva.

A volumetria pode também ser usada para a estimativa do volume de lesões visíveis, o que é chamado de “carga da doença” (burden disease). De modo geral todas as lesões macroscópicas são visíveis nas seqüências ponderadas em T2, sendo visíveis nas seqüências ponderadas em T1 apenas as lesões mais destrutivas, chamadas de “buracos negros” (*Black holes*). O cálculo do volume de lesões visíveis nas seqüências T1 ou T2 são diferentes e cada

uma destas medidas tem virtudes e defeitos, sendo indicadores para diferentes aspectos da doença. O volume de lesões T2 é muito sensível e pouco específico, apresentando uma correlação apenas moderada com o déficit clínico medido por escalas como a Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS). O volume em T1 (“*Black-holes*”) apresenta melhor correlação com o déficit, inclusive com correlação boa com lesão axonal em estudos histopatológicos.

1.2.2 Relaxometria

A relaxometria se constitui na contagem do tempo de relaxação (fenômeno físico em que ocorre troca de energia) T1 e T2 de uma imagem. Um aumento do tempo de relaxação reflete um aumento da concentração de água nos tecidos, que pode indicar: edema, desmielinização, gliose ou disfunção axonal. Quando a lesão apresenta prolongamento apenas de T2, em geral, isto indica que há a ocorrência apenas de desmielinização (SANTOS, 2007).

Na EM, os estudos de relaxometria tem o objetivo de aumentar a especificidade da imagem em T2 tanto no estudo de lesões visíveis quanto no estudo da substância branca aparentemente normal, que seria aquelas regiões da SB onde não se vê lesões macroscópicas, mas que apresentam lesões microscópicas na histopatologia (MILLER et al., 1989).

1.2.3 Transferência de magnetização

Em contraste com a Imagem de Resonância Magnética (IRM) convencional, a transferência de magnetização (MT, do inglês “*Magnetization Transfer*”) tem o potencial de fornecer uma estimativa da gravidade da EM *in vivo* e tem sido um dos métodos mais aplicados para a avaliação da mesma (FILIPPI; ROCCA; COMI, 2003).

Trata-se de uma importante técnica para avaliar a substância branca cerebral, que é utilizada para medir a taxa de troca de energia entre os tecidos. Gera-se um contraste na imagem baseado na troca de energia entre um componente macromolecular e a água livre (SANTOS, 2007).

Esta técnica parte do princípio de que existe um componente dos tecidos que, devido ao seu tempo de relaxação muito curto, não aparece nas técnicas de imagem convencionais (WOLFF; ENG; BALABAN, 1991). Quando o componente macromolecular está íntegro, a transferência ocorre sem empecilhos, porém, quando este componente está quebrado ou degradado, a transferência se dá de forma mais lenta, devido ao aumento do tempo de relaxação das mesmas. Dessa forma, a MT fornece uma medida da integridade do componente macromolecular que não é visível na imagem de RM (TOFTS, 2003).

Na prática clínica, a MT pode ser estimada de maneira semi-quantitativa e simplificada pela taxa de transferência de magnetização (MTR, do inglês “*Magnetization Transfer Ratio*”) (DOUSSET et al., 1995). Sabe-se que o MTR é mais baixo na substância branca aparentemente normal de pacientes com EM quando comparados aos controles normais (DOUSSET et al., 1992), sendo aceita como uma modalidade de imagem com grande potencial para evidenciar as lesões não visíveis, podendo ser considerada como um indicador da presença de lesões microscopicamente detectáveis.

1.2.4 Espectroscopia

A espectroscopia por ressonância magnética (MRS, do inglês “*Magnetic Resonance Spectroscopy*”) permite a quantificação dos metabólitos cerebrais de maneira não invasiva (SANTOS, 2007). A quantificação dos metabólitos é sempre relativa a algo. Normalmente,

utiliza-se como referencial para a quantificação dos metabólitos o pico de Creatina (CRE), por ser a substância menos afetada em quase todas as doenças. A CRE é um indicador de metabolismo energético celular, sendo um metabólito relativamente estável (TOFTS, 2003).

Sabe-se que o N-acetilaspártato (NAA) é um metabólito que se encontra presente predominantemente no interior dos neurônios e que o mesmo é utilizado como um marcador da densidade neuronal, sendo um bom indicador do funcionamento normal ou patológico dos neurônios. O NAA pode refletir processo de mielinização, estando relacionado a alterações reversíveis em pacientes com EM em remissão. Já a Colina (CHO) se relaciona com o metabolismo de membrana e, portanto, com a destruição e a síntese celular. Nos processos de desmielinização o pico de CHO aparece aumentado (TOFTS, 2003). Sendo um método metabólico e funcional, a espectroscopia, através da detecção de disfunção neurono-axonal, se tornou uma importante ferramenta na EM, dando suporte para inúmeros trabalhos que enfatizaram a lesão axonal precoce na doença.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar através da avaliação neuropsicológica, se há déficits cognitivos precoces na EMRR que estão presentes mesmo quando os sintomas físicos da doença ainda não são tão evidentes e o dano tecidual é discreto.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caso exista disfunção cognitiva precoce, iremos fazer uma descrição detalhada dos déficits apresentados.
2. Avaliar se existem danos estruturais precoces nas IRM-q que justifiquem a presença dos déficits observados.

3 METODOLOGIA

3.1 CASUÍSTICA E DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

A partir de um banco de dados do ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) da Universidade de São Paulo (USP), do qual fazem parte cerca de 200 pacientes com EM, foram selecionados 22 pacientes com diagnóstico de EMRR de ambos os sexos, com idade entre 20 e 40 anos, EDSS ≤ 3 , tempo de doença inferior ou igual a cinco anos, contados a partir do diagnóstico e escolaridade igual ou superior a 8 anos, que foram convidados a participar do estudo. Desses 22 sujeitos, cinco não tiveram interesse em participar da pesquisa, restando um grupo de 17 indivíduos (seis homens e 11 mulheres). Um grupo controle de 17 voluntários normais, pareados por idade, sexo, lateralidade e escolaridade também foi avaliado para comparação. Os dados de lateralidade ($p = 0,91$) e outros dados considerados para a seleção da amostra encontram-se explicitados nas Tabelas 1 e 2 a seguir.

Tabela 1 - Tabela descritiva da variável quociente de lateralidade

Status	Média	Desvio padrão
Controle	92,9412	12,12678
Paciente	94,1176	9,39336
Total	93,5294	10,69759

Tabela 2 -Tabela descritiva das variáveis relevantes dos pacientes

Paciente	Idade	Sexo	Escolaridade	Tempo de doença	EDSS
AAS	34	F	Ensino Médio	3 anos	2.0
ADS	23	F	Ensino Médio	2 anos	3.0
CMP	30	F	Superior	< 1 ano	1.5
DRLJ	29	M	Superior	< 1 ano	1.5
EFJ	37	M	Superior	5 anos	0.0
GRMMS	38	F	Superior	2 anos	1.0
KACS	26	F	Ensino Médio	5 anos	2.5
KFALV	26	F	Ensino Médio	< 1 ano	1.5
LCABA	30	M	Ensino Médio	1 ano	1.0
LCP	29	F	Superior	2 anos	1.0
LMO	28	M	Superior	2 anos	0.0
MFP	26	F	Ensino Médio	< 1 ano	1.0
RDM	25	M	Superior	3 anos	1.5
TCS	26	M	Ensino Médio	< 1 ano	1.5
TPC	23	F	Superior	5 anos	1.5
TSG	23	F	Ensino Médio	1 ano	1.5
SM	33	F	Superior	1 ano	1.0

A média de idade dos grupos foi de 28,35 anos. No que se refere à escolaridade, 47,1% da amostra apresentou ensino médio completo e 52,9% apresentou nível superior completo. A distribuição dessas variáveis encontra-se descrita na Tabela 3 e no Gráfico 1 a seguir.

Tabela 3 – Tabela descritiva da variável idade

Status	Média	Desvio padrão
Controle	28,1176	4,8847
Paciente	28,5882	4,65106
Total	28,3529	4,70256

Gráfico 1 - Representação descritiva da variável escolaridade entre os grupos

Observa-se, portanto, que não houve diferença significativa entre os grupos tanto para a idade ($p = 0,74$), quanto para a escolaridade ($p = 1,00$) e que tivemos o cuidado de parear 100% a amostra no que se refere à escolaridade, e com relação à idade, permitimos no máximo uma variação de dois anos entre os grupos.

O diagnóstico de EMRR foi clinicamente definido e comprovado por imagem segundo os critérios de McDonald (MCDONALD, 2001). Pacientes em uso de ansiolíticos ou antidepressivos também foram incluídos na amostra.

Tanto os pacientes quanto os controles foram incluídos na pesquisa após os devidos esclarecimentos sobre a natureza do estudo, bem como acerca de todos os testes que iriam ser realizados e após terem demonstrado está de acordo em serem voluntários, ao assinarem o termo de consentimento, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP processo nº243/2008.

Os pacientes que se enquadraram nos critérios abaixo relacionados (20 pacientes) foram excluídos da pesquisa

1. Falta de habilidade motora e/ou sensória que pudessem afetar o desempenho nos testes.
2. Pacientes portadores de contra-indicação à realização de RM cerebral.
3. Portadores de distúrbios psiquiátricos que pudessem afetar o desempenho nos testes neuropsicológicos: transtorno afetivo bipolar, portadores de depressão maior não tratada ou de difícil controle com tratamento medicamentoso, esquizofrenia e transtornos de personalidade.
4. Pacientes que tiveram recorrência ou receberam esteróides dentro de 30 dias.
5. Abuso de Álcool ou drogas nos últimos três anos.
6. Ter outra doença neurológica concomitante ou seqüelas de outras doenças pregressas.
7. Histórico de déficit de aprendizagem

Os critérios de exclusão acima expostos foram avaliados através de um questionário prévio elaborado com o intuito de selecionar devidamente a amostra.

A presença de depressão foi avaliada utilizando-se a escala Beck para depressão, que é uma escala válida para a avaliação de depressão nesta patologia (MORAN; MOHR, 2005). A escala em questão contém 21 itens, nos quais é possível uma resposta que varia num escore de 0 a 3 (ausente, leve, moderada e grave, respectivamente). Um escore igual ou superior a 18 foi considerado indicativo de depressão. Os dados de escores de depressão encontram-se descritos a seguir na Tabela 4.

Tabela 4 - Comparação dos escores de depressão entre os grupos

Controles	Histórico de depressão	BDI	Pacientes	Histórico de depressão	BDI
GFC	não	3	DRLJ	não	0
AFSG	não	7	TPC	não	2
MBRP	não	1	RDM	não	9
PAM	não	4	TSG	sim	11
LMMC	não	8	GRMMS	não	10
ACC	não	4	LCP	não	4
MF	não	2	LMO	não	6
JVP	não	4	CMPP	não	7
JLO	não	5	TCS	não	14
JCM	não	1	AAS	não	12
YLBL	não	7	KFALV	não	0
JRV	não	4	LCABA	não	5
RP	não	11	ADS	não	13
VAJ	não	4	EFJ	não	2
JMS	não	7	KACS	não	2
CTA	não	11	MFP	não	5
LDM	não	1	SM	não	6

BDI: Inventário de Depressão de Beck

3.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação do funcionamento cerebral, através de uma bateria de avaliação extensa, que foi escolhida com o intuito de abranger o maior número de funções cognitivas possíveis.

Outro fator considerado para a escolha dos instrumentos foi a verificação da adaptação e da normatização dos mesmos para o nosso país, visto que, no Brasil, há uma falta de instrumentos com características psicométricas que se adéquem à nossa realidade em termos de validade, precisão e padronização. Desta forma, muitas vezes são utilizados tanto para investigação clínica quanto de pesquisa instrumentos apenas traduzidos, mas sem qualquer adequação sociocultural, aumentando assim a possibilidade de equívocos nos resultados.

Embora tenhamos tentado escolher instrumentos adaptados e normatizados para a nossa realidade, isto nem sempre foi possível devido à escassez desses instrumentos em nosso país. Dessa forma, quando utilizamos testes que não foram adaptados ou normatizados, procuramos selecionar instrumentos utilizados de maneira ampla no Brasil desde o início da neuropsicologia no país, sendo ferramentas bastante utilizadas no mundo inteiro e que apresentam sensibilidade comprovada para detectar as disfunções cognitivas a que se propõem. A bateria utilizada encontra-se descrita a seguir.

3.2.1 Escala de Inteligência Wechsler para adultos – WAIS III (WECHSLER, 1997; NASCIMENTO, 2004)

Sabe-se que esta escala é reconhecida internacionalmente, sendo uma das escalas de inteligência mais utilizada no mundo e trata-se de uma escala adaptada, validada e normatizada para uso na população brasileira (WECHSLER, 1997; NASCIMENTO, 2004).

Esta escala permite uma avaliação quantitativa dos escores do Quociente Intelectual (QI) total, bem como do QI de execução e do QI verbal em adolescentes (acima de 16 anos), e em adultos (até 89 anos). Bem como os resultados quantitativos dos seguintes domínios cognitivos: compreensão verbal, memória operacional, organização perceptual e velocidade de processamento (WECHSLER, 1997; NASCIMENTO, 2004). A referida escala é composta por 14 subtestes, dos quais um é opcional (Armar Objetos) e não foi incluído na pesquisa. Os 13 subtestes utilizados encontram-se descritos a seguir:

3.2.1.1 Completar figuras

Este teste avalia a percepção visual, mais especificamente o reconhecimento de objetos, a discriminação visual e a capacidade de diferenciar detalhes (MÄDER; THAIS; FERREIRA, 2004).

Mostra-se ao examinando uma série de figuras coloridas que representam objetos e ambientes comuns. Em cada figura falta uma parte importante a qual ele deve identificar ou oralmente ou apontando na figura a parte ausente. Ele é instruído a realizar esta tarefa o mais rápido que conseguir.

3.2.1.2 Vocabulário

É um teste que avalia a compreensão verbal do examinando, além de fornecer indícios de como está a capacidade mental geral do indivíduo e de demonstrar os efeitos de patologias em hemisfério dominante (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

Apresenta-se ao examinando uma série de palavras oralmente (total de 33 palavras) e visualmente (através do livro de estímulos) e o mesmo deve defini-las de forma oral.

3.2.1.3 Códigos

É um subteste que requer discriminação e memória de modelos visuais. Avalia velocidade de processamento, também sendo importantes para este subteste: atenção, memória imediata, motivação, flexibilidade cognitiva e coordenação visuo-motora (MÄDER; THAIS; FERREIRA, 2004).

É apresentado ao examinando uma série de números, sendo cada um associado a um símbolo diferente. Em seguida uma série de números é exposta e ele deve escrever o símbolo correspondente a cada número o mais rápido que puder.

3.2.1.4 Semelhanças

Com este teste, avalia-se a formação de conceitos verbais (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

O examinando é solicitado a falar o que existe em comum entre certos pares de palavras. O nível de dificuldade entre as semelhanças dos pares de palavra é crescente no decorrer do teste.

3.2.1.5 Cubos

Este subteste é reconhecido por ser a melhor medida de organização visuoespacial, estando relacionado, portanto, com a capacidade perceptiva do indivíduo. Ele também avalia outras funções como construção, organização e planejamento (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

Solicita-se ao examinando que reproduza, utilizando cubos de duas cores, um conjunto de padrões geométricos bidimensionais impressos ou formado com cubos. O mesmo deve executar essa tarefa o mais rápido possível.

3.2.1.6 Aritmética

É um subteste que avalia formação conceitual e raciocínio numérico e que requer a utilização de componentes da memória e da concentração (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

O examinador ler em voz alta uma série de questões de aritmética e o examinador deve resolvê-las mentalmente e responder oralmente o mais rápido que puder. Os problemas são dispostos em ordem crescente de dificuldade.

3.2.1.7 Raciocínio matricial

É um teste de formação conceitual, que avalia raciocínio e abstração (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

O sujeito deve escolher dentre as opções apresentadas, qual a que melhor completa o modelo em questão (em que sempre estará faltando uma parte). Sempre há um raciocínio lógico envolvido nos itens.

3.2.1.8 Dígitos

Avalia a capacidade de atenção e a memória de trabalho ((LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

Neste teste, o examinador ler em voz alta seqüências numéricas, as quais devem ser repetidas pelo examinando. Primeiramente as seqüências devem ser repetidas na ordem direta e, posteriormente, na ordem inversa.

3.2.1.9 Informação

É um teste importante para avaliar compreensão verbal (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006) e aspectos da memória (MÄDER; THAIS; FERREIRA, 2004).

O examinador ler em voz alta uma série de perguntas sobre conhecimentos gerais: eventos, objetos, lugares e pessoas comuns e o examinando deve respondê-las. Não há contagem de tempo neste subteste.

3.2.1.10 Arranjo de Figuras

Trata-se de um subteste que avalia formação conceitual e raciocínio (WECHSLER, 1997; NASCIMENTO, 2004), além de organização, planejamento e seqüências temporais, verificando se a idéia geral de cada história foi bem compreendida (MÄDER; THAIS; FERREIRA, 2004).

Solicita-se ao examinando que organize uma série de figuras impressas, que sempre irão contar uma história que faça sentido, o mais rápido que ele puder.

3.2.1.11 Compreensão

É um teste que avalia a compreensão e o raciocínio verbal (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

Neste subteste apresenta-se ao examinando uma série de perguntas abertas, às quais o mesmo deve responder oralmente. Dois tipos de perguntas podem ser observados: perguntas de senso comum ou raciocínio prático e perguntas acerca do significado de alguns provérbios.

3.2.1.12 Procurar símbolos

É um teste que avalia velocidade de processamento (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

Apresenta-se ao examinando uma série de símbolos pareados, constando do lado esquerdo da folha um grupo modelo e do lado direito um grupo de procura, no qual ele deve identificar se os símbolos do grupo modelo estão ou não presentes, o mais rápido que puder.

3.2.1.13 Seqüência de números e letras

Trata-se de um subteste maior e mais complexo que a amplitude de dígitos e que tem por objetivo detectar com maior sensibilidade dificuldades atencionais e na memória de trabalho (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

O examinador ler em voz alta uma seqüência de números e letras misturados e o examinando deve repetir a seqüência, falando primeiro os números em ordem crescente e, em seguida, as letras em ordem alfabética.

3.2.2 Teste dos 9 pinos nos buracos (FISCHER et al., 2001)

O teste dos 9 pinos nos buracos (9 HTP, do inglês “*9-Hole Peg Test*”) é um dos três testes que compõem a *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC), que trata-se de uma escala

desenvolvida pela Sociedade Americana de Esclerose Múltipla em 1994 e que é bastante utilizada em centros que tratam pacientes com EM (FISCHER et al., 1999). Sabe-se que o 9 HTP possui padronização para a população brasileira. (TILBERY et al., 2005).

O 9 HTP trata-se de uma medida quantitativa da função das extremidades dos membros superiores do indivíduo (FISCHER et al., 2001).

Nesse teste, há um equipamento com 9 buracos (compartimentos onde serão inseridos os pinos) e 15 pinos. Tal equipamento deve ser apoiado sobre uma mesa, de frente para o examinando. Pede-se ao sujeito que coloque os pinos nos buracos, um por um, até que todos os buracos sejam preenchidos e, em seguida; sem parar, os retire o mais rápido que puderem. Primeiramente ele deve utilizar a mão dominante, com a qual fará duas tentativas e, posteriormente, também fará duas tentativas com a mão não dominante. O tempo é cronometrado para cada tentativa realizada.

3.2.3 Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada (FISCHER et al., 2001)

Assim como o 9 HTP, o Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada (PASAT, do inglês “*Paced Auditory Serial Addition Task*”) é um dos três testes que compõem a MSFC, sendo bastante utilizado em pacientes com EM (FISCHER et al., 1999) e padronizado para a população brasileira. (TILBERY et al., 2005).

O PASAT é um teste que avalia a velocidade de processamento de informação auditiva, bem como a flexibilidade mental e a habilidade para cálculo. É um teste bastante utilizado em pacientes com EM. (FISCHER et al., 2001).

O material é fornecido em um CD, no qual dígitos são apresentados a cada 3 segundos e o sujeito deve somar cada novo número apresentado ao imediatamente anterior a ele. Foi

aplicada também a forma opcional do PASAT, na qual os números são apresentados a cada 2 segundos. O resultado do teste é o número de respostas corretas dadas no PASAT 3 segundos.

O PASAT foi validado para a população brasileira. (TILBERY et al., 2005)

3.2.4 Teste da Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006)

O Teste da Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT, do inglês “*Rey Auditory Verbal Learning Test*”) é um teste bastante utilizado em muitos países, sendo um instrumento sensível para a detecção dos déficits de memória em vários tipos de pacientes, e útil para diferenciar o diagnóstico dos distúrbios de memória (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

O RAVLT avalia a amplitude de memória verbal imediata, a aprendizagem verbal, a susceptibilidade à interferência cognitiva e a memória de reconhecimento. (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

Lê-se uma lista de 15 palavras para o indivíduo (lista A) durante cinco vezes consecutivas e pede-se ao sujeito para tentar lembrar o máximo de palavras que ele conseguir cada vez que a lista for lida. Em seguida, lê-se uma lista de interferência (lista B), diferente da que foi anteriormente exposta, também para que o indivíduo tente lembrar o máximo de palavras dessa segunda lista. Posteriormente, testa-se a suscetibilidade à interferência cognitiva, pedindo-se ao examinando que recorde a lista A, sem nenhuma apresentação adicional da mesma. Após um período de 30 min, o examinando novamente é solicitado lembrar das palavras da lista A, também sem nenhuma apresentação da mesma. Para este teste há ainda uma etapa de reconhecimento que não foi aplicada nesta pesquisa.

3.2.5 Figura Complexa de Rey (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004)

Trata-se de um teste que investiga tanto a organização perceptual quanto a memória visual dos sujeitos analisados. (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004). Mais especificamente, este teste possibilita a avaliação do planejamento, organização e estratégias para a resolução de problemas; assim como funções motoras, perceptivas e de memória episódica. (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

O paciente deve ser instruído a realizar a cópia da figura complexa de Rey em um pedaço de papel. Não é permitido ao mesmo mudar de posição a figura ou o pedaço de papel. O examinando faz a cópia utilizando lápis de cor e, o examinador vai trocando o lápis ao longo da tarefa e marcando a ordem em que a figura foi copiada. Após um intervalo de 30 minutos, solicita-se que a pessoa desenhe novamente a figura sem olhar para ela. A avaliação da memória imediata (desenho da figura sem a presença do estímulo após 5 minutos da cópia) não foi realizada para esta pesquisa.

3.2.6 Teste de Cancelamento dos Sinos (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006)

O teste de cancelamento dos sinos (do inglês, “*Bells Cancellation Test*”) é um teste de percepção visual que verifica se há perdas na atenção visual do sujeito avaliado. (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

Apresenta-se uma folha de papel ao examinando, na qual estão presentes vários estímulos distratores (maçã, violão, árvore, etc) e sinos (figura alvo). O indivíduo deve marcar o máximo de sinos que conseguir num intervalo de 2 minutos.

3.2.7 Teste de Trilhas (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006)

O Teste de Trilhas (TMT, do inglês “*Trail Making Test*”) é um teste de verificação e monitoramento visuomotor, que mede atenção e flexibilidade cognitiva. (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

É dividido em duas partes (I e II), nas quais o sujeito deve ligar números na ordem crescente (parte I) e números e letras, também na ordem crescente, porém alternando entre ambos (parte II). Nas duas partes o indivíduo é instruído a realizar a tarefa o mais rápido que puder, sem tirar o lápis do papel e tendo a certeza que o seu traço toque os círculos. O tempo que o indivíduo leva para a realização das tarefas é computado.

3.2.8 Teste de Nomeação de Boston (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006)

O Teste de Nomeação de Boston (BNT, do inglês *Boston Naming Test*) é um teste de linguagem que visa avaliar capacidade de nomeação visual. (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

Neste teste são apresentados desenhos em preto e branco de objetos comuns e o indivíduo deve dizer os nomes dos mesmos o mais rápido que puder (tempo máximo de 20 segundos para cada figura exposta). Quando o sujeito não consegue falar o nome do desenho, o examinador fornece uma pista semântica e, caso ainda assim ele seja incapaz de dizer o nome do objeto, fornece-se uma pista fonêmica.

3.2.9 Teste de Stroop (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006)

Trata-se de um teste de função executiva, no qual se avalia o controle cognitivo, verificando o quanto uma pessoa é capaz de manter um objetivo em mente, suprimindo uma resposta automática a um estímulo, em favor de uma menos habitual. (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

O teste é dividido em três etapas, nas quais o indivíduo deve falar as cores que lhes são apresentadas o mais rápido que puder. Na primeira etapa, é apresentado um cartão, com 24 retângulos pintados com cores diferentes (verde, rosa, azul e marrom). Na segunda etapa são apresentadas palavras neutras escritas em cores diferentes e, na última etapa, são apresentados nomes de cores impressos em cores contrastantes. O tempo que o indivíduo leva para a realização da tarefa é contado em cada etapa, assim como o número de erros.

3.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA QUANTITATIVA

Todas as imagens foram adquiridas utilizando-se o aparelho de ressonância de 3 Tesla, modelo Achieva X-Series da Philips, utilizando-se bobina receptora e emissora de Rádio Frequência (RF) do tipo bobina de cabeça padrão de 8 canais com possibilidade de técnica SENSE (do inglês, *Sense Head Coil*). O equipamento utilizado encontra-se devidamente instalado e em regular estado de manutenção no Centro de Ciências da Imagem e Física Médica (CCIFM) no serviço de Radiodiagnóstico do HCFMRP-USP.

3.3.1 Protocolos de aquisição das imagens

3.3.1.1 Segmentação dos tecidos, estruturas encefálicas e lesões

Para estudos de segmentação e volumetria foi escolhida uma sequência 3D Gradiente de eco (GRE), pesada em T1 (TR/TE=7.2/3.3 ms e ângulo de giro de 8°) com um Campo de Visão (FOV, do inglês, “*field of view*”) de 240x240x180 mm para cobrir a cabeça totalmente e com uma orientação sagital para otimizar a matriz de aquisição.

As dimensões da matriz foram de 240x240x180 para garantir uma resolução isotrópica de 1 mm, gerando-se 180 “cortes” sagitais. Um alto fator *Turbo Field Echo* (TFE=240) foi utilizado para ter certeza que num único modulo de excitações fosse adquirido um perfil completo.

Para melhorar o contraste visual foi adicionado unicamente um pulso binomial (ProSet) para saturação de gordura e pela boa relação sinal ruído das imagens uma única aquisição foi necessária.

Para reduzir o tempo de aquisição um fator SENSE=1.6 foi definido, desta forma, o tempo total desta sequência foi de 4 min e 13 s. Dos dados resultantes desta sequência é possível obter, usando ferramentas MINC, máscaras de substância branca e cinzenta.

3.3.1.2 Relaxometria

Para a quantificação do tempo de relaxação transversal (T2) foi usada uma sequência chamada de GraSE no modo multi-cortes, que resulta da combinação de uma Turbo Spin Eco (TSE, fator=5) com uma *Echo Planar Imaging* (EPI, fator=5) para agilizar o processo de aquisição.

Os cinco valores de tempo ao eco (20,40,60,80,100 ms) foram otimizados para garantir uma boa reprodução do decaimento exponencial para valores de T2 na faixa de 40-100 ms, onde estão contidos os valores esperados para as substâncias branca e cinzenta.

Um FOV de 240x180x144 foi usado para cobrir todo o cérebro com 48 cortes axiais de 3 mm de espessura e sem separação, sendo necessário um tempo de repetição de 3 000 ms. A resolução no plano foi mantida em 1 mm para maior precisão espacial na quantificação. Novamente foi definido um fator SENSE=1.6 para reduzir o tempo de aquisição, que resultou em 3 min e 43 s.

Dos dados resultantes desta seqüência é possível obter, usando uma função implementada no nosso grupo com ferramentas MINC, o mapa de T2.

3.3.1.3 Transferência de magnetização

Para estimar a razão de transferência de magnetização foi escolhida uma seqüência 3D gradiente de eco com: TR/TE=7.3/3.8 ms, ângulo de giro=8°, resolução 1x1x3 mm, FOV=240x180x144 mm, 1 aquisição e um fator turbo de 3.

Nesta modalidade são adquiridos dois conjuntos de imagens sem e com pulso de saturação (MT_off e MT_on). Os melhores resultados na diferenciação entre substâncias foram obtidos com um pulso do tipo *on_resonance*, que satura quase totalmente a fração de prótons ligados.

Novamente foi definido um fator SENSE=1.6 para reduzir o tempo de aquisição, que resultou em 3 min e 43 s. O mapa de MTR foi calculado com um script desenvolvido no nosso grupo baseado nas ferramentas MINC.

3.3.1.4 Espectroscopia

Para uma estimativa da concentração global dos três metabólitos mais visíveis no cérebro (NAA, Cre e Cho) foram obtidos espectros de espectroscopia localizada usando um amplo volume de interesse (VOI, do inglês, *Volume Of Interest*) de 240x180x20 na forma de 2 cortes axiais de 10 mm de espessura posicionados acima do corpo caloso. Para ter uma resolução isotrópica de 10 mm foi usada uma matriz de aquisição de 240x180.

A sequência de localização foi do tipo PRESS (do inglês, *Point Resolved Spectroscopy*) com um tempo ao eco de 288 ms, longo o suficiente para ter uma boa definição da linha base, e um TR de 2515 ms. Os espectros foram sendo processados com 2 softwares diferentes: Da própria máquina Philips e LC_model.

3.3.2 Protocolo de processamento das imagens

3.3.2.1 Segmentação dos tecidos, estruturas encefálicas e lesões

Para esta etapa foi utilizado o pacote de processamento Freesurfer. O Freesurfer é um conjunto de ferramentas de software para o estudo da anatomia cortical e subcortical. Este pacote possui ferramentas para definição das fronteiras entre substância branca e cinzenta cortical, bem como a superfície pial. Uma vez que as superfícies de fronteira são conhecidas, uma série de medidas anatômicas torna-se possível, tais como: espessura cortical, área superficial, curvatura e vetor normal em cada ponto do córtex.

As superfícies podem ser infladas e/ou aplainadas para uma melhor visualização. Superfícies de indivíduos distintos podem ser alinhadas proporcionando análises em grupos.

A classificação de cada ponto do espaço em uma determinada estrutura é dada pela segmentação que maximiza a probabilidade de entrada, dada a probabilidade prévia do conjunto de treinamento. Primeiro, a probabilidade de uma classe em cada ponto é calculada como a probabilidade de que uma determinada classe se encontrava em tal posição no conjunto de treinamento vezes a probabilidade de obter o objeto do valor medido específicas dessa classe.

A probabilidade de cada classe em cada ponto é computada. Uma segmentação inicial é gerada através da atribuição de cada ponto para a classe para a qual a probabilidade é maior. Dada essa segmentação, a função de vizinhança é utilizada para recalcular as probabilidades de cada classe.

O conjunto de dados foi segmentado novamente com base neste novo conjunto de probabilidades de classes. Isto é repetido até que a segmentação não mude mais.

Este procedimento permite que o atlas seja personalizado para cada conjunto de dados. Uma vez completo, não só temos um rótulo para cada ponto no espaço, mas também temos a probabilidade de ver o valor medido em cada voxel. O produto desta probabilidade sobre todos os pontos do espaço gera a probabilidade da entrada. Isto será usado mais tarde durante a detecção de defeitos. Este procedimento tem demonstrado ser estatisticamente indistinguível de avaliadores manuais; e relativamente insensível a alterações nos parâmetros de aquisição. A maior parte dos *pipelines* do Freesurfer é automatizada, o que o torna ideal para uso em grandes conjuntos de dados.

Todos os pacientes e controles foram processados e as máscaras resultantes da segmentação foram utilizadas para as demais fases da análise quantitativa.

3.3.2.1 Relaxometria

O tempo de relaxação T2 tecidual foi obtido utilizando-se uma sequência multislice e multieco Spin Eco, com 5 tempos (TE), cobrindo todo o encéfalo. Utilizando-se software específico, desenvolvido localmente, denominado *Relaxon* foi realizado o cálculo do tempo T2, medido em diferentes regiões e estruturas anatômicas a partir de regiões de interesse obtidas pela segmentação, procurando-se inferir a presença de alterações na concentração de água intra e extracelular destas regiões e conseqüente aumento do espaço extracelular e rarefação do neuropilo, marcador do nível de gliose e desmielinização do tecido.

Esta ferramenta foi desenvolvida por Paula Rejane Beserra Diniz, sobre a devida orientação do Dr. Carlos Ernesto Garrido durante estágio realizado no Centro de Imagens e Física Médica (CCIFM) da FMRP.

3.3.5.3 Transferência de magnetização

A transferência de magnetização foi calculada de maneira semi-quantitativa a partir de um par de seqüências de imagens, descritas anteriormente, idênticas, exceto pela adição de um pulso de saturação gaussiano “off-resonance” em uma das seqüências, direcionado para o componente macromolecular do tecido, com tempo de relaxação menor que 100 ms.

Com estas duas seqüências foi calculado um mapa voxel por voxel do MTR, obtido com a aplicação da fórmula $MTR = (M^0 - M^1) \times 100 / M^0$; onde M^0 representa a intensidade de sinal dos pixels sem o pulso de TM e M^1 , a intensidade de sinal dos mesmos após o pulso de TM.

Superpondo-se neste mapa regiões de interesse obtidas por segmentação, foi possível verificar o MTR de diferentes estruturas anatômicas, o qual é suposto ser um marcador biológico da destruição da mielina e da perda axonal. Todo o processamento foi feito de

forma automática através do software “MTR_Map” desenvolvido por Paula Rejane Beserra Diniz durante estágio realizado no CCIFM da FMRP. Neste software foi implementado o cálculo do MTR voxel a voxel através da fórmula detalhada anteriormente. O resultado deste processamento é um mapa onde cada voxel possui o valor de MTR correspondente a região a qual pertence.

3.3.5.4 Espectroscopia

Os metabólitos N-acetil-aspartato (NAA) + N-acetil-aspartato-glutamato (NAAG), Glicerofosfocolina (GPC) + Fosfocolina + Colina (Cho) e Creatina (Cr) + Fósforo-creatina (PCr) foram quantificados de maneira absoluta, tendo como referência a água, por meio do programa LCModel (Linear Combination model) (PROVENCHER, 1993). Somente os metabólitos com um nível razoável de confiança de adequação menor do que 20% foram incluídos na análise.

Em adição, foram computadas as razões NAA/Cre e Cho/Cre. Esses valores foram utilizados para comparação entre o grupo controle e pacientes através do teste t para amostras independentes.

3.3 Análise Estatística

Verificou-se, através do teste de Shapiro-Wilks, que a grande maioria das variáveis não apresentou distribuição normal. Desta forma, foram utilizados testes não-paramétricos: teste de Mann-Whitney ao se comparar variáveis numéricas e teste do qui-quadrado (X^2) ao se comparar variáveis categóricas. Foi adotado um nível de significância de $p \leq 0,05$.

Foi constatado através do teste de Kolmogorov-Smirnov que a amostra apresentou distribuição normal para os dados de imagem, sendo utilizado o teste t para amostras independentes na comparação dos mesmos. Também foi adotado um nível de significância de $p \leq 0,05$ para os achados de imagem.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

4.1.1 Atenção

Dos testes de atenção utilizados, observou-se diferenças significativas no Teste de Trilhas parte I ($p = 0,047$) e no Teste de Trilhas parte II ($p = 0,016$), sempre com o grupo controle com valores significativamente superiores. O teste de Cancelamento de Sinos ($p = 0,725$) e o Códigos ($p = 0,220$) não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Os resultados encontram-se descritos nos Gráficos 2, 3, 4 e 5 a seguir.

Gráfico 2 Comparação Teste de Trilhas parte I entre os grupos.

Gráfico 3 - Comparação do Teste de Trilhas parte II entre os grupos

Gráfico 4 - Comparação do Teste Códigos entre os grupos

Gráfico 5 - Comparação do Teste de Cancelamento dos Sinos entre os grupos

4.1.2 Memória e aprendizagem

Os testes de memória operacional usados foram: Aritmética ($p = 0,03$) e Seqüência de números e letras ($p = 0,022$). O Índice de Memória Operacional (IMO) da WAIS III, também apresentou diferenças relevantes entre os grupos ($p = 0,011$). Nos casos em que houve diferença significativa, o grupo controle sempre apresentou valores superiores, como descrito a seguir nos Gráficos 6, 7 e 8.

Gráfico 6 - Comparação do Teste de Aritmética entre os grupos

Gráfico 7 - Comparação do Teste de Sequência de números e letras entre os grupos

Gráfico 8 - Comparação da variável Índice de Memória Operacional entre os grupos

Para avaliar a memória semântica, foi utilizado o Teste de Vocabulário ($p = 0,205$), o qual não apresentou diferença significativa entre os grupos e o Teste de Informação ($p = 0,029$) o qual apresentou diferenças significativas entre os grupos com o grupo controle com valores maiores que o de pacientes. Os resultados comparativos encontram-se nos Gráficos 9 e 10 a seguir.

Gráfico 9 - Comparação do Teste de Vocabulário entre os grupos

Gráfico 10 - Comparação do Teste de Informação entre os grupos

A memória verbal foi avaliada através do teste RAVLT 30 minutos ($p = 0,051$) e do RAVLT total ($p = 0,02$). Os resultados de ambos foram significativos; sempre com o grupo controle superior ao de pacientes. Vale ressaltar que o RAVLT total também expressa resultados de aprendizagem. Os dados encontram-se descritos em seguida nos Gráficos 11 e 12.

Gráfico 11 - Comparação do Teste RAVLT 30min entre os grupos

Gráfico 12 - Comparação do Teste RAVLT Total entre os grupos

A memória visual tardia foi avaliada através do Teste da Figura de Rey 30 minutos, cujos resultados foram significativos ($p = 0,010$), sempre com o grupo controle superior ao grupo dos pacientes, como mostrado a seguir no Gráfico 13.

Gráfico 13 Comparação do Teste Figura de Rey 30min entre os grupos

4.2.3 Velocidade de processamento de informação

Os testes utilizados para avaliar velocidade de processamento de informação foram: Procurar símbolos ($p = 0,012$) e Códigos (ver gráfico 4). Destes, apenas o primeiro apresentou diferenças significativas com o grupo controle sempre apresentando valores superiores. O Índice de Velocidade de Processamento (IVP) adquirido através da aplicação da WAIS III também foi significativo, com o grupo controle superior ($p = 0,038$). Os valores encontram-se descritos nos Gráficos 14 e 15 que se seguem.

Gráfico 14 - Comparação do Teste Procurar símbolos entre os grupos

Gráfico 15 - Comparação do Índice de Velocidade de Processamento entre os grupos

Para avaliar velocidade de processamento motora, foi utilizado o teste dos 9 pinos nos buracos, o qual não apresentou diferença significativa entre os grupos tanto para a mão dominante (direita) nas duas tentativas do teste ($p_1=0,433$ e $p_2=0,231$) quanto para a mão não dominante (esquerda) também em ambas as tentativas ($p_1=1,0$ e $p_2=0,394$). Os resultados encontram-se nos Gráficos 16, 17, 18 e 19 a seguir.

Gráfico 16 - Comparação do teste 9 pinos mão direita 1 entre os grupos

Gráfico 17 - Comparação do teste 9 pinos mão direita 2 entre os grupos

Gráfico 18 - Comparação do teste 9 pinos mão direita 1 entre os grupos

Gráfico 19 - Comparação do teste 9 pinos mão esquerda 2 entre os grupos

4.2.4 Habilidades visuoespaciais

Os testes de habilidades visuoespaciais utilizados foram: Cópia da Figura de Rey ($p = 0,001$), Completar figuras ($0,001$), Cubos ($0,002$) e o Teste de Cancelamento de Sinos (ver Gráfico 5). Todos os testes utilizados, exceto o último, apresentaram diferenças significativas entre os grupos, com o grupo controle com valores maiores que o grupo de pacientes. O Índice de Organização Perceptual (IOP) adquirido pela aplicação da WAIS III também se apresentou significativamente maior no grupo controle ($p = 0,001$). Os resultados encontram-se descritos nos Gráficos 20, 21, 22 e 23 a seguir.

Gráfico 20 - Comparação da Cópia da Figura de Rey entre os grupos

Gráfico 21 - Comparação do Teste Completar figuras entre os grupos

Gráfico 22 - Comparação do Teste Cubos entre os grupos

Gráfico 23 - Comparação do Índice de Organização Perceptual entre os grupos

4.2.5 Funções executivas e outras funções relacionadas ao lobo frontal

Dos testes utilizados para estas funções, o Cubos (ver gráfico 22), o PASAT 2 segundos ($p = 0,018$), o PASAT 3 segundos ($p = 0,002$), o Teste de Trilhas parte II (ver gráfico 3), o Stroop 3 ($p = 0,003$), o Arranjo de Figuras (0,006), o Semelhanças ($p = 0,002$) e o Aritmética ($p = 0,030$) apresentaram diferenças significativas entre os grupos, com o grupo controle sempre com valores significativamente superiores. Já os testes de Raciocínio Matricial ($p = 0,199$), o Teste de Stroop 1 ($p = 0,615$), o Stroop 2 ($p = 0,226$) e o planejamento da Figura de Rey ($p=0,08$) não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Os resultados encontram-se descritos no Gráfico 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 e 31 a seguir.

Gráfico 24 - Comparação do Teste PASAT 3 segundos entre os grupos

Gráfico 25 - Comparação do Teste PASAT 2 segundos entre os grupos

Gráfico 26 - Comparação do Teste Stroop 1 entre os grupos

Gráfico 27 - Comparação do Teste Stroop 2 entre os grupos

Gráfico 28 - Comparação do Teste Stroop 3 entre os grupos

Gráfico 29 - Comparação do Teste Raciocínio Matricial entre os grupos

Gráfico 30 - Comparação do Teste Arranjo de figuras entre os grupos

Gráfico 31 - Comparação do Teste de Semelhanças entre os grupos

4.2.6 Funções de linguagem

O Teste BNT foi utilizado para verificar a capacidade de nomeação, porém, não houve diferença significativa entre os grupos para este teste ($p = 0,17$). Para avaliar a compreensão

verbal foram usados os testes de Vocabulário (ver gráfico 9), o qual não apresentou diferença significativa entre os grupos, o Compreensão ($p = 0,002$) e o Informação (ver gráfico 10) os quais apresentaram diferenças significativas, sempre com o grupo controle superior ao grupo de pacientes. O Índice de Compreensão Verbal (ICV) da WAIS III também apresentou diferença significativa entre os grupos ($p=0,012$), com o grupo controle com valores superiores. Os resultados encontram-se descritos nos Gráficos 32 e 33 a seguir.

Gráfico 32 - Comparação do Teste Informação entre os grupos

Gráfico 33 - Comparação do Índice de Compreensão Verbal entre os grupos

4.2.7 Funções intelectuais

As funções intelectuais foram avaliadas através dos escores de QI da WAIS III. Tanto o QI Geral ($p=0,001$), quanto o QI de Execução ($p=0,001$) e o QI Verbal ($p=0,003$) apresentaram diferenças significativas entre os grupos, sempre com o grupo controle com valores significativamente superiores como descrito nos Gráficos 35, 36 e 37 abaixo.

Gráfico 34 - Comparação do QI Geral entre os grupos

Gráfico 35 - Comparação do QI de Execução entre os grupos

Gráfico 36 - Comparação do QI Verbal entre os grupos

4.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA QUANTITATIVA

Observa-se a descrição do número e volume de lesões dos pacientes avaliados a seguir na Tabela 5.

Tabela 5 – Tabela descritiva das variáveis volume e número de lesões dos pacientes

Paciente	Volume de Lesões	Nº de Lesões T2	Nº de Lesões T1
AAS	17,87	62	17
ADS	9,25	53	26
CMP	10,85	44	17
DRLJ	4,56	27	11
EFJ	6,57	46	12
GRMMS	6,07	12	11
KACS	8,43	37	4
KFALV	3,54	13	7
LCABA	8,03	27	11
LCP	1,49	11	5
LMO	2,16	15	8
MFP	3,18	10	8
RDM	1,06	18	12
SM	3,48	18	9
TCS	26,35	39	23
TPC	2,78	27	14
TSG	1,04	11	2

4.3.1 Volumetria

Os valores encontrados de média, desvio padrão e o *p-value* dos dados de volumetria obtidos após o processamento da IRM encontram-se descritos nas Tabelas 6 e 7 a seguir. Em ambos os hemisférios cerebrais, os valores apresentaram-se significativamente inferiores no globo pálido dos pacientes em relação aos controles, sendo ainda mais significativa a diferença observada no hemisfério direito cerebral dos mesmos.

Tabela 6 – Comparação dos valores de volumetria entre os grupos para estruturas do hemisfério esquerdo cerebral

Estruturas	Pacientes		Controles		P
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
SB Cerebral	17,03	2,28	17,56	3,39	0,6
Córtex Cerebral	18,43	3,11	18,97	5,02	0,71
SB do Cerebelo	1,23	0,21	1,23	0,23	0,95
Córtex do Cerebelo	4,07	0,6	4,02	0,8	0,86
Tálamo	0,56	0,08	0,61	0,15	0,24
Núcleo Caudado	0,29	0,04	0,3	0,07	0,65
Putamen	0,42	0,06	0,45	0,11	0,37
Globo Pálido	0,13	0,02	0,15	0,03	0,04
Hipocampo	0,33	0,05	0,32	0,06	0,66
Amígdala	0,13	0,02	0,12	0,03	0,3
AE do acúmbens	0,04	0,01	0,04	0,01	0,63
Diencefalo Ventral	0,33	0,03	0,34	0,08	0,57

SB: substância branca; AE: área esquerda

Tabela 7 – Comparação dos valores de volumetria entre os grupos para estruturas do hemisfério direito cerebral

Estruturas	Pacientes		Controles		P
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
SB Cerebral	17,072	2,253	17,67	3,591	0,572
Córtex Cerebral	18,599	3,175	19,111	4,8	0,722
SB do Cerebelo	1,202	0,212	1,173	0,22	0,703
Córtex do Cerebelo	4,129	0,551	4,02	0,701	0,626
Tálamo	0,539	0,07	0,59	0,127	0,164
Núcleo Caudado	0,295	0,046	0,306	0,067	0,576
Putamen	0,409	0,058	0,428	0,087	0,458
Globo Pálido	0,129	0,014	0,148	0,023	0,008
Hipocampo	0,339	0,058	0,326	0,064	0,571
Amígdala	0,13	0,027	0,129	0,032	0,921
AE do acúmbens	0,048	0,013	0,049	0,013	0,815
Diencefalo Ventral	0,32	0,043	0,338	0,075	0,407

SB: substância branca; AE: área esquerda

Os valores encontrados de média, desvio padrão e o *p-value* dos dados de volumetria obtidos após o processamento da IRM para as demais estruturas cerebrais encontram-se descritos na Tabela 8 a seguir. Os valores apresentaram-se significativamente inferiores no quiasma ótico dos pacientes em relação aos controles.

Tabela 8 – Comparação dos valores de volumetria entre os grupos para outras estruturas cerebrais

Estruturas	Pacientes		Controles		
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	P
Tronco Cerebral	1,621	0,225	1,632	0,326	0,906
Quiásma Ótico	0,023	0,008	0,018	0,005	0,049
Corpo Caloso Posterior	0,065	0,013	0,071	0,023	0,377
Corpo Caloso Médio Posterior	0,031	0,006	0,037	0,014	0,152
Corpo Caloso Central	0,033	0,008	0,038	0,017	0,238
Corpo Caloso Médio Anterior	0,033	0,006	0,039	0,017	0,182
Corpo Caloso Anterior	0,064	0,009	0,069	0,018	0,336

4.3.2 Relaxometria

Os valores encontrados de média, desvio padrão e o *p-value* dos dados de relaxometria obtidos após o processamento da IRM encontram-se descritos nas Tabelas 9 e 10 a seguir. No hemisfério esquerdo cerebral, os valores apresentaram-se significativamente inferiores na substância branca cerebral e no córtex do cerebelo dos pacientes em relação aos controles. Já no hemisfério direito, observou-se diferença significativa no córtex do cerebelo, no globo pálido e no hipocampo, com o grupo controle sempre superior ao grupo de pacientes.

Tabela 9 – Comparação dos valores de relaxometria entre os grupos para estruturas do hemisfério esquerdo cerebral

Estruturas	Pacientes		Controles		P
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
SB Cerebral	81,92	4,18	79,15	2,01	0,03
Córtex Cerebral	111,32	13,4	104,98	8,35	0,13
SB do Cerebelo	85,21	3,49	83,84	1,79	0,18
Córtex do Cerebelo	107,26	7,92	99,84	3,55	0,00
Tálamo	80,59	9,06	79,66	8,47	0,77
Núcleo Caudado	90,62	28,48	93,02	32,11	0,83
Putamen	68,6	2,49	68,47	2,63	0,88
Globo Pálido	55,29	3,55	56,98	3,06	0,17
Hipocampo	112,46	12,47	105,06	8,03	0,06
Amígdala	96,47	7,21	94,67	5,63	0,45
AE do acúmbens	83,9	6,23	84,23	5,57	0,88
Diencefalo Ventral	89,69	6,5	89,88	12,96	0,96

SB: substância branca; AE: área esquerda

Tabela 10 – Comparação dos valores de relaxometria entre os grupos para estruturas do hemisfério direito cerebral

Estruturas	Pacientes		Controles		P
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
SB Cerebral	81,442	3,599	79,239	2,279	0,053
Córtex Cerebral	110,659	13,085	103,12	6,572	0,054
SB do Cerebelo	85,375	2,831	84,039	2,088	0,148
Córtex do Cerebelo	108,211	7,427	99,49	3,42	0,000
Tálamo	83,107	7,675	82,509	9,026	0,844
Núcleo Caudado	120,784	32,514	113,71	49,704	0,641
Putamen	67,757	2,839	67,969	2,007	0,813
Globo Pálido	55,656	3,352	58,252	3,509	0,044
Hipocampo	115,771	14,34	104,57	8,73	0,014
Amígdala	101,776	7,621	99,989	11,7	0,616
AE do acúmbens	89,986	12,036	89,085	14,509	0,852
Diencefalo Ventral	94,93	6,943	93,003	14,67	0,64

SB: substância branca; AE: área esquerda

Os valores encontrados de média, desvio padrão e o p-value dos dados de relaxometria obtidos após o processamento da IRM para as demais estruturas cerebrais encontram-se descritos na Tabela 11 a seguir. Os valores apresentaram-se significativamente inferiores no corpo caloso posterior dos pacientes em relação aos controles.

Tabela 11 – Comparação dos valores de relaxometria entre os grupos para outras estruturas cerebrais

Estruturas	Pacientes		Controles		P
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Tronco Cerebral	104,615	5,45	101,89	7,572	0,258
Quiásma Ótico	281,251	69,213	255,67	85,969	0,367
CC Posterior	96,876	11,315	87,788	5,441	0,009
CC Médio Posterior	113,996	11,619	109,91	14,915	0,4
CC Central	100,271	11,391	96,43	9,422	0,317
CC Médio Anterior	95,788	9,39	92,338	10,799	0,349
CC Anterior	84,657	11,368	79,939	6,532	0,171

CC: corpo caloso

4.3.3 Transferência de Magnetização

Os valores encontrados de média, desvio padrão e o p-value dos dados de MT obtidos após o processamento da IRM encontram-se descritos nas Tabelas 12 e 13 a seguir. Em ambos os hemisférios cerebrais, os valores apresentaram-se significativamente inferiores no hipocampo dos pacientes em relação aos controles, sendo ainda mais significativa a diferença observada no hemisfério direito cerebral dos mesmos.

Tabela 12 – Comparação dos valores de MT entre os grupos para estruturas do hemisfério esquerdo cerebral

Estruturas	Pacientes		Controles		P
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
SB Cerebral	56,74	0,75	56,98	0,70	0,35
Córtex Cerebral	49,54	0,91	49,60	0,80	0,84
SB do Cerebelo	57,63	4,34	56,97	2,38	0,60
Córtex do Cerebelo	51,04	7,31	50,35	3,73	0,74
Tálamo	54,76	1,11	54,98	1,04	0,56
Núcleo Caudado	49,41	2,00	49,23	2,47	0,82
Putamen	53,31	0,61	53,29	0,65	0,92
Globo Pálido	56,26	0,60	55,97	0,99	0,33
Hipocampo	49,56	1,30	50,53	0,88	0,02
Amígdala	51,42	1,22	51,99	0,92	0,15
AE do acúmbens	49,57	0,95	50,14	1,44	0,20
Diencefalo Ventral	55,60	0,78	55,68	1,46	0,86

SB: substância branca; AE: área esquerda

Tabela 13 – Comparação dos valores de MT entre os grupos para estruturas do hemisfério direito cerebral

Estruturas	Pacientes		Controles		P
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
SB Cerebral	56,364	0,746	56,523	0,782	0,561
Córtex Cerebral	49,298	0,977	49,185	1,011	0,750
SB do Cerebelo	57,590	4,320	57,115	2,524	0,712
Córtex do Cerebelo	49,298	0,977	49,185	1,011	0,750
Tálamo	54,138	0,848	54,423	0,721	0,318
Núcleo Caudado	47,937	1,483	49,074	1,810	0,060
Putamen	52,239	0,924	52,382	1,096	0,692
Globo Pálido	55,677	0,704	55,765	1,439	0,823
Hipocampo	49,546	1,225	50,857	1,032	0,003
Amígdala	51,371	0,848	51,875	1,006	0,134
AE do acúmbens	50,141	1,019	50,868	1,316	0,089
Diencefalo Ventral	55,242	1,100	55,805	1,196	0,176

SB: substância branca; AE: área esquerda

Os valores encontrados de média, desvio padrão e o p-value dos dados de MT obtidos após o processamento da IRM para as demais estruturas cerebrais encontram-se descritos na Tabela 14 a seguir. Os valores apresentaram-se significativamente inferiores no corpo caloso anterior dos pacientes em relação aos controles.

Tabela 14 – Comparação dos valores de MT entre os grupos para outras estruturas cerebrais

Estruturas	Pacientes		Controles		P
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Tronco Cerebral	57,971	3,837	57,355	2,080	0,584
Quiásma Ótico	42,049	4,594	44,499	5,869	0,196
CC Posterior	56,623	1,562	57,534	1,049	0,066
CC Médio Posterior	52,824	2,263	53,820	1,944	0,195
CC Central	55,58	1,330	55,765	2,081	0,764
CC Médio Anterior	55,688	1,984	56,235	2,182	0,463
CC Anterior	57,292	1,605	58,305	1,026	0,045

CC: corpo caloso

4.3.4 Espectroscopia

Os valores encontrados de média, desvio padrão e o p-value dos dados de espectroscopia obtidos após o processamento da IRM encontram-se descritos na Tabela 15 a seguir. Os valores não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 15 – Comparação dos valores de espectroscopia entre os grupos

Estruturas	Pacientes		Controles		P
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
NAA/CRE	3,795	0,743	3,946	0,897	0,620
CHO/CRE	0,491	0,088	0,481	0,111	0,786

NAA/CRE: relação entre N-acetilaspártato e Creatina; CHO/CRE: relação entre Colina e Creatina

5 DISCUSSÃO

5.1 ALTERAÇÕES COGNITIVAS ENCONTRADAS

Sabe-se que normalmente, os déficits cognitivos mais comuns em pacientes com EM que se encontram nos estágios mais avançados da doença são de: atenção, funções executivas, velocidade de processamento de informação, habilidades visuoespaciais e memória. Enquanto as funções intelectuais e a linguagem geralmente se mostram preservadas (BOBHOLZ; RAO, 2003). Nos estágios iniciais da doença, apesar de ter aumentado o número de publicações nos últimos três anos, ainda há poucos trabalhos avaliando disfunção cognitiva e os resultados encontrados continuam sendo inconsistentes.

Schulz et al. (2006) ao avaliar o perfil cognitivo de 21 pacientes com EM no estágio inicial da doença verificou déficits cognitivos discretos nas seguintes funções: atenção, velocidade de processamento de informação, memória visual e funções executivas. Sendo a velocidade de processamento de informação a função mais afetada. Vale salientar que neste estudo não foi definido um tipo clínico específico de EM a ser avaliado.

Olivares et al. (2005) em sua pesquisa com 31 pacientes com EMRR clinicamente definida pelos critérios de Poser et al de 1983, na fase inicial da doença, com EDSS menor ou igual a 3, observou déficits na aquisição de memória verbal e visual, com memória de trabalho preservada, assim como déficits na velocidade de processamento de informação independente do envolvimento motor.

Barco et al. (2008) em seu estudo com 52 pacientes com EMRR clinicamente definida pelos critérios de Poser et al de 1983, em sua fase inicial, com EDSS menor que 3, verificou déficits atencionais (com atenção seletiva e amplitude atencional preservados), dificuldades

na velocidade de processamento de informações, em tarefas visoperceptivas e visoconstrutivas, assim como dificuldades na memória de trabalho e na memória visual. Não se observou alterações nas funções executivas.

Ao avaliar o perfil cognitivo da EM quando a mesma é ainda provável, Achiron e Barak (2003) em seu estudo com 67 pacientes assinalaram que as habilidades verbais e a amplitude atencional destes pacientes foram os domínios mais afetados, estando a velocidade de processamento de informação e a memória também prejudicados.

Provavelmente esses resultados incompatíveis ocorrem devido à heterogeneidade da amostra (tanto no que concerne ao grau de deficiência física quanto ao tipo clínico da doença), devido ao tempo em que se considera o início da doença (algumas pesquisas consideram o início da doença a partir do diagnóstico, enquanto outras consideram a partir do primeiro sintoma manifestado) ou, muitas vezes, a bateria de testes utilizada é pequena ou limitada (OLIVARES et al., 2005). Dessa forma, há trabalhos que relatam que o modelo cognitivo encontrado em fases iniciais da doença é semelhante ao encontrado em fases avançadas da mesma (SCHULZ et al., 2006), enquanto em outros as funções executivas, por exemplo, se apresentam preservadas (BARCO et al., 2008).

Tentamos selecionar para este estudo, pacientes na fase bem inicial da EM. Consideramos um tempo de doença igual ou inferior a cinco anos, contados a partir do diagnóstico, por acreditar que este é um período em que os déficits físicos ainda não são tão evidentes. Vale salientar que, dos 17 pacientes avaliados, apenas 3 tiveram um tempo de doença igual a cinco anos e dois tiveram um tempo igual a três anos, estando todos os demais com um tempo de doença igual ou inferior a dois anos. Observa-se, ainda, que os valores de EDSS também foram baixos, pois se verifica que o valor médio do EDSS foi de 1.35 (ver tabela 2) e nos dados de imagem, observamos alterações significativas discretas, compatíveis com a fase inicial da doença. Em adição, os dados de neuroimagem, expressos na tabela 3 e nas demais

tabelas com dados quantitativos, mostram que os pacientes apresentam um baixo volume de lesão e substância branca aparentemente normal sem lesão significativa. Estes dados indicam que a amostra foi bem selecionada, visto que os pacientes ainda não se encontram tão afetados pela doença.

Em nosso estudo, observamos dificuldades na atenção, na memória, na velocidade de processamento de informação, nas habilidades visuoespaciais, no planejamento, na abstração verbal, no raciocínio numérico, na flexibilidade mental, no controle inibitório, na compreensão verbal e nos escores de QI (tanto de QI geral, quanto de QI de execução e verbal). A capacidade de nomeação, a velocidade de processamento motor e o raciocínio lógico apresentaram-se preservados com relação aos controles.

A seguir serão expostas detalhadamente as funções que foram avaliadas.

5.1.1 Atenção

Em nosso estudo, verificamos através da avaliação neuropsicológica que os pacientes apresentaram dificuldades nos testes que avaliaram atenção sustentada (verificada através do TMT parte I) e atenção dividida (verificada através do TMT parte II). A atenção seletiva visual (avaliada através do Teste de Cancelamento de Sinos) e atenção alternada (avaliada através do teste de Códigos) mostraram-se sem alterações.

Estes achados corroboram com dados literários que afirmam que a atenção sustentada parece ser um dos domínios mais comumente afetados na EM (RAO et al, 1993). Embora déficits na atenção dividida também tenham sido relatados (MCCARTHY et al, 2005), assim

como dificuldades na atenção seletiva, dependendo do tipo de tarefa que é solicitada (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

Há relatos de que pacientes com déficits atencionais encontram uma menor probabilidade de estar empregados (SCHULZ ET AL., 2006). Portanto, a detecção de déficits atencionais precoces é muito importante para que esta função possa ser trabalhada e reabilitada precocemente a fim de evitar prejuízos na qualidade de vida destes pacientes.

5.1.2 Memória e aprendizagem

Com relação aos achados de memória, observaram-se dificuldades na memória operacional, verificadas através dos testes de Aritmética e Sequência de números e letras, os quais apresentaram diferenças significativas sempre com o grupo controle com médias superiores ao grupo de pacientes. Este déficit também foi evidenciado pelo IMO da WAIS III, o qual foi significativamente superior no grupo controle.

A memória semântica dos pacientes foi avaliada através do Teste de Vocabulário, o qual não apresentou diferença significativa entre os grupos. Sabe-se que a memória semântica é um tipo de memória declarativa que se relaciona com o uso da linguagem (TULVING, 1983) e que normalmente se encontra preservada na EM (LANGDON; THOMPSON, 1999). No entanto, como há indícios de que a memória declarativa pode se encontrar alterada durante o período de alto uso de esteróides (BRUNNER et al., 2005), em nosso estudo, foram excluídos os pacientes que tiveram recorrência ou utilizaram esteróides num período de até 30 dias anteriores à avaliação.

A memória verbal tardia, que foi avaliada através do teste RAVLT 30 minutos, assim como a aprendizagem, verificada através do RAVLT total; apresentaram resultados significativos em ambos os testes; sempre com o grupo controle superior ao de pacientes. Já a memória verbal imediata, avaliada através do RAVLT 1, não apresentou diferença significativa entre os grupos.

No entanto, o RAVLT 30 minutos, além de ter apresentado um baixo nível de significância ($p = 0,051$), também apresentou um desvio padrão muito discrepante entre os grupos (como verificado no gráfico 11) e o RAVLT total, apesar de ter apresentado uma significância razoável entre os grupos ($p = 0,02$), também apresentou um desvio padrão discrepante (como observado no gráfico 12). Desta forma, acreditamos que não seja possível afirmar que a memória verbal tardia e a aprendizagem estejam prejudicadas nestes pacientes. Para chegar a esta conclusão, teríamos que aplicar uma bateria mais completa de testes de memória, o que não foi realizado no estudo por termos optado em aplicar a WAIS III inteira, o que tornou a bateria utilizada um pouco extensa.

A memória visual tardia, avaliada através do teste de figura de Rey 30 minutos também se apresentou comprometida no grupo de pacientes com relação aos controles. A memória visual imediata não foi avaliada através deste teste, por não existir tabela brasileira de correção da mesma. Poderíamos ter utilizado outros testes de memória visual, como o Reprodução Visual, por exemplo. No entanto, optamos pelo Figura de Rey por ser um teste que nos fornece medidas de planejamento além dos dados de memória. Não acrescentamos estes outros testes ao estudo pelo mesmo motivo acima exposto de extensão da bateria utilizada.

5.1.3 Velocidade de processamento

No que se refere à velocidade de processamento de informação, verificou-se que os pacientes apresentaram dificuldades, evidenciadas através do teste Procurar Símbolos ($p = 0,012$). No entanto, tal déficit não apareceu no teste de Códigos ($p = 0,220$) que também é utilizado para avaliar esta função. Como o IVP da WAIS III mostrou-se significativamente superior no grupo controle ($p = 0,038$) com desvios padrões aproximadamente iguais entre os grupos, podemos considerar que tal déficit realmente está presente, visto que o IVP é obtido através da soma dos escores do teste Procurar Símbolos com o Códigos.

Já a velocidade de processamento motora, avaliada através do teste dos 9 pinos nos buracos, não apresentou diferença significativa entre os grupos tanto para a mão dominante quanto para a mão não dominante. Isto evidencia que a amostra está bastante preservada e que, portanto, os déficits cognitivos observados não foram influenciados ou exacerbados por dificuldades motoras dos pacientes. Mostrando mais uma vez que a amostra ainda não está tão afetada pelos sintomas físicos da doença.

Estes achados corroboram com os achados de Olivares et al. (2005), que mostram que os pacientes com EM apresentam uma lentidão no processamento mental, independente do seu envolvimento motor. Essa lentidão no processamento já era esperada, visto que a EM é uma doença desmielinizante, sendo este o déficit cognitivo mais comum encontrado nos pacientes (BRASSINGTON; MARSH, 1998).

5.1.4 Habilidades visoespaciais

O teste Completar Figuras, que é um teste que avalia a percepção visual, apresentou-se com diferença bastante significativa entre os grupos ($p = 0,001$), assim como a cópia da Figura de Rey ($p = 0,001$).

O teste de Cubos, que avalia a organização visoespacial e a percepção visual também apresentou diferença bastante significativa entre os grupos ($p = 0,002$) e o Índice de Organização Perceptual (IOP) adquirido pela aplicação da WAIS III também se apresentou diferença bastante significativa ($p = 0,001$) com médias superiores no grupo controle. O único teste que não apresentou diferença entre os grupos foi o teste de Cancelamento dos Sinos. Talvez esta diferença não tenha aparecido neste teste, por ser um instrumento simples e que pode não ter sido sensível para detectar esses déficits na população em estudo.

Tais déficits de percepção visuoespacial são comuns em pacientes com EM (RAO et al 1991b) e parecem não se correlacionar com as dificuldades visuais que são comuns de serem encontradas nos mesmos (RAO et al 1991b).

5.1.5 Funções executivas e outras funções relacionadas ao lobo frontal

No que se refere às funções executivas, observou-se dificuldades de planejamento observadas através do teste de Cubos ($p = 0,002$) e do teste Arranjo de Figuras ($p = 0,006$), não sendo observada esta dificuldade no planejamento da Figura de Rey ($p = 0,08$). No entanto, verificamos que na Figura de Rey, apesar da diferença não ter se mostrado significativa, dos 17 controles avaliados, apenas 4 não apresentaram planejamento na cópia da

figura, enquanto que 9 pacientes (um pouco mais da metade da amostra) se comportaram da mesma forma. Portanto, acreditamos que este déficit está sim presente nos pacientes e que o mesmo não apareceu no teste de Figura de Rey talvez devido ao tamanho da amostra avaliada.

A abstração verbal avaliada através dos testes de Semelhanças apresentou-se significativamente superior no grupo controle ($p = 0,002$). O raciocínio lógico, avaliado através do teste de Raciocínio Matricial não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,199$).

A flexibilidade mental foi avaliada através do TMT II (já descrito acima), do PASAT 3 segundos ($p = 0,002$) e do PASAT 2 segundos ($p = 0,018$), os quais apresentaram diferenças significativas com o grupo controle com médias superiores ao de pacientes, o que indica que esta função possivelmente está prejudicada nos mesmos. Vale salientar que o PASAT, tanto o 3 segundos quanto o 2 segundos, assim como o Aritmética (ver gráfico 6), também avaliam o raciocínio numérico e, portanto, o mesmo também encontra-se prejudicado.

O controle inibitório, observado através do stroop, mais especificamente do Stroop 3 ($p = 0,003$), também apresentou-se significativamente superior no grupo controle em relação aos pacientes.

Em resumo, das funções acima descritas, observou-se dificuldades no planejamento, na abstração verbal, no raciocínio numérico, na flexibilidade mental, e no controle inibitório, enquanto que o raciocínio lógico mostrou-se preservado.

Há relatos de estudos que observam que déficits nas funções executivas de pacientes com EM, mais especificamente em testes que avaliam funções pré-frontais, se correlacionam com mudanças nos tratos de fibras fronto-subcorticais (ROCA et al., 2008).

Sabe-se que comprometimento das funções executivas podem levar a dificuldades de relacionamento social e de trabalho independente e que déficits das funções executivas tendem a afetar a cognição de maneira global, comprometendo várias esferas do

comportamento (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004). Por isso é importantíssimo detectar déficits nestas funções precocemente, a fim de tentar reabilitá-los o quanto antes, para que o indivíduo não seja tão prejudicado pelos mesmos.

5.1.6 Funções de Linguagem

Quanto à linguagem, observou-se uma capacidade de nomeação visual preservada através do teste BNT, assim como um acesso léxico semântico e a capacidade mental geral, observados através do teste vocabulário da WAIS III, também preservado. Vale salientar que o teste de Vocabulário também avalia a compreensão verbal.

Apesar do teste de Vocabulário não ter mostrado diferença entre os grupos, observa-se que a compreensão verbal apresentou-se com déficit nos demais testes que avaliam compreensão, sendo eles: o teste de Compreensão ($p = 0,002$), o teste de Informação ($p = 0,029$) e o ICV da WAIS III que também mostrou-se prejudicado ($p=0,012$), o que indica que esta função possivelmente se encontra afetada. Isso vai contra os achados de que a compreensão, geralmente se encontra intacta nestes pacientes (BRASSINGTON; MARSH, 1998)

5.1.7 Funções intelectuais

No que se refere às funções intelectuais, tanto o QI geral ($p = 0,001$), quanto o QI de execução ($p = 0,001$) e o QI verbal ($p = 0,003$) apresentaram diferenças significativas entre os

grupos, sempre com o grupo controle com valores significativamente superiores. Observa-se que as diferenças de QI encontradas foram bastante significativas entre os grupos e que seus desvios padrões foram mais ou menos equivalentes, o que mostra que esse déficit possivelmente está presente nos estágios iniciais da doença.

Desconhecemos qualquer outro trabalho que tenha utilizado a WAIS III completa com pacientes com EMRR no início da doença, alguns trabalhos utilizam apenas escalas reduzidas para avaliação de QI (JONSSON et al., 2006; ANDRADE et al., 1999) e às vezes apenas o teste de Vocabulário é utilizado como um indicador do nível intelectual (BARCO et al., 2008). Dessa forma, acreditamos que por este motivo este déficit não é detectado, o que faz com que o consenso geral na literatura seja de que as habilidades intelectuais geralmente se encontram intactas (BOBHOLZ; RAO, 2003).

Embora as escalas Wechsler não sejam consideradas de maneira explícita como um instrumento neuropsicológico, há relatos de contribuição das mesmas para a compreensão das relações entre cérebro e comportamento (WECHSLER, 1997; NASCIMENTO, 2004) e pelo presente trabalho, pudemos observar que as mesmas se mostraram um instrumento útil e sensível para a detecção de alterações neuropsicológicas na EM, mesmo no período inicial da doença.

Vale ressaltar que não houve diferença significativa no teste de Vocabulário entre os grupos, assim como a amostra foi 100% pareada com relação à escolaridade, sendo excluídos do estudo pessoas com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e sendo a média de idade e o desvio padrão da mesma entre os grupos praticamente iguais (ver tabela 1). Estes dados evidenciam que a amostra está pareada com relação ao QI, além de serem dados extremamente relevantes quando se trata de avaliação da cognição.

5.2 ALTERAÇÕES ENCONTRADAS NAS IMAGENS

5.2.1 Volumetria

Com os achados de imagem, observou-se que apesar dos estudos mostrarem que a atrofia global do encéfalo pode estar presente em estágios muito iniciais da doença (CHARD et al., 2002b), esta atrofia global não foi detectada em nosso estudo, possivelmente devido a nossa preocupação em selecionar pacientes com déficit mínimo.

Das estruturas avaliadas, observou-se uma redução de volume do globo pálido dos pacientes em ambos os hemisférios com uma redução maior no hemisfério direito e uma discreta redução do quiasma ótico dos pacientes em relação aos controles. O globo pálido tem função basicamente motora, sendo responsável pela regulação da iniciação do movimento. Porém, os núcleos da base também fazem parte de circuitos não motores que envolvem o córtex pré-frontal (circuito executivo) e que podem envolver também o córtex do cíngulo (circuito límbico). O circuito executivo estaria relacionado com o início e o término dos processos cognitivos (planejamento, memória de trabalho e atenção) e o circuito límbico estaria relacionado com a regulação do comportamento emocional (PURVES et al., 2005).

A atrofia detectada no quiasma ótico se explica pela alta incidência de lesão em vias ópticas nos pacientes com EM, sendo possível estar presente mesmo na fase inicial da doença e mesmo em pacientes sem sintomas visuais, por mecanismos adaptativos.

5.2.2 Relaxometria

No que se refere aos dados de relaxometria, o tempo de relaxação da substância branca cerebral do hemisfério esquerdo apareceu aumentado, o que sugere alguma lesão não visível macroscopicamente, o que é bem conhecido como lesão na substância branca aparentemente normal.

Houve alterações também no tempo de relaxação do globo pálido, do hipocampo do hemisfério direito e do córtex cerebelar de ambos os hemisférios, o que sugere que pode estar havendo um processo dano axonal e neuronal nestas regiões.

Sabe-se que o hipocampo direito desempenha um papel importante na memória visual e que o cerebelo, além de ser importante para o controle motor, possivelmente também se relaciona com funções cognitivas tais como funções executivas, de linguagem e visuoespaciais (BUGALHO; CORREA; VIANA-BAPTISTA, 2006). Porém, o tamanho reduzido da nossa amostra torna arriscado estabelecermos uma relação causal entre estruturas isoladas e déficits cognitivos. No entanto, achamos importante notar que lesões teciduais esparsas podem ocorrer nesta fase da doença.

5.2.3 Transferência de magnetização

Houve ainda diferenças entre os grupos na MT do hipocampo de ambos os hemisférios, o que provavelmente indica que está havendo um processo de perda de membrana celular nestas regiões, ou seja, possivelmente está havendo perda neuronal e/ou axonal. Sabe-se ainda, que o

hipocampo do hemisfério esquerdo desempenha um papel importante no armazenamento da memória verbal (PURVES et al., 2005), porém, mais uma vez ressaltamos que, com o tamanho da amostra não é seguro inferências diretas sobre relações de dano e sintomas.

A MT do corpo caloso anterior também apresentou alterações, o que pode indicar que está havendo um processo de desmielinização desta região, o que também já é esperado na doença. Sabe-se ainda, que alguns estudos mostram que anormalidades na MT do corpo caloso se relacionam com déficits cognitivos complexos na EM (OZTURK et al., 2010), estando inclusive relacionados com alterações cognitivas sutis na EM benigna (MESAROS et al., 2009), que é definida segundo Brian Weinshenker da Clinica Mayo (EUA) quando o paciente apresenta um tempo mínimo de dez anos de doença e um EDSS ≤ 3 (MACDONALD et al., 2001).

Alguns estudos relatam ainda que a MTR do corpo caloso se mostra significativamente inferior nos pacientes com EM com relação aos controles, sendo esta taxa ainda menor nos pacientes que apresentam déficits cognitivos (DELOIRE et al., 2005; FILIPPI et al., 2000; LIN et al., 2011; ZIVADINOV et al., 2001) e que estas taxas se correlacionam significativamente com os escores obtidos no PASAT (FILIPPI et al., 2000; LIN et al., 2011; ZIVADINOV et al., 2001).

5.2.4 Espectroscopia

Com relação aos achados de espectroscopia de prótons, não houve diferença significativa entre os grupos tanto para o metabólito NAA, quanto para a CHO. Estes achados não foram compatíveis com relatos da presença de alteração na espectroscopia dos pacientes mesmo em

fases iniciais da doença (CHARD et al., 2002a). No entanto, nosso achado de integridade da função metabólica nestes pacientes somente reforça nossa intenção de estudar a performance cognitiva num grupo selecionado por ser representante da fase inicial da doença.

5.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabemos que o presente estudo apresenta diversas limitações. Apesar de a amostra ser bastante pareada em termos de idade, escolaridade, lateralidade e escores de depressão, ainda assim trata-se de uma amostra relativamente pequena e, como tal, pode resultar em limitação do poder estatístico, tornando o estudo mais suscetível a possíveis vieses.

Na tentativa de abranger todos os domínios cognitivos, selecionamos uma bateria neuropsicológica extensa, cujo tempo longo de aplicação pode ter exercido certa influência nos resultados. No entanto, para amenizar esse possível viés, todos os pacientes e controles foram avaliados no mesmo ambiente com um intervalo pré-determinado na aplicação dos testes.

Outra variável que pode ter influenciado negativamente é o fato de que, como trabalhamos com controles voluntários, muitas dessas pessoas podem ter aceitado participar da pesquisa por já ter uma queixa cognitiva prévia e com o intuito de se beneficiar da avaliação, apesar de termos tido o cuidado de fazer um interrogatório cuidadoso e de ter pedido o comprometimento dos sujeitos com a acurácia das respostas.

Outro fator que pode ter causado viés no estudo foi o fato de não ter sido aplicada nenhuma escala de ansiedade, visto que a mesma poderia estar exercendo alguma influência nos déficits encontrados. No entanto, o sintoma psiquiátrico mais comum na EM e de alta

prevalência é a depressão (MINDEN; SCHIFFER, 1990) e poucos estudos avaliam a relação entre ansiedade e desempenho cognitivo na EM (JULIAN; ARNETT, 2009). Staneger, Knudsen e Jensen (1994), ao utilizarem uma ampla bateria neuropsicológica em uma amostra de 94 pacientes encontraram que apenas o TMT parte II estava significativamente associado com medidas de ansiedade.

Outra limitação do estudo foi o fato de não ter sido utilizada nenhuma escala para a avaliação da fadiga, visto que na EM há uma importante alteração do estado de ânimo dos pacientes (MIDEN; SCHIFFER, 1990) e mais de 92% deles queixam-se de fadiga (BRANAS et al., 2000). Porém, por outro lado, sabe-se que não há evidências suficientes que comprovem a afirmação de que a fadiga interfere no funcionamento cognitivo (BOL et al., 2009).

Um estudo recente utilizando uma amostra de 80 pacientes e uma escala válida e confiável para avaliação da fadiga física e mental, com o objetivo de avaliar o impacto das mesmas nas queixas cognitivas e no desempenho cognitivo de pacientes com EM, utilizando uma ampla bateria de testes neuropsicológicos, observou que a fadiga física não influenciou nas queixas cognitivas, enquanto que a fadiga mental influenciou as mesmas e tanto a fadiga física quanto a mental não tiveram correlação com o desempenho cognitivo em termos de velocidade mental, atenção, memória e funções executivas (BOL et al., 2010)

Além disso, foram observados danos estruturais precoces nas imagens da EM, embora sutis, que possivelmente justificam a presença dos déficits encontrados e há relatos na literatura de achados recentes que sugerem que o déficit cognitivo parece se relacionar fortemente com alterações em substância cinzenta, que parecem estar presentes mesmo no início da doença (AMATO et al., 2004). Havendo ainda outros estudos de RM, tanto transversais quanto longitudinais, que mostram correlação entre o aumento da carga de lesão cerebral e a extensão do déficit cognitivo. Sendo esta correlação geralmente mais consistente

do que a encontrada com o grau de deficiência física (AMATO et al., 2001). Dessa forma, acreditamos que tais déficits se devem a doença em si e não a outros fatores secundários.

Com este estudo, acreditamos que a avaliação cognitiva de pacientes no estágio inicial da doença, juntamente com as técnicas de imagem, pode ser muito importante para facilitar a predição do seu prognóstico, visto que a mesma pode ser considerada uma medida de progressão do dano.

Sabemos que os pacientes com EM em seu estágio inicial, com déficit físico não evidente, normalmente se encontram ativos profissionalmente e socialmente. Sendo bastante relevante a avaliação e caracterização desses déficits neste período, visto que estes podem ser os principais responsáveis por dificuldades laborais nesses pacientes (BARCO et al., 2008).

Seriam importantes avaliações futuras dos déficits intelectuais com escalas completas que possam ser sensíveis a essas alterações, pois como há relatos de estudos longitudinais que encontraram uma diminuição das funções intelectuais com o decorrer do tempo, com um QI de execução mais afetado que o QI verbal (PENMAN, 1991), achado este que corrobora com o nosso; isto pode ser um indicador de que o QI poderia ser um preditor de déficits futuros, atuando como marcador da evolução da doença.

Nossos dados permitem afirmar que é fundamental parear os controles e os pacientes em termos de escolaridade e de idade, pois se sabe que em estudos de normatização ou de análise comparativa entre grupos a escolaridade é a variável de maior relevância, sendo seguida pela idade (PARENTE et al., 2009). Sabe-se ainda que, a quantidade de anos de estudo, parece ser determinante no desempenho neuropsicológico em tarefas que avaliam funções como memória, atenção, linguagem e funções executivas e até mesmo em tarefas cognitivas não verbais (ROSSELLI; ARDILA, 2003). Dessa forma, quando se trata de cognição, não basta que as amostras estejam significativamente pareadas em termos de idade e escolaridade, pois

estas variáveis são muito relevantes no desempenho cognitivo e além de serem significativas, as médias e os desvios padrões das mesmas devem ser praticamente iguais.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que os déficits cognitivos observados na EMRR estão presentes inicialmente na doença, mesmo quando os sintomas físicos ainda não se manifestaram ou ainda não são tão evidentes.

Há evidências sugestivas de que há comprometimento precoce de SC verificado através das técnicas de IRM-q, mesmo em pacientes com EMRR com pouco tempo de doença, o que indica que, possivelmente, este acometimento de SC não se restringe às fases crônicas e progressivas da doença, nas quais se verificam atrofia global.

As alterações de SC, observadas através das técnicas de imagem, embora sutis, estão localizadas em áreas que possivelmente desempenham um papel importante nas funções cognitivas que se mostraram afetadas, o que provavelmente indica que as disfunções cognitivas presentes na doença se devem à patologia em si e não a outros fatores secundários como a fadiga e o estado de ânimo.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Achiron A, Barak Y. Multiple sclerosis – from probable to definite diagnosis: a 7-year prospective study. *Arch Neurol (United States)* 2000; 57 (7): 974-9
2. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology (United States)* 2004; 63(1): 89-93.
3. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol (United States)* 2001; 58(10): 1602-6.
4. Andrade VM, Bueno OFA, Oliveira MGM, Oliveira ASB, Oliveira EML, Miranda MC. Cognitive profile of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)* 1999; 57(3-B): 775-783.
5. Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ. Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *J Int Neuropsychol Soc (England)* 2001; 7(6):665-74.
6. Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin card sorting test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology (United States)* 1994; 44(3): 420-5.
7. Arnett PA, Rao SM, Grafman J, Bernardin L, Luchetta T, Binder JR et al. Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology (United States)* 1997; 11(4):535-44.
8. Arnett PA, Rao SM, Hussain M, Swanson SJ, Hammeke TA. Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings. *Neurology (United States)* 1996; 47(2):576-8.
9. Baddeley A. Working memory. *Science (New York)* 1992; 255(5044): 556-9.
10. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of Multiple Sclerosis: Role in Neurotherapeutics. *NeuroRx (United States)* 2005; 2(2):277-303.

11. Barco AN, López MDPS, Ribal JB, Pérez TO, Pérez MAH. Alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas. *Psicothema (Spain)* 2008; 20 (4): 583-88.
12. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA. Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol (United States)* 1989; 46(10):1113-9.
13. Beatty WW. Memory and “frontal lobe” dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci (Netherlands)* 1993; 115: 38-41.
14. Beatty WW, Monson N. Memory for temporal order in multiple sclerosis. *Bulletin of the Psychonomic Society (United States)* 1991; 29(1):10-12.
15. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol (Switzerland)* 2007; 57(4):193-202.
16. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol (England)* 2003; 16(3): 283-8.
17. Bol Y, Duits AA, Hupperts RMM, Vlaeyen JWS, Verhey FRJ. The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil (England)* 2010; 24(9): 854-62.
18. Bol Y, Duits AA, Hupperts RMM, Vlaeyen JWS, Verhey FRJ. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. *J Psychosom Res (England)* 2009; 66(1): 3-11.
19. Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess (England)* 2000; 4(27): 1-61.
20. Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol (United States)* 1998; 8(2):43-77.
21. Bruce JM, Bruce AS, Arnett PA. Mild visual acuity disturbances are associated with performance on tests of complex visual attention in MS. *J Int Neuropsychol Soc (England)* 2007; 13(3):544-48.

22. Brunner R, Schaefer D, Hess K, Parzer P, Resch F, Schwab S. Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology (United States)* 2005; 64(2): 335-7.
23. Bueno OFA, De Oliveira MGM. Memória e amnésia. In: Andrade VM, Dos Santos, FH, Bueno OFA. *Neuropsicologia Hoje*. São Paulo: Artes Médicas Ltda; 2004. P. 135-163.
24. Bugalho P, Correa B, Viana-Baptista M. Papel do cerebelo nas funções cognitivas e comportamentais: bases científicas e modelos de estudo. *Acta Med Port (Portugal)* 2006; 19:257-268.
25. Charcot JM. *Lectures on the diseases of the nervous system, delivered at La Salpêtrière*. London: The New Sydenham Society; 1877.
26. Chard DT, Griffin CM, McLean MA, Kapeller P, Kapoor R, Thompson AJ et al. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain (England)* 2002a; 125(10): 2342-52.
27. Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain (England)* 2002b; 125(2): 327-37.
28. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol (England)* 2008; 7(12): 1139-51.
29. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet (England)* 2008; 372(9648):1502-17.
30. Daumer M, Neuhaus A, Lederer C, Scholz M, Wolinsky JS, Heiderhoff M et al. Prognosis of the individual course of disease--steps in developing a decision support tool for Multiple Sclerosis. *BMC Med Inform Decis Mak (England)* 2007; 8:7-11.
31. Deloire et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry (England)* 2005; 76(4): 519-26.
32. DeLuca J, Barbieri-berger S, Johnson S. The nature of memory impairments in ms: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol (England)* 1994; 16(2):183-9.

33. Diamond BJ, DeLuca J, Kim H, Kelley SM. The question of disproportionate impairments in visual and auditory information processing in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* (England) 1997; 19(1):34-42.
34. Diniz PRB. Segmentação de tecidos cerebrais usando entropia Q em imagens de ressonância magnética de pacientes com esclerose múltipla. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2008.
35. Dousset V, Brochet B, Vital A, Gross C, Benazzous A, Boullern A et al. Lysolecithin-induced demyelination in primates: preliminary in vivo study with MR and magnetization transfer. *AJNR Am J Neuroradiol* (United States) 1995; 16(2): 225-31.
36. Dousset V, Grossman RI, Ramer KN, Schnall MD, Young LH, Gonzalez-Scarano F et al. Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging. *Radiology* (United States) 1992; 182(2): 483-91.
37. Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci* (United States) 2002; 14(3): 340-347.
38. Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA, Cutter G. Multiple sclerosis functional composite: administration and scoring manual. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2001.
39. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Multiple Sclerosis* (England) 1999; 5(4): 244-250.
40. Filippi M, Rocca MA, Comi G. The use of quantitative magnetic-resonance-based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* (England) 2003; 2(6): 337-46.
41. Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, Bozzali M, Possa F, Sormani MP et al. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (United States) 2000; 68(2): 157-161.
42. Foong J, Rosewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* (Germany) 2000; 247(2): 97-101.

43. Foog J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ et al. Executive function in multiple sclerosis: the role of frontal lobe pathology. *Brain (England)* 1997; 120:15-26.
44. Fuso SF, Callegaro D, Pompéia S, Bueno OFA. Working memory impairment in multiple sclerosis relapsing-remitting patients with episodic memory deficits. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)* 2010; 68(2): 205-211.
45. Gil R. Neuropsicologia. Trad. MAAS Doria. São Paulo: Livraria Santos Editora Ltda; 2002. 314 p.
46. Houzen H, Niino M, Hata D, Nakano F, Kikuchi S, Fukazawa T et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in northern Japan. *Mult Scler (England)* 2008; 14(7):887-92.
47. Hujbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci (Netherlands)* 2006; 245(1-2): 187-94.
48. James W. The principles of psychology. Chicago: encyclopaedia Britannica; 1890.
49. Jonsson A, Andresen J, Storr L, Tscherning T, Soelberg SP, Ravnborg M. Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow-up study. *J Neurol Sci (Netherlands)* 2006; 245(1-2): 77-85.
50. Julian LJ, Arnett PA. Relationships among anxiety, depression, and executive functioning in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol (England)* 2009; 23(5): 794-804.
51. Langdon DW, Thompson AJ. Multiple sclerosis: a preliminary study of selected variables affecting rehabilitation outcome. *Mult Scler (England)* 1999; 5(2): 94-100.
52. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press; 2004. 1016 p.
53. Lin X, Tench CR, Morgan PS, Constantinecu CS. Use of combined conventional and quantitative MRI to quantify pathology related to cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry (England)* 2011; 79: 437-441.

54. 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 (United States)* 1996; 46(4): 907-11.
55. Marié RM, Defer GL. Memory and executive functions in multiple sclerosis: preliminary findings with a cognitive battery. *Rev Neurol (France)* 2001; 157(4): 402-8.
56. Mayes AR. Human organic memory disorders. New York: Cambridge University Press; 1988.
57. Mayes AR. The neuropsychology of memory. In Berrios GE, Hodges JR. *Memory disorders in psychiatric practice*. New York: Cambridge University Press; 2000. P. 58-74.
58. Mäder MJ, Thais MERO, Ferreira MGR. Inteligência: um conceito amplo. In: Andrade VM, Dos Santos, FH, Bueno OFA. *Neuropsicologia Hoje*. São Paulo: Artes Médicas Ltda; 2004. P. 61-76.
59. McCarthy M, Beaumont JG, Thompson R, Peacock S. Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol (United States)* 2005; 20 (6):705-18.
60. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol (United States)* 2001; 50:121-127.
61. Miller AE. Clinical features. In: COOK SD. *Handbook of multiple sclerosis*. 3ª edição. New York: Marcel Dekker; 2001. P. 153-169.
62. Miller DH, Johnson G, Tofts PS, MacManus D, McDonald WI. Precise relaxation time measurements of normal-appearing white matter in inflammatory central nervous system disease. *Magn Reson Med (United States)* 1989; 11(3): 331-6.
63. Minden SK, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol (United States)* 1990; 47(1): 98-104.
64. Moran PJ, Mohr DC. The validity of beck depression inventory and Hamilton rating scale for depression items in the assessment of depression among patients with multiple sclerosis. *J Behav Med (United States)* 2005; 28(1):35-41.

65. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage (United States)* 2006; 30(3): 891-8.
66. Nabas, TR, Xavier GF. Atenção. In: Andrade VM, Dos Santos, FH, Bueno OFA. *Neuropsicologia Hoje*. São Paulo: Artes Médicas Ltda; 2004. P. 77-99.
67. 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 (England)* 2005; 11 (2): 191-197.
68. Oliveira M, Rigoni M, Andretta I, Moraes JF. Validação do teste figuras complexas de Rey na população brasileira. *Aval Psicol (Porto Alegre)* 2004; 3(1):33-38.
69. Ozturk A, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Harrison DM, Shiee N, Pham DL. MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability. *Mult Scler (England)* 2010; 16(2): 166-77.
70. Parente MAM, Scherer LC, Zimmermann N, Fonseca RP. Evidências do papel da escolaridade na organização cerebral. *Revista de Neuropsicologia Latinoamericana (Chile)* 2009; 1(1): 72-79.
71. Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco C, Hames K. Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler (England)* 1998; 4(5): 433-439.
72. Penman MF. Assessing the prevalence of cognitive impairment in multiple sclerosis: implications for patient management. *Axone (Canada)* 1991; 13(2):45-9.
73. Peyser, JM, Rao, SM, LaRocca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol (United States)* 1990; 47(1): 94-7.
74. Piras MR, Magnano I, Canu EDG, Paulus KS, Satta WM, Soddu A et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry (England)* 2003; 74(7): 878-85.
75. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol (United States)*. 1983;13(3):227-31

76. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* (United States). 1993; 30(6): 672-9.
77. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO et al. *Neurociências*. Tradução: Carla Dalmaz et al. 2ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2005. 728p.
78. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* (United States) 1991a; 41(5): 692-6.
79. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* (United States) 1991b; 41(5): 685-91.
80. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol* (England) 1986; 8(5):503-42.
81. Rao SM, Reingold SC, Ron MA, Lyon-Caen O, Comi G. Workshop on neurobehavioral disorders in multiple sclerosis: diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention. *Arch Neurol* (United States) 1993; 50: 658-662.
82. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* (England) 1995; 8(3):216-220.
83. Rey A. Figuras complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas. Trad. T Rey, LCF Franco. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1999.
84. Roca M, Torralva T, Meli F, Fiol M, Calcagno M, Carpintiero S et al. Cognitive deficits in multiple sclerosis Correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Mult Scler* (England) 2008; 14(3): 364-9.
85. Rosseli M, Ardila A. The impact of culture and education on non-verbal neuropsychological measurements: a critical review. *Brain Cogn* (United States) 2003; 52(3): 326-33.
86. Salthouse TA. Influence of processing speed on adult age differences in learning. *Swiss Journal of Psychology* (Bern) 1995; 54: 102-112.

87. Santos AC. Quantificação das mudanças no encéfalo causadas pela esclerose múltipla usando ressonância magnética. [Tese de Livre Docência]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2007.
88. Schulz D, Koop B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol (Germany)* 2006; 253(8): 1002-1010.
89. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci (United States)* 1965; 122:552-68.
90. Squire LR. Mechanisms of memory. *Science (United States)* 1986; 232:1612-1619.
91. Staneger E, Knudsen L, Jensen K. Multiple sclerosis: correlation of anxiety, physical impairment and cognitive dysfunction. *Ital J Neurol Sci (Italy)* 1994; 15(2): 97-101.
92. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press; 2006. 1216 p.
93. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc (England)* 2002; 8(3): 448-60.
94. Tilbery CP, Mendes MF, Thomaz RB, Oliveira BES, Kelian GLR, Busch R, et al. Padronização da Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) na população brasileira. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)* 2005; 63(1):127-132.
95. Tofts P. Quantitative MRI of the brain: measuring changes caused by diseases. West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltda.; 2003. 653p.
96. Tsunoda I, Libbey JE, Kuang LQ, Terry EJ, Fujinami RS. Massive apoptosis in lymphoid organs in animal models for primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Am J Pathol (United States)* 2005; 167(6):1631-46.
97. Tulving E. Elements of episodic memory. Oxford: Clarendon Press; 1983.
98. Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, Hahn E et al. Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler (England)* 2010; 16(1): 93-9.

-
99. Wechsler D. WAIS III - Manual para administração e avaliação. Trad. E Nascimento. 1^a Ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004. 271 p.
100. Wolff SD, Eng J, Balaban RS. Magnetization transfer contrast: method for improving contrast in gradient-recalled-echo images. *Radiology (United States)* 1991; 179(1): 15-6.
101. Zivadinovic R et al. MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroradiology (Germany)* 2001; 43(4):272-8.

APÊNDICES**APÊNDICE A – Questionário para seleção de pacientes e controles assintomáticos**

Data:

EM ()

Controles ()

Nome:

Registro:

Data de nascimento:

Idade:

Cidade:

Telefone:

Dominância Manual:

Familiar canhoto:

Escolaridade:

Ocupação:

Medicação:

Se paciente:

EDSS: _____

Diagnóstico de EM clinicamente definida e comprovada por imagem segundo os critérios de McDonald?

() Sim

() Não

Data do diagnóstico:

1. Ressonância Magnética

a) A última vez em que fez ressonância magnética foi sedado?

Sim () Não ()

OBS: _____

b) Usa aparelho ou qualquer barra de metal ortodôntico ou qualquer tratamento dentário permanente em que se utilizou muito metal como ganchos, pinos, etc ?

Sim () Não ()

OBS: _____

c) Marcapasso cardíaco?

Sim () Não ()

OBS: _____

- d) Tem algum pino de metal ? Se sim, quando foi colocado, em que parte do corpo e se já fez exame de ressonância depois de colocado.

Sim () Não ()

OBS: _____

- e) Maquiagem permanente (principalmente olhos)?

Sim () Não ()

OBS: _____

2. Aspectos psicossociais

- a) Já teve algum tipo de diagnóstico de doença psiquiátrica?

Depressão

Sintomas:

Atualmente:

Anteriormente:

Sintomas Psicóticos

Alucinação:

Delírio:

- b) Já fez algum tipo de acompanhamento psiquiátrico ou psicológico? Se fez qual a razão?
- c) Já fez uso abusivo de álcool ou drogas?
- d) Você faz uso de drogas psicoativas? Quais?
- e) Qual foi a última vez que você fez uso de esteróides?

3. Aspectos médicos gerais

- a) DNPM
- b) Tem algum problema de saúde?
- c) Tem algum problema neurológico?
- d) Você tem algum tipo de dificuldade sensório-motora que possam afetar sua performance nos testes? (uso de lentes corretivas, déficit auditivo ou visual)
- e) Já teve algum outro tipo de doenças que tenha deixado seqüelas?

4. Aspectos escolares

a) Teve algum tipo de dificuldade de aprendizagem no período escolar?

Fundamental:

Médio:

Superior:

b) Abandonou escola ou repetiu de série alguma vez?

5. Inventário de preferência Lateral de Edimburgo

Atividade	esquerda	direita
1- Escrever		
2 - Desenhar		
3 - Lançar algum objeto à distancia		
4 - Tesoura		
5 - Escova de dentes		
6 - Faca (para cortar alguma coisa)		
7 - Colher		
8 - Abrir caixa (mão que puxa a tampa)		
9 - Vassoura (mão que segura por cima)		
10 - Acender fósforo (mão que risca fósforo)		

TOTAL:

RESULTADO:

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br

Ribeirão Preto, 16 de abril de 2008

Ofício nº 1296/2008
CEP/SPC

Prezada Senhora,

O trabalho intitulado **"CORRELAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS E AS ALTERAÇÕES CEREBRAIS NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE PACIENTES PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 264ª Reunião Ordinária realizada em 14/04/2008, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 243/2008.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora
SARAH TEÓFILO DE SÁ RORIZ
PROF. DR. ANTÔNIO CARLOS DOS SANTOS (Orientador)
Depto. de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA - 0000 2733; IRB - 0000 2186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.fmrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP