

# Desempenho cognitivo nos pacientes com esclerose múltipla: Follow up de cinco anos

*Cognitive performance in patients with multiple sclerosis: Follow up to five years*

SILVIA FAIGENBAUM BALSIMELLI<sup>1</sup>, RICARDO BALSIMELLI<sup>2</sup>, KARINA PAVAN<sup>3</sup>, CHARLES PETER TILBERY<sup>4</sup>

Data de recebimento: 01/07/2010

Data da aprovação: 10/02/2011

## Resumo

A deterioração cognitiva pode ocorrer na Esclerose Múltipla (EM) ao longo do tempo levando a um forte impacto da qualidade de vida. A proposta deste estudo é investigar como se apresentam as funções cognitivas num período de cinco anos e compará-las com a incapacidade física. Avaliamos 30 pacientes (23 mulheres e sete homens) quando ingressaram no CATEM e após cinco anos, através de testes neuropsicológicos avaliando a memória recente, funções executivas, atenção concentrada, atenção complexa que envolve as funções executivas do lobo frontal. Houve melhora da capacidade do aprendizado nas duas primeiras tentativas do teste de memória e de evocação tardia. Estavam intactas a memória operacional, atenção complexa e funções executivas e piora do desempenho da memória lógica tanto da evocação imediata quanto a tardia e da atenção concentrada quanto a velocidade do processamento.

**Palavras Chave:** Esclerose Múltipla, Transtornos cognitivos, Seguintos

## Abstract

The cognitive deterioration can occur in multiple sclerosis (MS) over time leading to a strong impact on quality of life. The purpose of this study is to investigate how cognitive functions are presented in a period of five years. We evaluated 30 patients (23 women and seven men) when entered the CATEM and after five years, through neuropsychological tests assessing short-term memory, executive functions, focused attention, complex attention that involves the executive functions of the frontal lobe. Improvement of learning ability in the first two attempts to test memory and delayed recall. Were intact working memory, complex attention and executive functions, and worsening of memory performance logic of both the immediate and delayed recall and focused attention on the processing speed.

**Keywords:** Multiple sclerosis, Cognition disorders, Follow-up studies

1. Neuropsicóloga do Serviço de Psicologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e do Centro de Atendimento e Tratamento da Esclerose Múltipla (CATEM) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

2. Aluno de Medicina da Faculdade de Jundiaí

3. Fisioterapeuta do Centro de Atendimento e Tratamento da Esclerose Múltipla (CATEM) Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e do Serviço de Reabilitação da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

4. Médico Neurologista, Chefe do Centro de Atendimento e Tratamento da Esclerose Múltipla (CATEM) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Clínica Médica

## Introdução

Prejuízos cognitivos são sintomas que podem estar presentes desde o início da doença na Esclerose Múltipla (EM). É estimado que cerca de 40-60% dos pacientes apresentam declínio cognitivo<sup>(1)</sup> levando a um forte impacto social, incluindo as atividades profissionais desses pacientes que são em sua maioria jovens, no auge de sua produtividade.<sup>(2,3)</sup>

Resultados de pesquisas longitudinais demonstram que o prejuízo cognitivo é seletivo em termos de funções acometidas, como ocorre também, com relação ao curso da doença, não existindo um consenso sobre quais funções são acometidas e se existe a progressão cognitiva com o passar do tempo.<sup>(4,5)</sup>

A proposta deste estudo é investigar alterações das funções cognitivas num período de cinco anos.

## Casuística e Métodos

Este é um estudo prospectivo, do tipo corte transversal, realizado no Centro de Atendimento e Tratamento da Esclerose Múltipla (CATEM) na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP).

Participaram do grupo de estudo 33 pacientes (25 mulheres e 8 homens), foram excluídos três pacientes por terem evoluído para forma secundariamente progressiva (SP). Os 30 pacientes (23 mulheres e sete homens) que participaram do estudo foram clinicamente definidos com EM segundo os critérios de McDonalds<sup>(6)</sup> na forma remitente recorrente (RR), e o curso da doença foi determinado pela história clínica. A incapacidade física foi avaliada pela "Expanded Disability State Scale" (EDSS)<sup>(7)</sup> aplicada por médicos neurologistas treinados. Os pacientes foram reavaliados cinco anos depois com média de idade de 43 anos (DP±7,97), escolaridade de 12 anos em média (DP± 3,12).

- Inclusão: para ingressarem no estudo, os pacientes que passaram pela primeira avaliação neuropsicológica ao iniciar tratamento no CATEM, tinham que ter idade entre 17-60 anos, nível de escolaridade ≥ a 4 anos, EDSS 0 a 6,0 na forma RR. Não poderiam ter apresentado surto num período de quatro meses antes da avaliação, não estarem fazendo uso de imunomodulador, corticosteróides ou imunossupressores. Não fazer uso abusivo de drogas ilícitas ou álcool, apresentar doenças psiquiátricas, comprometimento visual grave ou prejuízo motor dos membros superiores que poderiam interferir no desempenho dos testes neuropsicológicos, pois estes exigem a rapidez motora. A reavaliação foi realizada após cinco anos de acompanhamento.

- Exclusão: pacientes que evoluíram para forma SP e não adesão ao tratamento.

A análise estatística utilizada foi o teste de "t" de Student para amostras pareadas, com avaliação da significância estabelecendo um alfa de 5% e através do teste de Wilcoxon.

Os pacientes foram submetidos a aplicação da Escala HAD<sup>(8)</sup>, avaliando

os aspectos emocionais da ansiedade e depressão e a uma bateria de avaliação neuropsicológica composta pelos seguintes testes: Lista de palavras<sup>(9)</sup>, Span de Dígitos<sup>(10)</sup>, Toulouse-Pieron<sup>(11)</sup>, Memória Lógica<sup>(12)</sup>, Stroop<sup>(13)</sup>, Fluência verbal<sup>(14)</sup>, Trilhas<sup>(15)</sup>.

- Lista de palavras (CERAD): a proposta deste teste é medir o aprendizado verbal, elaboração de estratégias facilitadoras para a memorização, avaliar a capacidade de resistência a interferência (recuperação após 30 minutos), avaliando as capacidades de fixação, evocação e reconhecimento.

- Memória Lógica: é um subteste da "Wechsler Memory Scale" de memória, que avalia a capacidade de reter o conteúdo de uma estória, avaliando a evocação imediata e tardia.

- Toulouse-Pieron (atenção concentrada): destina-se a medir a rapidez de reação e exatidão ao executar uma tarefa simples, de natureza perspectiva, sem recorrer às funções intelectuais.

- Span de Dígitos: é dividido em duas partes, que avaliam diferentes atividades mentais.

- Ordem Direta - mede a memória auditiva sequencial, avalia a capacidade de sustentar a atenção e manter o rastreamento contínuo de eventos (números).

- Ordem inversa: avalia capacidade de manipular inversamente uma sequência de eventos por um período curto de tempo, memória de trabalho.

- Trilhas: avalia a atenção seletiva, capacidade de escaneamento visual de eventos (números), a velocidade perceptivo motor, e capacidade de alternância conceitual.

- Stroop: mede a capacidade do controle de respostas inibitórias.

- Fluência verbal: mede a capacidade da fluência verbal e o acesso léxico (FAS e animais).

## Resultados

A tabela 1 mostra a média e desvio padrão do desempenho cognitivo do grupo EM primeira avaliação e após cinco anos, e significância do teste 't' de Student.

Os pacientes reavaliados cinco anos depois, apresentaram a média de idade de

43 anos (DP±7,97), e nível de escolaridade de 12 anos em média (DP± 3,12). O EDSS demonstrou um aumento da incapacidade durante o acompanhamento de cinco anos com diferença significativa  $p(=,049)$ .

Na escala HAD houve melhora da ansiedade com diferença significativa  $p>(0,004)$  e na depressão não observou diferença significativa  $p(=0,247)$ .

Nos testes de memória e aprendizado houve melhora de desempenho nas tentativas 1  $p(=,033)$  e 2  $p(=,023)$  e não houve diferença significativa na tentativa 3 e no total de palavras evocadas. Na evocação tardia houve melhora de palavras evocadas  $p(=,004)$  e no reconhecimento não houve diferença significativa  $p(= 0,196)$ .

No teste de memória lógica houve diferença significativa, com piora do desempenho, tanto evocação imediata  $p(=,023)$  e tardia  $p(=,007)$ .

No teste de linguagem e função executiva não houve deteriorização da capacidade da fluência verbal tanto animais (categorização)  $p(=0,925)$  com do FAS (semântica)  $p(=0,528)$ .

No desempenho do span de dígitos não houve diferença significativa no decorrer de cinco anos tanto na ordem direta  $p(=0,395)$  quanto da ordem inversa  $p(=0,550)$ .

Analisando a atenção concentrada observou-se melhora da velocidade do processamento de informações  $p(=0,001)$  e melhora da qualidade (erro e omissões) da discriminação dos estímulos  $p(=,011)$ .

No teste de stroop não houve diferença significativa  $p(= 0,771)$  na nomeação da cor-palavra e na interferência do tempo  $p(=0,249)$ .

No teste de trilhas houve diferença significativa no número de erros  $p(>0,016)$  e não houve diferença significativa no tempo de execução  $p(=0,954)$ . No trilhas B não houve diferença significativa com relação aos erros  $p(= 0,851)$  e o tempo de execução  $p(=0,550)$ .

## Discussão

Observou-se nesse estudo através da análise longitudinal de cinco anos, que duas das oito funções avaliadas tiveram melhora do desempenho (evocação tardia da memória recente e atenção concentra-

da), quatro não apresentaram alterações (evocação imediata e reconhecimento da memória recente, span atencional numérico, memória operacional, funções executivas) e uma das funções apresentou piora do desempenho (memória lógica).

Nos trabalhos de Jonsson et al (2006)<sup>(4)</sup> e Bergendal et al (2007)<sup>(5)</sup>, os autores encontraram melhora da capacidade do aprendizado e da evocação tardia da memória recente, o que está de acordo com os nossos resultados, onde foi observada a melhora da evocação tardia nas duas tentativas e da evocação tardia, levando a uma maior capacidade do armazenamento e recuperação de informações sem o auxílio de pistas facilitadoras. Propondo como hipótese que houve uma melhora dos pacientes da capacidade da elaboração de estratégias como a de associação facilitando a recuperação das informações. Rao et al(1991)<sup>(1)</sup>, Ivnik et al(1978)<sup>(16)</sup>, Kujala et al(1995,1996)<sup>(17,18)</sup> discordam afirmando que a deterioração nos testes de memória, capacidade do aprendizado,atenção e desempenho viso motor podem ser um medidor de um declínio cognitivo da EM.

Em nosso estudo o desempenho do teste span de dígitos, sugere estar intacto na EM, concordando com outros autores<sup>(1,4,19,20,21)</sup>, em contra partida Bergendal et al(2007)<sup>(5)</sup> citam um declínio do desempenho com o passar do tempo.

Na velocidade do processamento houve melhora do desempenho no teste da atenção concentrada, tanto da capacidade de discriminar estímulos quanto a rapidez de execução, concordando com Bergendal et al (2007)<sup>5</sup>. Em contrapartida foi descrita em outros estudos<sup>(16,22)</sup> que a rapidez do processamento de informações pode estar prejudicada desde o início da EM e apresenta uma deterioração contínua.

Outros testes como trilhas e stroop também não foi observado, em nosso estudo diferença significativa do desempenho da velocidade do processamento, discordando com Kujala et al(1997)<sup>(23)</sup> que demonstram a existência da deterioração do desempenho ao longo do tempo.

No teste de fluência verbal (FAS e Animais) houve um desempenho estável, em nosso estudo, concordando com Kujala et al (1997)<sup>(23)</sup>. Porém Caine et al<sup>(24)</sup> e

Rao et al<sup>(1)</sup> encontraram a fluência verbal afetada na EM.

## Conclusão

Existem funções que podem se manter ou se deteriorarem no decorrer do tempo na EM, porem não existem dados consistentes de que a progressão cognitiva tenha uma relação direta com o aumento da incapacidade física. O que é de conhecimento, é que a piora cognitiva leva a um forte impacto da qualidade de vida dos pacientes. Portanto, se torna importante o acompanhamento evolutivo cognitivo principalmente em pacientes que apresentam algum tipo de prejuízo para receberem a orientação dentro de um trabalho de reabilitação melhorando as funções prejudicadas ou conseguirem desempenhar suas atividades com segurança, apesar do prejuízo cognitivo.

## Anexo

A análise dos dados da primeira avaliação e após cinco anos estão demonstrados na tabela 1.

**Tabela 1** - Medidas-resumo e resultados inferências de todas as variáveis entre os momentos antes e depois.

Variável	Momento	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão	conclusão	P
EDSS	Antes	1,84	1,00	0,00	6,00	1,58	Antes<depois	0,049 <sup>a</sup>
	Depois	2,47	1,50	0,00	6,00	2,01		
ESCALA HAD								
A	Antes	5,97	6,00	0,00	13,00	3,84	Antes>depois	0,004 <sup>a</sup>
	Depois	3,93	4,00	0,00	9,00	2,63		
D	Antes	3,86	3,00	0,00	16,00	3,75	Antes=depois	0,247 <sup>a</sup>
	Depois	3,03	3,00	0,00	8,00	2,18		
MEDIDA DA MEMORIA APRENDIZAGEM								
Lista de palavras								
T1	Antes	6,10	6,00	3,00	10,00	1,92	Antes<depois	0,033 <sup>a</sup>
	Depois	6,76	7,00	4,00	10,00	1,77		
Intrusão	Antes	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	Antes=depois	0,157 <sup>b</sup>
	Depois	0,07	0,00	0,00	1,00	0,26		
T2	Antes	7,59	7,00	5,00	10,00	1,45	Antes<depois	0,023 <sup>a</sup>
	Depois	8,14	8,00	4,00	10,00	1,41		
Intrusão	Antes	0,03	0,00	0,00	1,00	0,19	Antes=depois	0,655 <sup>b</sup>
	Depois	0,07	0,00	0,00	2,00	0,37		
T3	Antes	8,55	9,00	6,00	10,00	1,24	Antes=depois	0,873 <sup>a</sup>
	Depois	8,52	9,00	4,00	10,00	1,53		
Intrusão	Antes	0,03	0,00	0,00	1,00	0,19	Antes=depois	0,414 <sup>b</sup>
	Depois	0,10	0,00	0,00	2,00	0,41		
Total	Antes	22,31	22,00	14,00	29,00	4,16	Antes=depois	0,264 <sup>a</sup>
	Depois	23,03	23,00	12,00	30,00	4,03		
Int	Antes	0,07	0,00	0,00	2,00	0,37	Antes=depois	0,408 <sup>b</sup>
	Depois	0,17	0,00	0,00	2,00	0,47		
Lista de Palavras-Evocação tardia	Antes	7,14	8,00	4,00	10,00	1,71	Antes<depois	0,004 <sup>a</sup>
	Depois	7,97	8,00	4,00	10,00	1,32		
Intrusão	Antes	0,21	0,00	0,00	2,00	0,49	Antes=depois	0,792 <sup>b</sup>
	Depois	0,17	0,00	0,00	2,00	0,47		
Lista de Palavras- reconhecimento	Antes	9,55	10,00	6,00	10,00	1,09	Antes=depois	0,196 <sup>b</sup>
	Depois	9,86	10,00	9,00	10,00	0,35		

a) teste t-Student para amostras pareadas, b) teste de Wilcoxon

**Tabela 2** - Medidas-resumo e resultados inferenciais de todas as variáveis entre os momentos antes e depois.

Variável	momento	Média	Mediana	mínimo	Máximo	desvio-padrão	Conclusão	p
OD	Antes	6,34	6,00	4,00	8,00	1,52	Antes=depois	0,395 <sup>a</sup>
	depois	6,59	7,00	4,00	8,00	1,15		
OI	Antes	4,21	4,00	0,00	6,00	1,26	Antes=depois	0,550 <sup>b</sup>
	depois	4,48	4,00	3,00	7,00	1,06		
Resp.	Antes	71,93	54,00	33,00	196,00	47,67	Antes<depois	<0,001 <sup>a</sup>
	depois	114,55	105,00	41,00	195,00	41,52		
Q	Antes	9,41	8,00	1,00	24,00	6,20	Antes>depois	0,011 <sup>a</sup>
	depois	5,90	5,00	0,00	30,00	5,66		
Faz total	Antes	35,24	35,00	15,00	62,00	12,43	Antes=depois	0,528 <sup>a</sup>
	depois	36,21	34,00	14,00	65,00	13,32		
Animais	Antes	19,97	19,00	10,00	32,00	5,13	Antes=depois	0,925 <sup>a</sup>
	depois	19,86	20,00	11,00	35,00	5,65		
tempo(segs)	Antes	26,31	26,00	16,00	52,00	7,75	Antes=depois	0,249 <sup>a</sup>
	depois	24,52	23,00	12,00	50,00	8,15		
Erro	Antes	0,45	0,00	0,00	5,00	1,06	Antes=depois	0,771 <sup>b</sup>
	depois	0,41	0,00	0,00	3,00	0,73		
tempo(segs)	Antes	48,90	45,00	27,00	84,00	14,75	antes=depois	0,954 <sup>a</sup>
	depois	48,72	47,00	27,00	107,00	16,61		
Erro	Antes	0,10	0,00	0,00	2,00	0,41	antes<depois	0,016 <sup>b</sup>
	depois	0,52	0,00	0,00	3,00	0,78		
tempo(segs)	Antes	105,14	83,00	35,00	260,00	50,14	antes=depois	0,851 <sup>a</sup>
	depois	106,55	88,00	56,00	252,00	46,83		
Erro	Antes	0,62	0,00	0,00	5,00	1,15	antes=depois	0,550 <sup>b</sup>
	depois	0,69	0,00	0,00	3,00	0,85		
ev. Im. Total	Antes	11,76	11,00	3,00	22,00	4,47	antes>depois	0,023 <sup>a</sup>
	depois	9,93	10,00	2,00	20,00	4,50		
Ev. T.total	Antes	11,14	10,00	2,00	21,00	5,39	antes>depois	0,007 <sup>a</sup>
	depois	9,14	8,50	2,00	19,00	4,73		

a-teste t-Student para amostras pareadas, b- teste de Wilcoxon

## Referências bibliográficas:

- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt T. Cognitive dysfunction in multiple Sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991; 41:685-91.
- Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*. 1991; 41:692-6.
- Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaducci L. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol*. 1995; 52:168-72.
- Jønsson A, Andresen J, Storr L, Tscherning T, Soelberg Sørensen P, Ravnborg M. Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients; a 4-year follow-up study. *J Neurol Sci*. 2006; 245:77-85.
- Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol*. 2007; 57:193-202.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommend diagnostic criteria for MS: guidelines from the International Panel on the diagnosis multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50:121-7.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33:1444-52.
- Botega N, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Junior C, Pereira W. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação da escala de medida (HAD) ansiedade e depressão. *Rev Saúde Publica*. 1995; 29:355-63.
- Atkinson RC, Shiffrin RM. The control of short-term memory. *Sci Am*. 1971; 225:82-90.
- Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. New York: Psychological Corporation; 1981.
- Rainho O. Manual de psicologia aplicada. Bateria CEPA: Testes de aptidões específicas. Rio de Janeiro: CEPA; 1994. 64p.
- Wechsler D, Stone CP. Wechsler memory scale. New York: Psychological Corporation; 1973.
- Spreen O, Strauss E. A Compendium of neuropsychological test: administration, norms and commentary. New York; Oxford University Press; 1991.
- Lesak MD. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press; 1995.
- Lesak MD. Neuropsychological assessment. 2<sup>a</sup> ed. New York: Oxford University Press; 1983. 798p.
- Ivnik RJ. Neuropsychological stability in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*. 1978; 46:913-23.
- Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 59:77-82.
- Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. Memory deficits and early cognitive deterioration in MS. *Acta Neurol Scand*. 1996; 93:329-35.
- Heaton RK, Nelson LM, Thompson D, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*. 1985; 53:103-10.
- Jennekens-Schinkel A, Lanser JBK, van der Velde EA, Sanders EACM. Performance of multiple sclerosis patients in tasks requiring language and visuocognition assessment of outpatients in quiescent disease stages. *J Neurol Sci*. 1990; 95:89-103.
- Caltagirone C, Carlesimo GA, Fadda L, Ronacci S. Cognitive function in multiple sclerosis: a subcortical pattern of neuropsychological impairment. *Behav Neurol*. 1991; 4:129-41.
- Archibald CJ, Fisk JD. Information processing efficiency in patient with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000; 22:686-701.
- Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain*. 1997; 120: 289-97.
- Caine ED, Bamford KA, Schiffer RB, Shoulson I, Levy S. A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1986; 43:249-54.

**Instituição onde o trabalho foi realizado:** Serviço de Neurologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

**Endereço pra correspondência:** Silvia Faigenbaum Balsimelli. Rua Dr. Homem de Melo, 200, apto 111 - Bairro Perdizes - 05007-000 - São Paulo - SP - Brasil. sil.faug@hotmail.com