

Heterogeneidade dos déficits cognitivo e motor na esclerose múltipla: um estudo com a MSFC

Eduardo de Paula Lima
Jussara Lima Rodrigues
Alina Gomide Vasconcelos
Marco Aurélio Lana-Peixoto
Vitor Geraldi Haase

*Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG
Belo Horizonte, MG, Brasil*

RESUMO

As manifestações neuropsicológicas da esclerose múltipla (EM) são heterogêneas, dificultando a identificação de pacientes com comprometimento cognitivo. A análise de conglomerados foi usada para discriminar um grupo de 40 pacientes com EM e de 48 controles demograficamente comparáveis, usando as três medidas que compõem a Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): PASAT (cognição), Nine Hole Peg Test (motricidade manual) e Caminhada Cronometrada de 25 pés (deambulação). Quatro conglomerados foram observados. No primeiro, agregaram-se apenas participantes sem comprometimento. No quarto, foram classificados somente pacientes com comprometimentos cognitivo e motor. Tanto pacientes quanto controles mesclaram-se nos dois grupos intermediários, exibindo déficits cognitivos leves e moderados, respectivamente. As diferenças entre os conglomerados foram confirmadas por ANOVA. O desempenho cognitivo covariou com a idade e o nível de escolaridade. A maioria dos pacientes não se distinguiu dos controles, mas um grupo se destacou pelo comprometimento cognitivo e motor, os quais podem ser dissociáveis no início da doença.

Palavras-chave: esclerose múltipla; cognição; neuropsicologia; MSFC; análise de conglomerados.

ABSTRACT

Heterogeneity of cognitive and motor impairments in multiple sclerosis: A study with the MSFC

Heterogeneous neuropsychological manifestations of multiple sclerosis (MS) difficult identification of patients with cognitive impairments. Cluster analyses were used to discriminate between groups of 40 MS patients and 48 demographically comparable control participants, using the three instruments of the Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): PASAT (cognition), Nine Hole Peg Test (manual dexterity), and Time to Walk 25 Feet. Four clusters resulted. In the first one were classified only noncompromised participants. The fourth cluster was composed by patients with major cognitive and motor impairments. Both patients and controls were found in two intermediate groups, one characterized by minor and the other by moderate lower cognitive performance. Significant differences between clusters were found with ANOVA. Cognitive performance covaried with age and formal schooling. Most MS patients could not be accurately distinguished from controls, but one group was characterized by both cognitive and motor impairments, which may dissociate at initial stages of disease.

Keywords: Multiple sclerosis; cognition; neuropsychology; MSFC; cluster analysis.

RESUMEN

La heterogeneidad de los déficit cognitivos y motor en la esclerosis múltiple: un estudio con MSFC

Las manifestaciones neuropsicológicas de la esclerosis múltiple (EM) son heterogéneas, lo que dificulta la identificación de los pacientes con deterioro cognitivo. El análisis de conglomerados ha sido utilizada para discriminar un grupo de 40 pacientes con EM y 48 controles demográficamente comparables, utilizando las tres medidas que componen la Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): Pasat (cognición), Nine Hole Peg Test (motricidad manual) y caminata cronometrada, de 25 pies (deambulación). Cuatro grupos han sido observados. En el primero se ha agregado los participantes sin deterioro. En el cuarto, sólo se clasificaron los pacientes con deterioro cognitivo y motor. Tanto los pacientes como los controles que se han mezclados en dos grupos intermediarios, han mostrado déficits cognitivos leves y moderados. Las diferencias entre los conglomerados fueron confirmadas por ANOVA. El desempeño cognitivo varió según la edad y el nivel de escolaridad. La mayoría de los pacientes no se han distinguido de los controles, pero un grupo se destacó por deterioro motor y cognitivo, los cuales pueden ser separables en el comienzo de la enfermedad.

Palabras clave: esclerosis múltiple; cognición; MSFC; análisis de conglomerados.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é a doença neurológica progressivamente incapacitante mais comum em adultos jovens e de meia idade em nosso meio (Rao, 1986; McDonald e Ron, 1999). A doença é caracterizada por áreas discretas de desmielinização e comprometimento axonal associado a um processo inflamatório, que pode ocorrer em qualquer região do sistema nervoso central (McDonald e Ron, 1999; O'Connor, 2002). O processo inflamatório é desencadeado por uma disfunção do sistema imunológico, a qual acarreta autolesão da substância branca com perda de mielina. Os sintomas são atribuídos a um defeito na condução de impulsos nervosos (Mohr e Dick, 1998). O surgimento da doença ocorre em média aos 30 anos de idade, sendo o pico de incidência localizado entre 23 e 24 anos. Cerca de 70% dos casos surgem entre 20 e 40 anos. O início da patologia antes de 15 e depois de 50 anos é raro (O'Connor, 2002) e é cerca de três vezes mais comum em mulheres do que em homens (McDonald & Ron, 1999).

A etiologia da doença é desconhecida, mas supõe-se que seja resultado de uma predisposição genética relacionada a algum fator ambiental (McDonald e Ron, 1999; Fernández, 2000; O'Connor, 2002). As evidências para a hipótese genética são múltiplas: as mulheres são mais propensas a desenvolver a doença, parentes de indivíduos afetados têm um risco significativamente maior e determinadas etnias possuem baixos índices de prevalência (Brassington e Marsh, 1998; Fernández, 2000). Em relação à hipótese ambiental, observa-se uma incidência diferenciada em função da localização geográfica, variando de menos que 1 caso a cada 100.000 habitantes, até mais de 100 a cada 100.000. O padrão de prevalência é complexo e não-aleatório, sendo as áreas mais próximas dos pólos consideradas de maior risco (O'Connor, 2002). No Brasil, estimativas iniciais indicavam que a frequência de esclerose múltipla era baixa. Callegaro, Lolio, Radvany, Tilbery, Mendonça e Melo (1992) estimaram que a prevalência da doença na cidade de São Paulo em 1990 era da ordem de 4.2/100.000 para homens e de 5.59/100.000 para mulheres. O aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos fez com que estimativas recentes situem a prevalência da enfermidade na população brasileira em torno de 15/100.000 (20.1/100.000 para o sexo feminino e 8.5/100.000 para o sexo masculino), o que posiciona o Brasil entre as áreas de frequência média da doença (Callegaro, 2000).

A forma clínica da EM também pode variar (Mohr e Dick, 1998). Uma variedade grande de manifestações da doença têm sido descritas. Entretanto, em um trabalho de revisão empírica e padronização dos

termos utilizados na literatura acerca do assunto, Lublin e Reingold (1996) apresentaram quatro formas clínicas bem definidas: a) Forma Surto-Remissão: os sintomas costumam exacerbar-se por cerca de 1 ou 2 semanas, seguidos de uma melhora gradual com duração de 2 ou 3 meses. No início da doença, a recuperação pode ser total, contudo, com a repetição das crises, alguns déficits residuais passam a se acumular; b) Forma Progressiva Secundária: essa forma da doença é caracterizada por um início na forma surto-remissão seguido de comprometimento progressivo sem fases de melhora dos sintomas. Episódios agudos de exacerbação dos sintomas podem estar presentes; c) Forma Progressiva Primária: forma em que o comprometimento progressivo está presente desde o princípio da doença. Os sintomas se desenvolvem gradualmente e não há presença de surtos; e d) Forma Progressiva com Surtos: Forma caracterizada pelo caráter progressivo desde o início com surtos claros de exacerbação dos sintomas, com ou sem recuperação total das funções afetadas. O período entre surtos é caracterizado por uma progressão contínua.

As manifestações clínicas e o curso evolutivo da doença são bastante heterogêneos, acarretando dificuldades consideráveis no prognóstico de pacientes. As manifestações incluem comprometimento motor, sob a forma de paralisias, tremor ou incoordenação motora; alterações sensoriais, manifestas por anestesia, parestesias e dores; alterações emocionais e cognitivas (Mcintosh-Michaelis et al., 1991). Outros sintomas como a fadiga (não relacionada à fraqueza) e piora dos sintomas durante exercícios físicos ou exposição à altas temperaturas (sintoma de Uhthoff) também estão presentes com grande frequência. A fadiga, em especial, é um dos sintomas neurológicos mais incapacitantes da doença e acarreta considerável impacto do ponto de vista psicossocial (McDonald e Ron, 1999).

As alterações emocionais predominantes são a ansiedade e o estresse relacionados com o curso imprevisível da doença, bem como os sintomas de depressão maior, que parece ter uma base neurobiológica adicional à reatividade emocional pela incapacidade (Feinstein et al., 2004; Pujol, Bello, Deus, Martí-Vilalta, Capdevila, 1997). O comprometimento cognitivo é geralmente moderado, sendo raros os casos de demência (Rao, 1986). Mas, devido a sua prevalência, da ordem de 30% em estudos transversais, tanto os comprometimentos afetivo-emocionais quanto cognitivos apresentam um impacto considerável sobre o bem-estar subjetivo, adaptação familiar e funcionamento ocupacional dos portadores (Beatty, Blanco, Wilbanks, Paul e Hames, 1995).

Em relação à magnitude de comprometimento, o perfil neuropsicológico na esclerose múltipla é bastante heterogêneo (Lima, Haase, Lana-Peixoto, 2008). Os domínios freqüentemente comprometidos são as funções executivas, memória de trabalho, atenção, velocidade de processamento de informação, memória episódica e a função motora das mãos (Rao, 1986; Beatty et al. 1995; Zakzanis, 2000). Fatores como idade, escolaridade, funcionamento neurológico, idade de início da doença, anos de evolução e forma clínica da esclerose múltipla são discutidos como variáveis preditoras do desempenho dos pacientes (O'Connor, 2002). Contudo, estudos metanalíticos têm apontado resultados controversos a esse respeito (Thornton e Raz, 1997; Wishart e Sharp, 1997; Zakzanis, 2000).

O objetivo do presente estudo é investigar o caráter heterogêneo de comprometimento na esclerose múltipla nas dimensões cognitiva e motora. No intuito de atingir esse objetivo, foi utilizado a Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC), composto pelos testes: Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Nine Hole Peg Test e Caminhada cronometrada de 25 pés (Cutter et al., 1999). Optou-se pela análise de conglomerados, técnica estatística multivariada cujo objetivo principal é agrupar objetos a partir das características que possuem (Everitt, 1993; Hair, Anderson, Tatham e Black, 1998). Em um segundo momento, investigou-se as eventuais diferenças quanto aos perfis neuropsicológicos, características socio-demográficas e clínicas dos conglomerados obtidos. A análise de variância (ANOVA) e o método de comparações múltiplas post hoc foram utilizados para esse objetivo. Finalmente, tendo em vista a influência da idade e escolarização formal sobre o funcionamento cognitivo, foi utilizada a análise de covariância (ANCOVA), controlando estas variáveis na comparação entre os conglomerados.

METÓDO

Características sócio-demográficas dos participantes

A amostra inicial foi composta por 92 pessoas. Entretanto, como o método de formação de conglomerados utilizado é sensível à presença de sujeitos que apresentaram desempenhos extremamente díspares do restante da amostra, em pontos descontínuos da distribuição dos escores (*outliers*), quatro membros do grupo clínico foram excluídos das análises. Participaram desse estudo, 40 pacientes portadores de esclerose múltipla e 48 pessoas saudáveis recrutadas na população em geral.

O grupo de pacientes foi avaliado em um centro de referência para atendimento multidisciplinar em

EM de uma universidade federal brasileira, após a confirmação do diagnóstico de esclerose múltipla e exclusão de outras patologias graves. A média de idade dos pacientes foi 39.11 (dp = 9.51) anos, sendo que o percentual de pessoas do sexo feminino foi 78.3%. A escolaridade formal média, calculada como o número de anos que a pessoa freqüentou a escola, foi 9.45 (dp = 4.33) anos. O grupo de pessoas saudáveis, composto por 48 indivíduos, foi recrutado entre moradores da cidade de Belo Horizonte (MG), a partir de uma aleatorização de bairros e ruas em cada uma das nove regiões administrativas da cidade. A coleta de dados foi realizada por oito voluntários, estudantes de graduação em psicologia que receberam um treinamento de seis horas para abordagem dos moradores e para aplicação dos testes, o que padronizou a testagem. A inclusão do participante na amostra foi condicionada a critérios investigados em uma entrevista clínica inicial elaborada com o auxílio de um médico neurologista experiente para identificar portadores de doenças graves, ou que estivessem fazendo uso de medicação que pudesse comprometer o desempenho nos testes. Todos os participantes foram informados a respeito do caráter de pesquisa da testagem e assinaram um termo de consentimento informado. A média de idade do grupo controle foi 41.09 (dp = 13.41) anos, a escolaridade média foi 9.30 (dp = 4.54) anos e o percentual de pessoas do sexo feminino foi 66%.

Instrumentos de coleta de dados

Índice Ambulatorial (IA): O IA (Hauser et al., 1983) é uma forma simplificada para se obter uma estimativa global do nível de incapacidade física em portadores de esclerose múltipla. O instrumento visa obter informações sobre a capacidade de caminhar do paciente. O aplicador pede ao probando que caminhe uma distância de 8 metros de forma rápida, mas segura. O tempo gasto para a execução da tarefa é cronometrado. A partir do desempenho do paciente é preenchida uma escala ordinal que varia de 0 (paciente assintomático) até 10 (paciente acamado).

Expanded Disability Status Scale – EDSS: A EDSS (Kurtzke, 1983) é uma escala ordinal que se baseia no exame neurológico de oito sistemas funcionais: 1) funções piramidais, relacionadas ao funcionamento motor; 2) funções cerebelares, relacionadas à coordenação de movimentos; 3) funções do tronco cerebral, relacionadas à movimentos oculares, coordenação da fala e deglutição; 4) funções vesicais e intestinais, relacionadas ao controle dos esfíncteres; 5) funções sensoriais, relacionadas à sensibilidade e propriocepção; 6) funções visuais; 7) funções mentais, relacionadas ao humor e à cognição; e 8) outras funções ligadas a achados neurológicos compatíveis

com a EM. A EDSS é útil principalmente como um instrumento para classificar pacientes em função da severidade do comprometimento neurológico e como um método para avaliação do grau de incapacidade funcional. A EDSS tem sido largamente utilizada na avaliação de pacientes portadores de esclerose múltipla, em especial como medida de resultado em ensaios terapêuticos controlados.

Multiple Sclerosis Functional Composite Measure – MSFC: A MSFC (Cutter et al., 1999; Fischer, Jak, Kniker, Rudick e Cutter, 1999b) é composta por três sub-testes: a) uma medida cognitiva, o Paced Auditory Serial Addition Task, que acessa especificamente a velocidade e flexibilidade do processamento de informação (Lezak, 1995); b) uma medida do funcionamento motor dos membros superiores, o Nine Hole Peg Test; e uma medida do funcionamento dos membros inferiores, a Caminhada Cronometrada de 25 pés.

Paced Auditory Serial Addition Task (versão 3 segundos): O Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) mede aspectos do funcionamento relacionados à velocidade de processamento, vigilância e memória de trabalho (Lezak, 1995; Spreen e Strauss, 1998).

O PASAT é uma tarefa apresentada em duas versões, com intervalos entre os estímulos de 3 e de 2 segundos, respectivamente. Contudo, na MSFC, apenas a versão de 3 segundos é aplicada. Os estímulos são algarismos de 1 a 9 apresentados em seqüência pseudo-aleatorizada. A tarefa do participante é adicionar os algarismos dois a dois. Por exemplo, se a série de estímulos for “2, 7, 5, 8, 2 etc.”, então as respostas corretas serão “9, 12, 13, 10 etc.” Inicialmente, é apresentada uma versão com 10 itens de prática. A apresentação dos itens de prática é repetida até três vezes para garantir que o participante tenha compreendido a tarefa. Caso necessário, pode ser feita também uma demonstração por escrito com a série de algarismos. O teste consiste em 60 itens e os escores correspondem ao número de acertos obtidos pelo probando (Fischer et al., 1999).

Nine Hole Peg Test (9-HTP): O 9-HTP é uma medida quantitativa do funcionamento dos membros superiores (mãos e braços). Sua aplicação com pacientes portadores de esclerose múltipla foi descrita pela primeira vez por Goodkin, Hertsgaard e Seminary (1988) e seu uso tem aumentado consideravelmente para fins de avaliação e prática clínica. O 9-HTP é o segundo componente da MSFC a ser administrado.

O instrumento é constituído por um tabuleiro de madeira, dividido em duas partes, medindo 30 centímetros de comprimento por 22 de largura. À direita do tabuleiro, encontra-se um recipiente contendo nove pinos. À esquerda, encontra-se nove buracos onde os

pinos se encaixam perfeitamente. A tarefa do probando é retirar os pinos do recipiente, um de cada vez, e colocá-los nos buracos até que todos estejam preenchidos. Em seguida, os pinos devem ser imediatamente retirados, também um de cada vez, e recolocados no recipiente inicial. A tarefa deve ser realizada o mais rápido possível. O testando executa a tarefa duas vezes com cada uma das mãos. O escore final é calculado como a média de tempo gasto para as quatro tentativas (Fischer et al., 1999).

Caminhada Cronometrada de 25 pés: A Caminhada Cronometrada de 25 pés é uma medida quantitativa do funcionamento dos membros inferiores. O probando é instruído a caminhar sobre uma faixa de 25 pés (7.62 metros) de comprimento pintada no chão, em um terreno plano. As instruções do teste indicam que a caminhada deve ser realizada o mais rápido possível, sem correr e de forma segura para a pessoa. A tarefa é aplicada duas vezes consecutivas e o escore final é calculado como a média para as duas tentativas. Pacientes que utilizam algum suporte físico para caminhar podem utilizá-los para a realização da tarefa (Fischer et al., 1999b).

Planejamento estatístico

O método escolhido para a divisão da amostra foi a análise de conglomerados, objetivando dividir a amostra inicial em grupos mais heterogêneos quanto ao perfil neuropsicológico. Assim, a divisão da amostra em conglomerados foi realizada exclusivamente de acordo com o desempenho na MSFC. Análises de variância foram realizadas para detectar diferenças entre os conglomerados formados nas variáveis consideradas e, em um segundo momento, realizou-se uma análise de covariância para o PASAT, onde as variáveis idade e escolarização formal entraram como covariáveis. Finalmente, comparações múltiplas utilizando o teste de Bonferroni (Iversen e Norpoth, 1976) foram conduzidas com o objetivo de detalhar os resultados obtidos na ANOVA e na ANCOVA.

No presente estudo, as medidas de desempenho dos participantes nos instrumentos de avaliação neuropsicológica que compõem a MSFC (PASAT, 9-HTP e Caminhada Cronometrada de 25 pés) foram consideradas variáveis independentes, enquanto os conglomerados criados, suas características clínicas e demográficas foram considerados variáveis dependentes.

RESULTADOS

Características clínicas dos portadores de EM

Em relação aos parâmetros da doença, a média do número de anos de evolução da esclerose múltipla, a partir dos primeiros sintomas experimentados é

9.12 (dp = 8.41) anos e a média de idade de início da doença é 29.63 (10.63) anos. Setenta e oito por cento dos pacientes apresentaram a forma recorrente-remittente da doença. O restante dos participantes do grupo clínico apresentaram a forma secundariamente progressiva da esclerose múltipla.

O desempenho dos participantes nas escalas neurológicas para mensuração da incapacidade física foi: a) IA médio igual a 2.05 (dp = 2.61) e b) EDSS médio igual a 3.80.(dp = 2.00).

O IA é uma escala que foca o nível de capacidade de deambulação do paciente. O desempenho médio de 2.05 significa marcha anormal ou desequilíbrio episódico, distúrbio na marcha relatado por familiares e amigos. O paciente é ainda considerado hábil para andar 25 pés em 10 segundos ou menos.

A EDSS, por sua vez, é uma escala de avaliação funcional que possibilita a classificação do desempenho dos pacientes em uma escala de 0 a 10 pontos em intervalos de 0.5 pontos. O desempenho médio de 3.80 significa plena capacidade de deambulação sem necessidade de suporte físico (percurso máximo de cerca de 300 metros sem descanso), plena independência funcional, possibilidade de executar as atividades diárias durante cerca de 12 horas por dia, apesar de alguma incapacidade funcional relativamente grave em pelo menos um sistema funcional ou moderada em diversos outros sistemas funcionais.

Análise de conglomerados

Previamente à análise de conglomerados, optou-se pela transformação dos escores brutos em escores padronizados, pois houve uma diferença significativa entre os desvios padrões, fator importante a ser considerado nos passos seguintes da análise. Além disso, as escalas das três medidas da MSFC constituem formas diferentes de avaliação, dificultando comparações entre os instrumentos. O escore total no PASAT é calculado como o número de respostas corretas. O 9-HTP e a Caminhada Cronometrada de 25 pés, por outro lado, são cotados a partir do tempo gasto para a execução da tarefa.

A metodologia de padronização dos escores foi a transformação dos resultados brutos em resultados percentílicos. A normatização dos dados foi calculada a partir da maior pontuação obtida entre os participantes nos diferentes instrumentos. Entretanto, a padronização dos dados foi diferentemente calculada em função da medida utilizada. No PASAT, no qual, quanto maior o escore, melhor o desempenho da pessoa, a fórmula utilizada foi: $(100 - \text{escore individual} / \text{maior escore obtido entre os participantes da amostra})$. Por outro lado, nos instrumentos de avaliação do funcionamento motor, nos quais, quanto maior escore, pior o

desempenho do participante, a fórmula utilizada foi: $[100 - (100 - \text{escore individual} / \text{maior escore obtido entre os participantes da amostra})]$. Assim, os escores sempre variaram de 0 a 100 e manteve-se constante a lógica de que quanto maior a pontuação melhor o desempenho, independente do instrumento em questão.

Na análise de conglomerados, optou-se pelo método de Ward: um método hierárquico, eficaz para amostras compostas por ruídos (Everitt, 1993).

Em relação à estratégia de medir a distância entre os sujeitos, também foi mantido a distância euclidiana ao quadrado. A escolha se justifica pela adequação ao método de formação de conglomerados selecionada.

Quanto à avaliação da multicolinearidade, todas as correlações realizadas foram estatisticamente significativas e de intensidade moderada. O coeficiente de correlação encontrado entre o PASAT e o 9HTP e o PASAT e a Caminhada Cronometrada de 25 pés foram menos importantes ($\rho = 0.498$; $p < 0.001$ e $\rho = 0.432$; $p < 0.001$ respectivamente). A correlação entre o 9-HTP e a Caminhada Cronometrada de 25 pés indica certa cautela ao utilizar os dois instrumentos numa mesma análise de conglomerados ($\rho = 0.618$; $p < 0.001$). Contudo, diante da importância dos três instrumentos para a avaliação do comprometimento na esclerose múltipla (Cutter et al., 1999), optou-se por manter as três medidas.

Perfil neuropsicológico dos conglomerados formados

A solução explorada mais detalhadamente na análise foi decorrente da 94ª fusão no processo de formação de conglomerados, em que participantes isolados são incluídos nos conglomerados já formados ou dois conglomerados são fundidos. A solução decorrente desse passo da análise resultou em 4 grupos ou conglomerados. Os conglomerados diferiram de forma nítida no instrumento de avaliação cognitiva (PASAT). Em relação ao funcionamento motor, apenas o conglomerado 4 pareceu apresentar comprometimentos de acordo com as duas medidas utilizadas. A Tabela 1 apresenta o perfil dos quatro conglomerados de acordo com os escores percentílicos dos participantes.

O conglomerado 1 apresentou os melhores resultados para as três medidas da MSFC. O conglomerado 4, por outro lado, apresentou os resultados mais deficitários. Situado em uma posição intermediária, encontram-se os conglomerados 2 e 3, com resultados semelhantes em relação às medidas de funcionamento motor, mas nitidamente discrepantes no PASAT. Resumindo, os resultados indicam que os três primeiros conglomerados apresentaram desempenhos muito

semelhantes no 9-HTP e na Caminhada Cronometrada de 25 pés. A diferença entre eles parece se restringir ao funcionamento cognitivo. Em relação ao funcionamento motor, destaca-se o fato de apenas o conglomerado 4 apresentar uma variabilidade maior de desempenho entre os membros.

Perfil sócio-demográfico dos conglomerados formados

A análise descritiva do perfil sócio-demográfico dos conglomerados foi realizada separadamente para portadores e controles (Tabela 2).

O conglomerado 1 é composto, em sua maioria por controles (11 pessoas – 91.7%), enquanto o conglomerado 4 é composto apenas por pacientes. Esse resultado é congruente com a hipótese de heterogeneidade neuropsicológica, demonstrando que a solução final obtida foi adequada e, de fato, existe uma relação entre cognição, funcionamento motor e esclerose múltipla.

Entre os pacientes, o índice de participantes do sexo feminino nos quatro grupos sugere que esta variável é importante do ponto de vista do prognóstico. O conglomerado 1, com os melhores desempenhos e apenas um representante do grupo clínico,

foi composto por uma mulher. A relação entre sexo e desempenho na avaliação entre os portadores de esclerose múltipla foi direta: quanto melhor o desempenho, maior o percentual de pessoas do sexo feminino. Entre os membros do grupo controle, entretanto, a relação foi inversa.

A escolaridade dos participantes, variável importante para o funcionamento da cognição, também variou de acordo com o desempenho no PASAT. Quanto pior o desempenho do grupo, menor o número de anos de escolarização formal. Este resultado confirma a influência desta variável sobre a cognição. Além disso, percebeu-se diferenças dentro dos mesmos conglomerados. Os participantes do grupo clínico, quando comparados aos controles do mesmo conglomerado, apresentaram índices mais altos de escolarização formal, indicando que há um efeito específico da esclerose múltipla sobre o desempenho dos pacientes no PASAT. A variável escolaridade não parece influenciar de forma significativa o funcionamento motor avaliado pelo 9-HTP e Caminhada Cronometrada de 25 pés.

A variável idade, também considerada importante na avaliação da cognição, apresentou resultados inconclusivos.

TABELA 1
Desempenho na Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) dos quatro conglomerados encontrados.

	Conglomerado 1		Conglomerado 2		Conglomerado 3		Conglomerado 4	
	Média	(dp)	Média	(dp)	Média	(dp)	Média	(dp)
N		12		24		44		8
PASAT – 3 segundos	92.81	(5.08)	66.95	(8.44)	38.32	(12.15)	31.68	(16.17)
Nine Hole Peg Test	77.11	(2.61)	74.11	(3.98)	72.92	(5.25)	46.98	(13.94)
Caminhada de 25 pés	85.01	(2.52)	82.18	(3.49)	81.13	(4.56)	54.50	(27.23)

TABELA 2
Características demográficas dos quatro conglomerados encontrados na análise de conglomerados a partir da Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC).

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4	
	Média	(dp)	Média	(dp)	Média	(dp)	Média	(dp)
N – controles		11		17		20		0
N – pacientes		1		7		24		8
% pacientes EM		8.3%		29.2%		54.5%		100%
Idade pacientes (anos)	36.00	–	37.29	(6.70)	45.00	(14.44)	36.50	(14.73)
Idade controles (anos)	39.91	(16.53)	36.59	(9.24)	39.30	(9.07)	–	–
Escolaridade pacientes (anos)	15.00	–	10.20	(4.62)	10.44	(4.34)	9.88	(4.05)
Escolaridade controles (anos)	13.45	(3.01)	8.65	(4.62)	7.45	(3.65)	–	–
% sexo fem. (pacientes)		100%		85.7%		75%		75%
% sexo fem. (controles)		27.3%		64.7%		85%		–

Características clínicas dos conglomerados formados

As características clínicas de cada um dos conglomerados encontrados são apresentadas a seguir. Considerou-se a forma clínica da esclerose múltipla, a duração (anos de evolução) da doença a partir dos primeiros sintomas, a idade de início da doença e duas medidas de funcionamento neurológico: o IA e a EDSS. A Tabela 3 resume os achados.

O conglomerado 1 é predominantemente composto por pessoas saudáveis. A única paciente do grupo é portadora da forma remitente-recorrente. Esta participante está doente há 3 anos e os primeiros sintomas da doença surgiram aos 33 anos de idade. A paciente apresenta ausência de comprometimento nas escalas de avaliação neurológica.

O conglomerado 2 é composto por 7 pacientes (29,2%). Oitenta e três por cento destes são portadores da forma remitente-recorrente da doença. A idade média de início da doença e os anos de evolução da doença são intermediários em relação aos outros conglomerados. As escalas de avaliação neurológica também indicam baixos níveis de comprometimento.

O conglomerado 3 também pode ser considerado intermediário em relação aos parâmetros da doença. O percentual de pacientes portadores de EM no grupo (54.5%) é maior do que no grupo 2. Oitenta por cento dos pacientes são portadores da forma surto-remissão da doença. Os índices de comprometimento nas escalas neurológicas foram de magnitude moderada.

Finalmente, o conglomerado 4, composto apenas por pacientes, apresenta o menor percentual de portadores da forma surto-remissão (37.5%) e os maiores índices de comprometimento nas escalas neurológicas.

As variáveis idade de início e anos de evolução da doença apresentam valores intermediários.

Exploração de outras soluções possíveis na análise de conglomerados

A solução obtida a partir da fusão imediatamente anterior (93º passo), resultando em cinco grupos, indica a permanência dos conglomerados 1, 3 e 4. O segundo conglomerado é dividido em dois subgrupos com características semelhantes relacionadas às características demográficas e grupo diagnóstico. Essa solução diminui a heterogeneidade entre os conjuntos. Portanto, a solução com quatro grupamentos foi considerada a mais apropriada e encerrou-se a exploração da análise.

Análise de variância de uma via (ANOVA)

Foram realizadas análises de variância (ANOVA) objetivando identificar diferenças significativas entre os quatro conglomerados formados para: a) o desempenho na MSFC, b) as características sócio-demográficas e c) as características clínicas.

Em relação à MSFC, observou-se diferenças significativas entre os conglomerados para os três instrumentos utilizados na análise (PASAT – $F_{[3,87]} = 100.893$; 9-HTP = 52.128 e Caminhada = 24.581, todos a $p < 0.001$). Em função da influência da idade e da escolaridade sobre o desempenho cognitivo, realizou-se uma análise de covariância (ANCOVA) para o PASAT. A diferença entre os grupos permaneceu significativa mesmo controlando as duas variáveis citadas ($F_{[3,87]} = 87.951$, $p < 0.001$). O presente estudo não avaliou comorbidades psiquiátricas, não sendo possível conduzir análises controlando o efeito de sintomas psicopatológicos. Entretanto, sabe-se que a presença de psicopatologias pode levar a um prejuízo no desempenho cognitivo (Arnett et. al, 1999).

TABELA 3
Características clínicas dos quatro conglomerados encontrados na análise a partir da Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4	
	Média	(dp)	Média	(dp)	Média	(dp)	Média	(dp)
N – controles	11		17		20		0	
N – pacientes	1		7		24		8	
% pacientes EM	8.3%		29.2%		54.5%		100%	
% Forma Remitente – Recorrente	100%		83.3%		80%		62.5%	
% Formas Progressivas	0%		16.7%		20%		37.5%	
Idade de Início da doença	33.00	***	26.87	(10.76)	31.32	(10.01)	28.88	(12.21)
Anos de evolução	3.00	***	10.41	(9.59)	7.35	(6.85)	7.63	(3.74)
Índice Ambulatorial	0.00	***	0.43	(0.79)	0.94	(1.35)	2.57	(1.81)
EDSS	1.00	***	2.71	(1.11)	3.19	(1.80)	4.87	(1.48)

Com o objetivo de detalhar esses achados, utilizou-se o método de Bonferroni para comparação entre os conglomerados. As comparações múltiplas realizadas demonstram que, de fato, há diferenças significativas no desempenho cognitivo avaliado pelo PASAT. Com exceção da comparação entre os conglomerados 3 e 4, todas as comparações foram significativas (todas a $p < 0.001$). Em relação ao 9-HTP e à Caminhada Cronometrada de 25 pés, diferenças significativas foram observadas apenas nas comparações entre o conglomerado 4 e os demais (todas a $p < 0.001$). Esse achado aponta para uma menor variabilidade em relação ao funcionamento motor na EM. Os resultados apresentados em relação ao desempenho na MSFC corroboram a hipótese de heterogeneidade no funcionamento neuropsicológico na esclerose múltipla

Em seguida, análises de variância (ANOVA) também foram realizadas para as variáveis socio-demográficas dos conglomerados obtidos. Diferenças significativas foram observadas na quantidade de participantes do sexo feminino em cada grupo ($F_{[3,87]} = 3.497$, $p < 0.02$) no número de anos de escolarização formal ($F_{[3,87]} = 4.042$, $p < 0.01$).

Utilizando o método de Bonferroni, diferenças significativas entre os conglomerados 1 e 3 foram encontradas para o percentual de pessoas do sexo feminino. Analisando a Tab. 2 observa-se que o conglomerado 1, que apresentou o melhor desempenho no teste cognitivo, possui um número de pacientes do sexo feminino superior aos outros dois. Entretanto, o padrão para o grupo controle é inverso, sendo que o conglomerado 1 apresenta o menor percentual de pessoas do sexo feminino. As diferenças observadas entre os conglomerados 1 e 2 ($p < 0.02$) e 1 e 3 ($p < 0.01$), relacionadas à escolarização formal, seguiram os mesmos padrões do funcionamento psicológico. Essa diferença sugere que o desempenho superior do conglomerado 1 no PASAT seja em parte explicado pela baixa escolaridade, já que outras diferenças não foram evidenciadas. Contudo, a análise de covariância para o teste, controlando a variável escolaridade, permite afirmar que as diferenças não se devem apenas a esse aspecto. Não foram observadas diferenças significativas para as variáveis sócio-demográficas entre os outros conglomerados obtidos.

Por fim, análises de variância (ANOVA) foram realizadas para as variáveis clínicas dos conglomerados. Diferenças significativas foram observadas em relação ao número de pacientes em cada conglomerado ($F_{[3,87]} = 8.398$, $p < 0.001$) e nas escalas neurológicas IA ($F_{[3,87]} = 3.532$, $p < 0.05$) e EDSS ($F_{[3,87]} = 3.396$, $p < 0.05$).

Comparações múltiplas evidenciaram que, em relação ao número de pacientes em cada conglomerado, houve diferenças significativa entre os grupos 1 e 3, 1 e 4, 2 e 4, e 3 e 4 (todos a $p < 0.001$). Esses resultados indicam que o conglomerado 4 é, de fato, o único grupo considerado clínico. Os conglomerados intermediários 2 e 3, como mencionado anteriormente, não distinguem pacientes de controles. O conglomerado 1, por outro lado, é composto predominantemente por pessoas saudáveis. As comparações múltiplas para as escalas de funcionamento neurológico, IA e EDSS, revelaram diferenças significativas entre os conglomerados 2 e 4, e 3 e 4 (todas a $p < 0.05$). Comparações múltiplas envolvendo o conglomerado 1 não foram possíveis, pois este grupo foi composto por apenas um paciente portador de esclerose múltipla. Os resultados indicam uma relação entre as escalas neurológicas tradicionais e a MSFC.

DISCUSSÃO

O resultado da análise de conglomerados realizada é congruente com a hipótese de heterogeneidade do funcionamento neuropsicológico na esclerose múltipla e apontam uma divisão da amostra em quatro grupos, sendo que os três primeiros diferem apenas em relação ao funcionamento cognitivo. O quarto grupo, por outro lado, apresentou simultaneamente os escores mais baixos no PASAT e comprometimento motor de acordo com o 9-HTP e a Caminhada Cronometrada de 25 pés. Os grupos 1 e 4 podem ser considerados de controles e de pacientes, respectivamente. Por outro lado, os grupos 2 e 3 são mistos em relação à proporção de pacientes e apresentam resultados intermediários na avaliação cognitiva. Assim, percebe-se que o percentual de pacientes nos grupos aumentou numa relação inversamente proporcional ao desempenho cognitivo e motor. É possível resumir os resultados, com relação aos pacientes, dizendo que 17% apresentaram comprometimento duplo, cognitivo e motor, a maioria (52%) apresentou déficits cognitivos intermediários e 15% não apresentaram problemas cognitivos ou apresentaram alterações de magnitude mais leve.

O comprometimento motor e cognitivo são dimensões independentes, de acordo com os resultados obtidos. Contudo, os dois aspectos não são disjuntivos, na medida em que o grupo 1 obteve os melhores resultados e o grupo 4 os piores resultados em ambos. Além disso, a matriz de correlação realizada indica a interdependência da cognição e funcionamento motor.

Em relação às variáveis sócio-demográficas, os resultados sugerem uma ligação entre funcionamento cognitivo, idade e escolarização formal. Além disso, a percentagem de pacientes do sexo feminino foi

diferente para cada conglomerado numa relação direta entre sexo feminino e funcionamento cognitivo e motor. Esse resultado está de acordo com a literatura neuropsicológica da esclerose múltipla, já que o sexo feminino é considerado uma variável prognóstica favorável (O'Connor, 2002).

Em relação às variáveis clínicas, os resultados relacionados à idade de início da doença e à duração da doença foram inconclusivos. Entretanto, o percentual de pacientes portadores da forma remitente-recorrente foi diretamente proporcional ao desempenho nos testes utilizados, em especial no PASAT. A forma clínica da doença parece ser uma variável prognóstica importante. Este achado está de acordo com a literatura neuropsicológica em geral (Zakzanis, 2000): quanto menor o comprometido do funcionamento neurológico e neuropsicológico, maior o índice de portadores da forma remitente-recorrente.

É importante salientar que a identificação de déficits na velocidade de processamento de informação tem considerável valor teórico, heurístico e prático na enfermidade. Os sintomas da esclerose múltipla, quer sejam físicos, cognitivos ou emocionais, podem decorrer em grande parte das dificuldades de transmissão do impulso nervoso em fibras inflamadas e desmielinizadas (Smith e McDonald, 1999). Os dados da testagem psicométrica são compatíveis com esta hipótese. É possível postular a hipótese de que o déficit de transmissão dos impulsos nervosos nos axônios inflamados e/ou desmielinizados pode repercutir cognitivamente sob a forma de uma lentificação no processamento de informação, a qual representaria desta forma um fator geral de comprometimento cognitivo na esclerose múltipla. Nesse sentido, alguns estudos foram conduzidos especificamente com o intuito de investigar a hipótese da lentificação do processamento de informação na doença, todos com resultados significativos (Demaree, DeLuca, Gaudino e Dianibdm 1999, Kail, 1998, Rao, St. Aubin-Faubert e Leo, 1989).

O estudo de Demaree et al (1999), em especial, é extremamente relevante para o contexto do presente estudo. Estes autores também utilizaram o PASAT, contudo incluindo variações no intervalo entre os estímulos numéricos apresentados. O intervalo entre os estímulos geralmente é fixado em 2 ou 3 segundos, contudo, Demaree et al. (1999) aplicaram diversas versões do PASAT em portadores de esclerose múltipla utilizando intervalos maiores de tempo entre os estímulos. Com este procedimento, foi possível descobrir que a taxa de erros dos portadores de EM se tornava igual àquela do grupo controle caso os intervalos entre estímulos fossem fixados em 4 segundos e não em 2 ou 3 como habitualmente é feito.

Estes resultados indicam que a diferença de performance não pode ser atribuída a dificuldades cognitivas propriamente ditas, mas a um déficit mais básico na velocidade de processamento da informação. Resultados semelhantes, obtidos por Salthouse (1996) através de uma série de paradigmas diferentes, indicam que cerca de 90% da variância observada no envelhecimento cognitivo, principalmente em tarefas da chamada inteligência fluída, pode ser explicada em função de decréscimos na velocidade de processamento da informação. Tais resultados têm consequências do ponto de vista teórico, uma vez que sugerem maneiras de unificar construtos da neurociência cognitiva, tais como as funções executivas ou memória de trabalho, com noções mais tradicionais oriundas da psicologia diferencial, como é o caso da inteligência fluída.

Um segundo modelo explicativo para as alterações neuropsicológicas na EM foi apresentado por Gainotti (2006). O autor sugere, em contraste com modelos que consideram o perfil de comprometimento na doença semelhante ao padrão encontrado nas demências subcorticais, um modelo em termos de desconexões múltiplas. O autor argumenta que a interrupção em circuitos córticosubcortico-corticais variados seria responsável pelo comprometimento do funcionamento neuropsicológico em domínios que requerem a atividade coordenada de amplas áreas de tecido cerebral, como é o caso da memória episódica e das funções executivas, além de contribuírem para a lentificação do processamento de informação.

Calabrese (2006), por outro lado, argumenta que as diferenças de desempenho entre a forma surto-remissão e as formas progressivas da doença podem ser explicadas em função do conceito de limiar de tolerância cerebral. O modelo explicativo apresentado pelo autor considera que o comprometimento cognitivo na EM só é evidenciado na avaliação neuropsicológica após a transposição desse limiar, em que o número de lesões cerebrais aumenta, esgotando os mecanismos usuais de neuroplasticidade do sistema nervoso central. Contudo, como o comprometimento cognitivo pode refletir os processos inflamatórios ou degenerativos típicos da patologia, o delineamento de estudos utilizando métodos de neuroimagem funcional e estrutural são necessários.

Finalmente, observou-se que o status de deficiência física, clinicamente definida, variou concomitantemente ao desempenho na MSFC. Apesar das limitações das escalas neurológicas descritas na literatura (Cutter et al, 1999), os resultados indicaram uma relação entre estes instrumentos e a MSFC. As escalas neurológicas tradicionais como o IA e a EDSS apresentam diversos problemas e limitações, os quais se

iniciam pelo fato de que são medidas ordinais e não intervalares e de que as áreas avaliadas enfatizam predominantemente aspectos relacionados à incapacidade física, ignorando o funcionamento cognitivo (Fischer, Rudick, Cutter, e Reingold, 1999a). Outra dificuldade, em relação à EDSS especificamente, é a perda de sensibilidade para variações mais sutis na faixa de incapacidade moderada, a partir do momento em que o paciente perde a capacidade de deambular. A EDSS apresenta ainda problemas quanto à sua padronização, sensibilidade, fidedignidade e variabilidade entre diferentes examinadores (Cutter et al., 1999). Diante dos problemas apontados, a Sociedade Nacional de Esclerose Múltipla americana nomeou, em 1994, uma força-tarefa para avaliar as medidas clínicas disponíveis e selecionar instrumentos que respeitassem três critérios: a) multidimensionalidade, refletindo a expressão clínica variada da esclerose múltipla entre os pacientes e ao longo do tempo; b) as medidas deveriam sofrer modificações relativamente independentes ao longo do tempo e; c) um dos instrumentos deveria avaliar o funcionamento cognitivo. A MSFC, composta por três medidas diferentes, foi construída no sentido de sanar as limitações dos métodos anteriores e atender aos critérios estabelecidos pelo comitê. O instrumento mostrou-se adequado aos objetivos propostos e satisfatoriamente sensível às alterações clínicas da doença ao longo do tempo (Fischer et al. 1999b). Diante da importância da MSFC no contexto de avaliação neuropsicológica da esclerose múltipla, a mesma foi adaptada para uso no Brasil (Haase, Lima, Lacerda, Lana-Peixoto, 2004). Posteriormente, a MSFC foi objeto de dois estudos adicionais de normatização para a população adulta (Rodrigues, 2006; Tilbery et al., 2005).

Os resultados do presente estudo indicam também que a MSFC pode ser utilizada para identificar perfis distintos de comprometimento motor ou cognitivo em portadores de EM. Estudos adicionais, com amostras maiores e específicas da população brasileira, precisam ser realizados para analisar a validade de critério dos instrumentos e estabelecer pontos de corte para o diagnóstico de comprometimento nas duas diversas dimensões. O uso de métodos de neuroimagem também é um requisito necessário para responder as questões levantadas.

Por fim, é importante ressaltar que os resultados obtidos com a análise de conglomerados precisam ser interpretados com cautela, uma vez que esta técnica estatística é de natureza apenas exploratória e não inferencial. Os resultados sugerem, entretanto, que é possível agrupar os participantes saudáveis em um conglomerado distinto dos portadores de EM. Adicionalmente, os portadores de EM podem ser categori-

zados em um grupo com comprometimento global (motor e cognitivo) e dois grupos com comprometimento cognitivo. Os resultados da análise exploratória foram confirmados pela ANOVA. Apesar das limitações mencionadas, pode-se concluir que os comprometimentos cognitivo e motor na EM representam dimensões distintas de deficiência, as quais são, entretanto, correlacionáveis, podendo se dissociar em alguns pacientes e se associar em outros, principalmente com a progressão da doença. As evidências ressaltam ainda a importância de déficits cognitivos relativamente leves nas fases mais iniciais da doença, os quais podem, entretanto, impactar sobre a qualidade de vida e desempenho laboral dos portadores (Jones, Pohar, Warren, Turpin e Warren, 2008) e precisam ser considerados no âmbito dos programas de reabilitação.

REFERÊNCIAS

- Arnett, P.A., Higginson, C.I., Voss, W.D., Bender, W.I., Wurst, J.M., & Tipping, J.M. (1999). Depression in Multiple Sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology*, 13, 546-556.
- Beatty, W.W., Blanco, C.R., Wilbanks, S.L., PauL, R.H., & Hames, K.A. (1995). Demographic, clinical, and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *Journal of Neurological Rehabilitation*, 9, 167-173.
- Brassington, J.C., & Marsh, N.V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychological Review*, 8, 43-77.
- Calabrese, P. (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis: An overview. *Journal of Neurology*, 253(1), 10-15.
- Callegaro, D. (2000). Epidemiologia da esclerose múltipla. Trabalho apresentado no *BCTRIMS First Annual Meeting, Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*, Salvador (BA).
- Callegaro, D.; De Lolio, C.A.; Radvany, J.; Tilbery, C.P.; Mendonça, R.A., & Melo, A.C. (1992). Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, in 1990. *Neuroepidemiology*, 11, 11-14.
- Cutter, G.R., Baier, M.L., Rudick, R.A., Cookfair, D.L., Fischer, J. S., Petkau, J., Syndulko, K., Weinschenker, B. G., Aritel, J. P., Confavreux, C., Ellison, G. W., Lublin, F., Miller, A.E., Rao, S.M., Reingold, S., Thompson, A., & Willoughby, E. (1999). Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 122, 871-882.
- Demaree, H.A., Deluca, J., Gaudino, E.A., & Diamond, B. J. (1999). Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67, 661-663.
- Everitt, B. (1993). *Cluster Analysis* (3th ed.). New York: Halsted Press.
- Feinstein, A., Roy, P., Lobaugh, N., Feinstein, M.A., O'Connor, P., & Black, S. (2004). Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with depression. *Neurology*, 62, 4, 586-590.
- Fernández, G. (2000). Base racional para los nuevos tratamientos en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 30, 1257-1264.

- Fischer, J.S., Rudick, R.A., Cutter, G.R., & Reingold, S.C. (1999a). The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Multiple Sclerosis*, 5, 244-250.
- Fischer, J.S., Jak, A.J., Kniker, J.E., Rudick, R.A., & Cutter, G. (1999b). *Administration and scoring manual for the Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC)*. New York: National Multiple Sclerosis Society/Demos.
- Gainotti, G. (2006). Measures of cognitive and emotional changes in multiple sclerosis and underlying models of brain dysfunction. *Journal of Neurological Sciences*, 245, 15-20.
- Goodkin, D., Hertsgaard, D., & Seminary, J. (1988). Upper extremity function in multiple sclerosis: Improving assessment sensitivity with Box-and-Block and 9-Hole Peg Tests. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 69, 850-854.
- Haase, V.G., Lima, E.P., Lacerda, S.S., & Lana-Peixoto, M.A. (2004). Desenvolvimento da Versão Brasileira da Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC-BCTRIMS). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 62, 2-A, 363-370.
- Hair, J.F., Anderson, R.E., Tatham, R.L., & Black, W.C. (1998). *Cluster Analysis*. In: *Multivariate Data Analysis*, (5th ed.). New Jersey: Prentice Hall Press.
- Hauser, S.L., Dawson, D.M., Lehrich, J.R., Beal, M.F., Kevy, S.V., Propper, R.D., Mills, J.A., & Weiner, H.L. (1983). Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis: a randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange and ACTD. *New England Journal of Medicine*, 308, 173-180.
- Iversen, G.R., & Norpoth, E. (1976). *Analysis of variance*. Series: Quantitative Applications in the Social Sciences. London: Sage Publications.
- Kail, R. (1998). Speed of information processing in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 98-106.
- Jones, C.A., Pohar, S.L., Warren, S., Turpin, K.V., & Warren, K.G. (2008). The burden of multiple sclerosis: a community health survey. *Health Qual Life Outcomes*, 6, 1.
- Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-1452.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3th ed.). New York: Oxford University Press.
- Lima, E.P., Haase, V.G., & Lana-Peixoto, M.A. (2008). Heterogeneidade neuropsicológica na esclerose múltipla. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 21, 1, 100-109.
- Lublin, F., Reingold, S.C., & National Multiple Sclerosis Society (USA). (1996). Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 44, 907-911.
- McDonald, W.I., & Ron, M. (1999). Multiple sclerosis: the disease and its manifestations. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 354, 1615-22.
- Mcintosh-Michaelis, S.A., Roberts, M.H., Wilkinson, S.M., Diamond, I.D., McLellan, D.L., Martin, J.P., & Spackman, A.J. (1991). The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *British Journal of Clinical Psychology*, 30, 333-348.
- Mohr, D.C., & Dick, L.P. (1998). Multiple sclerosis. In P.M. Camic, & S.J. Knight (Orgs.). *Clinical handbook of health psychology: a practical guide to effective interventions*. Seattle: Hogrefe & Huber.
- O'Connor, P. (2002). Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview. *Neurology*, 59, 1-33.
- Pujol, J., Bello J., Deus, J., Martí-Vilalta J.L., Capdevila, A. (1997). Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology*, 49, 4, 1105-1110.
- Rao, S. M. (1986). Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 503-542.
- Rao, S.M., St. Aubin-Faubert, P., & Leo, G.J. (1989). Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11, 471-477.
- Rodrigues, J.L. (2006) *Envelhecimento motor e cognitivo normal e na esclerose múltipla: estudo transversal*. Dissertação de Mestrado não-publicada, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.
- Salthouse, T.A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Bulletin*, 103, 403-428.
- Smith, K.J., & McDonald, W.I. (1999). The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 354, 1649-1673.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological test. Administration, norms and commentary*, (2^a ed.). New York: Oxford University Press.
- Thornton, A.E., & Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology*, 11, 357-366.
- Tilbery C.P., Mendes M.F., Thomaz R.B., Oliveira B.E., Kelian G.L., Busch R., Miranda P.P., & Caleffi, P. (2005). Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) standardized in the Brazilian population. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 63, 1, 127-132.
- Wishart, H., Sharp, D. (1997). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 810-857.
- Zakzanis, K.K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 115-136.

Recebido em: 30/07/2008. Aceito em: 17/09/2008.

Autores:

Eduardo de Paula Lima – Psicólogo e Mestre em Psicologia do Desenvolvimento Humano pela UFMG. Coordenador do Curso de Psicologia da Faculdade Divinópolis (FACED). Oficial Psicólogo do Corpo de Bombeiros Militar de Minas Gerais (CBMMG).

Jussara Lima Rodrigues – Psicóloga e Mestre em Psicologia do Desenvolvimento Humano pela UFMG. Oficial Psicóloga do Exército Brasileiro.

Alina Gomide Vasconcelos – Psicóloga e Mestranda em Psicologia do Desenvolvimento pela UFMG. Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Programa de Fomento à Pós-Graduação (PROF).

Marco Aurélio Lana-Peixoto – Médico e Doutor em Oftalmologia pela UFMG. Professor Adjunto do Departamento de Medicina da UFMG.

Vitor Geraldi Haase – Médico e Doutor em Biologia Humana pela Universidade de Munique. Professor Adjunto do Departamento de Psicologia da UFMG. Coordenador do Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento da UFMG (LND-UFMG).

Endereço para correspondência:

EDUARDO DE PAULA LIMA
Rua Sebastião Possada Bravo, 105/202 – Bairro Dona Clara
CEP 31255 760, Belo Horizonte, MG, Brasil