



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE - ICBS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

GABRIELA MAGALHÃES PEREIRA

AVALIAÇÃO DE FUNÇÕES MOTORAS, COMPORTAMENTAIS, HABILIDADE DE  
PLANEJAMENTO E VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO: RELAÇÃO COM O  
CORTISOL CAPILAR EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

PORTO ALEGRE

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE - ICBS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

AVALIAÇÃO DE FUNÇÕES MOTORAS, COMPORTAMENTAIS, HABILIDADE DE  
PLANEJAMENTO E VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO: RELAÇÃO COM O  
CORTISOL CAPILAR EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

GABRIELA MAGALHÃES PEREIRA

Dissertação de mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Biológicas: Neurociências, da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul como requisito  
parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Rosa Maria Martins de Almeida

PORTO ALEGRE

2018

Pereira, Gabriela Magalhães  
AVALIAÇÃO DE FUNÇÕES MOTORAS, COMPORTAMENTAIS,  
HABILIDADE DE PLANEJAMENTO E VELOCIDADE DE  
PROCESSAMENTO: RELAÇÃO COM O CORTISOL CAPILAR EM  
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA / Gabriela Magalhães  
Pereira. -- 2018.  
63 f.  
Orientador: Rosa Maria Martins de Almeida.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da  
Saúde, Programa de Pós-Graduação em Neurociências,  
Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Estresse. 2. Cortisol. 3. Esclerose Múltipla.  
4. Sintomas neurológicos. I. Almeida, Rosa Maria  
Martins de, orient. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosa Maria Martins de Almeida, por todo apoio, carinho, disponibilidade, incentivo e confiança durante esses dois anos de trabalho.

Ao colaborador Prof. Dr. Jefferson Becker e toda a equipe do Ambulatório de Neuroimunologia da PUCRS, pela acolhida e confiança durante a realização dos atendimentos, tornando possível a realização desse trabalho.

Ao Developmental Cognitive Neuroscience Lab, em especial ao Prof. Dr, Rodrigo Grassi-Oliveira, pela inestimável contribuição durante as análises do cortisol.

Ao Laboratório de Psicologia Experimental, Neurociência e Comportamento (LPNeC), em especial aos colegas Andreo e Morgana, que contribuíram ao longo desse trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), a todos os professores e aos servidores técnico-administrativos.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo incentivo e estímulo ao progresso científico com o apoio financeiro.

Aos amigos que ganhei no mestrado, Lucas e Francisco, que colaboraram com a realização desse trabalho.

Aos meus pais, por todo amor e compreensão sempre. Pelo apoio, motivação e incentivo, principalmente por acreditar que tudo seria possível.

Ao Nayron, pelo amor e por sempre acreditar que iria dar certo.

À todos que contribuíram indiretamente na construção desse trabalho.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE TABELAS.....	9
RESUMO .....	10
ABSTRACT .....	11
1 INTRODUÇÃO.....	12
2 HIPÓTESE .....	17
3 OBJETIVOS.....	18
3.1 Objetivo Geral.....	18
3.2 Objetivos Específicos.....	18
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
4.1 Tipo de Pesquisa .....	19
4.2 Local da Pesquisa.....	19
4.3 População e Amostra.....	19
4.4 Critérios para Pesquisa.....	19
4.5 Instrumentos de Coleta de dados .....	20
4.5.1 Instrumentos de Triagem.....	20
4.5.2 Rastreio Cognitivo e Comportamental.....	20
4.5.3 Avaliação Motora.....	21
4.5.4 Avaliação do Estresse.....	22
4.5.5 Mensuração do Cortisol.....	22
4.6 Procedimento de coleta de dados.....	23
4.7 Análise Estatística.....	24
4.8 Aspectos éticos .....	24
5 RESULTADOS .....	25
6 DISCUSSÃO .....	33
7 LIMITAÇÕES .....	37
8 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....	38
REFERÊNCIAS .....	39
APÊNDICES .....	49
APÊNDICE A - FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA .....	50
ANEXO A - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL.....	52
ANEXO B – EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE.....	53
ANEXO C - ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON .....	54

ANEXO D – ESCALA DE ANSIEDADE DE HAMILTON.....	56
ANEXO E – TESTE DO MAPA DO ZOOLÓGICO.....	57
ANEXO F - MULTIPLE SCLEROSIS FUNCIONAL COMPOSITE MEASURE.....	59
ANEXO G - ESCALA DE EQUILÍBRIO DE BERG.....	60
ANEXO H - ESCALA DE ESTRESSE PERCEBIDO .....	62

**LISTA DE ABREVIATURAS**

**9-HPT** - *9-Hole Peg Test*

**ACTH** – *Adrenocorticotropic hormone*

**ANOVA** – Análise de Variância

**AVD** – Atividade de Vida Diária

**BDI** – *Beck Depression Inventory*

**CAR** – *Cortisol Awakening Response*

**CID-10** - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

**CRH** – *Corticotropin-releasing hormone*

**EDSS** – *Expanded Disability Status Scale*

**EEB** – Escala de Equilíbrio de Berg

**EEP** – Escala de Estresse Percebido

**ELISA** - *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

**EM** – Esclerose Múltipla

**EMPP** - Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva

**EMRR** – Esclerose Múltipla Recorrente Remitente

**EMSP** – Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva

**HAM-A** – Escala de Ansiedade de Hamilton

**HAM-D** – Escala de Depressão de Hamilton

**HPA** – Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

**LCR** – Líquido Cefalorraquidiano

**MEEM** – Mini-Exame do Estado Mental

**MS** – Ministério da Saúde

**MSD** – Membro Superior Direito

**MSE** – Membro Superior Esquerdo

**NPV** – Núcleo Paraventricular

**PASAT** - *Paced Auditory Serial Addition Task*

**PBS** – Solução Salina Tamponada com fosfato

**PUCRS** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**T25W** - *Timed 25-Foot Walk*

**TNF** – *Tumor Necrosis Factor*

**ZooMap** - Tarefa do Mapa do Zoológico



**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Esquema representativo da resposta do eixo HPA frente ao estresse agudo e a regulação da liberação do cortisol por <i>Feedback</i> negativo .....	<b>15</b>
<b>Figura 2.</b> Procedimento para coleta capilar .....	<b>22</b>
<b>Figura 3.</b> Organograma das intervenções .....	<b>23</b>
<b>Figura 4.</b> Comparação das médias entre os grupos para ansiedade, depressão e estresse percebido .....	<b>27</b>
<b>Figura 5.</b> Níveis de cortisol entre os grupos .....	<b>28</b>
<b>Figura 6.</b> Desempenho do equilíbrio estático, marcha e habilidade manual entre os grupos .....	<b>29</b>
<b>Figura 7.</b> Habilidade de planejamento e velocidade de processamento .....	<b>31</b>

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> Caracterização dos pacientes com Esclerose Múltipla, subdividido em casos leves e moderados de acordo com a EDSS e grupo controle .....	<b>25</b>
<b>Tabela 2.</b> Distribuição de frequência dos graus de ansiedade e depressão da amostra de acordo com as escalas de Hamilton .....	<b>26</b>
<b>Tabela 3.</b> Correlações entre os níveis de cortisol, aspectos cognitivos, comportamentais e motores na EM .....	<b>32</b>

## RESUMO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, degenerativa, desmielinizante e inflamatória que afeta o Sistema Nervoso Central. Devido ao grande número de sítios possíveis de lesões, podem incluir, entre outras, desordens motoras, cognitivas e comportamentais. Disfunções do eixo HPA vem sendo associadas com o desencadeamento ou exacerbação dos sintomas da EM. Este estudo objetivou avaliar funções motoras, comportamentais, os aspectos de habilidade de planejamento e velocidade de processamento, e a relação com o estresse através da medida de cortisol em pacientes com Esclerose Múltipla. Trata-se de uma pesquisa do tipo transversal, analítica, descritiva com abordagem quantitativa, realizada no Ambulatório de Neuroimunologia do Hospital São Lucas da PUC-RS, localizado no município de Porto Alegre – RS. A amostra foi do tipo não probabilística por acessibilidade composta por 40 voluntários com diagnóstico clínico de EM alocados nos subgrupos EM1 com EDSS  $\leq 3$  (n = 23) e EM2 com EDSS entre 3,5 e 6 (n = 17) e 37 adultos saudáveis. As avaliações incluíram: Ficha de Avaliação Clínica, Mini-Exame do Estado Mental, Escala de Depressão e Ansiedade de Hamilton, *Multiple Sclerosis Funcional Composite Measure*, *Expanded Disability Status Scale*, Escala de Equilíbrio de Berg, Escala de Estresse Percebido, Tarefa do Mapa do Zoológico e uma amostra capilar para análise de cortisol referente ao último mês. Os resultados mostraram que não há diferenças estatísticas dos níveis de cortisol capilar entre os grupos. Todos os grupos apresentaram algum grau de sintomas depressivos e de ansiedade, além de níveis consideráveis de estresse percebido. O grupo EM apresentou déficits de marcha, equilíbrio, habilidade manual e velocidade de processamento, com pior desempenho do subgrupo EM2, quando comparados aos controles ( $p < 0,001$ ). O grupo controle apresentou menor tempo de planejamento ( $F=6,552$ ;  $p=0,014$ ) no ZooMap1, e os indivíduos com EM apresentaram maior número de erros ( $2,22 \pm 0,27$ ) na execução. Houve uma fraca correlação entre o cortisol e a marcha ( $r = -0,488$ ;  $p = 0,047$ ) e cortisol e o tempo de execução do ZooMap1 ( $r = 0,438$ ;  $p = 0,036$ ). Os resultados do presente estudo sugerem que o cortisol capilar não parece estar alterado durante fases inativas da doença. Entretanto, estudos futuros devem ser realizados para melhor compreensão do perfil do cortisol basal capilar na EM e sua relação com sintomas.

**Palavras-Chaves:** Esclerose Múltipla, Estresse, Cortisol capilar, Transtornos Motores, Transtornos cognitivos.

## ABSTRACT

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune, degenerative, demyelinating, and inflammatory disease that affects the Central Nervous System. Due to the large number of possible injury sites, they may include motor, cognitive and behavioral disorders among others. HPA axis dysfunctions have been associated with the triggering or exacerbation of MS symptoms. This study aimed to evaluate motor, behavioral, planning ability and processing speed aspects, and the relationship with stress through the measurement of cortisol in patients with Multiple Sclerosis. This is a cross-sectional, analytical, descriptive, quantitative approach, performed at the Neuroimmunology Ambulatory of the São Lucas Hospital of PUC-RS, located in the city of Porto Alegre, RS. The sample was of the non-probabilistic type by accessibility composed of 40 volunteers with clinical diagnosis of MS allocated in the following subgroups: MS1 with EDSS  $\leq 3$  ( $n = 23$ ) and MS2 with EDSS between 3.5 and 6 ( $n = 17$ ) and 37 healthy adults. Evaluations included: Clinical Assessment Sheet, Mental State Mini-Exam, Hamilton Depression and Anxiety Scale, Functional Multiple Sclerosis Composite Measure, Expanded Disability Status Scale, Berg Balance Scale, Perceived Stress Scale, Zoo Map Task and a hair sample for cortisol analysis referring to the last month. The results showed that there are no statistical differences in capillary cortisol levels between groups. All groups presented some degree of depressive symptoms and anxiety, in addition to considerable levels of perceived stress. The MS group presented gait, balance, manual ability and processing speed deficits, with a worse performance of the EM2 subgroup when compared to controls ( $p < 0.001$ ). The control group had a shorter time of planning ( $F = 6.552$ ,  $p = 0.014$ ) in ZooMap1, and, MS individuals had a greater number of errors ( $2.22 \pm 0.27$ ) in the execution. There was a weak correlation between cortisol and gait ( $r = -0.488$ ;  $p = 0.047$ ) and cortisol and ZooMap1 execution time ( $r = 0.438$ ;  $p = 0.036$ ). The results of the present study suggest that capillary cortisol does not appear to be altered during inactive phases of the disease. However, future studies should be performed to better understand the profile of basal capillary cortisol in MS and its relation with the symptoms.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, Stress, Capillary Cortisol, Motor Disorders, Cognitive Disorders.

## 1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença degenerativa, desmielinizante e inflamatória, que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC) (LASSMANN; BRÜCK; LUCCHINETTI, 2007; LOMA; HEYMAN, 2011; ALTOWAIJRI et al., 2017). Caracteriza-se por ser autoimune, onde células do sistema imunológico atacam células nas substâncias branca e cinzenta do encéfalo e da medula espinhal (KAMALI-SARVESTANI et al., 2007).

A EM atinge 1 em cada 1.000 pessoas no ocidente, em sua maioria adultos jovens de 20 a 40 anos, resultando em incapacidade crônica (DECKX et al., 2013). No Brasil, a prevalência da EM é variável de acordo com a região, podendo atingir de 1,36/100.000 a 27,2/100.000 habitantes (DA GAMA PEREIRA et al., 2015). A EM é cerca de três vezes mais prevalente em mulheres caucasianas, com raro acometimento em indivíduos negros (WINGERCHUK et al., 2007). Estima-se que o número de casos de EM no mundo aumentou de 2,1 milhões em 2008 para 2,3 milhões de pessoas em 2013 (BROWNE et al., 2014).

O curso da EM é variável e pode seguir tanto com episódios agudos de agravamento, seguidos de remissão, quanto com uma degeneração gradual de funções do SNC, ou por uma combinação de ambas características (LUBLIN; REINGOLD, 1996; KERN et al., 2011; ZURAWSKI; STANKIEWICZ, 2017). Devido ao grande número de sítios possíveis de lesões, os sintomas podem ser amplamente variados e diferir de um paciente para outro e podem incluir desordens sensoriais, problemas visuais, disfunções urinárias, fadiga, disfunções cognitivas, desordens emocionais, como, ansiedade e depressão, alterações do equilíbrio e da marcha (BRASSINGTON; MARSH, 1998; SAKAI et al., 2011; PILUTTI et al., 2013; MINDEN et al., 2014; GUNN et al., 2015; PEARSON et al., 2015; PHÉ et al., 2016; ORTIZ et al., 2017; CORIC et al., 2017).

Com a progressão da doença, as alterações cognitivas, comportamentais e físicas proporcionam um grande número de problemas que alteram a vida dos pacientes (YOZBATIRAN, et al., 2006). Indivíduos com EM apresentam maior risco de desenvolver desordens emocionais que a população geral (MINDEN et al., 2014). Cerca de 54% da população com EM experiencia algum transtorno de ansiedade e depressão em algum estágio da doença, 13% apresentam transtorno bipolar e 22% transtornos de ajustamento (JOFFE et al., 1987; SULLIVAN et al., 1995; JONES et al., 2012).

As disfunções cognitivas estão presentes em cerca de 45% a 60% dos casos de EM (GUIMARÃES; SÁ, 2012). Os domínios cognitivos mais afetados na EM são a memória, atenção, velocidade de processamento, flexibilidade mental, inteligência, visuoconstrução e

funções executivas (WINKELMANN et al., 2007). Cerca de 19% dos casos de EM apresentam déficits nas funções executivas, que incluem planejamento, fluência verbal, inibição e resolução de problemas, porém, estes déficits são menos frequentes que os encontrados em velocidade de processamento e memória (GUIMARÃES; SÁ, 2012).

Aparentemente, a presença de déficits cognitivos pode ocorrer independentemente do comprometimento motor, assim, pacientes com exame neurológico normal, podem apresentar déficits cognitivos graves (COBBLE, 1992).

Todavia, as disfunções motoras são mais comuns em todas as fases e formas da EM (LIPP; TOMASSINI, 2015). Dentre os sintomas motores, déficits no equilíbrio, marcha e habilidade manual são comuns e influenciam na performance das atividades de vida diária (AVD's) dos pacientes (CATTANEO; REGOLA; MEOTTI, 2006; PALTAMAA et al., 2007). Aproximadamente, cerca de 85% dos indivíduos apresentam distúrbios de marcha como principal queixa motora (FRITZ et al., 2015) na EM, 75% apresentam déficits de equilíbrio (CATTANEO; JONSDOTTIR, 2008) e mais de 79% dos indivíduos apresentam algum déficit na habilidade manual do membro dominante e não dominante (JOHANSONN et al., 2007). Estes déficits podem ser influenciados pela espasticidade, presente em cerca de 80% dos casos, e ocorre por uma degeneração axonal ou por placas desmielinizantes ao longo dos tratos piramidais descendentes resultando, geralmente, no aumento do tônus e diminuição da destreza dos músculos envolvidos (SÁ et al., 2011).

Na maioria dos casos (aproximadamente 80%), os pacientes iniciam a doença com o curso Recorrente-Remitente (RR) (MAHAD; TRAPP; LASSMAN, 2015; ANTEL et al., 2012). A fase EMRR envolve surtos agudos de desmielinização seguidos de períodos de remissão, onde pode haver recuperação total ou sequelas residuais, porém sem progressão de lesões nos períodos entre as recaídas (LUBLIN; REINGOLD, 1996). Desses, cerca de 50 a 60% seguem para fase secundariamente progressiva (EMSP), que, aparentemente independe do número de recaídas vivenciados nos 2 primeiros anos do curso da doença. Apenas cerca de 15% dos pacientes apresentam a EM progressiva primária (EMPP), cuja característica principal é o agravamento progressivo sem períodos de remissão e recaídas, embora os mesmos possam ocorrer raramente (ANTEL et al., 2012).

Embora as causas da EM ainda permaneçam desconhecidas, sua etiologia é considerada multifatorial, envolvendo mecanismos genéticos e ambientais, que afetam mecanismos da resposta imunológica, os desencadeadores centrais da doença (EBERS, 2008; KÜMPFEL et al., 2014). O modelo de mecanismo fisiopatológico mais aceito inclui um processo inflamatório

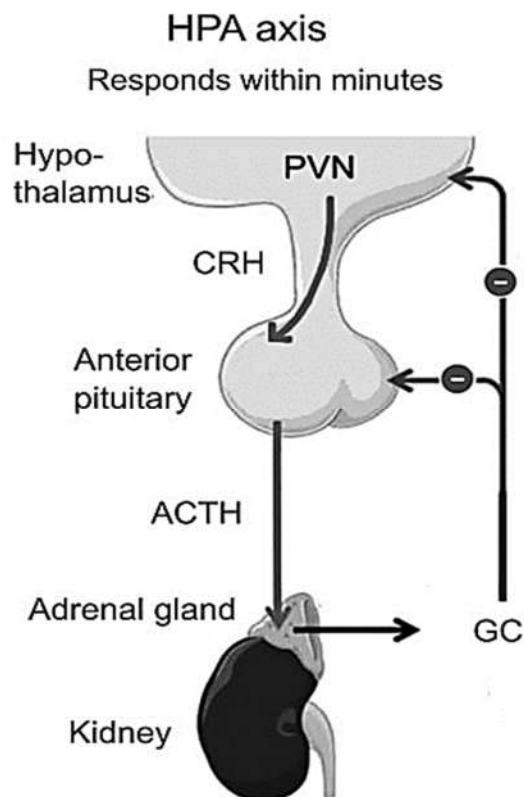
crônico autoimune mediado por infiltrados de macrófagos e células T no SNC provenientes do sistema imunológico periférico, que, adicionados a micróglia regional ativada, estão envolvidos no processo de destruição da bainha de mielina e do axônio (LASSMANN, BRÜCK, LUCCHINETTI, 2001; TAUB, 2008). Apesar das diferenças no curso da doença, os marcadores patológicos presentes nas distintas formas da EM incluem inflamação, desmielinização, neurodegeneração e formação de cicatriz glial (LASSMANN; BRÜCK; LUCCHINETTI, 2007; LASSMANN; HORSSSEN; MAHAD, 2012).

Na forma recorrente remitente, podem ocorrer dois tipos de mecanismos inflamatórios: na resposta inicial há o recrutamento das células T CD8+ e da micróglia regional; e no recrutamento secundário ocorre o recrutamento de células T, B e macrófagos periféricos, resultando na destruição da bainha de mielina e danos profundos na barreira hematoencefálica (LASSMANN; HORSSSEN; MAHAD, 2012). Nos subtipos progressivos da doença (EMPP e EMSP), o processo inflamatório agudo é menos pronunciado, porém, há um aumento progressivo na degeneração axonal com conseqüente deterioração funcional do indivíduo (EILAGHI et al., 2013).

Outros mecanismos também podem estar envolvidos com a neurodegeneração e desmielinização na EM, incluindo, lesões mitocondriais, devido ao estresse oxidativo (MAHAD; TRAPP; LASSMAN, 2015), alterações na expressão de canais iônicos nos axônios desmielinizados (LASSMANN; HORSSSEN; MAHAD, 2012) e citocinas pró-inflamatórias, como os fatores de necrose tumoral TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$  (KAMALI-SARVESTANI et al., 2007).

Além disso, evidências mostram que o estresse vem sendo associado com o desencadeamento ou exacerbação dos sintomas da EM (ARTEMIADIS; ANAGNOSTOULI; ALEXOPOULOS, 2011). Em condições fisiológicas, o estresse é regulado pelo eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e tem o cortisol como produto final (RAABE; SPENGLER, 2013).

Os principais componentes do eixo HPA (Figura 1) são o Núcleo Paraventricular (NPV) no hipotálamo que secreta o hormônio liberador de corticotropina (CRH) e a vasopressina no suprimento sanguíneo da hipófise anterior, que, por sua vez, estimula a secreção de adrenocorticotropina (ACTH) na corrente sanguínea para as glândulas adrenais, que, por fim, são estimuladas a liberar o cortisol (WEBSTER; TONELLI; STERNBERG, 2002). A liberação do cortisol na corrente sanguínea, por meio do feedback negativo, estimula o NPV e a hipófise anterior para reduzir as repostas ao estresse (HELFRICH-FÖRSTER, 2017).



**Figura 1.** Esquema representativo da resposta do eixo HPA frente ao estresse agudo e a regulação da liberação do cortisol por *feedback* negativo (adaptado de Helfrich-Förster, 2017).

Dentre as funções fisiológicas, os glicocorticoides liberados pelo eixo HPA são capazes de mediar a expressão de genes inflamatórios de citocinas, a ação de monócitos e macrófagos, das moléculas de adesão e migração, que possuem efeitos imunomodulatórios no organismo (BARNES, 1998; BELLAVANCE, RIVEST, 2014). Nesse sentido, o eixo HPA pode ser modulado pela ação das citocinas, Sistema Nervoso Simpático e de neuropeptídeos (SCOTT, DINAN, 1998). Qualquer distúrbio na regulação do eixo HPA pode levar a um desequilíbrio imunológico, no qual, a superestimulação leva a supressão imunológica, deixando o organismo mais susceptível a infecções, enquanto que, a baixa estimulação e baixos níveis de cortisol aumentam a susceptibilidade à inflamação (WEBSTER, TONELLI, STERNBERG, 2002).

Na EM, disfunções do eixo HPA tem sido relacionadas com o progressão da doença (HUITINGA et al., 2004). Apesar desta associação, estudos têm mostrado resultados divergentes quanto à influência da atividade do eixo HPA na EM. Em modelos animais de EM, observou-se que em estágios iniciais das recidivas crônicas a atividade apresenta-se aumentada, porém, em estágios mais crônicos ocorre uma hiporresponsividade do eixo HPA (STEFFERL,



2001). Essa hiporresponsividade tem sido proposta como uma resposta da diminuição de esteroides adrenais (KARAGKOUNI; ALEVIZOS; THEOHARIDES, 2013).

Estudos em humanos, mostram que pacientes com EM que possuem lesões ativas no hipotálamo apresentam uma ativação prejudicada de neurônios de CRH e o curso da doença mais severo, o que sugere uma diminuição da secreção de cortisol e consequente redução da capacidade de controlar inflamação (HUITINGA et al., 2004). Seguindo este pressuposto, baixos níveis de cortisol foram relacionados com o maior número de lesões na substância branca em encéfalos *post-mortem* (MELIEF ET al., 2013).

Por outro lado, estudos em humanos com EM mostram uma ativação crônica do eixo HPA (HUITINGA et al., 2004). Estudos têm observado que em condições basais, os níveis de cortisol estão elevados no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no sangue, além de uma resposta do cortisol ao acordar (CAR) aumentada, quando mensurada pela saliva (KERN et al., 2011; POWELL et al., 2015. MELIEF ET al., 2013; BARANOWSKA-BIK, 2015; YSRRAELIT et al., 2008; ERKUT et al., 2002).

Adicionalmente, esta hiperatividade do eixo HPA parece estar envolvida com a progressão da doença e com desordens cognitivas associadas (GOLD ET al., 2005). Em sintomas comportamentais como, ansiedade e depressão, observam-se altos níveis de cortisol, especialmente, em pacientes com EMRR (GOLD et al., 2011; KERN et al., 2011; FASSBENDER et al., 1998).

A hiperatividade do eixo HPA, também, tem sido descrita em estudos farmacológicos utilizando hormônio liberador de corticotropina/dexametasona (CRH), demonstrando que pacientes com EM apresentam expressão plasmática de cortisol significativamente maior que indivíduos saudáveis e que na EMPP e EMSP os níveis de cortisol eram mais pronunciados que na EMRR (THEN BERGH ET al., 1999). Além disso, pacientes com EM apresentavam aumento no número de neurônios CRH coexpressando vasopressina no hipotálamo e adrenais aumentadas (REDER; MACKOWIEC; LOWY, 1994; ERKUT et al., 1995).

Considerando o conhecimento atual sobre as alterações dos níveis de cortisol em pacientes com EM, observa-se que ainda há uma variabilidade de estudos e resultados divergentes. O presente trabalho foi desenvolvido com o intuito de contribuir com os achados sobre o papel do cortisol e os sintomas presentes na Esclerose Múltipla. Assim, o objetivo central foi avaliar funções motoras, comportamentais, os aspectos de habilidade de planejamento e velocidade de processamento, e a relação com o estresse através da medida de cortisol em pacientes com Esclerose Múltipla.

## **2 HIPÓTESE**

H0 – Os níveis de cortisol são iguais entre o grupo EM e o grupo controle.

H0 – Os níveis de cortisol não influenciam nas funções motoras, comportamentais e executivas de pacientes com EM.

H0 – Não há diferenças nos aspectos motores e executivos entre o grupo EM e controle.

H1 - Os níveis de cortisol são diferentes entre o grupo EM e controle.

H2 – Os níveis de cortisol influenciam nas funções motoras, comportamentais e executivas de pacientes com EM.

H3 – Há diferenças nos aspectos motores e executivos entre o grupo EM e controle.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar funções motoras, comportamentais, a habilidade de planejamento, a velocidade de processamento e a relação com o cortisol em pacientes com Esclerose Múltipla.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar a funcionalidade motora de equilíbrio, marcha e habilidade manual dos pacientes com EM;
- Avaliar a habilidade de planejamento dos indivíduos com EM;
- Verificar os níveis de cortisol capilar nos pacientes com EM referente ao último mês;
- Correlacionar os níveis de cortisol com as funções motoras, comportamentais, de planejamento e velocidade de processamento nos pacientes com EM;
- Comparar os achados clínicos e fisiológicos entre os grupos;

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de Pesquisa**

Pesquisa do tipo observacional, transversal, analítica, descritiva, com abordagem quantitativa.

### **4.2 Local da Pesquisa**

A pesquisa foi realizada no Ambulatório de Neuroimunologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS, localizado no município de Porto Alegre – RS.

### **4.3 População e Amostra**

A amostra foi do tipo não probabilística por acessibilidade composta por 40 voluntários com diagnóstico clínico de Esclerose Múltipla de acordo com o CID-10. Neste grupo, os voluntários foram alocados nos subgrupos EM1 com EDSS  $\leq 3$  (n = 23) e EM2 com EDSS entre 3.5 e 6 (n = 17). O grupo controle, composto por 37 adultos saudáveis, foram pareados por idade, sexo e escolaridade.

### **4.4 Critérios para Pesquisa**

Foram considerados os seguintes critérios para inclusão:

- Ter diagnóstico clínico de EM de acordo com o CID-10 (para pacientes com EM);
- Apresentar escore  $>23$  pontos no Mini-Exame do Estado Mental;
- Ter idade  $\geq 18$  anos;
- Pontuação no EDSS  $\leq 6,0$  (para pacientes com EM);
- Concordar em participar da pesquisa.

Foram considerados os seguintes critérios para exclusão:

- Possuir comorbidades neurológicas associadas;
- Possuir limitações físicas de origem trauma-ortopédica ou reumatológica;
- Alterações graves visuais não corrigidas;
- Indivíduos com dependência de álcool ou outras substâncias psicoativas;

- Uso de corticoides no último mês;
- Estar em surto (para pacientes com EM).

## **4.5 Instrumentos de Coleta de dados**

### **4.5.1 Instrumentos de Triagem**

Foi utilizada a Ficha de Avaliação Clínica (Apêndice A), para a caracterização dos pacientes, incluindo os itens gênero, idade, dados sociais, atividades ocupacionais, tempo de diagnóstico e dados clínicos da doença.

Para avaliação da função cognitiva global foi utilizado o Mini-Exame do Estado Mental – MEEM (Anexo A - FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975), que contém questões agrupadas em sete categorias, nas quais, cada uma tem objetivo de avaliar funções cognitivas específicas, entre elas a orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 pontos, o qual indica o maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos, até um total máximo de 30 pontos, o qual, por sua vez, corresponde a melhor capacidade cognitiva (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975).

Foi aplicada a *Expanded Disability Status Scale* (EDSS – Anexo B) para estadiamento da EM nos voluntários do grupo clínico. A escala foi desenvolvida por John F. Kurtzke (1983). Este é um método de qualificação que avalia o comprometimento neurológico e acompanha as alterações de incapacidade ao longo do tempo. A escala EDSS fornece uma pontuação que varia de 0 a 10 pontos, em unidades de 0,5 que representam níveis mais elevados de deficiência. Os primeiros níveis de 1,0 a 4,5 referem-se a pessoas com alto nível de deambular, os níveis subsequentes de 5,0 a 9,5 referem-se, principalmente, a perda da habilidade de deambular e o nível 10 refere-se a morte por causa da EM.

### **4.5.2 Rastreo Cognitivo e Comportamental**

Para mensuração de depressão e ansiedade foram utilizadas, respectivamente:

Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D – Anexo C), criada com 21 itens em 1960 (HAMILTON, 1960), e, posteriormente, modificada para 17 itens, considerando > 25 pontos pacientes gravemente deprimidos, entre 18 e 24 pontos, moderadamente deprimidos; entre 7 e 17 pontos, pacientes com depressão leve (MORENO; MORENO, 1998).

Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A – Anexo D), criada por Hamilton em 1959, compreende 14 itens relacionados a sintomas físicos de ansiedade e de humor ansioso, a pontuação de cada item varia de 0 a 4 pontos e a pontuação total pode ser de 0 a 56 pontos, onde > 17 representa ansiedade leve; de 18 a 24 gravidade de leve a moderada e de 25 a 30 gravidade moderada a severa (HAMILTON, 1959).

Para avaliação da habilidade de planejamento foi utilizada a sub-escala Tarefa do Mapa do Zoológico (ZooMap – Anexo E) da Avaliação Comportamental da Síndrome Disexecutiva – BADS (WILSON et al., 1996). Nesta tarefa, o indivíduo deve planejar uma rota para visitar determinados locais no zoológico (6 de um total de 12 locais), primeiro em um contexto aberto, onde pouca estruturação externa é dada e por fim, seguir uma estratégia comportamental precisa e determinada (BARBOSA; PEIXOTO; SILVEIRA, 2011).

O Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada (*Paced Auditory Serial Addition Task - PASAT*), versão de 3 segundos é uma sub-tarefa da *Multiple Sclerosis Funcional Composite Measure* (Anexo F) desenvolvida pela National Multiple Sclerosis Society em 1994 (FISCHER et al., 1999). Esse teste avalia a função cognitiva, acessando a velocidade de processamento da informação auditiva, flexibilidade e habilidade de cálculo. Consiste em uma gravação em áudio de números de 1 a 9 dispostos aleatoriamente a cada 3 segundos e o paciente deve somar cada novo número ao número imediatamente anterior. O resultado é dado pelo número de acertos e porcentagem em 60 tentativas.

#### **4.5.3 Avaliação Motora**

Foi utilizada a Escala de Equilíbrio de Berg – EEB (Anexo G) que verifica o equilíbrio através de 14 itens que avaliam controle postural estático e dinâmico. Cada item possui um escore de 0 a 4 pontos, sendo a pontuação máxima de 56 pontos (BERG, WOOD-DAUPHINÉE; WILLIAM, 1989). Uma pontuação inferior a 44 pontos é preditora de quedas em pacientes com EM (CATTANEO; REGOLA; MEOTTI, 2006).

Para avaliação da funcionalidade motora dos pacientes foi utilizada duas subtarefas da MSFC (Anexo F - FISCHER et al., 1999):

- A caminhada cronometrada de 25 pés – T25W (*Timed 25-Foot Walk*) avalia a marcha e deambulação do paciente. Consiste em uma faixa reta pintada no chão, medindo 7,62m. É solicitado ao paciente caminhar o mais rápido possível de maneira segura até o final da linha. Posteriormente, é requerido que o paciente faça o mesmo percurso até o ponto inicial da linha. O uso de aparelhos auxiliares de locomoção é permitido. A variável de tempo é medida em segundos (s).

- O Teste dos 9 Pinos nos Buracos – 9-HPT (*9-Hole Peg Test*) avalia a funcionalidade da mão e do braço, onde ambos membros superiores são testados duas vezes consecutivas. Consiste em uma plataforma quadrada composta por 9 buracos, onde o paciente é instruído a colocar um pino por cada vez e depois removê-los um a um. A variável de tempo é medida em segundos, sendo relativa a inserção e retirada dos pinos.

#### 4.5.4 Avaliação do Estresse

Para mensuração do estresse foi aplicada a Escala do Estresse percebido – EEP (Anexo H - Cohen et al., 1983) e validada para população brasileira por Luft et al., 2007. A escala contém 14 itens relacionados à percepção do estresse e pode ser aplicada em diferentes grupos e faixas etárias pois não apresenta itens específicos de contexto (LUFT et al., 2007).

#### 4.5.5 Mensuração do Cortisol

A avaliação do Cortisol foi realizada através de uma amostra capilar que fornece uma medida dos níveis médios de produção hormonal e pode representar uma exposição ao cortisol à longo prazo (SAUVÉ et al., 2007). A coleta da amostra capilar seguiu o protocolo de Sauvé et al. (2007), no qual, para cada amostra foram coletados aproximadamente 150 fios de cabelo ou 20 mg, cortados o mais próximo possível do couro cabeludo no vértex posterior, com uma tesoura cirúrgica (Figura 2). Em seguida, a amostra de cabelo foi armazenada em temperatura ambiente em um envelope identificado para posterior análise.



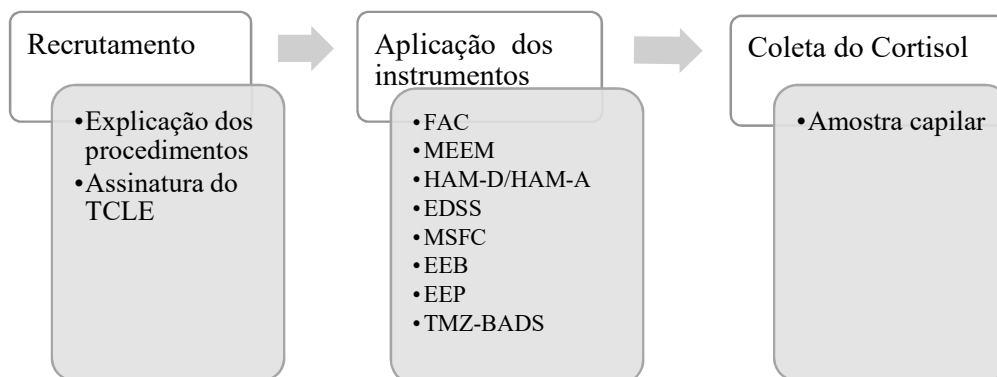
**Figura 2.** capilar. Fonte: CSHS (<http://humanstress.ca/saliva-lab/methodology/how-to-sample-hair-for-stress-hormone-analysis>).

O protocolo de processamento das amostras foi baseado no estudo de Davenport et al. (2006). Para análise foi cortado 1 cm do segmento mais próximo ao couro cabeludo, referente ao crescimento médio de cabelo no último mês. Uma quantidade mínima de 10 mg de cabelo foi pesada e armazenada em um tubo *Falcon* para lavagem com 2,5 ml de isopropanol. Após, o conteúdo foi misturado em um “*overhead rotator*” por três minutos. O processo foi repetido por mais duas vezes. Após, as amostras foram colocadas na estufa a 50 °C por 12 horas. Em seguida, as amostras foram pulverizadas em um microtubo com rosca e 1,5 ml de metanol foi adicionado. As amostras foram seladas e incubadas em banho-maria a 50 °C durante a noite por 16h-24h. Depois da incubação, 1 ml do sobrenadante foi retirado e colocado em um novo microtubo. O sobrenadante foi evaporado em um sistema de evaporação automatizado (TurboVap® LV) sobre nitrogênio. Quando o metanol foi completamente evaporado, foi adicionado 200µl de solução salina tamponada com fosfato (PBS) com pH 8,0. As amostras foram vortexadas por 15 segundos. Por fim, as amostras foram congeladas a -20°C até a análise.

A medida do cortisol capilar foi feita utilizando o kit de Cortisol ELISA salivar 1x96 *wells* (Enzo Life Sciences, Cortisol ELISA kit, AD-901-071, Farmingdale, NY), de acordo com as instruções do fabricante.

#### 4.6 Procedimento de coleta de dados

A coleta de dados foi realizada em uma única sessão, com duração de 1 hora, para cada paciente de todos os grupos, na qual foram aplicadas as escalas e testes de avaliação e coleta do cortisol (Figura 3). A sequência de aplicação dos instrumentos foi feita em ordem aleatória. O período de coletas foi de novembro de 2016 a dezembro de 2017.



**Figura 3.** Organograma das intervenções



#### **4.7 Análise Estatística**

Os dados obtidos foram expressos em porcentagem, média e desvio padrão da média. A análise inferencial foi feita através do Programa Estatístico *IBM SPSS Statistics 20*. Para verificar a normalidade dos dados foi utilizado o teste de *Shapiro Wilk*. Para comparação entre múltiplos grupos foi utilizado o teste *ANOVA One-Way*, para os dados paramétricos, ou Teste de *Kruskal-Wallis*, para os dados não-paramétricos, e o teste U de Mann Whitney para amostras independentes. Para análise post-hoc foi utilizado o teste de Tukey. Para verificar se há correlação entre o cortisol e as variáveis comportamentais, motoras e de planejamento foi utilizado o teste de *Spearman*. Em todas as análises foi considerado o nível de significância correspondente a  $p < 0,05$ .

#### **4.8 Aspectos éticos**

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa de seres humanos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo aprovado sob o parecer nº 2.014.963 e seguiu fielmente as diretrizes da resolução nº466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde/MS que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos.

## 5 RESULTADOS

O grupo EM foi composto por 40 pacientes com idade média de  $39,75 \pm 10,5$  anos, EDSS de  $3,08 \pm 1,89$ , pareados por idade, escolaridade e sexo com indivíduos adultos saudáveis. A maioria dos pacientes eram mulheres (87,5%) e tinham diagnóstico clínico de EMRR (92,5%), com tempo de diagnóstico médio de  $7,06 \pm 5,26$  anos. Os resultados de acordo com os subgrupos estão descritos na Tabela 1.

**Tabela 1.** Caracterização dos pacientes com Esclerose Múltipla, subdividido em casos leves e moderados de acordo com a EDSS e grupo controle.

<b>Grupos</b>	<b>Controle (n=36)</b>	<b>EM Total (n=40)</b>	<b>EM 1 (n=23)</b>	<b>EM 2 (n=17)</b>
<b>Idade (anos)</b>	38,21±9,94	39,75±10,50	36,65±10,61	43,94±9,03
<b>Sexo (%)</b>				
<b>Mulheres</b>	91,9 (34)	87,50 (35)	95,65 (22)	76,47 (13)
<b>Homens</b>	8,10 (3)	12,50 (5)	4,35 (1)	23,53 (4)
<b>EDSS</b>	-	3,08±1,89	1,63±0,66	5,05±0,96
<b>Escolaridade (anos)</b>	13,59±2,62	11,62±3,05	11,91±2,96	11,23±3,21
<b>MEEM</b>	29,18±1,28	28,2±1,50	28,39±1,4	27,94±1,63
<b>Tempo de diagnóstico</b>	-	7,06±5,26	7,17±5,63	6,90±4,87
<b>EMRR (%)</b>	-	92,5 (37)	100 (23)	82,35 (14)
<b>EMSP (%)</b>	-	5 (2)	-	11,77 (2)
<b>EMPP (%)</b>	-	2,5 (1)	-	5,88 (1)
<b>Nº de surtos</b>	-	3,37±1,91	3,82±2,14	2,76±1,39

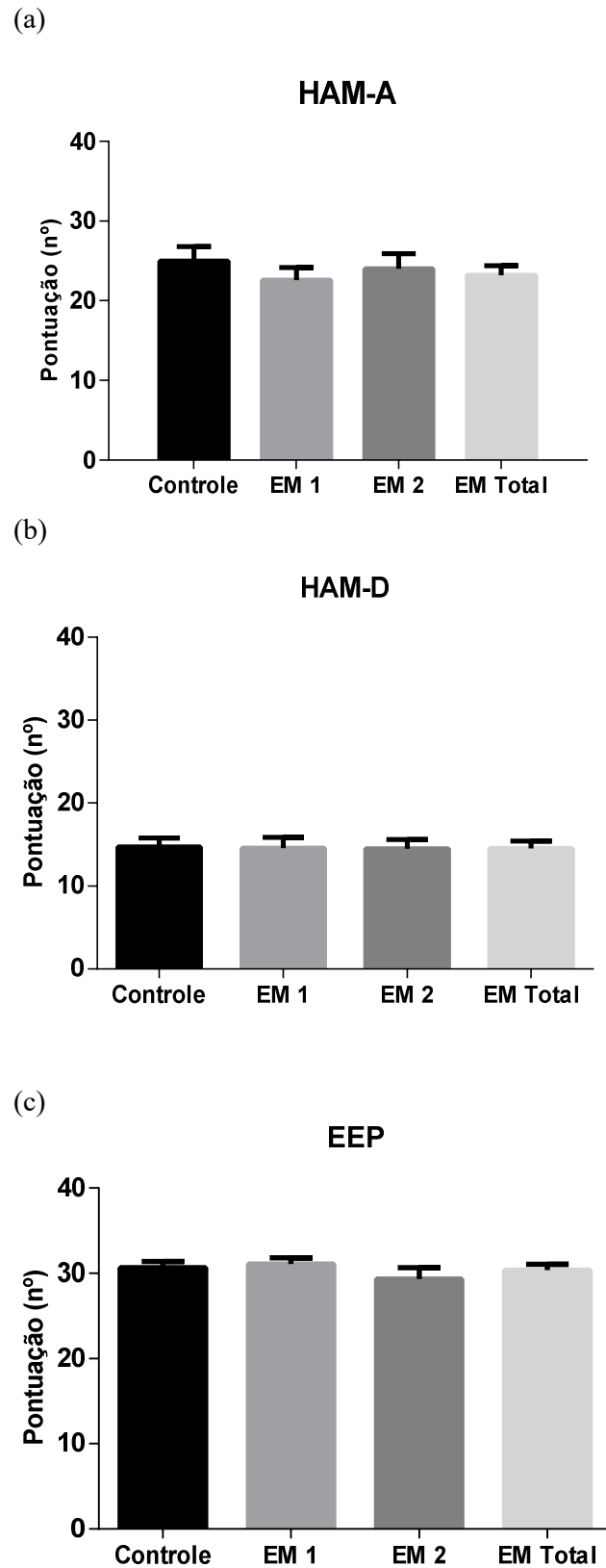
**Legenda:** Dados expressos em porcentagem (n) e média±erro padrão da média (EPM). EM = Esclerose Múltipla; EDSS = *Expanded Disability Status Scale*; MEEM = Mini Exame do Estado Mental; EMRR = Esclerose Múltipla Recorrente Reminente; EMSP = Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva; Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva.

Em relação aos aspectos comportamentais, não houve diferença entre os grupos controle e subgrupos EM1 e EM2 (Figura 4), para ansiedade, depressão e estresse percebido. No entanto, ambos os grupos apresentaram algum grau de sintomas depressivos e de ansiedade (Tabela 2), além de níveis consideráveis de estresse percebido (Figura 4c). A maioria dos participantes (29/40 grupo EM; 23/37 grupo controle) apresentaram pontuação normal ou sintomas depressivos leves, enquanto que, para ansiedade a maioria (30/40 grupo EM; 26/37 grupo controle) apresentou níveis de moderado a grave no grupo EM.

**Tabela 2.** Distribuição de frequência dos graus de ansiedade e depressão da amostra de acordo com as escalas de Hamilton.

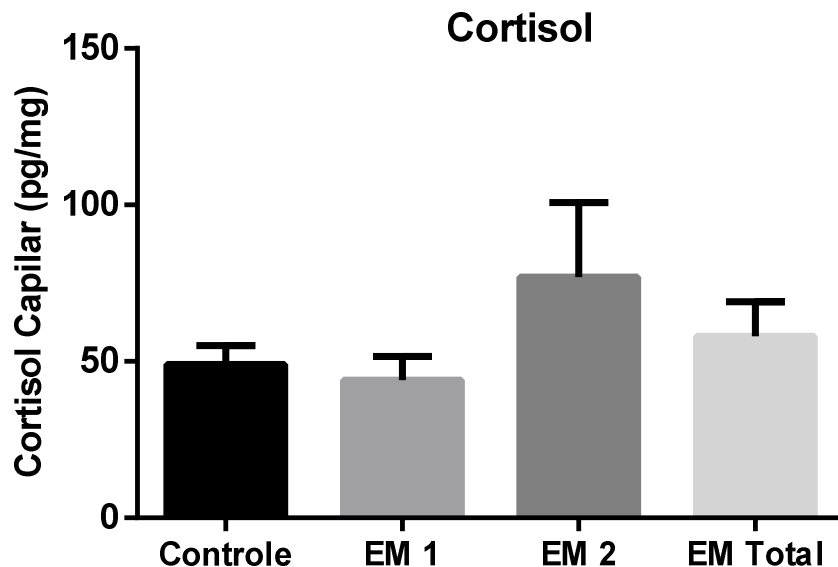
	<b>Frequência % (n)</b>			
	Nenhum	Leve	Moderado	Grave
<b>EM</b>				
<b>HAM-D</b>	10 (4)	62,5 (25)	20 (8)	7,5 (3)
<b>HAM-A</b>	7,5 (3)	17,5 (7)	27,5 (11)	47,5 (19)
<b>EM1</b>				
<b>HAM-D</b>	13 (3)	56,5 (13)	17,4 (4)	13 (3)
<b>HAM-A</b>	8,7 (2)	17,4 (4)	30,4 (7)	43,5 (10)
<b>EM2</b>				
<b>HAM-D</b>	5,4 (1)	70,6 (12)	23,5 (4)	-
<b>HAM-A</b>	5,9 (1)	17,6 (3)	23,5 (4)	52,9 (9)
<b>Controle</b>				
<b>HAM-D</b>	21,6 (8)	40,5 (15)	29,7 (11)	8,1 (3)
<b>HAM-A</b>	16,2 (6)	13,5 (5)	21,6 (8)	48,6 (18)

**Legenda:** Dados expressos em porcentagem % (n). EM = Esclerose Múltipla; HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; HAM-A = Escala de Ansiedade de Hamilton.



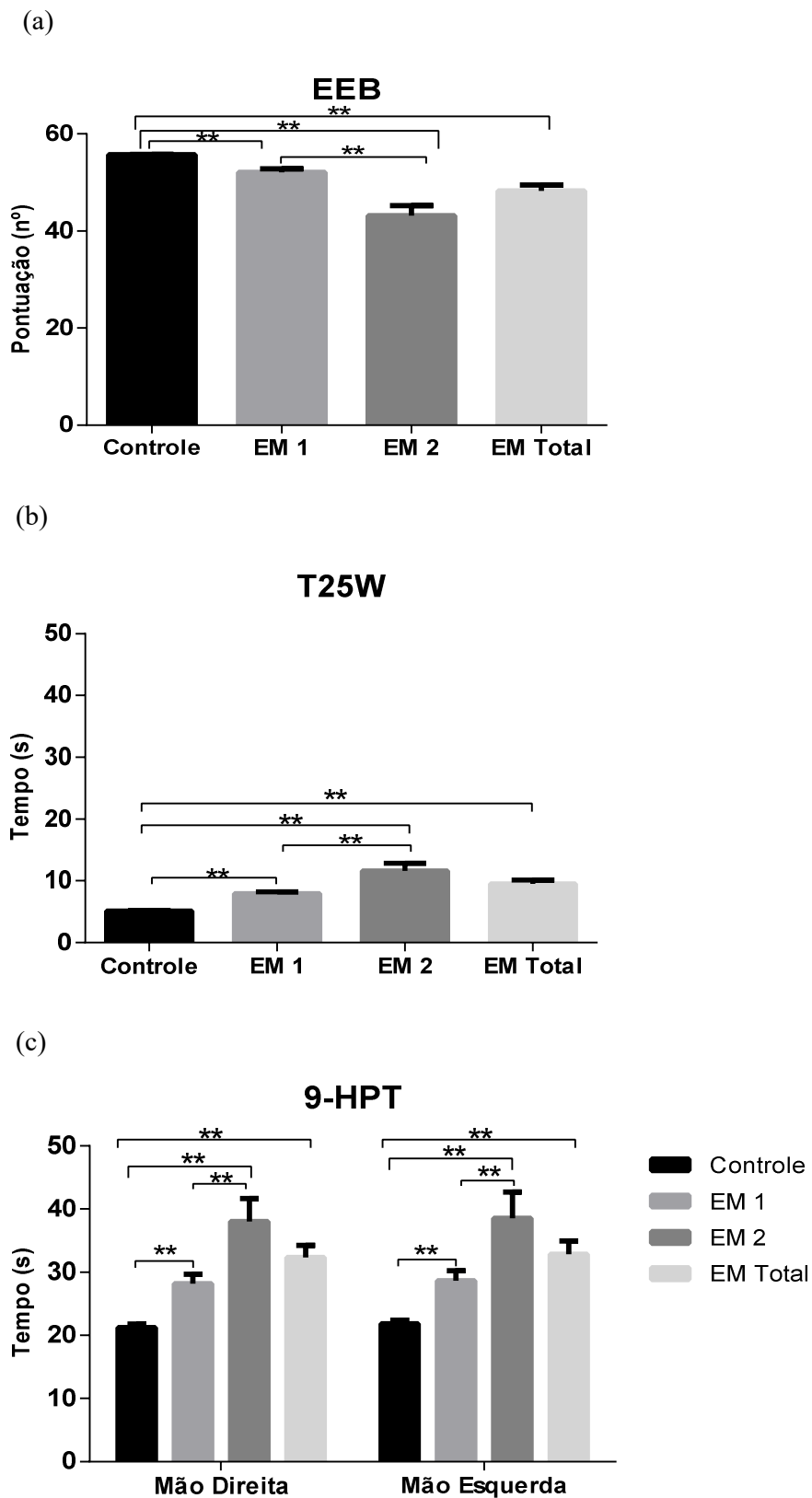
**Figura 4.** Comparação das médias entre os grupos para Ansiedade (a), Depressão (b) e Estresse Percebido (c). \* = valor de p para comparação entre os grupos EM total, EM1, EM2 e Controle. As barras de erro representam erros padrão da média. \* = diferença significativa para  $p < 0,05$ .

A figura 5 mostra os resultados dos níveis de cortisol no grupo controle e subgrupos da EM referentes ao 1 cm capilar próximo ao couro cabeludo. A comparação mostra que não houve diferença entre os grupos ( $p= 0.189$ ;  $\chi^2 = 3.329$ ).



**Figura 5.** Níveis de cortisol entre os grupos. Comparação entre os grupos EM total, EM1, EM2 e Controle. As barras de erro representam erros padrão da média. \* = diferença significativa para  $p<0,05$ .

Em relação ao equilíbrio estático (Figura 6a), o grupo EM apresentou pior desempenho quando comparado ao grupo controle ( $p<0,001$ ;  $U=1.426,500$ ), onde o subgrupo EM2 foi o mais comprometido apresentando menor pontuação na EBB, quando comparado ao grupo EM1 ( $U=54,500$ ;  $p< 0,001$ ) e ao grupo controle ( $U=5,000$ ;  $p< 0,001$ ). De modo geral, o grupo EM total ( $U=19,000$ ;  $p< 0,001$ ) apresentou um maior tempo de caminhada (Figura 6b), no qual os indivíduos com severidade da doença moderada apresentaram maiores tempos na marcha comparados aos controles ( $U=1,000$ ;  $p< 0,001$ ) e ao grupo EM1 ( $U=59,000$ ;  $p< 0,001$ ). A habilidade manual fina (Figura 6c) de ambos os membros superiores foi similar, de modo que os indivíduos do grupo EM2 demoraram mais tempo para executar a tarefa (MD:  $U=23,000$ ;  $p< 0,001$ ; ME:  $U=19,000$ ;  $p< 0,001$ ) que o EM1 e grupo controle.

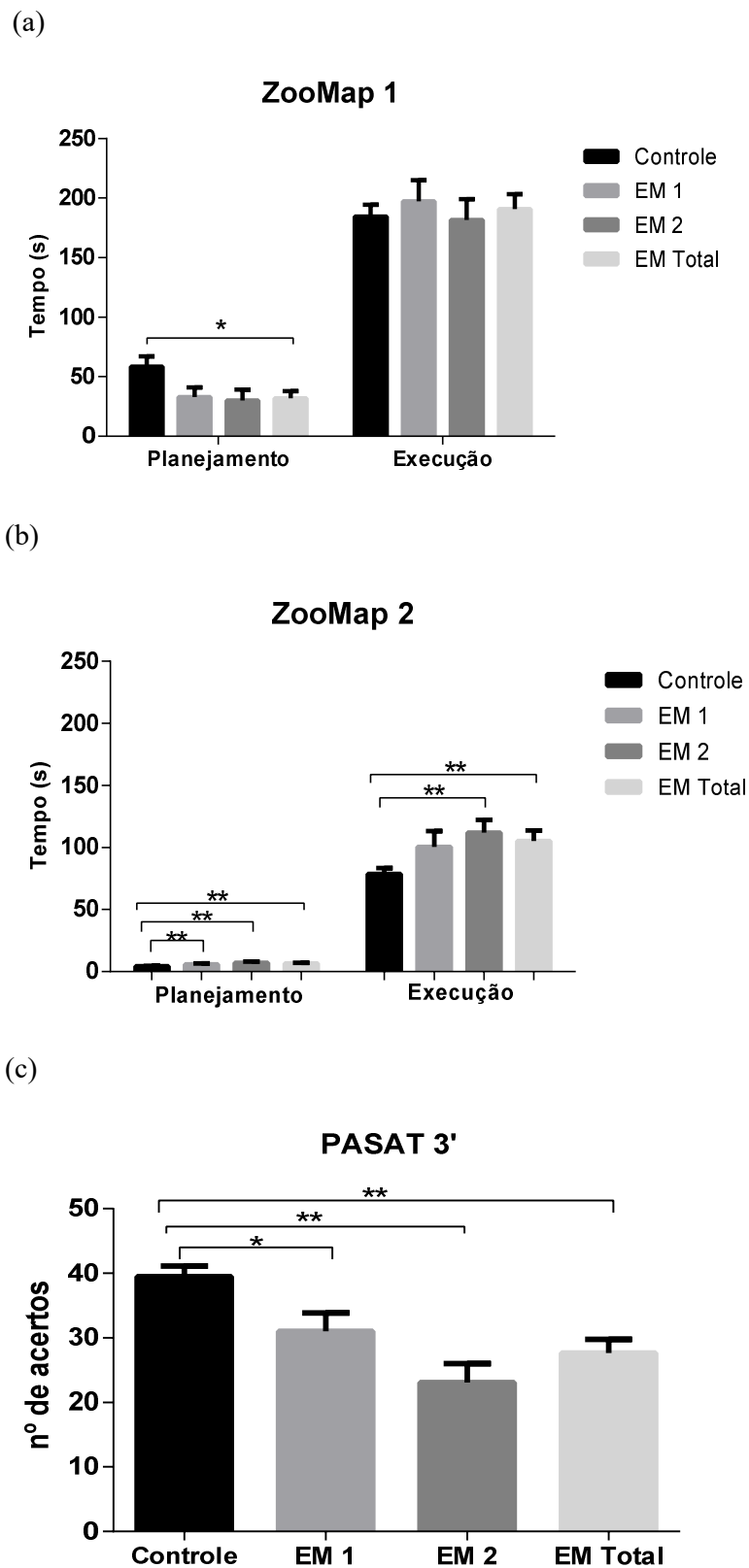


**Figura 6.** Desempenho do equilíbrio estático, marcha e habilidade manual entre os grupos. Comparação entre os grupos EM total, EM1, EM2 e Controle. As barras de erro representam erros padrão da média. \* = diferença significativa para  $p < 0,05$ .

Quanto aos componentes cognitivos, o grupo EM total apresentou menor tempo de planejamento, quando comparados ao grupo controle ( $F=6,552$ ;  $p=0,014$ ) no ZooMap 1, porém, não houve diferença no tempo de execução entre os grupos (Figura 7a). No ZooMap 2 (Figura 7b), o grupo EM2 apresentou maior tempo de planejamento ( $U=156,000$ ;  $p=0,003$ ) e execução ( $U=151,000$ ;  $p=0,002$ ) quando comparados ao grupo controle. A média de erros no ZooMap 1, para os indivíduos EM foi de  $2,22\pm 0,27$  erros e de  $1,00\pm 0,19$  erros para o grupo controle. No ZooMap 2, a média de erros foi de  $0,51\pm 0,11$  no grupo EM e  $0,1\pm 0,09$  no grupo controle.

No componente de velocidade de processamento (Figura 7c), os indivíduos do grupo EM total apresentaram escores mais baixos que o grupo controle ( $F=1,114$ ;  $p< 0,001$ ), e o grupo EM2 obteve menor número médio de acertos quando comparados ao grupo controle ( $p< 0,001$ ).

Os níveis de cortisol correlacionaram-se positivamente com o tempo total execução do ZooMap 1 no grupo EM1 ( $r = 0,438$ ;  $p = 0,036$ ) e inversamente com a marcha no grupo EM2 ( $r= -0,488$ ;  $p = 0,047$ ). Não houve correlações significativas entre o cortisol e outras medidas. Pode-se observar correlações positivas moderadas entre as medidas de Estresse Percebido, ansiedade e depressão no grupo EM1 (tabela 3). Além disso, os sintomas depressivos e de ansiedade se correlacionaram positivamente em ambos os subgrupos, e inversamente com o equilíbrio no subgrupo EM1, como mostra a tabela 3. Houve correlação moderada entre o equilíbrio e a habilidade manual bilateral do subgrupo EM2 (MSD:  $-0,658$ ;  $p = 0,004$ ; MSE:  $-0,510$   $p = 0,036$ ).



**Figura 7.** Habilidade de Planejamento e velocidade de processamento. Comparação entre os grupos EM total, EM1, EM2 e Controle. As barras de erro representam erros padrão da média. \* = diferença significativa para  $p < 0,05$ .



O desempenho da marcha relacionou-se inversamente com o equilíbrio em ambos os subgrupos e com a velocidade de processamento no subgrupo EM2, e, positivamente com a habilidade manual bilateral de ambos os subgrupos e com o tempo total do ZooMap 1 no grupo EM2. A velocidade de processamento relacionou-se inversamente o tempo de planejamento ( $r = -0,516$ ;  $p = 0,034$ ) e de execução ( $-0,416$ ;  $p = 0,097$ ) do ZooMap 1 com dos indivíduos do subgrupo EM2.

**Tabela 3.** Correlações entre os níveis de cortisol, aspectos cognitivos, comportamentais e motores na EM.

Correlação	EM Total	n	EM 1	N	EM2	N
EPP – HAM-D	0,468 (p = 0,006)		0,653 (p = 0,001)		0,248 (p = 0,336)	
EPP – HAM-A	0,454 (p = 0,003)		0,515 (p = 0,012)		0,386 (p = 0,126)	
HAM-D – HAM-A	0,544 (p = 0,000)		0,597 (p = 0,003)		0,523 (p = 0,031)	
HAM-D – EBB	-0,354 (p = 0,025)		-0,625 (p = 0,001)		-0,168 (p = 0,519)	
HAM-A – EBB	-0,350 (p = 0,027)		-0,563 (p = 0,005)		-0,175 (p = 0,500)	
EBB – T25W	-0,680 (p = 0,000)		-0,504 (p = 0,014)		-0,652 (p = 0,005)	
EBB – 9-HPTD	-0,680 (p = 0,000)		-0,408 (p = 0,053)		-0,658 (p = 0,004)	
EBB – 9-HPTE	-0,673 (p = 0,000)		-0,347 (p = 0,104)		-0,510 (p = 0,036)	
EBB – PASAT	-0,565 (p = 0,000)		-0,049 (p = 0,825)		0,128 (p = 0,625)	
T25W – 9-HPTD	0,762 (p = 0,000)	40	0,652 (p = 0,001)	23	0,684 (p = 0,002)	17
T25W – 9-HPTE	0,669 (p = 0,000)		0,599 (p = 0,003)		0,613 (p = 0,009)	
T25W – PASAT	-0,365 (p = 0,021)		-0,099 (p = 0,654)		-0,500 (p = 0,041)	
T25W – Zoo1-T	0,374 (p = 0,018)		0,090 (p = 0,683)		0,547 (p = 0,023)	
9-HPTD – PASAT	-0,392 (p = 0,012)		-0,215 (p = 0,324)		-0,291 (p = 0,258)	
9-HPTE – PASAT	-0,444 (p = 0,004)		-0,395 (p = 0,062)		-0,367 (p = 0,148)	
PASAT – Zoo1-T	-0,352 (p = 0,026)		-0,395 (p = 0,062)		-0,416 (p = 0,097)	
PASAT – Zoo1-P	-0,129 (p = 0,429)		0,036 (p = 0,870)		-0,516 (P = 0,034)	
Cortisol – Zoo1-T	0,151 (p = 0,351)		0,438 (p = 0,036)		-0,277 (p = 0,282)	
Cortisol – TW25	0,099 (p = 0,543)		0,211 (p = 0,334)		-0,488 (p = 0,047)	

**Legenda:** Coeficientes e valores de p das correlações de *Spearman* e número de pacientes por grupo EM e subgrupo de acordo com o EDSS.

## 6 DISCUSSÃO

Este trabalho buscou avaliar aspectos motores, cognitivos, comportamentais e os níveis de estresse na EM com grau de incapacidade leve e moderado. Comparando os grupos, pode-se verificar que o grupo EM total apresentou déficits nas funções motoras e cognitivas com pior desempenho nos participantes com grau moderado de incapacidade, quando comparados aos controles. Os níveis de estresse não diferiram entre os grupos, entretanto, os escores foram considerados elevados, quando considerado o ponto de corte de 17,8 para uma população com mesma idade e sexo (REIS; PETROSKI, 2004).

Os resultados encontrados neste trabalho mostram que os níveis de cortisol capilar não diferiram entre os grupos controle, EM e respectivos subgrupos de acordo com a severidade da doença. Adicionalmente, não houve correlação entre o estresse percebido e cortisol capilar, que se apresentou dentro dos limites de normalidade para os indivíduos saudáveis.

Apesar dos achados na literatura que apontam para um alto nível de cortisol relacionado aos sintomas, as medidas de cortisol não se correlacionaram com a maioria dos sintomas investigados no presente estudo. Entretanto, pode-se observar uma correlação negativa fraca com o tempo de execução da marcha nos indivíduos com grau de incapacidade moderada e uma correlação positiva fraca com o tempo total de execução da tarefa de planejamento nos indivíduos com grau de incapacidade leve. Estes dados, sugerem uma possível relação entre o cortisol e medidas de funcionalidade executiva e motora, que deve ser mais investigada.

O cortisol capilar é considerado um potencial marcador fisiológico frente a exposição ao estresse (VAN DER MEIJ et al., 2017). Apesar de ser um biomarcador que representa a exposição a longo prazo em humanos e ter um equilíbrio com os níveis de cortisol sanguíneo (SAUVÉ et al., 2007), ainda não há evidências na literatura que investiguem os níveis de cortisol capilar na EM. No entanto, diversas evidências apontam os níveis de cortisol em outras medidas biológicas em indivíduos com EM, como saliva, sangue, líquido cefalorraquidiano (LCR) e urina (AKCALI et al., 2017; POWELL et al., 2015; MELIEF et al., 2013; BARANOWSKA-BIK et al., 2015; YSRRAELIT et al., 2008).

Assim como os resultados encontrados neste estudo, trabalhos anteriores em indivíduos com EM demonstram não haver diferenças entre os níveis de cortisol, quando comparados a indivíduos saudáveis. O estudo de Wipfler et al. (2013), avaliou o cortisol plasmático de indivíduos com (n=12) e sem (n=12) lesões ativas na EM e indivíduos controles saudáveis (n=34) no período de 7:00h, 11:00h, 14:30h, 18:00h e 21:30h e verificou que não há

diferenças nos níveis de cortisol durante o dia. No mesmo sentido, pacientes com EM que possuíam ou não disfunção sexual não apresentaram níveis de cortisol séricos fora dos níveis do padrão laboratorial (LOMBARDI et al., 2011).

Por outro lado, o aumento dos níveis de cortisol em indivíduos com EM também é observado. Altos níveis de cortisol plasmático e na urina foram observados em pacientes com EMSP, EMPP e EMRR na fase ativa da doença, mas sem correlação com a depressão nestes indivíduos (YSRRAELIT et al., 2008). Pacientes com EMRR, em follow-up de 9 meses com progressão de  $\geq 0,5$  no EDSS, apresentaram maiores níveis da resposta do cortisol ao acordar (CAR) salivar, que indivíduos saudáveis, porém, não foram associados a sintomas depressivos e taxas de estresse (KERN et al., 2013), corroborando com os resultados encontrados neste estudo onde não houve correlação entre sintomas depressivos e estresse percebido. Por outro lado, pacientes EM com maiores escores de sintomas depressivos mensurados pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI), apresentaram níveis mais altos de CAR salivar que o grupo controle (KERN et al., 2011) e pacientes diagnosticados com depressão maior e/ou sintomas depressivos EMRR, apresentavam hiperatividade do eixo HPA associados a maiores níveis de cortisol à noite (GOLD et al., 2011; GOLD et al., 2010).

A partir dos resultados encontrados pode-se observar que a amostra obteve um escore acima do ponto de corte no MEEM de acordo com a escolaridade, no qual, estabelece uma pontuação  $\geq 25$  para indivíduos com 1 a 4 anos de escolaridade e  $\geq 29$  para indivíduos com mais de 11 anos de escolaridade (BRUCKI et al., 2003). O estadiamento da EM, de acordo com a pontuação do EDSS, mostra que a amostra em média, apresenta um nível de deambulação de até 300 metros, e sendo capaz executar atividades diárias com nível médio de dificuldade (KURTZKE, 1983).

Quanto ao perfil comportamental, apesar de não haver diferença entre os grupos, os sintomas de ansiedade foram considerados predominantes nos pacientes com EM. Estes sintomas associados a depressão, podem ser observados frequentemente em indivíduos com EM e podem afetar o funcionamento cognitivo (ARNET et al., 2008). Além disso, os índices dessas comorbidades podem representar diversas condições na EM. Considerando que a ansiedade e depressão podem decorrer em resposta a alterações do sistema imunológico e/ou inflamatórias (LOTRICH et al., 2011), essas condições podem influenciar na fisiopatologia da EM. Adicionalmente, o tratamento da EM com glicocorticoides pode desencadear depressão e o aparecimento de sintomas psicóticos transitórios (CIRIACO et al., 2013). Além disso, o

contexto psicossocial do indivíduo frente ao manejo da EM pode também ser um fator importante no surgimento dessas comorbidades (PATTEN; METZ; REIMER, 2000).

Em relação aos aspectos motores, o pior desempenho de equilíbrio, habilidade manual e marcha estiveram relacionados ao maior grau de incapacidade avaliado pela EDSS. Os escores médios dos indivíduos com EM indicam déficits significativos no equilíbrio estático, especialmente, nos indivíduos com pontuações acima de 4 pontos na EDSS (EBB =  $43,18 \pm 2,05$  pontos), corroborando com estudos anteriores que indicam que o equilíbrio postural, frequentemente, encontra-se prejudicado nesta população quando comparado ao controle (FRZOVIC; MORRIS; VOWELS; 2000; SOYUER; MIRZA; ERKORKMAZ, 2006; FJELDSTAD et al., 2009; KASSER et al., 2011). Além disso, escores abaixo de 44 pontos aumentam o risco de quedas nesta população (CATTANEO; REGOLA; MEOTTI, 2006; CARLING, FORSBERG; NILSAGARD, 2016).

No mesmo sentido, a redução no controle motor fino, avaliado através do 9-HPT é considerado um preditor para risco de quedas nessa população (HOANG et al., 2014). Em linha com os resultados encontrados que mostram uma redução da habilidade manual, além de uma correlação positiva com o baixo equilíbrio na EM. A diminuição na habilidade manual tem sido associada com alterações no corpo caloso e na substância branca das vias inter-hemisféricas que conectam as áreas motoras suplementares e áreas relacionadas ao planejamento e controle motor (OZTURK et al., 2010; LOWE et al., 2006).

Prejuízos na habilidade manual, também, podem ser indicadores para limitação em atividades de vida de diária, mesmo no início da EM (KIERKEGAARD et al., 2012). Tais prejuízos se tornam mais relevantes nos indivíduos que apresentam maior comprometimento funcional na marcha, visto que, o membro superior pode ajudar a caminhada através do uso de auxiliares de locomoção, como bastões, andadores e cadeira de rodas (KRAFT et al., 2014).

Limitações na marcha podem ser encontradas em todos os estágios de progressão do quadro de severidade, sendo considerado um dos sintomas mais comuns e incapacitantes da EM (BENEDETTI et al., 1999; MARTIN et al., 2006). Essas alterações podem ser encontradas em pacientes com ou sem lesões na substância branca dos tratos piramidais (MARTIN et al., 2006). Isso pode ser observado em pacientes com alta pontuação EDSS, mas sem sinais piramidais, quando avaliado no subitem da EDSS para o sistema funcional piramidal.

Em linha a esta afirmação, os pacientes desse trabalho apresentaram maior tempo da caminhada que o grupo controle, mesmo aqueles com escores mais baixos do EDSS. Estudos anteriores avaliaram pacientes com EDSS variando entre 0 - 2 pontos e 0 - 2,5, verificaram

diminuição da velocidade de progressão da marcha associada a passos mais curtos e um aumento do tempo de suporte duplo dos membros inferiores (BENEDETTI et al., 1999; MARTIN et al., 2006). Além disso, há uma diminuição na velocidade da marcha com a progressão dos níveis de 0 a 6,0 da EDSS (PREININGEROVA et al., 2015).

Os processos cognitivos são envolvidos nos mecanismos compensatórios dos distúrbios de marcha na EM, assim, pacientes que apresentam disfunções cognitivas, especialmente, nas funções executivas, tendem a exibir uma diminuição na capacidade de preservar a deambulação segura (BETHOUX, 2013). As associações encontradas nesse trabalho entre a velocidade de processamento, habilidade de planejamento e as funções motoras de marcha, equilíbrio e habilidade manual, embora fracas, apontam para uma provável disfunção na interação entre o processamento executivo e o controle motor desses indivíduos.

A velocidade de processamento, assim como, os resultados mostram, parece ser uma importante função cognitiva que se encontra alterada na EM. Estudos anteriores mostram que pacientes avaliados pelo PASAT apresentam déficits na velocidade de processamento, quando comparados aos controles, sendo o déficit primário frente a outras disfunções cognitivas, como a memória de trabalho (FORN et al., 2008; DEMAREE et al., 1999). No mesmo sentido, a velocidade de processamento pode preceder o desempenho em tarefas executivas (KALMAR et al., 2008). De modo que, os déficits na habilidade de planejamento observados correlacionam-se também com a eficiência da velocidade de processamento nos indivíduos com EM. Deve-se considerar que, o processamento cognitivo, principalmente o executivo, também pode ser influenciado por alterações comportamentais, como depressão. Assim, estas alterações encontradas mostram ser inter-relacionadas e influenciadas pelo surgimento dessas comorbidades.

Nesse sentido, um estudo avaliou a habilidade de planejamento através da tarefa da Torre de Londres e mostrou que pacientes com EM deprimidos levam mais tempo e executam mais movimentos para executar a tarefa (ARNETT; HIGGINSON; RANDOLPH, 2001). Além disso, os autores sugeriram que a velocidade de processamento diminuída e os déficits de planejamento podem ser fundamentais para déficits cognitivos característicos de pacientes com EM deprimidos.

## **7 LIMITAÇÕES**

Esse estudo apresentou resultados sobre sintomas motores, comportamentais, cognitivos e níveis de cortisol em pacientes com EM. Entretanto, devem ser consideradas algumas limitações que influenciaram nos resultados. Apesar de emparelhados por idade, sexo e escolaridade, houve uma heterogeneidade dos grupos, principalmente os indivíduos EM. Fatores como interação medicamentosa (excetuando o uso de corticoides), ciclo menstrual e hábitos de vida podem influenciar na resposta endócrina da liberação do cortisol. Além disso, o tamanho amostral foi pequeno dificultando a observação clínica dos fatores investigados. Como proposta inicial de protocolo, idealizamos investigar a curva do cortisol referente aos últimos 3 meses, porém, não foi possível devido à restrição orçamentária. Por fim, nosso desfecho principal relacionado ao cortisol pode ser divergente em relação a literatura devido à falta de estudos prévios com o tipo de análise capilar nessa população.

## 8 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Esse é o primeiro estudo que buscou investigar os níveis de cortisol capilar e relacionar a sintomas motores na Esclerose Múltipla, além de investigar sintomas cognitivos e comportamentais. Os resultados encontrados permitem concluir que:

Os níveis de cortisol capilar de pacientes com EM não diferiram dos indivíduos controles, sugerindo que na amostra avaliada, o cortisol capilar não parece estar alterado durante fases inativas da doença.

Ambos os grupos apresentaram sintomas depressivos, de ansiedade e altos índices de estresse percebido, entretanto, nenhuma dessas medidas se correlacionou com os níveis de cortisol. Isso indica que a percepção e expressão comportamental nesses indivíduos está alterada, mas que, não necessariamente, a resposta fisiológica frente ao estresse encontra-se alterada. Essa percepção pode ser influenciada pelo contexto social e cultural que o indivíduo se encontra inserido e sua estratégia de manejo frente ao estresse.

Em relação aos aspectos motores, o grupo EM apresentou pior desempenho durante os testes, sendo mais acentuados nos indivíduos com a maior severidade da doença. Esses resultados já eram esperados, visto que são sintomas comuns na EM. Apenas a marcha apresentou uma associação fraca com os níveis de cortisol, dando margem para que novos estudos sejam realizados para verificar esta associação.

A velocidade de processamento está mais prejudicada no grupo EM, sendo o prejuízo primário que precede déficits executivos. Os indivíduos do grupo controle apresentaram maior tempo de planejamento que os indivíduos com EM. Uma explicação para este fato, deve-se que os indivíduos controles demoram mais para planejar, porém, erram menos que os indivíduos EM, que parecem ser mais impulsivos, embora não tenha sido encontrado diferenças significativas no tempo total de execução do teste.

Estudos futuros são necessários para que seja melhor investigada o perfil do cortisol basal capilar na EM e sua relação com sintomas. Sugere-se que seja verificado um tempo de exposição maior com análises superiores a 3 meses, para assim traçar uma curva de cortisol.

## REFERÊNCIAS

AKCALI A., ZENGİN F., AKSOY S. N., ZENGİN O. 2017. Fatigue in Multiple Sclerosis: is it related to cytokines and hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 17:S2211-0348.

ALTOWAIJRI G., FRYMAN A., YADAV V. 2017. Dietary Interventions and Multiple Sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 17:28.

ANTEL J., ANTEL S., CARAMANOS Z., ARNOLD D. L., KUHLMANN T. 2012. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol.* 123:627–638.

ARNETT P.A., BARWICK F.H., BEENEY J.E. 2008. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc.* 14(5):691-724.

ARNETT P. A., HIGGINSON C. I., RANDOLPH J. J. 2001. Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *J Int Neuropsychol Soc.* 7(6):665-74.

ARTEMIADIS A. K., ANAGNOSTOULI M. C., ALEXOPOULOS E. C. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology.* 36:109–20.

BARANOWSKA-BIK A., KOCHANOWSKI J., UCHMAN D., LITWINIUK A., KALISZ M., MARTYNSKA L., WOLINSKA-WITORT E., BARANOWSKA B., BIK W. 2015. Association of copeptin and cortisol in newly diagnosed multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* 15;282:21-4.

BARBOSA F., PEIXOTO B., SILVEIRA C. 2011. Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS): Portuguese normative data and psychometric indicators. *Saúde Ment.* 13(6):21.

BARNES P. J. 1998. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science.* 94(6):557–72.

BELLAVANCE M. A., RIVEST S. 2014. The HPA – Immune Axis and the Immunomodulatory Actions of Glucocorticoids in the Brain. *Front Immunol.* 5:136.

BENEDETTI M. G., PIPERNO R., SIMONCINI L., BONATO P., TONINI A., GIANNINI S. 1999. Gait abnormalities in minimally impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 5:363–8.



BERG K., WOOD-DAUPHINÉE S., WILLIAMS J. I. 1989. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiotherapy Canada*. 41:304-11.

BETHOUX F. 2013. Gait disorders in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. Multiple Sclerosis. 19(4):1007-22.

BRASSINGTON J. C., MARSH N. V. 1998. Neuropsychological Aspects of Multiple Sclerosis. *Neuropsychol Rev*. v.8, n. 2.

BROWNE P., CHANDRARATNA D., ANGOOD C., TREMLETT H., BAKER C., TAYLOR B. V., THOMPSON A. J. 2014. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 83(11):1022–24.

BRUCKI, S., NITRINI, R., CARAMELLI, P; BERTOLUCCI, P. H.F., OKAMOTO, I.H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. [online]. 2003, vol.61, n.3B, pp.777-781.

CARLING A., FORSBERG A., NILSAGÅRD, Y. 2016. Berg Balance Scale and Timed Up and Go discriminates between fallers and non-fallers, in people with MS. In: *Sixth International Symposium on Gait and Balance in Multiple Sclerosis*.

CATTANEO D., JONSDOTTIR J. 2008. Sensory impairments in quiet standing in subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 15:59–67.

CATTANEO D., REGOLA A., MEOTTI M. 2006. Validity of six balance disorders scales in persons with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 28(12):789 – 795.

Centre for Studies on Human Stress (CSHS). HOW TO SAMPLE HAIR FOR STRESS HORMONE ANALYSIS: Instructions to collect hair samples. Disponível em: <<http://humanstress.ca/saliva-lab/methodology/how-to-sample-hair-for-stress-hormone-analysis/>>. Acesso em: 09 dez. 2017.

CIRIACO M., VENTRICE P., RUSSO G., SCICCHITANO M., MAZZITELLO G., SCICCHITANO F., RUSSO E. 2013. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *J Pharmacol Pharmacother*. 4(1):S94-8.

COBBLE N. 1992. The rehabilitative management of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Rehab*. 6:141-45.

COHEN S., KARMACK T., MERMELSTEIN R. 1983. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 24(4):385-96.

CORIC D., BALK L. J., VERRIJP M., EIJLERS A., SCHOONHEIM M. M., KILLESTEIN J., UITDEHAAG B. M. J., PETZOLD A. 2017. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis is associated with atrophy of the inner retinal layers. *Mult. Scler.* 1-9.

DA GAMA PEREIRA A. B. C. N., LACATIVA M. C. S., DA COSTA PEREIRA F. F. C., ALVARENGA R. M. P. 2015. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 4:572-9.

DAVENPORT M. D., TIEFENBACHER S., LUTZ C. K., NOVAK M. A., MEYER J. S. 2006. Analysis of endogenous cortisol concentrations in the hair of rhesus macaques. *Gen Comp Endocrinol.* 147(3):255-61.

DECKX N., LEE W.P., BERNEMAN Z. N., COOLS N. 2013. Neuroendocrine Immunoregulation in Multiple Sclerosis. *Clin Dev Immunol.* 2013:705232.

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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 67(5):661-3.

EBERS G.C. 2008. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 7:268-77.

EILAGHI A., KASSNER A., SITARTCHOUK I., FRANCIS P. L., JAKUBOVIC R., FEINSTEIN A., AVIV, R. I. 2013. Normal-appearing white matter permeability distinguishes poor cognitive performance in processing speed and working memory. *AJNR Am J Neuroradiol.* 34(11):2119-2124.

ERKUT Z. A., ENDER E., HUITINGA I., SWAAB D. F. 2002. Cortisol is increased in post mortem cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients: relationship with cytokines. *Mult Scler.* 8: 229-36.

FASSBENDER K., SCHMIDT R., MÖSSNER R., KISCHKA U., KÜHNEN J., SCHWARTZ A., HENNERICI M. 1998. Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: association with cerebral inflammation. *Arch Neurol.* 55(1):66-72.

FISCHER J. S., RUDICKI R. A., CUTTER G. R., REINGOLD S. C. 1999. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler.* 5:244-50.

FJELDSTAD C., PARDO G., FREDERIKSEN C., BEMBEN D., BEMBEN M. 2009. Assessment of Postural Balance in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 11:1–5.

FOLSTEIN M. F., FOLSTEIN S. E., MCHUGH P. R. 1975. "Mini -Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat. Res.* 12:189-98.

FORN C., BELENGUER A., PARCET-IBARS M. A., AVILA C. 2008. Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *J Clin Exp Neuropsychol.* 30(7):789-96.

FRITZ N. E., MARASIGAN R. E., CALABRESI P. A., NEWSOME S. D., ZACKOWSKI K. M. 2015. The impact of dynamic balance measures on walking performance in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* 29(1):62–9.

FRZOVIC D., MORRIS M. E., VOWELS L. 2000. Clinical tests of standing balance: performance of persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 81:215–21.

GOLD, S.M., RAJIA, A., HUITINGA, I., WIEDEMANN, K., SCHULZ, K.H., HEESEN, C. 2005. Hypothalamo–pituitary–adrenal axis activity predicts disease progression in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 165, 186 – 191.

GOLD, S.M., KERN, K.C., O'CONNOR, M.F., MONTAG, M.J., KIM, A., YOO, Y.S., GIESSER, B.S., SICOTTE, N.L. 2010. Smaller cornu ammonis 2-3/dentate gyrus volumes and elevated cortisol in multiple sclerosis patients with depressive symptoms. *Biol. Psychiatry.* 68, 553-9.

GOLD S. M., KRÜGER S., ZIEGLER K. J., KRIEGER T., SCHULZ K.H., OTTE C., HEESEN C. 2011. Endocrine and immune substrates of depressive symptoms and fatigue in multiple sclerosis patients with comorbid major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 82(7):814-8.

GUIMARÃES J., SÁ M. J. 2012. Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 3(74).

GUNN H., MARKEVICS S., HAAS B., MARSDEN J., FREEMAN J. 2015. Systematic review: the effectiveness of interventions to reduce falls and improve balance in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 96:1898–1912.

HAMILTON M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 23:56.

HAMILTON M. 1959. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 32:50–55.

HELFRICH-FÖRSTER C. 2017. Interactions between psychosocial stress and the circadian endogenous clock. *Psych J.* 6(4):277-89.

HOANG P. D., CAMERON M. H., GANDEVIA S. C., LORD S. R. 2014. Neuropsychological, balance and mobility risk factors for falls in people with multiple sclerosis: a prospective cohort study. *Arch Phys Med Rehabil.* 95(3):480-6.

HUITINGA I., ERKUT Z. A., VAN BEURDEN D., SWAAB D. F. 2004. Impaired hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions. *Ann Neurol.* 55(1):37-45.

JOFFE R. T., LIPPERT G.P., GRAY T. A., SAWA G., HORVATH Z. 1987. Mood disorder and multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 44:376–78.

JONES K. H., FORD D. V., JONES P. A., JOHN A., MIDDLETON R. M., LOCKHART-JONES H., OSBORNE L. A., NOBLE G. 2012. A large-scale study of anxiety and depression in people with multiple sclerosis: a survey via the web portal of the UK MS register. *PLoS One.* 7:1–10.

KALMAR J.H., GAUDINO E. A., MOORE N.B., HALPER J., DELUCA J. 2008. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology.* 22: 442–49.

KAMALI-SARVESTANI E., NIKSERESHT A., AFLAKI E., SARVARI J., GHARESI-FARD B. 2007. TNF-alpha, TNF-beta and IL-4 gene polymorphisms in Iranian patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 115(3):161-6.

KARAGKOUNI A., ALEVIZOS M., THEOHARIDES T. C. 2013. Effect of stress on brain inflammation and multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 12(10):947-53.

KASSER S.L., JACOBS J. V., FOLEY J. T., CARDINAL B. J., MADDALOZZO G. F. 2011. A prospective evaluation of balance, gait, and strength to predict falling in women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 92(11):1840-6.

KERN S., KRAUSE I., HORNTRICH A., THOMAS K., ADERHOLD J., ZIEMSEN T. 2013. Cortisol awakening response is linked to disease course and progression in multiple sclerosis. *PLoS One.* 8(4):e60647.

KERN S., SCHULTHEISS T., SCHNEIDER H., SCHREMPF W., REICHMANN H., ZIEMSEN T. 2011. Circadian cortisol, depressive symptoms and neurological impairment in early multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology.* 36(10):1505-12.

KIERKEGAARD M., EINARSSON U., GOTTBORG K., VON KOCH L., HOLMQVIST L. W. 2012. The relationship between walking, manual dexterity, cognition and activity/participation in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 18(5):639–646.

KRAFT G. H., AMTMANN D., BENNETT S. E., FINLAYSON M., SUTLIFF M. H., TULLMAN M., SIDOVAR M., RABINOWICZ A. L. 2014. Assessment of Upper Extremity Function in Multiple Sclerosis: Review and Opinion. *Postgrad Med.* 126(5):102-8.

KÜMPFEL T., SCHWAN M., WEBER F., HOLSBOER F., TRENKWALDER C., THEN BERGH F. 2014. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity evolves differentially in untreated versus treated multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology.* 45:87-95.

KURTZKE J. F. 1983. Impairment Avaliação neurológica na esclerose múltipla: uma escala expandida do Estado de Incapacidade (EDSS). *Neurology.* 33(11):1444-1452.

LASSMANN H., BRÜCK W., LUCCHINETTI C. 2001. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med.* 7(3):115-21.

LASSMANN H., BRÜCK W., LUCCHINETTI C. 2007. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 17:210–18.

LASSMANN H., HORSSSEN J. V., MAHAD D. 2012. Progressive Multiple Sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 8:647–56.

LIPP I., TOMASSINI V. 2015. Neuroplasticity and motor rehabilitation in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 6(59):1-3.

LOMA I., HEYMAN R. 2011. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. *Curr Neuropharmacol.* 9(3):409–16.

LOMBARDI G., CELSO, M., BARTELLI, M., CILOTTI, A., DEL POPOLO, G. 2011. Female sexual dysfunction and hormonal status in multiple sclerosis patients. *J, Sex. Med.* 8, 1138-46.

LOTRICH F. E., EL-GABALAWY H., GUENTHER L. C., WARE C. F. 2011. The role of inflammation in the pathophysiology of depression: different treatments and their effects. *J Rheumatol Suppl.* 88:48-54.

LOWE M. J., HORENSTEIN C., HIRSCH J. G., MARRIE R. A., STONE L., BHATTACHARYYA P. K., GASS A., PHILLIPS M. D. 2006. Functional pathway-defined MRI diffusion measures reveal increased transverse diffusivity of water in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 32: 1127-33.

LUBLIN F. D., REINGOLD S. C. 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology.* 46(4):907-11.

LUFT C. D. B., SANCHES S. O., MAZO G. Z., ANDRADE A. 2007. Brazilian version of the Perceived Stress Scale: translation and validation for the elderly. *Rev Saúde Pública.* 41(4):606-15.

MAHAD D. H., TRAPP B. D., LASSMAN H. 2015. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 14:183–93.

MARTIN C. L., PHILLIPS B. A., KILPATRICK T. J., BUTZKUEVEN H., TUBRIDY N., MCDONALD E., Galea M. P. 2006. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Mult Scler.* 12:620–8.

MELIEF J., DE WIT S. J., VAN EDEN C. G., TEUNISSEN C., HAMANN J., UITDEHAAG B. M., SWAAB D., HUITINGA I. 2013. HPA axis activity in multiple sclerosis correlates with disease severity, lesion type and gene expression in normal-appearing white matter. *Acta Neuropathol.* 126(2):237-49.

MINDEN S. L., FEINSTEIN A., KALB R. C., MILLER D., MOHR D. C., PATTEN S. B., BEVER C., SCHIFFER R. B., GRONSETH G. S., NARAYANASWAMI P. 2014. Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with multiple sclerosis. Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurol.* 82:174–81.

MORENO R. A., MORENO D. H., 1998. Escalas de depressão de Montgomery & Åsberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Rev Psiq Clí.* 25(5):262-72.

ORTIZ P., BARENO J., CABRERA L., RUEDA K., ROVIRA A. 2017. Magnetic resonance imaging with gadolinium in the acute phase of relapses in multiple sclerosis. *Rev. Neurol.* 64: 241-6.

OZTURK A., SMITH S. A., GORDON-LIPKIN E. M., HARRISON D. M., SHIEE N., PHAM D. L., CAFFO B. S., CALABRESI P. A., REICH D. S. 2010. MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability. *Mult Scler.* 16: 166-77.

PALTAMAA J., SARASOJA T., LESKINEN E., WIKSTROM J., MALKIA E. 2007. Measures of physical functioning predict self-reported performance in self-care, mobility, and domestic life in ambulatory persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 88:1649–57.

PATTEN S. B., METZ L. M., REIMER M. A. 2000. Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Mult Scler.* 6: 115–120.

PEARSON M., DIEBERG G., SMART N. 2015. Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 96:1339–1348.e7.

PHÉ V., CHARTIER-KASTLER E., PANICKER J.N. 2016. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol.* 13:275-88.

PILUTTI L. A., GREENLEE T. A., MOTL R. W., NICKRENT M. S., PETRUZZELLO S. J. 2013. Effects of exercise training on fatigue in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 75:575–80.

POWELL D. J., MOSS-MORRIS R., LIOSSI C., SCHLOTZ W. 2015. Circadian cortisol and fatigue severity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology.* 56:120-31.

PREININGEROVA J. L., NOVOTNA K., RUSZ J., SUCHA L., RUZICKA E., HAVRDOVA, E. 2015. Spatial and temporal characteristics of gait as outcome measures in multiple sclerosis (EDSS 0 to 6.5). *J Neuroeng Rehabil.* 12:14.

RAABE F. J. SPENGLER D. 2013. Epigenetic risk factors in PTSD and depression. *Front Psychiatry.* v. 4(80).

REDER A. T., MACKOWIEC R. L., LOWY M. T. 1994. Adrenal size is increased in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 51:151–4.

SÁ J. C. C., AIRAS L., BARTHOLOME E., GRIGORIADIS N., MATTLE H., OREJA-GUEVARA C., O'RIORDAN J., SELLEBJERG F., STANKOFF B., VASS K., WALCZAK A., WIENDL H., KIESEIER B. C. 2011. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord.* 4(3):139–68.

SAKAI R. E., FELLER D. J., GALETTA K. M., GALETTA S. L., BALCER L. J. 2011. Vision in multiple sclerosis: the story, structure-function correlations, and models for neuroprotection. *J Neuroophthalmol.* 31(4):362-73.

SAUVÉ B., KOREN G., WALSH G., TOKMAKEJIAN S., VAN-UUM S. H. M. 2007. Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. *Clin Invest Med.* 30(5):183-91.

SCOTT L. V., DINAN T. G. 1998. Vasopressin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: implications for the pathophysiology of depression. *Life Sci.* 62:1985–98

SOYUER F., MIRZA M., ERKORKMAZ U. 2006. Balance performance in three forms of multiple sclerosis. *Neurol Res.* 28:555–62.

STEFFERL A., STORCH M. K., LININGTON C., STADELMANN C., LASSMANN H., POHL T., HOLSBOER F., TILDERS F. J., REUL J. M. 2001. Disease progression in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis is associated with reduced inflammation-driven production of corticosterone. *Endocrinology.* 142(8):3616-24.

SULLIVAN M. J., WEINSHENKER B., MIKAIL S., BISHOP S. R. 1995. Screening for major depression in the early stages of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 22:228–231.

TAUB D. D. 2008. Neuroendocrine Interactions in the Immune System. *Cell Immunol.* 252(1-2): 1–6.

THEN BERGH F., KÜMPFEL T., TRENKWALDER C., RUPPRECHT R., HOLSBOER F. 1999. Dysregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is related to the clinical course of MS. *Neurology.* 53(4):772-7.



VAN DER MEIJ L., GUBBELS N., SCHAVELING J., ALMELA M., VAN VUGT M. 2017. Hair cortisol and work stress: Importance of workload and stress model (JDCA or ERI). *Psychoneuroendocrinology*. 26;89:78-85.

WEBSTER J. I., TONELLI L., STERNBERG E. M. 2002. Neuroendocrine Regulation of Immunity. *Annu Rev Immunol*. 20:125–63.

WILSON B. A., ALDERMAN N., BURGESS P. W., EMSLIE H., EVANS J. J. 1996. The behavioural assessment of the dysexecutive syndrome. .Bury St Edmunds: Thames Valley Company.

WINGERCHUK D. M., LENNON V. A., LUCCHINETTI C. F., PITTOCK S. J., WEINSHENKER, B. G. 2007. The spectrum of neuromyelitis óptica. *Lancet Neurol*. 6(9): 805-15.

WINKELMANN A., ENGEL C., APEL A., ZETTL U. 2007. K. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*. 254(2):II35-42.

WIPFLER P., HEIKKINEN A., HARRER A., PILZ G., KUNZ A., GOLASZEWSKI S.M., REUSS R., OSCHMANN P., KRAUS J. 2013. Circadian rhythmicity of inflammatory serum parameters: a neglected issue in the search of biomarkers in multiple sclerosis. *J. Neurol*. 260: 221-7.

YOZBATIRAN N., BASKURT F., BASKURT Z., OZAKBAS S., IDIMAN E. 2006. Motor assessment of upper extremity function and its relation with fatigue, cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 246:117–22.

YSRRAELIT M. C., GAITÁN M. I., LOPEZ A. S., CORREALE J. 2008. Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 71(24):1948-54.

ZURAWSKI J., STANKIEWICZ J. 2017. Multiple Sclerosis ReExamined: Essential and Emerging Clinical Concepts. *Am J Med*. pii: S0002-9343(17)31280-9.

## **APÉNDICES**

## APÊNDICE A - FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

	<b>AVALIAÇÃO CLÍNICA</b>	___ / ___ / ___
---	--------------------------	-----------------

IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE		
Nome:		Código:
DN:	Idade:	Sexo:
Telefone:		Estado Civil:
<input type="checkbox"/> Empregado <input type="checkbox"/> Desempregado <input type="checkbox"/> Aposentado <input type="checkbox"/> Estudante <input type="checkbox"/> Licença médica		
Profissão: _____		
Tempo sem atividade profissional, após diagnóstico de EM:		
Mudança de função ou emprego após diagnóstico de EM:		
Residência:		
Nº de pessoas que vive:		Nº de filhos:
Escolaridade: não lê e não escreve <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1º incompleto <input type="checkbox"/> 1º completo <input type="checkbox"/> 2º incompleto <input type="checkbox"/> 2º completo <input type="checkbox"/> Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior Completo <input type="checkbox"/> Outros _____		

DADOS CLÍNICOS	
Diagnóstico clínico:	
Início da doença:	Idade de início da doença:
Forma Clínica: [ ] EMRR [ ] EMPP [ ] EMPS [ ] Não sabe informar	
Nº de Surtos: _____	
Nº de surtos antes do diagnóstico:	
Data último surto: _____	
Medicamentos em uso:	
Doenças Crônicas associada? Qual? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim _____	

ZOO MAP TEST		
Tempo de planejamento:	Tempo de execução:	Tempo total:

PARAMETROS NEUROFISIOLÓGICOS			
		1 mês	3 meses
1ª	Cortisol Capilar		
3ª			
Observações:			

**ANEXO**

## ANEXO A - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

### 1. Orientação (1 ponto por cada resposta correta)

Em que ano estamos? \_\_\_\_\_

Em que mês estamos? \_\_\_\_\_

Em que dia do mês estamos? \_\_\_\_\_

Em que dia da semana estamos? \_\_\_\_\_

Em que estação do ano estamos? \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_\_

Em que país estamos? \_\_\_\_\_

Em que distrito vive? \_\_\_\_\_

Em que terra vive? \_\_\_\_\_

Em que casa estamos? \_\_\_\_\_

Em que andar estamos? \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_\_

### 2. Retenção (contar 1 ponto por cada palavra corretamente repetida)

"Vou dizer três palavras; queria que as repetisse, mas só depois de eu as dizer todas; procure decorá-las".

Pêra \_\_\_\_\_ Gato \_\_\_\_\_ Bola \_\_\_\_\_ Nota: \_\_\_\_\_

### 3. Atenção e Cálculo (1 ponto por cada resposta correta. Se der uma errada mas depois continuar a subtrair bem, consideram-se as seguintes como corretas. Parar ao fim de 5 respostas) "Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e depois ao número encontrado volta a tirar 3 e repete assim até eu lhe dizer para parar".

27\_24\_21\_18\_15\_

Nota: \_\_\_\_\_

### 4. Evocação (1 ponto por cada resposta correta.)

"Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar".

Pêra \_\_\_\_\_ Gato \_\_\_\_\_ Bola \_\_\_\_\_ Nota: \_\_\_\_\_

### 5. Linguagem (1 ponto por cada resposta correta)

a. "Como se chama isto? Mostrar os objetos:

Relógio \_\_\_\_\_ Lápis \_\_\_\_\_ Nota: \_\_\_\_\_

b. "Repita a frase que eu vou dizer: O RATO ROEU A ROLHA" Nota: \_\_\_\_\_

c. "Quando eu lhe der esta folha de papel, pegue nela com a mão direita, dobre-a ao meio e ponha sobre a mesa"; dar a folha segurando com as duas mãos.

Pega com a mão direita \_\_\_\_\_ Dobra ao meio \_\_\_\_\_ Coloca onde deve \_\_\_\_\_ Nota: \_\_\_\_\_

d. "Leia o que está neste cartão e faça o que lá diz". Mostrar um cartão com a frase bem legível, "FECHE OS OLHOS"; sendo analfabeto lê-se a frase.

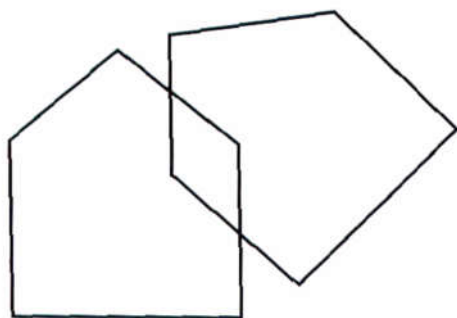
Fechou os olhos \_\_\_\_\_ Nota: \_\_\_\_\_

e. "Escreva uma frase inteira aqui". Deve ter sujeito e verbo e fazer sentido; os erros gramaticais não prejudicam a pontuação. Nota: \_\_\_\_\_

Frase:

### 6. Habilidade Construtiva (1 ponto pela cópia correta.)

Deve copiar um desenho. Dois pentágonos parcialmente sobrepostos; cada um deve ficar com 5 lados, dois dos quais intersectados. Não valorizar tremor ou rotação. Nota: \_\_\_\_\_



Cópia:

## ANEXO B – EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE

ESCORE EDSS		
Escore	Características	Total
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral, grau 1 aceitável)	
1,0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)	
1,5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)	
2,0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
2,5	Incapacidade mínima em 2 SF ( 2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
3,0	Incapacidade moderada em 1 SF ( 1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.	
3,5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)	
4,0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
4,5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
5,0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias ( equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)	
5,5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)	
6,0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
6,5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
7,0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente )	
7,5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito á cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)	
8,0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
8,5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidade e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
9	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute ( equivalentes é a maioria de SF grau 4+)	
9,5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)	
10	Morte por esclerose múltipla	

## ANEXO C - ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON

<p>1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)</p> <p>0. Ausente.</p> <p>1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.</p> <p>2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.</p> <p>3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.</p> <p>4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.</p>	<p>2. SENTIMENTOS DE CULPA</p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.</p> <p>2. Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações.</p> <p>3. A doença atual é um castigo.</p> <p>4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.</p>
<p>3. SUICÍDIO</p> <p>0. Ausente.</p> <p>1. Sente que a vida não vale a pena.</p> <p>2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.</p> <p>3. Idéias ou gestos suicidas.</p> <p>4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).</p>	<p>4. INSÔNIA INICIAL</p> <p>0. Sem dificuldades para conciliar o sono.</p> <p>1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.</p> <p>2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.</p>
<p>5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA</p> <p>0. Sem dificuldades.</p> <p>1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.</p> <p>2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto p/ urinar).</p>	<p>6. INSÔNIA TARDIA</p> <p>0. Sem dificuldades.</p> <p>1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir</p> <p>2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.</p>
<p>7. TRABALHO E ATIVIDADES</p> <p>0. Sem dificuldades.</p> <p>1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.</p> <p>2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).</p> <p>3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).</p> <p>4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.</p>	<p>8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)</p> <p>0. Pensamento e fala normais.</p> <p>1. Leve retardo à entrevista.</p> <p>2. Retardo óbvio à entrevista.</p> <p>3. Entrevista difícil.</p> <p>4. Estupor completo.</p> <p>9. AGITAÇÃO</p> <p>0. Nenhuma.</p> <p>1. Inquietude.</p> <p>2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.</p> <p>3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.</p> <p>4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.</p>
<p>10. ANSIEDADE PSÍQUICA</p> <p>0. Sem dificuldade.</p> <p>1. Tensão e irritabilidade subjetivas.</p> <p>2. Preocupação com trivialidades.</p> <p>3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.</p> <p>4. Medos expressos sem serem inquiridos.</p>	<p>11. ANSIEDADE SOMÁTICA</p> <p>Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como: Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; Cardiovasculares: palpitações, cefaleia; Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Freqüência urinária; Sudorese</p> <p>0. Ausente : 1. Leve 2. Moderada 3. Grave</p> <p>4. Incapacitante</p>
<p>12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS</p> <p>0. Nenhum</p> <p>1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdome</p> <p>2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.</p>	<p>13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL</p> <p>0. Nenhum</p> <p>1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.</p> <p>2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2</p>
<p>14. SINTOMAS GENITAIS</p> <p>Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais</p> <p>0. Ausentes</p>	<p>15. HIPOCONDRIA</p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)</p>

<p>1. Leves 2. Intensos</p>	<p>2. Preocupação com a saúde 3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc. 4. Idéias delirantes hipocondríacas.</p>
<p>16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B) A - Quando avaliada pela história clínica 0. Sem perda de peso. 1. Provável perda de peso associada à moléstia atual. 2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente) 3. Não avaliada. B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso 0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana. 1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana. 2. Mais de 1 Kg de perda por semana. 3. Não avaliada.</p>	<p>17. CONSCIÊNCIA 0. Reconhece que está deprimido e doente. 1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc. 2. Nega estar doente.</p>

**CONTAGEM TOTAL: \_\_\_\_ (0-50)**



## ANEXO D – ESCALA DE ANSIEDADE DE HAMILTON

GRAUS: Nenhum = 0; Leve = 1; Médio = 2; Forte = 3; Máximo = 4

Nº	ITEM	COMPORTAMENTO	GRAU
1	Humor Ansioso	Preocupações, inquietude, previsão do pior, antecipação temerosa, irritabilidade, etc.	
2	Tensão	Sensações de tensão, fadiga, reação de sobressalto, comove-se facilmente, choro fácil, tremores, incapacidade para relaxar e agitação.	
3	Medos	De escuro, de desconhecidos, de ficar sozinho, de animais, de trânsito, de multidões, etc. (avaliar qualquer um por intensidade e frequência de exposição).	
4	Insônia	Dificuldade em adormecer, sono interrompido, insatisfeito e fadiga ao despertar, sonhos penosos, pesadelos, terrores noturnos, etc.	
5	Intelectual (cognitivo)	Dificuldade de concentração, distúrbios de memória, etc.	
6	Humor Deprimido	Perda de interesse, falta de prazer nos passatempos, depressão, despertar precoce, oscilação do humor, etc.	
7	Somatizações Motoras	Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.	
8	Somatizações Sensoriais	Ondas de frio ou calor, sensações de fraqueza, visão turva, sensação de picadas, formigamento, câimbras, dormências, sensações auditivas de tinidos, zumbidos, etc.	
9	Sintomas Cardiovasculares	Taquicardia, palpitações, dores torácicas, sensação de desmaio, sensação de extra-sístoles, latejamento dos vasos sanguíneos, vertigens, batimentos irregulares, etc.	
10	Sintomas Respiratórios	Sensações de opressão ou constricção no tórax, sensações de sufocamento ou asfixia, suspiros, dispnéia, etc.	
11	Sintomas Gastrointestinais	Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, dores abdominais, ardência ou azia, dor pré ou pós-prandial, sensações de plenitude ou de vazio gástrico, náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, etc.	
12	Sintomas Geniturinários	Polaciúria, urgência da micção, amenorreia, menorragia, frigidez, ereção incompleta, ejaculação precoce, impotência, diminuição da libido, etc.	
13	Sintomas Autonômicos	Boca seca, rubor, palidez, tendência a sudorese, mãos molhadas, inquietação, tensão, dor de cabeça, pelos eriçados, tonteiras, etc.	
14	Comportamento na Entrevista	Tenso, pouco à vontade, inquieto, a andar a esmo, agitação das mãos (tremores, remexer, cacoetes) franzir a testa e face tensa, engolir seco, arrotos, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, palidez facial, pupilas dilatadas, etc.	
		<b>ESCORE TOTAL:</b>	

## ANEXO E – TESTE DO MAPA DO ZOOLÓGICO

Versão 1

Regras

Imagine que você está indo visitar um zoológico.

Sua tarefa é planejar uma rota para visitar o seguinte (não necessariamente nesta ordem):

- **Casa do elefante**
- **Jaula do leão**
- **Cercado das girafas**
- **O café**
- **Os ursos**
- **Santuário dos pássaros**

Ao planejar o seu percurso as seguintes regras devem ser obedecidas:

- inicie pela **entrada** e termine com o **piquenique**
- você pode usar os **caminhos pontilhados quantas vezes quiser**, mas os **não-pontilhados, apenas uma vez**
- você somente pode pegar o **caminho dos camelos uma vez**.

Versão 2

Regras

Imagine que você está indo visitar um zoológico.

Sua tarefa é visitar os seguintes animais na ordem indicada:

1. a partir da **Entrada** visite o **Cercado das girafas** •
2. a partir do **Cercado das girafas** visite a **Casa do elefante** •
3. depois de visitar os **Elefantes** vá ao **Café** para tomar um •refresco
4. do **Café** vá ver os **Ursos**

5. visite os **Leões** após os **Ursos**

6. dos os **Leões** vá ao **Santuário dos pássaros**

7. finalmente, termine sua visita com um **Piquenique**. Ao planejar o seu percurso as seguintes regras devem ser obedecidas:

- inicie pela **entrada** e termine com o **piquenique**
- você pode usar os **caminhos pontilhados quantas vezes quiser**, mas os **não-pontilhados, apenas uma vez**
- você somente pode pegar o **caminho dos camelos uma vez**.



**ANEXO F - MULTIPLE SCLEROSIS FUNCIONAL COMPOSITE MEASURE**

<b>IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE</b>		
<b>Avaliador:</b>	<b>Data:</b>	
Nome:		Código:

<b>T25W</b>	
1ª Tentativa (s)	
2ª Tentativa (s)	

<b>9HTP – Mão Dominante:</b>		
	<b>Mão Direita</b>	<b>Mão Esquerda</b>
1ª Tentativa (s)		
2ª Tentativa (s)		

<b>PASAT 3'</b>
<b>Exemplo: (3 sec.)</b> <b>9 + 1 3 5 2 6 4 9 7 1 4</b> <b>10   4   8   7   8   10   13   16   8   5</b>
<b>Teste:</b>
<b>1 + 4 8 1 5 1 3 7 2 6 9</b> 5 — 12 — 9 — 6 — 6 — 4 — 10 — 9 — 8 — 15 —
<b>4 7 3 5 3 6 8 2 5 1</b> 13 — 11 — 10 — 8 — 8 — 9 — 14 — 10 — 7 — 6 —
<b>5 4 6 3 8 1 7 4 9 3</b> 6 — 9 — 10 — 9 — 11 — 9 — 8 — 11 — 13 — 12 —
<b>7 2 6 9 5 2 4 8 3 1</b> 10 — 9 — 8 — 15 — 14 — 7 — 6 — 12 — 11 — 4 —
<b>8 5 7 1 8 2 4 9 7 9</b> 9 — 13 — 12 — 8 — 9 — 10 — 6 — 13 — 16 — 16 —
<b>3 1 5 7 4 8 1 3 8 2</b> 12 — 4 — 6 — 12 — 11 — 12 — 9 — 4 — 11 — 10 —
<b>Total Bruto =                      Percentual Correto =</b>

## ANEXO G - ESCALA DE EQUILÍBRIO DE BERG

<p>1. SENTADO PARA EM PÉ <b>INSTRUÇÕES: Por favor, fique de pé. Tente não usar suas mãos como suporte.</b></p>	<p>(4) capaz de permanecer em pé sem o auxílio das mãos e estabilizar de maneira independente (3) capaz de permanecer em pé independentemente usando as mãos (2) capaz de permanecer em pé usando as mãos após várias tentativas (1) necessidade de ajuda mínima para ficar em pé ou estabilizar (0) necessidade de moderada ou máxima assistência para permanecer em pé</p>
<p>2. EM PÉ SEM APOIO <b>INSTRUÇÕES: Por favor, fique de pé por dois minutos sem se segurar em nada.</b> Se o sujeito é capaz de permanecer em pé por 2 minutos sem apoio, marque pontuação máxima na situação sentado sem suporte. Siga diretamente para o item #4.</p>	<p>(4) capaz de permanecer em pé com segurança por 2 minutos (3) capaz de permanecer em pé durante 2 minutos com supervisão (2) capaz de permanecer em pé durante 30 segundos sem suporte (1) necessidade de várias tentativas para permanecer 30 segundos sem suporte (0) incapaz de permanecer em pé por 30 segundos sem assistência</p>
<p>3. Sentado sem suporte para as costas mas com os pés apoiados sobre o chão ou sobre um banco <b>INSTRUÇÕES: Por favor, sente-se com os braços cruzados durante 2 minutos.</b></p>	<p>(4) capaz de sentar com segurança por 2 minutos (3) capaz de sentar com por 2 minutos sob supervisão (2) capaz de sentar durante 30 segundos (1) capaz de sentar durante 10 segundos (0) incapaz de sentar sem suporte durante 10 segundos</p>
<p>4. EM PÉ PARA SENTADO <b>INSTRUÇÕES: Por favor, sente-se.</b></p>	<p>(4) senta com segurança com o mínimo uso das mão (3) controla descida utilizando as mãos (2) apoia a parte posterior das pernas na cadeira para controlar a descida (1) senta independentemente mas apresenta descida descontrolada (0) necessita de ajuda para sentar</p>
<p>5. TRANSFERÊNCIAS <b>INSTRUÇÕES: Pedir ao sujeito para passar de uma cadeira com descanso de braços para outra sem descanso de braços (ou uma cama)</b></p>	<p>(4) capaz de passar com segurança com o mínimo uso das mãos (3) capaz de passar com segurança com uso das mãos evidente (2) capaz de passar com pistas verbais e/ou supervisão (1) necessidade de assistência de uma pessoa (0) necessidade de assistência de duas pessoas ou supervisão para segurança</p>
<p>6. EM PÉ SEM SUPORTE COM OLHOS FECHADOS <b>INSTRUÇÕES: Por favor, feche os olhos e permaneça parado por 10 segundos</b></p>	<p>(4) capaz de permanecer em pé com segurança por 10 segundos (3) capaz de permanecer em pé com segurança por 10 segundos com supervisão (2) capaz de permanecer em pé durante 3 segundos (1) incapaz de manter os olhos fechados por 3 segundos mas permanecer em pé (0) necessidade de ajuda para evitar queda</p>
<p>7. EM PÉ SEM SUPORTE COM OS PÉS JUNTOS <b>INSTRUÇÕES: Por favor, mantenha os pés juntos e permaneça em pé sem se segurar</b></p>	<p>(4) capaz de permanecer em pé com os pés juntos independentemente com segurança por 1 minuto (3) capaz de permanecer em pé com os pés juntos independentemente com segurança por 1 minuto, com supervisão (2) capaz de permanecer em pé com os pés juntos independentemente e se manter por 30 segundos (1) necessidade de ajuda para manter a posição mas capaz de ficar em pé por 15 segundos com os pés juntos (0) necessidade de ajuda para manter a posição mas incapaz de se manter por 15 segundos</p>
<p>8. ALCANCE A FRENTE COM OS BRAÇOS EXTENDIDOS PERMANECENDO EM PÉ <b>INSTRUÇÕES: Mantenha os braços estendidos a 90 graus. Estenda os dedos e tente alcançar a maior distância possível.</b></p>	<p>(4) capaz de alcançar com confiabilidade acima de 25cm (10 polegadas) (3) capaz de alcançar acima de 12,5cm (5 polegadas) (2) capaz de alcançar acima de 5cm (2 polegadas) (1) capaz de alcançar mas com necessidade de supervisão</p>

	(0) perda de equilíbrio durante as tentativas / necessidade de suporte externo
9. APANHAR UM OBJETO DO CHÃO A PARTIR DA POSIÇÃO EM PÉ <b>INSTRUÇÕES:</b> Pegar um sapato/chinelo localizado a frente de seus pés	(4) capaz de apanhar o chinelo facilmente e com segurança (3) capaz de apanhar o chinelo mas necessita supervisão (2) incapaz de apanhar o chinelo mas alcança 2-5cm (1-2 polegadas) do chinelo e manter o equilíbrio de maneira independente (1) incapaz de apanhar e necessita supervisão enquanto tenta (0) incapaz de tentar / necessita assistência para evitar perda de equilíbrio ou queda
10. EM PÉ, VIRAR E OLHAR PARA TRÁS SOBRE OS OMBROS DIREITO E ESQUERDO <b>INSTRUÇÕES:</b> Virar e olhar para trás sobre o ombro esquerdo. Repetir para o direito. O examinador pode pegar um objeto para olhar e colocá-lo atrás do sujeito para encorajá-lo a realizar o giro.	(4) olha para trás por ambos os lados com mudança de peso adequada (3) olha para trás por ambos por apenas um dos lados, o outro lado mostra menor mudança de peso (2) apenas vira para os dois lados mas mantém o equilíbrio (1) necessita de supervisão ao virar (0) necessita assistência para evitar perda de equilíbrio ou queda
11. VIRAR EM 360 GRAUS <b>INSTRUÇÕES:</b> Virar completamente fazendo um círculo completo. Pausa. Fazer o mesmo na outra direção	(4) capaz de virar 360 graus com segurança em 4 segundos ou menos (3) capaz de virar 360 graus com segurança para apenas um lado em 4 segundos ou menos (2) capaz de virar 360 graus com segurança mas lentamente (1) necessita de supervisão ou orientação verbal (0) necessita de assistência enquanto vira
12. COLOCAR PÉS ALTERNADOS SOBRE DEGRAU OU BANCO PERMANECENDO EM PÉ E SEM APOIO <b>INSTRUÇÕES:</b> Colocar cada pé alternadamente sobre o degrau/banco. Continuar até cada pé ter tocado o degrau/banco quatro vezes.	(4) capaz de ficar em pé independentemente e com segurança e completar 8 passos em 20 segundos (3) capaz de ficar em pé independentemente e completar 8 passos em mais de 20 segundos (2) capaz de completar 4 passos sem ajuda mas com supervisão (1) capaz de completar mais de 2 passos necessitando de mínima assistência (0) necessita de assistência para prevenir queda / incapaz de tentar
13. PERMANECER EM PÉ SEM APOIO COM OUTRO PÉ A FRENTE <b>INSTRUÇÕES:</b> (DEMONSTRAR PARA O SUJEITO) Colocar um pé diretamente em frente do outro. Se você perceber que não pode colocar o pé diretamente na frente, tente dar um passo largo o suficiente para que o calcanhar de seu pé permaneça à frente do dedo de seu outro pé.	(4) capaz de posicionar o pé independentemente e manter por 30 segundos (3) capaz de posicionar o pé para frente do outro independentemente e manter por 30 segundos (2) capaz de dar um pequeno passo independentemente e manter por 30 segundos (1) necessidade de ajuda para dar o passo mas pode manter por 15 segundos (0) perda de equilíbrio enquanto dá o passo ou enquanto fica de pé
14. PERMANECER EM PÉ APOIADO EM UMA PERNA <b>INSTRUÇÕES:</b> Permaneça apoiado em uma perna o quanto você puder sem se apoiar	(4) capaz de levantar a perna independentemente e manter por mais de 10 segundo (3) capaz de levantar a perna independentemente e manter entre 5 e 10 segundos (2) capaz de levantar a perna independentemente e manter por 3 segundos ou mais (1) tenta levantar a perna e é incapaz de manter 3 segundos, mas permanece em pé independentemente (0) incapaz de tentar ou precisa de assistência para evitar queda

## ANEXO H - ESCALA DE ESTRESSE PERCEBIDO

**NOME:** \_\_\_\_\_ **Código:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Itens e instruções

As questões nesta escala perguntam sobre seus sentimentos e pensamentos durante o último mês. Em cada caso, será pedido para você indicar o quão frequentemente você tem se sentido de uma determinada maneira. Embora algumas das perguntas sejam similares, há diferenças entre elas e você deve analisar cada uma como uma pergunta separada. A melhor abordagem é responder a cada pergunta razoavelmente rápido. Isto é, não tente contar o número de vezes que você

se sentiu de uma maneira particular, mas indique a alternativa que lhe pareça como uma estimativa razoável. Para cada pergunta, escolha as seguintes alternativas:

0=nunca

1=quase nunca

2=às vezes

3=quase sempre

4=sempre

Neste último mês, com que frequência...						
1	Você tem ficado triste por causa de algo que aconteceu inesperadamente?	0	1	2	3	4
2	Você tem se sentido incapaz de controlar as coisas importantes em sua vida?	0	1	2	3	4
3	Você tem se sentido nervoso e "estressado"?	0	1	2	3	4
4	Você tem tratado com sucesso dos problemas difíceis da vida?	0	1	2	3	4
5	Você tem sentido que está lidando bem as mudanças importantes que estão ocorrendo em sua vida?	0	1	2	3	4
6	Você tem se sentido confiante na sua habilidade de resolver problemas pessoais?	0	1	2	3	4
7	Você tem sentido que as coisas estão acontecendo de acordo com a sua vontade?	0	1	2	3	4
8	Você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer?	0	1	2	3	4
9	Você tem conseguido controlar as irritações em sua vida?	0	1	2	3	4
10	Você tem sentido que as coisas estão sob o seu controle?	0	1	2	3	4
11	Você tem ficado irritado porque as coisas que acontecem estão fora do seu controle?	0	1	2	3	4
12	Você tem se encontrado pensando sobre as coisas que deve fazer?	0	1	2	3	4
13	Você tem conseguido controlar a maneira como gasta seu tempo?	0	1	2	3	4
14	Você tem sentido que as dificuldades se acumulam a ponto de você acreditar que não pode superá-las?	0	1	2	3	4