

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

THIAGO CARVALHO

**AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE CARDIOVASCULAR EM
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Belo Horizonte

2012

THIAGO CARVALHO

**AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE CARDIOVASCULAR EM
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Renan Barros Domingues

Co-Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira-Júnior

Belo Horizonte

2012

Carvalho, Thiago.

Avaliação da reatividade cardiovascular em pacientes com esclerose múltipla / Thiago Carvalho - 2012.

XIV; LIX

Evaluation of cardiovascular reactivity in patients with multiple sclerosis.

Orientador: Prof. Dr. Renan Barros Domingues

Co-Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira-Júnior

Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas – PPG em Neurociências – UFMG.

1. Esclerose múltipla 2. atividade cardiovascular 3. pressão arterial 4. frequência cardíaca

Dedicatória

A todos que
depositam esperança
nos pesquisadores.

"É um sinal de realeza aceitar as ideias uns dos outros com paz, amor e paciência. É com base nessa percepção que somos capazes de progredir".

(Dadi Janki)

Agradecimentos

Obrigado Professor Doutor Renan Barros Domingues pela confiança, parceria e pelos ensinamentos. O mestrado foi um período de grande crescimento para mim.

Ao Professor Doutor Antônio Lúcio Teixeira-Júnior, que também contribuiu para melhoria da minha formação técnica.

À minha família, pela presença e carinho todo o tempo.

Aos amigos do Programa de Pós Graduação em Neurociências por dividirem as alegrias e angústias típicas dessa formação.

Aos funcionários Neli, Heidy, Vanessa e Carlos, pela contribuição nesses 2 anos.

A toda equipe do Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

Ao grupo do ambulatório de Esclerose Múltipla do HSCMV.

Todos que passaram por mim nesses 2 anos deixaram uma marca , e todas as marcas juntas fazem parte deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de lesões desmielinizantes, inflamatórias e degenerativas multifocais, podendo afetar diversas áreas do sistema nervoso central (SNC). Como há um acometimento difuso do sistema nervoso central (SNC), é justificável que os centros de regulação da reatividade cardiovascular possam estar comprometidos, prejudicando assim sua resposta a diferentes estímulos. Vários estudos têm identificado presença de alterações na reatividade autonômica cardiovascular na EM. Entretanto, até o presente não há estudos avaliando a reatividade cardiovascular ao frio e ao estresse mental.

Objetivo: Avaliar a reatividade autonômica cardiovascular ao frio e ao estresse mental em pacientes portadores da Esclerose Múltipla.

Materiais e métodos: Este é um estudo do tipo caso-controle. Vinte e três pacientes portadores da doença e vinte e três voluntários saudáveis participaram da pesquisa.

Os dois grupos foram submetidos aos inventários de Beck para depressão e ansiedade (BDI e BAI) e a dois testes de reatividade autonômica cardiovascular: o teste de Stroop (reatividade ao estresse mental) e o “cold pressure test (CPT)” (reatividade ao frio). Avaliou-se a variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e da frequência cardíaca (FC) em repouso e fase ativa, com um e dois minutos. Na análise descritiva, foi utilizada média e desvio padrão dos dados. A verificação da normalidade na distribuição dos dados foi realizada utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação das médias entre os grupos, foi utilizado o teste t de Student. A análise de variância de PAS, PAD e FC nos testes de CPT e Stroop de pacientes e controles nas diferentes fases (repouso, fase ativa em 1 e 2 minutos) foi realizada com ANOVA de duas e vias seguido de teste de correlações múltiplas de Bonferroni.

Resultados: A média de idade dos pacientes foi de $34,39 \pm 8,85$ anos, com EDSS médio de $2,409 \pm 0,97$. Os pacientes apresentaram índices de BDI de $8,348 \pm 4,783$, enquanto os controles tiveram valores de $6,826 \pm 3,798$. Não houve diferença estatística entre eles. No BAI, os pacientes apresentaram valores de $12,57 \pm 6,795$, enquanto o valor dos controles foi de $10,17 \pm 7,184$, também sem diferença estatística. A PAD (1 minuto) menos a PAD (repouso) de

pacientes no teste Stroop foi $4,435 \pm 10,39$. A PAD (1 minuto) menos a PAD (repouso) de controles no teste de Stroop foi $11,35 \pm 11,06$. Tal diferença foi significativamente diferente ($P=0,01$). A FC (1 minuto) menos a FC (repouso) de pacientes no teste Stroop foi $-3,30 \pm 16,96$ ($P=0,01$). A FC (1 minuto) menos a FC (repouso) de controles no teste de Stroop foi $7,17 \pm 11,23$. Tal diferença foi significativamente menor em pacientes do que em controles ($P=0,016$). Não houve diferença estatística nas demais comparações realizadas.

Conclusão: A resposta cardiovascular em pacientes com EM foi diferente dos voluntários durante o teste de Stroop, o qual é de fácil execução e de desconforto desprezível para o paciente. Tal achado corrobora os dados prévios que mostram acometimento da reatividade cardiovascular nessa doença. A presença de diferenças no teste de Stroop e não no CPT sugere acometimento de vias exclusivamente relacionadas ao primeiro, tais como o córtex orbitofrontal, o insular e o córtex cingulado anterior. Tais achados podem sugerir a importância deste teste na identificação de pacientes com alto risco cardiovascular, possibilitando maior atenção na indicação terapêutica de drogas com efeitos cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease characterized by the presence of demyelinating, inflammatory, and degenerative multifocal central nervous system (CNS) lesions. MS is the most common non traumatic disease causing neurological sequelae in young adults, thus having a high social burden. Since there is a diffuse CNS involvement, it is expected that the areas related with the regulation of cardiovascular reactivity may be affected, thus impairing the autonomic reactivity to different stimuli. Studies have identified the presence of cardiovascular autonomic reactivity in MS patients; however, there are not previous studies evaluating the cardiovascular reactivity to cold and to mental stress.

Objective: To evaluate cardiovascular autonomic reactivity to cold and mental stress in MS patients.

Materials and Methods: This is a sectional, case-control study. Twenty three MS patients and twenty-three healthy volunteers were included. Patients and controls were submitted to the Beck depression and anxiety inventories (BDI and BAI), and two stress triggered autonomic reactivity tests: the Stroop test (reactivity to mental stress) and cold pressure test (CPT) (reactivity to cold stimulus). The variation of systolic blood pressure (SBP), diastolic (DBP), and heart rate (HR) were measured in rest and active phase which one and with two minutes. Mean and standard deviation were used for descriptive data. Normality verification was carried out with the Kolmogorov-Smirnov test. To compare means between groups the Student's t test was used. Analysis of variance of SBP, DBP and HR tests of patients and controls at different stages (rest, in active phase with 1 and 2 minutes) was performed using two-tailed ANOVA followed by Bonferroni multiple correlations test.

Results: The mean age of patients was 34.39 ± 8.85 years, the mean EDSS was 2.409 ± 0.97 . The patients BDI index was 8.348 ± 4.783 and controls was 6.826 ± 3.798 , with no statistical difference. Mean patients BAI was 12.57 ± 6.795 and controls was 10.17 ± 7.184 , without statistical significant differences. The PAD (1 minute) minus the PAD (rest) of patients in the Stroop test was 10.39 ± 4.435 . The PAD (1 minute) minus the PAD (rest) of controls on the Stroop test was 11.35 ± 11.06 . This difference was significantly different ($P = 0.01$), being lower in patients. HR (1 minute) minus HR (rest) of patients in the Stroop test was -3.30 ± 16.96 . HR (1 minute) minus HR (rest) of controls on the Stroop test was 11.23 ± 7.17 . This difference was significantly lower in patients than in controls ($P = 0.016$). There were no statistical differences with the other comparisons.

Conclusion: In our study, the cardiovascular response in MS patients was different from the controls with the Stroop test. This is an easy to perform and with negligible discomfort test. This finding is in line with previous data showing involvement of the cardiovascular reactivity in this disease. The presence of differences in the Stroop reactivity and not with CPT suggests that neurologic pathways exclusively related to the first, such as orbitofrontal, the insula, and the anterior cingulate cortex may be involved in MS. Also, this finding suggests that this test can be useful in the evaluation of patients at high cardiovascular risk, allowing more careful attention with the use of drugs with cardiovascular effects.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Variância de PAS em resposta ao CPT em pacientes e controles	40
Figura 2 - Variância de PAD em resposta ao CPT em pacientes e controles	41
Figura 3 - Variância da FC em resposta ao CPT em pacientes e controles	41
Figura 4 - Variância de PAS em resposta ao teste de Stroop em pacientes e controles	42
Figura 5 - Variância de PAD em resposta ao teste de Stroop em pacientes e controles	43
Figura 6 - Variância de PAD em resposta ao teste de Stroop em pacientes e controles	43
Figura 7 - Média de PAD (1 minuto) menos a PAD (repouso) de pacientes e controles no teste de Stroop	46
Figura 8 - Média de FC (1 minuto) menos a FC (repouso) de pacientes e controles no teste de Stroop	47

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Definição da Esclerose Múltipla	14
1.2 Imunopatologia	14
1.3 Epidemiologia	17
1.4 Diagnóstico	17
1.5 Tratamento Medicamentoso	19
1.6 Disfunção Autonômica Cardiovascular na Esclerose Múltipla	19
1.7 Justificativa	30
1.8 Hipótese	31
2 OBJETIVOS	31
2.1 Objetivo Geral	31
2.2 Objetivos Específicos	31
3 MATERIAIS E MÉTODOS	32
3.1 Tipo de Estudo	32
3.2 Local	32
3.3 Participantes	32
3.3.1 Amostra	32
3.4 Protocolo	33
3.4.1 Protocolo geral dos testes de reatividade cardiovascular	33
3.4.2 Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS)	36
3.4.3 Inventário de Depressão de Beck (BDI)	36
3.4.4 Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)	36
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	38
6 RESULTADOS	39
6.1 Características demográficas e clínicas	37
6.2 Escala de Beck de depressão (BDI) e ansiedade (BAI)	37
6.3 Comparação da variância da pressão arterial sistólica (PAS) no teste de resposta ao frio (CPT)	38
6.4 Comparação da variância da pressão arterial diastólica (PAD) no teste de resposta ao frio (CPT)	38
6.5 Comparação da variância da frequência cardíaca (FC) no teste de resposta ao frio (CPT)	39
6.6 Comparação da variância da pressão arterial sistólica (PAS) no teste de Stroop	40
6.7 Comparação da variância da pressão arterial diastólica (PAD) no teste de Stroop	40
6.8 Comparação da variância da frequência cardíaca (FC) no teste de resposta ao frio (CPT)	41
6.9 Comparação da diferença de PAS de 1 minuto menos a PAS de repouso de pacientes e controles no CPT	42
6.10 Comparação da PAS de 2 minutos menos a PAS de repouso de pacientes e controles no teste CPT	42
6.11 Comparação da PAD de 1 minuto menos a PAD de repouso de pacientes e controles no CPT:	42
6.12 Comparação da PAD de 2 minutos menos a PAD de repouso de pacientes e controles no CPT	42
6.13 Comparação da FC de 1 minuto menos a FC de repouso de pacientes e controles no CPT	43
6.14 Comparação da FC de 2 minutos menos a FC de repouso de pacientes e controles no CPT	43
6.15 Comparação da PAS de 1 minuto menos a PAS de repouso de pacientes e controles no teste de Stroop	43
6.16 Comparação das médias de PAS de 2 minutos menos a PAS de repouso de pacientes e controles no teste de Stroop	44
6.17 Comparação da PAD de 1 minuto menos a PAD de repouso de pacientes e controles no teste Stroop	44

6.18 Comparação da PAD de 2 minutos menos a PAD de repouso de pacientes e controles no teste Stroop	45
6.19 Comparação da FC de 1 minuto menos a FC de repouso de pacientes e controles no teste Stroop	45
6.20 Comparação da FC de 2 minutos menos a FC de repouso de pacientes e controles no teste Stroop	46

7 DISCUSSÃO	46
--------------------	-----------

6 CONCLUSÃO	51
--------------------	-----------

7 REFERÊNCIAS	52
----------------------	-----------

Anexos

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica do sistema nervoso central, caracterizada pela presença de lesões desmielinizantes e inflamatórias multifocais, manifestando-se em pessoas geneticamente suscetíveis expostas a agentes ambientais. Inicia-se geralmente entre os 20 e 40 anos. Trata-se da doença neurológica não traumática que mais frequentemente provoca sequelas em adultos jovens, causando, conseqüentemente, alto impacto social ^{1,2}.

Nos últimos anos, tem havido significativa evolução em termos do conhecimento fisiopatológico, diagnóstico e tratamento da doença. Demonstrou-se que, além do caráter desmielinizante e inflamatório, a doença compreende um componente neurodegenerativo, mesmo nas formas iniciais da doença ³.

1.2 IMUNOPATOLOGIA

Placas inflamatórias desmielinizantes no SNC constituem o principal elemento patológico da doença. Tais placas, no seu estágio agudo, caracterizam-se pela presença de um infiltrado inflamatório combinado com áreas de desmielinização. Elas possuem margem mal definida de perda da bainha de mielina, infiltrado de leucócitos e parênquima edemaciado ^{4,5}. O infiltrado celular perivascular constitui-se de linfócitos (predominantemente células T), monócitos e macrófagos. Ocorre apoptose e perda de oligodendrócitos, em grau variável. A lesão axonal pode ser extensa na placa aguda e pode haver também reatividade da glia ^{4,5}.

No estágio crônico, a placa é caracterizada por uma região de hipocelularidade, com perda de mielina e cicatrização glial. As bordas dessas lesões são mais distinguíveis do que as

das agudas. Tais placas crônicas são divididas em duas fases: com intensa atividade na borda da lesão (crônica ativa) ou desprovida de inflamatória (placa crônica inativa).

Nas crônicas ativas, a inflamação continua ao longo de sua borda externa, sendo histologicamente semelhante às placas agudas. Entretanto, a presença de anticorpos e a deposição do complemento são mais proeminentes nas crônicas. Áreas remielinizadas podem ser observadas em sua borda e até envolver toda a placa, no entanto, seu centro é tipicamente hipocelular e geralmente contém vasos espessados e com espaço perivascular alargado.

Nas lesões crônicas inativas há perda da inflamação na borda, além de completa perda de oligodendrócitos e variável redução da densidade axonal⁴⁻⁷.

As placas predominam na substância branca, mas também estão presentes na substância cinzenta, conforme demonstrado por ressonância magnética e exames histopatológicos. Na substância cinzenta, as placas predominam no córtex motor, medula espinhal e cerebelo, apesar de poderem ser encontradas em qualquer localidade do SNC. As lesões inflamatórias na substância cinzenta estão associadas à perda neuronal e secção axonal, mais comum nas placas ativas⁴⁻⁷.

O infiltrado linfocítico nas placas e em suas bordas sugere que a destruição inflamatória na EM é guiada por alvos antígenos-específicos (da mielina e de outros componentes do SNC). As células T dos pacientes podem reconhecer uma variedade de alvos. O estudo do processo inflamatório na EM se faz principalmente através de modelos experimentais, sendo a encefalomielite autoimune experimental (EAE) o modelo utilizado⁴.

Os principais fenótipos de células T são o Th1 e o Th2. As primeiras produzem grande quantidade de Interferon γ (IFN- γ), por estímulo da interleucina 12 (IL12), responsável por prover imunidade celular contra patógenos intracelulares. Já as Th2, que secretam IL4, IL5, IL13 e IL25, são essenciais na destruição de parasitas extracelulares e na mediação de imunidade humoral. Na EM, o papel das células Th1 é reconhecido, tanto através de modelos experimentais, quanto por estudos em pacientes. Clones de células Th1 auto-reativas, *in vitro*, são capazes de causar EAE em recipientes até então sem a doença, e níveis aumentados de

citocinas oriundas de células Th1 são vistas durante os surtos da doença, enquanto as interleucinas oriundas das Th2 são mais altas durante a remissão ^{4,5}.

As células Th1 foram consideradas, inicialmente, como patológicas, enquanto pensava-se que a Th2 conferiria potencial anti-inflamatório, atuando como células protetoras tanto na EM quanto na EAE. Entretanto, essa desregulação do balanço Th1/Th2 é apenas considerada parte das complexas interações que ocorrem tanto na EM quanto na EAE. Por exemplo, estudos demonstraram que camundongos que não apresentavam IFN- γ nem seu receptor, além de outras moléculas relacionadas com a diferenciação Th1, como IL12 e IL8, não eram protegidos contra a EAE, pelo contrário, eram mais susceptíveis ^{4,5}.

Através dos modelos experimentais, verifica-se, além da participação de linfócitos Th1, presença de importante de linfócitos Th-17, produtores de IL-17 e ativados através da ação da IL-23. Na EAE, as células Th17 participam na inflamação precoce do SNC e em seres humanos o papel da IL-17 também tem sido estudado.

Pacientes com EM possuem aumento de linfócitos produtores de IL-17 no líquido cefalorraqueano e no sangue periférico quando comparados a controles, além de haver expressão gênica aumentada para IL-17 ⁴⁻¹⁰.

Além da ativação de Th-1 e Th-17, reconhece-se hoje o envolvimento de células B no dano tecidual. Algumas evidências, nesse sentido, são a presença de bandas oligoclonais, detectadas em 90% dos pacientes com a forma remitente da doença.

Anticorpos podem contribuir para o dano tecidual, e já foram demonstrados alguns deles contra uma série de antígenos lipídicos, especialmente fosfatidilcolina.

Outra função dos linfócitos B pode ser a modulação da resposta celular ^{4,5,7-9}.

1.3 EPIDEMIOLOGIA

A EM geralmente inicia-se entre 20 e 45 anos, sendo mais rara em crianças e indivíduos acima dos 50 anos de idade ^{11,12}. Sua ocorrência é mais comum no sexo feminino, numa razão de aproximadamente 2 para 1, em indivíduos de cor branca e em áreas de clima temperado.

No Brasil, números de prevalência variam de 4,3 a 18,5 pacientes por 100.000 habitantes, com um número total de pacientes ao redor de 24.300 ¹³⁻¹⁸. De acordo com um estudo de prevalência publicado em 2012 ¹⁹, os números de pacientes com EM são de 15/100.000 na cidade de São Paulo, 17/100.000 na cidade de Botucatu, estado de São Paulo, e 18,1/100.000 em Belo Horizonte, MG.

Os fatores de risco incluem a predisposição genética (gênero e tipo de HLA), e fatores de risco ambientais têm sido descritos, incluindo níveis de vitamina D, exposição à luz solar, exposição ao vírus Epstein-Barr ⁴⁻⁹.

1.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da EM baseia-se na história e exame clínico e estudos laboratoriais. Não há nenhum teste diagnóstico específico. Os critérios diagnósticos são importantes tanto para ensaios como para avaliação e consultas de pacientes individuais ²⁰⁻²².

Critérios diagnósticos para a EM incluem avaliação clínica e paraclínica, enfatizando a necessidade de demonstrar a disseminação de lesões no tempo (DIT) e espaço (DIS) e a exclusão de diagnósticos diferenciais ²². Os critérios atualmente adotados refletem os resultados de reunião ocorrida em maio de 2010, em Dublin, na Irlanda, do Painel Internacional para Diagnóstico de EM, que definiu os requisitos para a demonstração de DIT e DIS ²².

O uso da Ressonância magnética (RM) com e sem contraste contribui significativamente para o diagnóstico precoce da doença. Através da RM, pode-se, hoje,

estabelecer o diagnóstico mesmo em pacientes com um único surto ^{21,22}. As lesões mais frequentes são as com contraste por gadolínio, indicando decomposição da barreira hematoencefálica e inflamação aguda, lesões com hipersinal e lesões com hipossinal em T1, indicando cronicidade (placas crônicas).

Para a confirmação da DIS, o paciente deve apresentar imagens de RM com a presença de uma ou mais lesões T2 em pelo menos duas das quatro áreas do SNC (periventricular, justacortical, infratentorial e/ou medula espinhal). A DIT pode ser demonstrada por nova lesão T2 e/ou realce gadolínio, em comparação a RM inicial, independentemente do tempo desta imagem de referência; ou presença simultânea de lesões assintomáticas em diferentes estágios ²².

A EM é uma doença de evolução heterogênea, sendo reconhecidas três formas clínicas principais:

- 1) Forma Remitente-Recorrente (RR): é a mais comum, caracterizada por períodos de surtos de sintomas seguidos de remissão total ou parcial dos mesmos. Estes sintomas indicam o desenvolvimento de uma lesão nova ou extensão de uma antiga. Nos casos benignos, esse padrão pode ocorrer durante toda vida com pouca (ou nenhuma) incapacidade residual ¹⁻²².
- 2) Forma Primariamente progressiva (PP): Caracterizada por déficit neurológico progressivo e cumulativo desde o início da doença, sem períodos delineados de exacerbações ou remissões ¹⁻²².
- 3) Forma Secundariamente progressiva (SP): Consiste em uma combinação entre as duas primeiras manifestações. Geralmente inicia-se como forma RR e anos após entra em uma fase em que há deterioração progressiva, com ou sem recidivas sobrepostas identificáveis ¹⁻²².

1.5 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Não se conhece no presente nenhuma cura para a EM. O tratamento é dirigido para a imunomodulação e imunossupressão, o alívio de sintomas incapacitantes físicos e emocionais e a reabilitação física ^{23,24}.

Uma abordagem multiprofissional para pacientes com EM é essencial, pois cada profissional, com seus conhecimentos específicos, deve desenvolver um atendimento integrado e contínuo, contribuindo assim, para a melhora na qualidade de vida do paciente ^{23,24}.

O tratamento medicamentoso da EM vêm modificando o curso natural da doença nos últimos anos. A demanda crescente na prescrição desses medicamentos e a aprovação de novos imunomoduladores para tratamento e seu alto custo têm motivado nas sociedades neurológicas de vários países a elaboração de protocolos e recomendações para seu uso ^{23,24}.

Estes medicamentos incluem substâncias derivadas do interferon beta (INFβ 1a IM, INFβ 1a SC e INFβ 1b SC), o acetato de glatirâmer (AG), o natalizumabe e o fingolimode que têm demonstrado eficácia no tratamento da EM, reduzindo o aparecimento de novas lesões, diminuindo a frequência dos surtos, retardando a progressão nas formas remitente-recorrentes e, por conseqüência, acúmulo de incapacidades na evolução da mesma. Sua indicação, porém, deve ser julgada individualmente considerando seus benefícios, efeitos colaterais, presença de surtos e forma evolutiva da doença ^{23,24}.

1.6 DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA CARDIOVASCULAR NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Alterações na reatividade cardiovascular têm sido descritas em pacientes com EM. Os estudos ainda apresentam resultados diversos, dado que os mesmos têm utilizado populações muito heterogêneas e métodos de avaliação da reatividade pouco uniformes.

Vários estudos utilizando testes de estresse, como o teste de Stroop e o teste de reatividade ao frio, a fim de se compreender melhor o funcionamento cardiovascular em diferentes condições clínicas, como em caso de transplantados cardíacos e pacientes diabéticos.

Pacientes com EM podem apresentar alterações sensitivas, além de dor neuropática crônica, potencialmente alterando o limiar nociceptivo. Consequentemente, é possível supor que a reação a estímulo de exposição ao frio utilizado no CPT possa estar alterada na EM.

Também apresentam alterações de funções executivas e na velocidade de processamento de informações, podendo, potencialmente, apresentar reações alteradas em resposta a estímulos que dependam de tais funções. A execução do teste de Stroop requer o emprego de tais funções, além de envolver mecanismos de reatividade cardiovascular.

Os circuitos relacionados ao CPT diferem dos circuitos relacionados ao teste de Stroop. O CPT relaciona-se com neurônios envolvidos nas sensações de dor e temperatura, localizados na raiz dos gânglios dorsais, e as terminações nervosas na pele. As fibras aferentes mediando dor e temperatura terminam nos neurônios da lamina 1 do corno dorsal da parte ipsilateral da medula. Axônios que regulam essas sensações cruzam a linha média e ascendem no sistema anterolateral, o qual inclui os tractos espinotalâmico, espinoreticular e espinomesencefálico. O CPT causa aumento na pressão arterial média e frequência cardíaca. O bloqueio dos receptores inotrópicos glutamatérgicos (iGLURs), na área pressórica ventro-lateral (RVLM), no bulbo, atenua significativamente essa resposta. Quando há bloqueio de receptores do GABA no núcleo Ambiguo (nAmb), ocorre redução no aumento da FC pelo CPT, mas não na PA. Sabe-se também que áreas cerebrais rostrais ao tronco cerebral participam da resposta pressórica e da taquicardia induzidas pelo CPT. Além disso, a coluna intermédio-lateral na medula tóracolombar (IML) também está relacionada à regulação da PA e FC. Ela recebe projeções de pelo menos cinco áreas: RVLM, área ventro-medial, parte caudal do núcleo da Rafe, alguns grupos celulares da ponte e do núcleo paraventricular do hipotálamo. O CPT estimula as fibras sensíveis à dor e temperatura e ativa fibras do tractos anterolaterais, especialmente o espinoreticular, o qual ativa neurônios pré-simpáticos no RVLM. Projeções dessa área para a IML excitam neurônios pré-ganglionares simpáticos, levando a um aumento da PA. Aumentos na FC induzidos pelo CPT, mesmo que atenuados, persistem após bloqueio dos iGLURs, indicando participação de outras vias envolvidas na taquicardia desencadeada por causa desse teste. Quando há bloqueio combinado dos iGLURs à vagotomia ou bloqueio de receptores

muscarínicos colinérgicos cardíacos por atropina intra-venosa, a taquicardia causada pelo CPT é abolida. Logo, essa resposta é mediada tanto pela ativação simpática quanto inibição da influencia parassimpática no coração. Em doenças neurológicas, como síndrome de Guillain-Barré, doença de Parkinson, hipotensão ortostática idiopática e neuropatia devido a Diabetes Mellitus, pode haver atenuação ou ausência das alterações cardiovasculares induzidas pelo CPT²⁵⁻²⁷.

A reatividade cardiovascular ao teste de Stroop tem sido largamente investigada em diferentes condições fisiológicas e patológicas²⁸. Alguns estudos de neuroimagem funcional indicam que a reatividade cardiovascular a testes de estresse mental (teste de Stroop, teste aritmético e outros) é associada à ativação concomitante de três sistemas corticais: o córtex orbitofrontal, o insular e o córtex cingulado anterior. Subdivisões nessas áreas seriam as responsáveis por iniciar e manter a resposta cardiovascular a esses estímulos através dos seus circuitos recíprocos e de suas projeções para grupos celulares responsáveis pela regulação autonômica e funcionamento cardiovascular, como amígdala, hipotálamo e núcleos do tronco cerebral.^{28,29} Esses sistemas são provavelmente responsáveis pelos processos neuronais envolvidos na detecção, análise e resposta adaptativa a desafios, como o teste de Stroop.

As respostas cardiovasculares aos testes de estresse mental são: aumento da pressão cardiovascular, do débito cardíaco e da frequência cardíaca. Também já foi demonstrado vasoconstricção dos leitos vasculares de baço e rins, vasodilatação no músculo esquelético e diminuição (ou pelo menos o não aumento) na resistência vascular sistêmica. Muitos fatores contribuem para respostas a esse tipo de teste: parte do corpo onde os resultados são coletados, tipo de teste cognitivo, nível de dificuldade do teste, o desempenho individual e a percepção do estresse envolvido.

Resultados em voluntários normotensos mostram que durante esse teste a PA aumenta e se mantém elevada durante o teste. No final, quase todos os indivíduos apresentam uma diminuição imediata nos níveis pressóricos, voltando ao seu valor basal após o término de todo o período de recuperação usado na avaliação. Em relação à FC, dados da literatura mostram que

voluntários saudáveis apresentam aumento da frequência cardíaca, a qual se mantém elevado durante o teste de Stroop.

Vinte e um estudos prévios avaliaram alterações autonômicas cardiovasculares em pacientes com EM.

Neubauer e Gundersen (1978) realizaram um estudo tipo caso-controle investigando possíveis alterações no ECG de pacientes com EM. Eles compararam 13 pacientes com EM, cujos tipos não foram especificados, 12 pacientes com diabetes mellitus com mais de 20 anos de duração da doença e 11 controles saudáveis e avaliaram as variações dos intervalos RR de curto e longo prazo nos três grupos. As variações no intervalo RR foram maiores nos controles que nos pacientes, sugerindo que anormalidades vagais tenham sido responsáveis pelas diferenças encontradas são explicadas por anormalidades vagais nos pacientes com EM ³⁰.

Senaratne et al. (1984), em um estudo do tipo caso-controle, compararam a variação da frequência cardíaca (FC) durante a respiração profunda, variações da FC e da pressão arterial sistólica (PAS) durante a manobra de Valsalva e mudanças na FC e PA durante teste ergométrico em 21 pacientes com EM (19 casos de EM clinicamente definida e 2 de EM clinicamente provável, de acordo com o critério de Schumacher; duração média da doença de 11,7 anos) e 20 controles saudáveis. Em todos os testes, houve diferenças significantes entre pacientes e voluntários sadios ³¹.

Ziaber et al. (1997) estudaram a função cardiovascular em função do EDSS. Eles compararam pacientes com EM (subtipos não especificados) e um grupo controle formado por sujeitos temporariamente imobilizados devido à fratura em membros inferiores. Avaliou-se o tempo de ejeção, fração de ejeção, volume sistólico, débito cardíaco e a velocidade média do encurtamento circunferencial da fibra cardíaca. Todos os testes foram executados com os voluntários na posição supina e após 3 minutos de pé. Eles encontraram baixa ejeção ventricular esquerda em pacientes de alto EDSS quando comparados aos de baixo EDSS e controles. A inclinação para a posição ereta diminuiu significativamente a fração de ejeção nos pacientes com alto EDSS. Na posição ereta, tanto o débito cardíaco quanto o volume sistólico caíram significativamente e foram menores nos pacientes com alto EDSS que nos com baixo EDSS e

controles. Esses resultados sugerem maior disfunção cardiovascular em pacientes em estágio mais avançado da doença ³².

Monge-Argilés et al. (1998) avaliaram a variabilidade da FC no ECG de pacientes com EM. Trinta e quatro pacientes com EM (subtipos não especificados; EDSS médio 3,5) e vinte e quatro controles foram avaliados. Eles encontraram diferenças significativas nos pacientes com EM quando comparados aos controles, com disfunção simpática e no tônus parassimpático, especialmente em casos mais avançados da doença ³³.

Nasseri et al. (1998) analisou a progressão do acometimento cardiovascular em pacientes com EM num estudo longitudinal, durante um ano. Quarenta e seis pacientes com EM, diagnosticados de acordo com os critérios de Poser (20 pacientes com a forma remitente-recorrente e 26 com a forma secundariamente progressiva, com EDSS variando entre 0 a 6,5). Eles avaliaram a resposta da FC à respiração profunda, ao levantar-se e à manobra de Valsalva. Houve piora da disfunção autonômica após um ano, com mudanças mais proeminentes na forma secundariamente progressiva ³⁴.

Os mesmos autores publicaram, em 1999, outro estudo correlacionando a disfunção autonômica com lesões cerebrais à ressonância magnética, parâmetros clínicos e número de surtos. Vinte pacientes com a forma remitente-recorrente (critério de Poser; tempo médio da doença de 5,7 anos e EDSS médio de 1,63) foram acompanhados por 2 anos. A avaliação autonômica incluiu a resposta da FC à respiração profunda, ao levantar-se e à manobra de Valsalva. Eles encontraram um piora da função autonômica após 2 anos, entretanto, não houve correlação com o EDSS, número de surtos, duração da doença, sexo, idade, tamanho e número das lesões à ressonância ³⁵.

Flachenecker et al. (1999) avaliou a resposta da FC à manobra de Valsava, respiração profunda, e a resposta da PA a mudança ativa de postura e ao teste de força de prensão manual. Eles incluíram 27 pacientes com a forma remitente-recorrente, 13 com a forma secundariamente progressiva (duração média da doença de 7,8 anos; EDSS médio 3.0-3.5) e 24 controles. 40% dos pacientes tiveram resposta anormal a um ou mais testes, enquanto apenas 17% dos controles tiveram resposta alterada. Intolerância ortostática foi relatada por 50% dos pacientes. Os

pacientes com intolerância ortostática tiveram pressão sistólica média mais baixa, assim como menor variação da pressão diastólica após mudança ativa de postura ³⁶.

Acevedo et al. (2000) avaliaram a disfunção cardiovascular na EM através de um estudo tipo caso-controle, com 40 controles saudáveis e 40 pacientes com EM (critério de Poser; 30 RR, 7 PP e 3 SP; EDSS médio de 3,6). Os pacientes foram divididos em dois grupos, considerando-se EDSS acima ou abaixo de 4. Pressão arterial ortostática, resposta da FC à mudança postural, variação da FC durante inspiração e expiração forçadas e variação do intervalo R-R durante a manobra de Valsalva foram avaliados. Os pacientes apresentaram mais anormalidades (60% apresentaram resposta alterada a pelo menos um teste) que os controles. Os autores não encontraram correlação entre alterações autonômicas e imagens na ressonância magnética e EDSS ³⁷.

Repolarização cardíaca e correlação entre os intervalos QT e QTc e lesões na medula espinhal foram estudados por Seze et al. (2000). Os autores avaliaram 52 pacientes com EM (critério de Poser; duração média da doença de 11,9 anos; EDSS médio de 5,6), sendo 17 com RR, 18 com SP e 17 com PP. O grupo controle incluiu 15 voluntários saudáveis. Os resultados revelaram que os intervalos estudados foram maiores nos pacientes. Não foi encontrada correlação entre número de lesões e localização à RM com o QTc, mas houve correlação entre QTc e redução da área transversal da medula espinhal ³⁸.

Os mesmos autores reavaliaram a frequência da disfunção autonômica nos diferentes subtipos de EM e sua correlação com lesões na medula espinhal, num estudo prospectivo (Seze et al., 2001), que incluiu 25 pacientes com a forma remitente-recorrente, 25 com a forma primariamente progressiva, 25 com a forma secundariamente progressiva (EDSS médio de 5,5; duração média da doença de 12,1 anos) e 15 voluntários hígidos. O critério diagnóstico usado foi o de Poser. Foram obtidas imagens da medula espinhal por ressonância magnética, e os testes usados foram o de resposta simpática da pele, a variabilidade do intervalo R-R, teste de hipotensão ortostática. Eles descobriram que 84% dos pacientes apresentavam sintomas sugestivos de disfunção autonômica. A presença de pelo menos um sintoma sugestivo dessa disfunção correlacionou-se positivamente com EDSS, independente da forma da doença e de

sua duração. O número e o local das lesões não foram correlacionados com a disfunção autonômica, mas houve associação entre disfunção autonômica e redução da área transversal da medula espinhal ³⁹.

Flachenecker et al. (2001) investigaram a função autonômica e o nível sérico de catecolaminas num estudo transversal, comparando pacientes clinicamente estáveis com aqueles com doença ativa. Os autores também realizaram testes de função cardiovascular em um estudo longitudinal de 2 anos, num grupo de pacientes participando de um ensaio clínico com interferon- β -1A. Eles avaliaram a resposta cardiovascular à manobra de Valsalva, à respiração profunda e à mudança ativa de postura, assim como a resposta da PA ao teste de mudança ativa de postura e de força de preensão manual. Vinte e seis pacientes com a doença em atividade (com 2 ou mais surtos nos últimos dois anos; duração média da doença de 5,5 anos; EDSS médio de 2,5). Nove pacientes sem surtos ou progressão da doença foram classificados como estáveis (duração média da doença de 9,3 anos; EDSS médio de 2,5 anos). O grupo controle foi formado por 24 voluntários saudáveis. O estudo transversal revelou que a variação média na manobra de Valsalva foi maior nos pacientes com a doença em atividade, sugerindo disfunção simpática vasomotora nesse grupo, e seus níveis séricos de catecolaminas foram menores. Dezoito pacientes foram avaliados prospectivamente por 2 anos. Os testes simpáticos vasomotores permaneceram estáveis durante o seguimento, mas houve piora na função parassimpática após os 2 anos. Os resultados sugerem que disfunção simpática e disfunção parassimpática ocorrem na EM, e que as mesmas pioram com a atividade da doença e sua progressão. Não houve influência do tratamento com betainterferona nesse estudo ⁴⁰.

Merkelbach et al. (2001) avaliaram a correlação entre fadiga e alterações cardiovasculares em um estudo transversal. Eles recrutaram 84 pacientes com EM (54 com a forma remitente-recorrente, 14 com a forma secundariamente progressiva e 16 com a forma primariamente progressiva; EDSS médio de 3.39; duração média da doença de 8,9 anos) e avaliaram a resposta da PA após 10 minutos de mudança ativa de postura, resposta imediata da FC também após mudança ativa de postura, variação da FC durante a inspiração profunda, sua variação na manobra de Valsalva e a PA no teste de preensão manual. Todos os resultados

oriundos desses testes foram avaliados em conjunto a fim de se criar um índice global de função autonômica, e a disfunção foi calculada de acordo com a severidade. A fadiga foi avaliada por questionários padronizados. Os autores observaram disfunção autonômica em 27,3% dos pacientes com EM, sendo que esse acometimento foi maior nos pacientes com a forma progressiva da doença. Não houve correlação significativa entre fadiga e disfunção autonômica⁴¹.

Os mesmos autores (Merkelbach et al., 2003) reavaliaram a associação entre fadiga e disfunção autonômica num estudo posterior com um número maior de sujeitos, sendo 60 pacientes (EDSS médio de igual a 3; tempo médio da doença igual a 12,8 anos) e 36 controles saudáveis. ECG e aferição da PA foram realizados em intervalos de 1 minuto nos seguintes testes: resposta da FC à manobra de Valsalva, respiração profunda, mudança ativa de postura e teste de prensão manual. A fadiga foi avaliada por escalas padronizadas. Encontrou-se correlação da variação da FC aos testes de prensão com os índices de fadiga, sugerindo que a fadiga pode estar relacionada a uma resposta hipoadrenérgica devido à disfunção simpática⁴².

Gunal et al. (2002) avaliaram a frequência da disfunção autonômica em 22 pacientes com a forma remitente-recorrente (EDSS médio de 1,8 e duração média da doença de 8 anos) e em 22 voluntários saudáveis, em um estudo tipo caso-controle. Eles estudaram a resposta da FC à respiração profunda e à manobra de Valsalva, e a resposta da PA à mudança ativa de postura e ao teste de prensão manual. A maioria dos pacientes com EM apresentavam sintomas de disfunção autonômica e 45,5% deles tiveram resultados alterados em pelo menos um teste de avaliação da função autonômica cardiovascular. Longa duração da doença, mas não alto score no EDSS, teve associação com o acometimento autonômico⁴³.

Saari et al. (2004) investigaram, em estudo caso-controle, a regulação autonômica cardiovascular em pacientes com EM e correlacionaram os achados a lesões à ressonância magnética encefálica. Foram incluídos 38 pacientes com a forma remitente-recorrente da doença e 13 com a forma secundariamente progressiva (EDSS médio de 4,3; duração média da doença de 12,2 anos; critérios de Poser). O grupo controle incluiu 50 voluntários saudáveis. A função autonômica cardiovascular foi avaliada pela manobra de Valsalva, “tilt table test”, teste de

preensão, durante a respiração normal e profunda. Os pacientes foram submetidos à ressonância magnética do encéfalo. A resposta da FC durante a respiração profunda e durante o “tilt test” foram significativamente menores nos pacientes que nos controles. Além disso, a resposta da PA no “tilt test” também foi alterada nos doentes. A carga de lesões no exame de ressonância foi significativamente associada com menor aumento da PA diastólica no “tilt test”⁴⁴.

Sanya et al. (2005) avaliaram as respostas da FC e PA à estimulação do baroreflexo por compressão cervical. Eles incluíram 13 pacientes de acordo com o critério de Poser (todos com a forma remitente-recorrente da doença. EDSS variando entre 1 e 4,5; duração média da doença de 6,1 anos) e 18 voluntários saudáveis. Intervalos R-R e oscilação da PA e FC após compressão cervical foram avaliados. Foi demonstrado que as respostas da FC e PA eram significativamente menores nos pacientes, sugerindo acometimento do baroreflexo mediado pelo sistema nervoso autônomo simpático⁴⁵.

Kodounis et al. (2005) realizaram um estudo tipo caso-controle com 24 pacientes com a forma remitente-recorrente da doença, 9 com a forma secundariamente progressiva (critérios de Poser; EDSS médio de 3,48; tempo médio da doença de 97,64 meses) e 58 voluntários hígidos. Os autores avaliaram a resposta da PA e FC à manobra de Valsava, ao teste da respiração profunda, teste de preensão e à mudança ativa de postura. 42,4% dos pacientes com EM apresentaram resposta alterada em algum dos testes. Não foi encontrada correlação entre disfunção autonômica e lesões à ressonância magnética⁴⁶.

Kocer et al. (2005) avaliaram a duração e dispersão da onda P nos portadores de EM e compararam com controles saudáveis, num estudo caso-controle com 31 doentes (EDSS médio de 3,2 e duração média da doença de 4,75 anos) e 31 voluntários hígidos. Os autores revelaram que tanto a duração quanto a dispersão da onda P foram estatisticamente maiores nos pacientes com EM, atribuindo tal achado a um aumento do tônus simpático⁴⁷.

Labuz-Roszak e Pierzchala (2007) conduziram um estudo caso-controle incluindo 11 pacientes com EM remitente-recorrente, 3 com a forma primariamente progressiva, 10 com a forma secundariamente progressiva (EDSS médio de 4; 6,1 anos de duração média da doença; critério de McDonald) e 30 controles saudáveis. Os autores avaliaram a resposta da FC a

respiração profunda, manobra de Valsalva, resposta da PA e FC após ortostase, e resposta da PA ao teste de prensão. 29,2% dos pacientes apresentaram resposta alterada a pelo menos um dos testes e 20,8% apresentaram resposta alterada a 2 ou mais testes. Os autores identificaram correlação entre alterações autonômicas e EDSS, mas nenhuma correlação entre idade e tempo de doença. Concluíram que tanto a função simpática quanto a parassimpática estão comprometidas na EM ⁴⁸.

Mahovic e Lakusic (2007) investigaram a variação da frequência cardíaca através de ECG em pacientes com EM, num estudo tipo-caso controle. Trinta e nove pacientes com a forma remitente-recorrente participaram do estudo e foram divididos em subgrupos de acordo com o tempo de doença. O EDSS médio foi de 3,0. Eles revelaram que os pacientes tiveram uma variação significativamente menor que os controles, demonstrando correlação com o tempo de doença ⁴⁹.

Kanjwal et al. (2010) conduziram um estudo retrospectivo no qual descreveram e analisaram 9 pacientes com EM e síndrome da taquicardia ortostática, diagnosticada com base em dados clínicos e em resultados do “tilt test”. Os autores relataram que todos os pacientes apresentavam palpitações e vertigem postural ⁵⁰.

Os estudos mencionados foram publicados entre 1978 e 2010. Os critérios diagnósticos usados foram: 12 seguindo os critérios de Poser, 2 usando os de McDonald e 1 os de Shumacker; 6 estudos não relataram os critérios usados. A maioria deles eram estudos tipo caso-controle, 4 eram estudos longitudinais, 2 eram transversais e 1 era retrospectivo.

Os métodos empregados para avaliação do sistema nervoso autônomo foram: manobra Valsalva (12 estudos), resposta à respiração profunda (11 estudos), resposta da PA e FC à mudança de postura (11 estudos), teste de prensão manual (7 estudos), variação da FC com a mudança da posição (6 estudos), tilt test (2 estudos). Os testes a seguir foram usados em apenas um dos estudos: dosagem do nível sérico de catecolaminas, teste de resposta simpática da pele, análise do intervalo QT, estimulação do pescoço através de sucção, teste do trabalho isométrico, ergometria de braço, duração e dispersão da onda P, mensuração de parâmetros ecocardiográficos.

Todos esses 21 estudos mostraram disfunção autonômica nos pacientes com EM, e nos estudos onde havia um grupo controle, os resultados dos doentes eram piores. Catorze estudos identificaram disfunção simpática, dez, parassimpática, e sete revelaram disfunção tanto simpática quanto parassimpática. Em quatro estudos a anormalidade autonômica não foi classificada.

Correlação entre disfunção autonômica e fadiga foi encontrada em um estudo (Melkelback, 2003) e outro estudo (Melkelback, 2001) não encontrou essa correlação. Esse dado não foi pesquisado nos outros 19 estudos.

Dois estudos encontraram uma correlação positiva entre disfunção autonômica e número e locais de lesões na ressonância (Saari, 2004; Sanya, 2005), enquanto outros três mostraram não haver essa correlação (Nasseri, 1999; Seze, 2001; Kaoudonis, 2005).

Dezesseis estudos não procuraram essa correlação. A área transversa da medula espinhal foi correlacionada com a disfunção autonômica em 2 estudos (Seze, 2000; Seze, 2001). Essa correlação não foi avaliada nos outros 19 estudos.

Cinco estudos encontraram correlação positiva entre disfunção autonômica e EDSS (Seneratene, 1984; Zilber, 1997; Monge-Argilés, 1998; Merkelback, 2001; Labuz-Roszak e Pierzchala, 2007). Três estudos não encontraram correlação entre essa disfunção e EDSS (Nasseri, 1999; Acevedo, 2000 e Gunal, 2002). Essa correlação não foi avaliada em 13 estudos.

Correlação entre disfunção autonômica e tempo de doença foi investigada em seis estudos. Quatro deles encontraram uma correlação positiva (Monge-Argiles, 1998; Nasseri, ; 1998; Gunal, 2002 e Mahovic, 2007); dois não encontraram correlação positiva (Nasseri, 1999 e Labuz Roszak, 2007).

Dois estudos investigaram a correlação entre disfunção autonômica e número de surtos e atividade da doença. Em um deles, essa correlação foi encontrada (Flashenecker, 2001), no outro não (Nasseri, 1999).

Em dois estudos foi encontrada correlação positiva entre sintomas de intolerância ortostática e disfunção autonômica (Flashenecker, 1999 e Seze, 2001), a qual não foi investigada nos outros estudos.

Não se sabe a origem de tais disfunções autonômicas cardiovasculares na EM. É possível que alterações de tronco encefálico/bulbo, fisiologicamente relacionado com estruturas do sistema nervoso autônomo (SNA) tais como fibras pressoreceptoras carotídeas e aórticas sensíveis à distensão vascular formando o nervo do seio carotídeo, nervo depressor aórtico, nervos glossofaríngeo e ao vago, no tronco vago-simpático, possam contribuir para as alterações autonômicas cardiovasculares da EM. Não se pode descartar também a possível participação de lesões do córtex cerebral e estruturas subcorticais afetando o controle hipotalâmico⁵¹.

1.7 JUSTIFICATIVA

Os pacientes com EM podem apresentar sintomas autonômicos e disfunções objetivas na reatividade cardiovascular, como demonstram estudos prévios. Entretanto, a reatividade cardiovascular é ainda um aspecto pouco estudado da EM. Nenhum estudo avaliou previamente a reatividade autonômica cardiovascular ao estímulo frio ou ao estresse mental em pacientes com EM.

Considerando que pacientes com EM possuem alterações de reatividade cardiovascular e alterações sensitivas, incluindo diminuição da sensibilidade térmica e dolorosa, é plausível supor que alterações no teste de reatividade ao frio possam ser encontradas em pacientes com EM.

Pacientes com EM podem apresentar alterações cognitivas, particularmente de funções executivas, indicando comprometimento no funcionamento do lobo frontal⁵¹⁻⁵³. Como há conexões conhecidas entre lobo frontal-substância cinzenta periaquedutal e hipotálamo, poderiam justificar-se eventuais alterações na reatividade ao estresse mental, tal como se verifica em outras doenças neurológicas⁵⁴.

1.8 HIPÓTESE

Há comprometimento da resposta autonômica cardiovascular aos testes de Stroop e de reatividade ao frio em pacientes com EM.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a reatividade cardiovascular em pacientes com Esclerose Múltipla.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Avaliar a reatividade cardiovascular ao frio em pacientes portadores de EM e compará-la ao grupo controle;
- 2) Avaliar a reatividade cardiovascular ao estresse mental em pacientes portadores de EM compará-la ao grupo controle;

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo do tipo Caso-controle.

3.2 LOCAL

O estudo foi realizado no ambulatório de Esclerose Múltipla da Santa Casa de Misericórdia de Vitória ao longo de 12 meses.

3.3 PARTICIPANTES

3.3.1 Amostra

Pacientes: foi estudada uma amostra de conveniência de 23 pacientes com diagnóstico confirmado de EM, acompanhados no ambulatório de EM do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. O diagnóstico de EM foi firmado com base nos critérios vigentes²¹ e feito pelo neurologista responsável pelo ambulatório de EM da Santa Casa. Após preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 1), os pacientes foram submetidos ao protocolo de avaliação.

Não foram incluídos no estudo pacientes com hipertensão arterial, em uso de medicamentos antihipertensivos, doenças hepáticas, renais, diabetes mellitus, alteração tireoidiana não compensada, relato de abuso de álcool e/ou outras substâncias de abuso. Foram excluídos indivíduos analfabetos e os que se recusaram a assinar o TCLE.

Controles: Foram avaliados 23 controles, sem esclerose múltipla, pareados de acordo com idade e sexo. Os critérios de inclusão e exclusão dos grupos pacientes e controles foram os mesmos, exceto pelo diagnóstico de EM.

3.4 PROTOCOLO

Os pacientes e controles foram avaliados em uma única data, na qual foi realizada a coleta de dados pessoais, o exame físico, a aplicação de questionários, escalas específicas e dos testes autonômicos.

Todas as escalas e questionários utilizados, listados abaixo, são documentos validados e utilizados regularmente em pesquisas científicas de Esclerose Múltipla no Brasil.

Todo o protocolo foi realizado pelo pesquisador responsável na Santa Casa de Misericórdia de Vitória, em dia de atendimento agendado. O exame neurológico, diagnóstico e obtenção do score da Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS) foram realizados pelo neurologista coordenador do ambulatório.

3.4.1 Protocolo geral dos testes de reatividade cardiovascular

Os indivíduos (pacientes e controles) foram submetidos ao teste de reatividade ao frio (cold pressure test-CPT) e ao teste de reatividade ao estresse mental (teste de Stroop). Os testes foram realizados em uma sala especificamente adaptada para esta finalidade, no ambulatório da Santa Casa de Misericórdia. Todas as medidas de pressão arterial e frequência cardíaca foram feitas com equipamento automatizado com calibração adequada (OMRON digital blood pressure monitor, HEM-712C, USA).

Para sua realização, foram levadas em consideração as recomendações referentes à importância da padronização de sua execução, abordagem não estressante dos indivíduos, necessidade de repouso antecedendo aos testes e, sobretudo, da importância de realizá-los em um ambiente salubre, silencioso e com temperatura ambiental agradável.

Antes do início da sessão, os pacientes receberam informações gerais sobre os procedimentos a serem realizados e fizeram 10 minutos de repouso na posição supina, na qual foram realizadas as ‘medidas basais’ da PA e FC. Os pacientes não visualizaram, deste local, os equipamentos utilizados e não tiveram ainda conhecimento do tipo de atividades que foram desenvolvidas especificamente durante cada teste. Esta conduta objetivou evitar comportamentos antecipatórios em relação às tarefas a serem realizadas.

Posteriormente, retornaram à mesa de testes e se sentaram para a realização das ‘medidas de repouso’ da PA e FC. As instruções referentes a cada teste foram apresentadas oralmente e por escrito. Os pacientes foram informados que conversas ou trocas de informações não eram permitidas durante os procedimentos e que dúvidas adicionais seriam esclarecidas ao final da sessão.

O protocolo geral dos testes de estresse mentais consiste da aplicação sequencial de 2 testes estressores com 4 minutos de intervalo entre si. Os testes foram aplicados em ordem aleatória e, em todos os procedimentos, foi obedecido o mesmo protocolo geral com a realização de medidas de PA e FC nas seguintes fases:

1º) Fase de Repouso: antes que as instruções fossem apresentadas foram realizadas as medidas controles de repouso da PA e FC.

2ª) Fase Antecipatória: após a apresentação das instruções, os indivíduos foram indagados se já se encontravam preparados para a realização do teste específico e, em havendo concordância, sem que os testes fossem iniciados, foram realizadas as medidas antecipatórias de PA e FC.

3ª) Fase Ativa: ao final do 1º (primeiro) e 2º (segundo) minuto de cada teste, foram realizadas as medidas dos ‘valores máximos’ de PA e FC. Todos os testes de estresse foram padronizados de forma que sua fase ativa não ultrapassasse 2 minutos.

Teste de reatividade ao frio (CPT): O CPT foi realizado de maneira análoga à forma originalmente descrita⁵⁵. Inicialmente, os indivíduos foram instruídos a submergirem a mão espalmada até o nível do punho em uma bacia contendo água gelada e gelo, mantida na temperatura de 4°C, e somente retirá-la quando fossem autorizados. Os pacientes permaneceram

nesta condição no máximo durante 2 minutos, não sendo previamente informados sobre a duração do teste. O estímulo estressante neste tipo de teste é determinado pela termo e nocicepção desencadeada localmente pela água gelada sobre a pele . O teste de reatividade ao frio constitui-se num procedimento passivo, no qual o paciente apenas cumpre as determinações do experimentador sem possibilidades de solucionar o estímulo aversivo.

Teste de cores e palavras (TESTE DE STROOP): No teste de cores e palavras, foi utilizada metodologia semelhante à originalmente descrita⁵⁶. O teste de cores e palavras é um teste ativo e as atividades de memória e alerta do SNC são determinantes. Os indivíduos foram apresentados a um ‘quadro de cores e palavras’, composto por 20 colunas retangulares coloridas aleatoriamente nas cores verde, amarela, azul e vermelha. Sobre tais colunas apareceram impressas as palavras verde, amarela, azul e vermelha. Estas palavras (nomes de cores) foram impressas em uma das cores referidas (verde, amarelo, azul, vermelha). Os indivíduos foram instruídos a verbalizar as palavras e imagens na seguinte ordem: 1º) a cor da ‘palavra escrita’ sobre o retângulo (verde, amarelo, azul, vermelho); 2º) a cor do fundo retangular (verde, amarelo, azul, vermelha); 3º) a palavra escrita sobre o retângulo (nome de uma das cores referidas). O estresse mental desencadeado por este teste resulta do fato do indivíduo tender a verbalizar em primeiro lugar a palavra escrita (nome de uma das cores mencionadas); em segundo lugar a cor do fundo retangular e por último, as cores das palavras. Isto corresponde exatamente ao inverso da ordem indicada nas instruções. A fase de treinamento somente foi considerada concluída quando o paciente conseguir realizar seguidamente 3 leituras corretas. O teste de cores e palavras foi aplicado através de quadros análogos aos utilizados no treinamento. Antes de iniciar o teste, o paciente foi informado sobre sua duração, e que, quanto mais leituras corretas realizasse, melhor seria seu resultado.

3.4.2 Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS) (ANEXO 2)

O EDSS é a escala mais difundida para avaliação da Esclerose Múltipla. Possui 20 itens com escores variando de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte), com pontuação aumentando em meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente, dando maior enfoque à capacidade de deambulação do paciente, apoiada por escala de avaliação funcional de sistemas (FS).

A aplicação do EDSS é realizada por meio de exame físico do paciente, a fim de avaliar e pontuar suas funções neurológicas.

3.4.3 Inventário de Depressão de Beck (BDI) (ANEXO 3)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, o paciente marca um círculo em torno do número (0, 1, 2, ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que melhor descreve a maneira com tem se sentido nesta semana. O escore total é somado de acordo com cada afirmação assinalada e classifica o grau de depressão apresentada pelo paciente.

O escore total varia de 0 a 63, sendo classificado como ausência de depressão (<15), disforia (15 a 20), depressão moderada (20 a 30) e depressão grave (30 a 63).

3.4.4 Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) (ANEXO 4)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, o paciente marca um círculo em torno do número (0, 1, 2, ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que melhor descreve a maneira com tem se sentido nesta semana. O

escore total é somado de acordo com cada afirmação assinalada e classifica o grau de ansiedade apresentada pelo paciente.

O escore total varia de 0 a 63, sendo classificado em mínimo (0 a 9), leve (10 a 16), moderado (17 a 29) e grave (30 a 63).

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O armazenamento dos dados foi realizado em uma planilha no Microsoft Excel versão 2007. O processamento foi efetuado com o aplicativo GraphPad Prisma versão 5.0. Foi adotado o nível de significância de $P < 0,05$.

Na análise descritiva foi realizada média e desvio padrão dos dados. A verificação da normalidade na distribuição dos dados foi realizada utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Para comparação das médias entre os grupos: a) BAI e BDI, b) média da diferença de PAS, PAD e FC (fase ativa 1 minuto menos repouso) no CPT e Stroop e c) média da diferença de PAS, PAD e FC (fase ativa 2 minutos menos repouso) no CPT e Stroop, foi utilizado o teste t de Student.

A análise de variância de PAS, PAD e FC nos testes de CPT e Stroop de pacientes e controles nas diferentes fases (repouso, fase ativa em 1 e 2 minutos) foi realizada com ANOVA de duas vias seguido de teste de correlações múltiplas de Bonferroni.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedeceram aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados ofereceu riscos à segurança e dignidade do paciente.

O presente estudo se comprometeu a respeitar a autonomia dos pacientes envolvidos, condicionando a inclusão dos mesmos no estudo à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Também foi preservada a privacidade dos pacientes, visto que os pesquisadores somente utilizaram os dados e informações obtidas para fins científicos.

A pesquisa foi submetida a um julgamento do procedimento realizado e aprovado perante o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória/ Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo (HINSG / SESA) Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP / UFMG).

6 RESULTADOS

6.1 Características demográficas e clínicas

Vinte e três pacientes com EM foram incluídos, sendo quatro do sexo masculino e 19 do sexo feminino, com EDSS de $2,409 \pm 0,97$. As idades variaram entre 19 e 49 anos; média de $34,39 \pm 8,85$ anos.

Vinte e três voluntários sem EM compuseram o grupo controle, sendo quatro do sexo masculino e 19 do sexo feminino, com idade variando entre 21 e 47 anos; média de $34,09 \pm 8,696$. Não houve diferença estatística entre as médias de idade dos pacientes e controles.

Dentre os 21 pacientes em tratamento medicamentoso, 11 pacientes relataram fazer o uso de Betainterferona 1ª SC 44 ucg, 1 de Acetato de Glatirâmer, 3 de Betainterferona 1ª IM 30 mg, 5 de Betainterferona 1B SC 9600000UI, 1 de Azatioprina.

6.2 Escala de Beck de depressão (BDI) e ansiedade (BAI)

A média e desvio padrão do escore da escala de depressão de Beck (BDI) para os pacientes foram de $8,348 \pm 4,783$, enquanto para os voluntários foram de $6,826 \pm 3,798$. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,238$).

A média e desvio padrão da escala de Beck para ansiedade (BAI) dos pacientes foram de $12,57 \pm 6,795$, já a dos controles foram de $10,17 \pm 7,184$. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,164$).

6.3 Comparação da variância da pressão arterial sistólica (PAS) no teste de resposta ao frio (CPT)

A comparação da variância de PAS de pacientes e controles em resposta ao CPT não mostrou diferenças estatisticamente significativas ($P>0,05$; **Figura 1**).

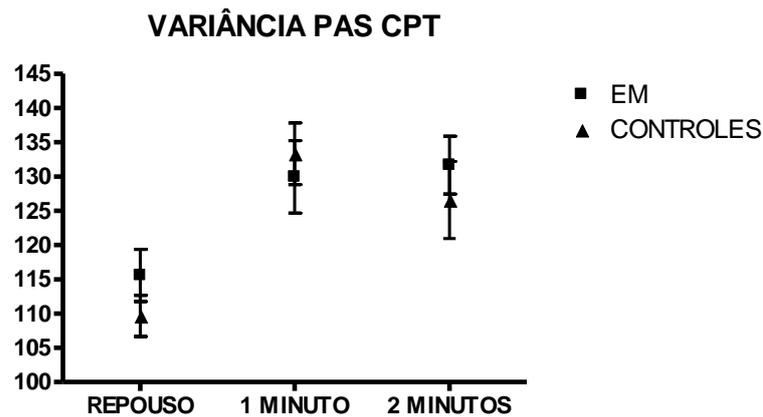


Figura 1: Variância de PAS em resposta ao CPT em pacientes e controles.

6.4 Comparação da variância da pressão arterial diastólica (PAD) no teste de resposta ao frio (CPT)

A comparação da variância de PAD de pacientes e controles em resposta ao CPT não mostrou diferenças estatisticamente significativas ($P>0,05$; **Figura 2**).

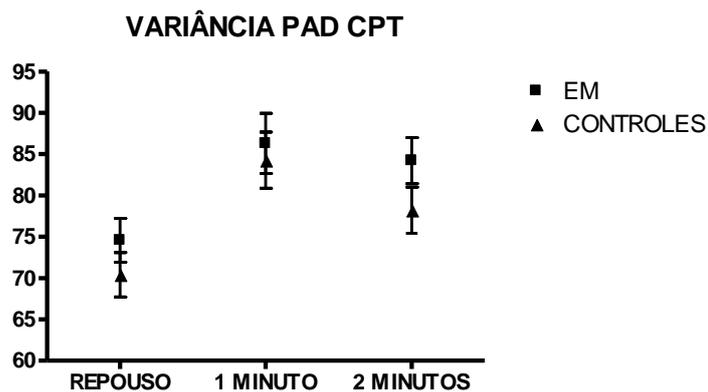


Figura 2: Variância de PAD em resposta ao CPT em pacientes e controles.

6.5 Comparação da variância da frequência cardíaca (FC) no teste de resposta ao frio (CPT)

A comparação da variância de FC de pacientes e controles em resposta ao CPT não mostrou diferenças estatisticamente significativas ($P > 0,05$; **Figura 3**).

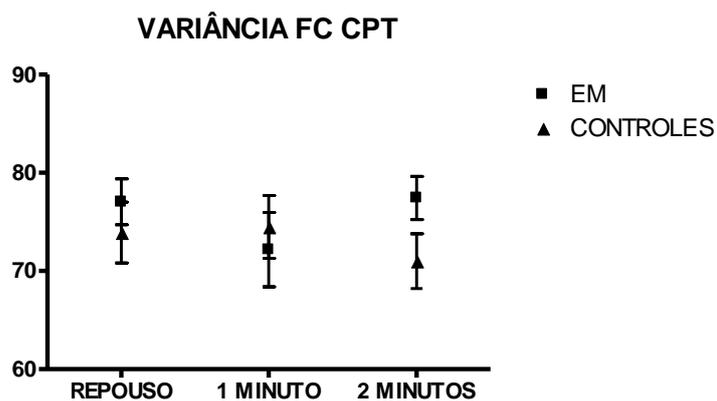


Figura 3: Variância da FC em resposta ao CPT em pacientes e controles.

6.6 Comparação da variância da pressão arterial sistólica (PAS) no teste de Stroop

A comparação da variância de PAS de pacientes e controles em resposta ao teste de Stroop não mostrou diferenças estatisticamente significativas ($P > 0,05$; **Figura 4**).

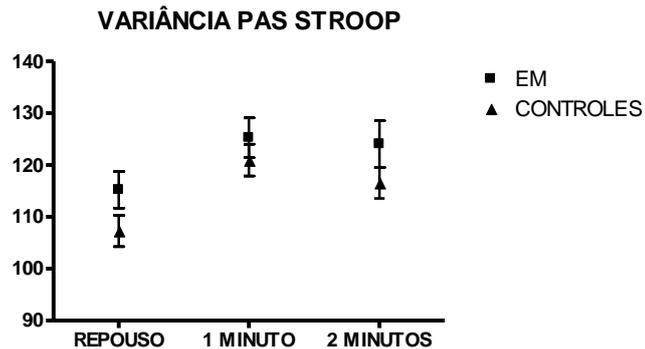


Figura 4: Variância de PAS em resposta ao teste de Stroop em pacientes e controles.

6.7 Comparação da variância da pressão arterial diastólica (PAD) no teste de Stroop

A comparação da variância de PAD de pacientes e controles em resposta ao teste de Stroop não mostrou diferenças estatisticamente significativas ($P > 0,05$; **Figura 5**).

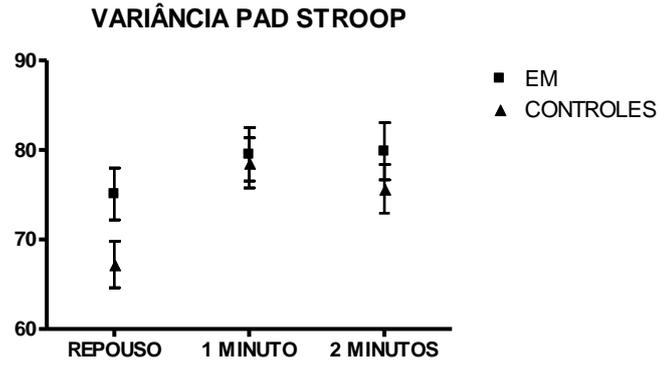


Figura 5: Variância de PAD em resposta ao teste de Stroop em pacientes e controles.

6.8 Comparação da variância da frequência cardíaca (FC) no teste de resposta ao frio (CPT)

A comparação da variância de FC de pacientes e controles em resposta ao teste de Stroop não mostrou diferenças estatisticamente significativas ($P > 0,05$; **Figura 6**).

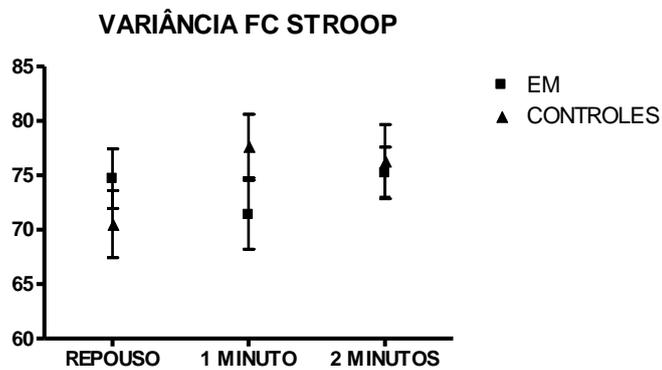


Figura 6: Variância de PAD em resposta ao teste de Stroop em pacientes e controles.

6.9 Comparação da diferença de PAS de 1 minuto menos a PAS de repouso de pacientes e controles no CPT

A PAS (1 minuto) menos PAS (repouso) de pacientes no CPT foi $14,39 \pm 20,41$. A PAS (1 minuto) menos a PAS (repouso) de controles no teste CPT foi $23,65 \pm 20,58$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estas duas médias ($P=0,131$).

6.10 Comparação da PAS de 2 minutos menos a PAS de repouso de pacientes e controles no teste CPT

A PAS (2 minutos) menos a PAS (repouso) de pacientes no teste CPT foi $16,09 \pm 18,92$. A PAS (2 minutos) menos a PAS (repouso) de controles no teste CPT foi $16,91 \pm 28,09$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estas duas médias ($P=0,902$).

6.11 Comparação da PAD de 1 minuto menos a PAD de repouso de pacientes e controles no CPT:

A PAD (1 minuto) menos a PAD (repouso) de pacientes no CPT foi $11,74 \pm 15,61$. A PAD (1 minuto) menos a PAD (repouso) de controles no CPT foi $13,87 \pm 13,26$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre essas médias ($P=0,63$).

6.12 Comparação da PAD de 2 minutos menos a PAD de repouso de pacientes e controles no CPT

A PAD (2 minutos) menos a PAD (repouso) dos pacientes no CPT foi $9,65 \pm 9,49$. A PAD (2 minutos) menos a PAD (repouso) dos controles no CPT foi $7,82 \pm 14,04$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre essas médias ($P= 0,61$).

6.13 Comparação da FC de 1 minuto menos a FC de repouso de pacientes e controles no CPT

A FC (1 minuto) menos a FC (repouso) dos pacientes no CPT foi $-4,87 \pm 23,44$. A FC (1 minuto) menos a FC (repouso) dos controles no CPT foi $0,562 \pm 14,28$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre essas médias ($P= 0,16$).

6.14 Comparação da FC de 2 minutos menos a FC de repouso de pacientes e controles no CPT

A FC (2 minutos) menos a FC (repouso) dos pacientes no CPT foi $-0,391 \pm 8,84$. A FC (2 minutos) menos a FC (repouso) dos controles no CPT foi $-2,91 \pm 12,98$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre essas médias ($P= 0,20$).

6.15 Comparação da PAS de 1 minuto menos a PAS de repouso de pacientes e controles no teste de Stroop:

A PAS (1 minuto) menos a PAS (repouso) de pacientes no teste de Stroop foi $10,04 \pm 13,10$. A PAS (1 minuto) menos a PAS (repouso) de controles no teste de Stroop foi $13,65 \pm 11,28$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estas duas médias ($P=0,27$).

6.16 Comparação das médias de PAS de 2 minutos menos a PAS de repouso de pacientes e controles no teste de Stroop

A PAS (2 minutos) menos a PAS (repouso) de pacientes no teste de Stroop foi $8,26 \pm 13,30$. A PAS (2 minutos) menos a PAS (repouso) de controles no teste de Stroop foi $9,26 \pm 12,97$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estas duas médias ($P=0,90$).

6.17 Comparação da PAD de 1 minuto menos a PAD de repouso de pacientes e controles no teste Stroop

A PAD (1 minuto) menos a PAD (repouso) de pacientes no teste Stroop foi $4,435 \pm 10,39$. A PAD (1 minuto) menos a PAD (repouso) de controles no teste de Stroop foi $11,35 \pm 11,06$. Tal diferença foi significativamente menor em pacientes do que em controles ($P=0,01$; **Figura 7**).

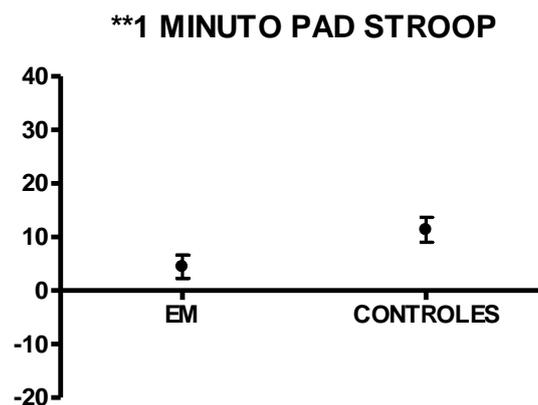


Figura 7: Média de PAD (1 minuto) menos a PAD (repouso) de pacientes e controles no teste de Stroop.

6.18 Comparação da PAD de 2 minutos menos a PAD de repouso de pacientes e controles no teste Stroop

A média de PAD (2 minutos) menos a PAD (repouso) de pacientes no teste Stroop foi $9,65 \pm 9,49$. A média de PAD (2 minutos) menos a PAD (repouso) de controles no teste de Stroop foi $7,82 \pm 14,04$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estas duas médias ($P= 0,61$).

6.19 Comparação da FC de 1 minuto menos a FC de repouso de pacientes e controles no teste Stroop

A FC (1 minuto) menos a FC (repouso) de pacientes no teste Stroop foi $-3,30 \pm 16,96$. A FC (1 minuto) menos a FC (repouso) de controles no teste de Stroop foi $7,17 \pm 11,23$. Tal diferença foi significativamente menor em pacientes do que em controles ($P=0,016$; **Figura 8**).

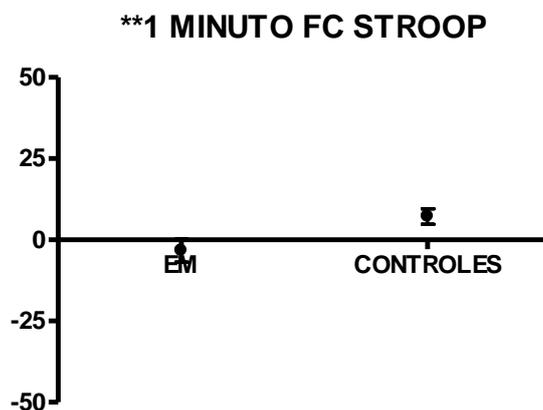


Figura 8: Média de FC (1 minuto) menos a FC (repouso) de pacientes e controles no teste de Stroop.

6.20 Comparação da FC de 2 minutos menos a FC de repouso de pacientes e controles no teste Stroop

A FC (2 minutos) menos a FC (repouso) de pacientes no teste Stroop foi $0,52 \pm 14,64$. A FC (2 minutos) menos a FC (repouso) de controles no teste de Stroop foi $5,82 \pm 15,22$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estas duas médias ($P = 0,26$).

7 DISCUSSÃO

Nossa amostra não probabilística e de conveniência mostrou características homogêneas em relação ao grupo controle, no que diz respeito à distribuição por gênero e idade. Considerando que anormalidades neuropsiquiátricas podem ocorrer em pacientes com EM, tais como depressão e ansiedade⁵⁸⁻⁶², e, que tais transtornos podem alterar o limiar nociceptivo, além de poderem causar sintomas de alterações autonômicas⁵⁹, comparamos o BDI e o BAI de controles e pacientes. Não se observou na população do presente estudo diferenças significativas de escores de BDI e BAI, sugerindo que tais condições neuropsiquiátricas não tenham sido interferido na análise dos achados de reatividade cardiovascular.

A análise de variância de pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica mostrou curvas muito semelhantes de pacientes e de controles. Em ambas as populações as pressões apresentaram elevação com 1 minuto e ligeira redução com 2 minutos. O mesmo padrão foi verificado nos testes CPT e Stroop. De fato, a análise de variância destas curvas não mostra diferenças significativas entre pacientes e controles. A observação das curvas de variância de FC dos controles mostra que, no teste CPT, a FC manteve-se estável nos três estágios. No teste Stroop os controles tiveram um aumento com 1 minuto, com ligeira queda com 2 minutos. Diferentemente, os pacientes com EM tiveram, em geral, uma queda de FC com 1 minuto, retomando a FC média a um nível próximo do basal em 2 minutos. A análise de variância não revelou significância estatística nestas diferenças, entretanto, na análise das diferenças de FC de

1 minuto menos FC de repouso, esta diferença alcançou significância estatística. As oscilações de PAS, PAD e FC em cada uma das etapas do teste foram mais detalhadamente analisadas ao compararmos as médias de diferenças de PAS, PAD e FC entre diferentes estágios (1 minuto menos repouso, dois minutos menos repouso), em ambos os testes, comparando pacientes e controles. Esta análise identificou que a diferença da média de PAD com 1 minuto e PAD de repouso de pacientes foi significativamente menor que a de controles. Tal diferença foi verificada apenas no teste Stroop. Como acima mencionado, observou-se também, com a mesma análise, que diferença da média de FC com 1 minuto e a FC média de repouso de pacientes foi significativamente menor que a de controles. Tal diferença também foi verificada apenas no teste Stroop.

O fato de PAD ter apresentado menor elevação em pacientes com EM do que em controles com 1 minuto e que a FC ter apresentado oscilação negativa com 1 minuto em pacientes e oscilação positiva com controles pode sugerir alteração do funcionamento do sistema nervoso simpático em pacientes com EM quando comparados aos controles. De fato, como acima mencionado, diversos estudos têm encontrado evidências de que o funcionamento do sistema nervoso simpático está comprometido em pacientes com EM. Entretanto, o fato destas respostas terem sido diferentes apenas no teste de Stroop, sugere que lesões ou disfunções de estruturas neurais envolvidas neste último e não envolvidas no CPT, sejam responsáveis pelos achados.

Em nosso estudo, a reatividade ao teste de Stroop nos controles seguiu o padrão esperado a partir dos estudos prévios. Entretanto, nos pacientes, o aumento de PAD foi muito discreto no primeiro minuto e a FC média abaixou no primeiro minuto, ao contrário do que se espera e diferentemente do que ocorreu no grupo controle. É possível que a ocorrência deste padrão, somente no Stroop, tenha ocorrido em função de lesão de vias que participam do Stroop e que não participam do CPT, em especial os três sistemas corticais: o córtex orbitofrontal, o insular e o córtex cingulado anterior. Lesões nestes sistemas em pacientes e não em controles poderiam justificar esta diferença de resposta.

De fato, comprometimento cortical e de vias subcorticais relacionadas a estes circuitos podem ocorrer em pacientes com EM ⁴. Isso se dá especialmente por conta do processo de degeneração axonal, parte relevante do processo patológico decorrente da EM. Estudos posteriores deverão avaliar se tal padrão de reatividade correlaciona-se com disfunções executivas e de velocidade de processamento, avaliação esta que não foi realizada no presente estudo. Outras limitações do presente estudo são o pequeno número de pacientes e a não uniformização da população de pacientes em termos da forma clínica e tempo de evolução. Além disso, não foi possível estudar, através de métodos de imagem, correlações entre padrão de resposta do teste de estresse mental com topografia lesional à RM.

O presente estudo corrobora estudos prévios que sugerem que anormalidades autonômicas cardiovasculares podem ocorrer em pacientes com EM. Nosso estudo sugere ainda que disfunções corticais possam ser um dos componentes determinantes das alterações autonômicas cardiovasculares na EM.

O estudo das alterações cardiovasculares em pacientes com EM reveste-se grande importância nos dias de hoje, inclusive porque novas drogas para o tratamento da EM têm demonstrado impacto direto no sistema cardiovascular, especialmente o Fingolimode. Essas drogas estão associadas a risco de bradicardia e risco aumentado de bloqueio de condução nos pacientes ^{63,64}. É importante identificar os pacientes com alto risco para esses efeitos adversos. É possível que os pacientes com alterações autonômicas mais pronunciadas, especialmente disfunção simpática, possam ter uma aumento de risco tais complicações, mas estudos futuros ainda são necessários neste sentido.

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

Concluimos que a avaliação do sistema autônomo cardiovascular pode ser importante nos pacientes com EM e que os testes aqui usados, em especial a reatividade ao Stroop, de fácil execução e de pequeno nível de desconforto, pode fazer parte da bateria de avaliação autonômica cardiovascular em pacientes com EM. A utilização de uma bateria de avaliação do sistema autonômico cardiovascular, associada a técnicas de ressonância magnética, pode permitir uma melhor compreensão da fisiopatologia do acometimento autonômico na EM, ao associar achados clínicos com lesões ao exame de ressonância e achados neuropsicológicos.

O uso de testes de avaliação da reatividade cardiovascular pode potencialmente vir a contribuir no futuro para identificação de subtipos de pacientes de alto riscos cardiovascular e autonômico, permitindo maior cuidado em relação a certas formas de intervenção terapêutica.

9 REFERÊNCIAS

1. Rejdak K, Jackson S, G Gavin. Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. *British Medical Bulletin* 2010; 95: 79–104.
2. Luetic G. MS in Latin America. *Int MS J.* 2008; Mar; 15(1):6-11.
3. Waubant EL. Multiple Sclerosis in the 21st century. *Neurol Clin* 29 (2011) xiii xiv.
4. Wu GF, Alvarez Enrique. The Immunopathophysiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 29 (2011) 257–278.
5. Chen SJ, Wang YL, Fan HC, Lo WT, Wang CC, Sytwu HK. Current status of the immunomodulation and immunomediatedtherapeutic strategies for multiple sclerosis. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:970789.
6. Marrie RA. Demographic, genetic and environmental factors that modify disease course. *Neurol Clin* 29 (2011) 323–341.
7. Mowry EM. Natural History of Multiple Sclerosis: Early Prognostic Factors. *Neurol Clin* 29 (2011) 279–292.
8. van der Mei IAF, Simpson S, Stankovich J, Taylor BV. Individual and JointAction of Environmental Factors and Risk of MS. *Neurol Clin* 29 (2011) 233–255.
9. Renoux C. Natural History of Multiple Sclerosis: Long-Term Prognostic Factors. *Neurol Clin* 29 (2011) 293–308.
10. McElroy JP, Oksenberg JR, Multiple Sclerosis Genetics 2010. *Neurol Clin* 29 (2011) 219–231.
11. [Ascherio A](#), [Munger KL](#). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. [Ann Neurol.](#) 2007 Apr;61(4):288-99.

12. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*. 2007 Jun;61(6):504-13.
13. Rivera VM. Multiple sclerosis in Latin América: reality and challenge. *Neuroepidemiology*. 2009; 32(4):294-5. Epub 2009 Feb 27.
14. Correale J. MS in Latin America. *Int MS J*. 2008; Mar; 15(1):3-5.
15. Araujo CR, Moreira MA and Lana-Peixoto MA. Profile of the Brazilian scientific production in multiple sclerosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2006; 39: 1143-1148.
16. Ribeiro SBF, Maia DF, Ribeiro JB, Cardoso FAG, Silva C. Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69(2-A):184-187.
17. Cardoso E, Fukuda T, Pereira J, et al. Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the state of Bahia, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64(3-B):727-730.
18. Grzesiuk AK. Características clínicas e epidemiológicas de 20 pacientes portadores de esclerose múltipla acompanhados em Cuiabá - Mato Grosso. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64(3-A):635-638.
19. Lana-Peixoto MA, Frota ER, Campos GB, Monteiro LP. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012 Feb;70(2):102-7.
20. Trojano M, Paolicelli D, Tortorella C, Iaffaldano P, Lucchese G, Renzo VD, D'Onghia M. Natural History of Multiple Sclerosis: Have Available Therapies Impacted Long-Term Prognosis?. *Neurol Clin* 29 (2011) 309–321.
21. Giesser BS. Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 29 (2011) 381–388.
22. Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 February; 69(2): 292–302.

23. Samkoff LM, Goodman AD. Symptomatic Management in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 29 (2011) 449–463.
24. Repovic P, Lublin FD. Treatment of Multiple Sclerosis Exacerbations. *Neurol Clin* 29 (2011) 389–400.
25. Nakamura T, [Kawabe K](#), [Sapru HN](#). Cold pressor test in the rat: medullary and spinal pathways and neurotransmitters *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Oct;295(4):H1780-7.
26. Campos RR, [Carillo BA](#), [Oliveira-Sales EB](#), [Silva AM](#), [Silva NF](#), [Futuro Neto HA](#), [Bergamaschi CT](#). Role of the caudal pressor area in the regulation of sympathetic vasomotor tone. *Braz J Med Biol Res*. 2008 Jul;41(7):557-62.
27. Mourot L, Bouhaddi M, Regnard J. Effects of the cold pressor test on cardiac autonomic control in normal subjects. *Physiol Res*. 2009;58(1):83-91. Epub 2008 Jan 17.
28. Callister R, Suwarno NO, Seals DR. Sympathetic activity is influenced by task difficulty and stress perception during mental challenge in humans. *J Physiol*. 1992 August; 454: 373–387.
29. Gianaros PJ, Derbyshire SWG, May JC, Siegle GJ, Gamalo MA, Jennings JR. Anterior cingulate activity correlates with blood pressure during stress. *Psychophysiology*, 2005 Nov 42: 627–635.
30. Neubauer B and Gundersen HJG. Analysis of heart rate variations in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1978; 41: 417-419.
31. Senaratne M PJ, Carroll D, Warren KGW, Kappagoda T. Evidence for cardiovascular autonomic nerve dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1984; 47:947-952.
32. Ziaber J, Chmielewski H, Dryjariski T, Goch JH. Evaluation of myocardial muscle functional parameters in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 335-337.
33. Monge-Argilés JA, Palacios-Ortega F, Vila-Sobrino JA, Matias-Guiu J. Heart rate variability in multiple sclerosis during a stable phase. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 86-92.

34. Nasseri K et al. Longitudinal follow-up of cardiovascular reflex tests in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences* 1998; 155: 50–54.
35. Nasseri K, Uitdehaag BMJ, Walderveen MAA, Adèr HJ, Polaman CH. Cardiovascular autonomic function in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a new surrogate marker of disease evolution?. *European Journal of Neurology* 1999; 6: 29-33.
36. Flachenecker P, Wolf A., Krauser M, Hartung H.-P, Reiners K. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *J Neurol* 1999; 246: 578–586.
37. Acevedo AR, Nava C, Arriada N, Violante A, Corona T. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 85–88.
38. De Seze et al. Cardiac repolarization abnormalities in multiple sclerosis: spinal cord mri correlates. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1284–1286.
39. De Seze et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *J Neurol* 2001; 248 : 297–303
40. Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka KV. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Multiple Sclerosis* 2001; 7, 327–334.
41. Merkelbach S, Dillmann U, Kolmel C, Holz J, Muller M. Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2001; 7, 320–326.
42. Merkelbach S, König J, Sittinger H. Personality traits in multiple sclerosis (MS) patients with and without fatigue experience. *Acta Neurol Scand.* 2003 Mar; 107(3):195-201.
43. Gunal DI, Afsar N, Tanridag T, Aktan S. Autonomic Dysfunction in Multiple Sclerosis: Correlation with Disease-Related Parameters. *Eur Neurol* 2002; 48:1–5.
44. Flachenecker P et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology* 2003; 61:851–853.

45. Saari A et al. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115: 1473–1478.
46. Sanya EO, Tutaj M, Brown CM, Goel N, Neundörfe B, Hilz MJ. Abnormal heart rate and blood pressure responses to baroreflex stimulation in multiple sclerosis patients. *Clin Auton Res* 2005; 15: 213–218.
47. Kodounis A, Stamboulis E, Constantinidis TS, Liolios A. Measurement of autonomic dysregulation in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 403–408.
48. Kocer A, Karakaya O, Kargin R, Barutcu I, Esen AM. P wave duration and dispersion in multiple sclerosis. *Clin Auton Res* 2005; 15: 382–386.
49. Mahovic D, Lakusic N. Progressive Impairment of Autonomic Control of Heart Rate in Patients with Multiple Sclerosis. *Archives of Medical Research* 2007; 38: 322-325.
50. Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Autonomic Dysfunction Presenting as Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Patients with Multiple Sclerosis. *Int. J. Med. Sci.* 2010; 7(2):62-67.
51. Lensch E, Jost WH. Autonomic Disorders in Multiple Sclerosis. *Autoimmune Diseases* Volume 2011, Article ID 803841, 6 pages.
52. Kale N, Magana S, Agaoglu J, Tanik O. Assessment of autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis and association with clinical disability. *Neurology International* 2009; 1:e5.
53. Gianaros PJ, May JC, [Siegle GJ](#), Jennings JR. Is there a functional neural correlate of individual differences in cardiovascular reactivity? *Psychosom Med.* 2005 Jan-Feb;67(1):31-9.
54. Domingues RB, Fonseca KB, Ziviani L, Domingues SCA, Vassalo D. Altered autonomic reactions to mental estresse but not to cold pressure test in migraine. *Headache.* , v.50, p.133 - 137, 2010.

55. Hines EAJ, Brown OE. The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: Data concerning 571 normal and hypertensive subjects. *American Heart Journal*. 11. 1-9 (1936)
56. Golden, CJ. *Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Chicago, Illinois: Skoelting. pp. 1–32(1978).
57. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267: 100-106.
58. Beiskea AG, Svenssonb EC, Sandangerd I, et al. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2008;15:239-245.
59. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007;13:67-72.
60. Anhoque CF, Domingues SCA, Carvalho T, Teixeira AL, Domingues RB. Anxiety and depressive symptoms in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(6):882-886.
61. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2011 17: 1276 .
62. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Beutler L, Gatto N, Lanangan MKJ. Identification of Beck Depression inventory items related to multiple sclerosis. *J Behav Med* 1997;20:407-414.
63. Ontaneda D, Cohen JA. Potential mechanisms of efficacy and adverse effects in the use of fingolimod (FTY720). *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Sep; 4(5):567-70.
64. Alewijnse AE, Peters SL. Sphingolipid signalling in the cardiovascular system: good, bad or both? *Eur J Pharmacol*. 2008 May 13; 585(2-3):292-302.

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO **PARA PARTICIPAÇÃO EM PROJETO DE PESQUISA**

Avaliação da reatividade cardiovascular em pacientes portadores de

Esclerose Múltipla

INSTITUIÇÃO ENVOLVIDA NA PESQUISA: ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA
CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA – EMESCAM

INVESTIGADOR: DR. RENAN B. DOMINGUES

TELEFONE DE CONTATO: (27) 3334.3553

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa científica para avaliar as alterações da pressão e da frequência do coração após a aplicação dos teste de reatividade ao frio e do teste de cores e palavras. Sua participação é voluntária.

Este estudo visa determinar se a pressão e a frequência do coração reagem de forma diferente em pessoas com esclerose múltipla.

Será feita a medida de pressão e frequência do coração em repouso (antes do teste). Logo a seguir, será feito o teste de resposta ao frio. Uma de suas mão será colocada em água gelada por 1 minuto, após o que a pressão será novamente medida. A colocação da mão em água gelada por 1 minuto provocará dor naquela mão. Depois de tirar a mão da água gelada sua pressão e sua frequência do coração serão medidas novamente.

Após um período de repouso você será submetido a um teste mental de atenção, no qual você terá que se concentrar para acertar a leitura de cores e de palavras. Logo após o mesmo sua pressão e sua frequência do coração serão novamente medidas.

O acompanhamento clínico de cada paciente será realizado com as consultas de rotina que já fazem parte do funcionamento do ambulatório de esclerose múltipla da EMESCAM, durante as quais é colhida a história da doença, exame físico; serão acrescentados, como avaliação clínica, os testes de resposta ao frio e estresse mental, conforme descrição acima.

O benefício para os pacientes consiste, caso se comprove, em demonstrar que na esclerose múltipla há alterações nos mecanismos de controle da pressão, o que pode indicar caminhos para uma melhor abordagem e tratamento desta doença.

Está garantido a você, em qualquer etapa do estudo, ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Renan B. Domingues, que pode ser encontrado no endereço Av. Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luíza, Vitória, telefone 3334.3553. Caso a paciente tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM, cujo telefone é 3334-3586, ou na própria comissão cujo horário de atendimento ao público é de segundas, quartas e sextas, das 7:30 às 11:30. O presidente de tal comissão é o Prof. Dr. Elisardo C. Vasquez. É garantida a sua liberdade de, a qualquer momento, retirar este consentimento e abandonar o estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

É garantido o direito de confidencialidade. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outras pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhuma paciente.

Despesas e compensações: não há despesas para a participante em qualquer fase do estudo, incluindo a medicação e as consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional conseqüente à pesquisa, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, uma vez este dano seja comprovado, a participante tem direito à assistência médica na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. Os procedimentos propostos neste estudo são considerados absolutamente seguros.

É garantido à paciente o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para a pesquisa.

DECLARAÇÃO DA PACIENTE

Acredito ter sido suficientemente esclarecida a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo de pesquisa Reatividade Cardiovascular na Esclerose Múltipla.

Eu discuti com o Dr. Renan B. Domingues sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura da paciente

Data: / /

Assinatura da testemunha*

Data: / /

*para casos de pacientes analfabetas, semi-analfabetas ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

DECLARAÇÃO DO MÉDICO INVESTIGADOR

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido desta paciente para a participação neste estudo.

Dr. Renan B. Domingues

Pesquisador responsável legal pelo Estudo

Data: / /

ANEXO 2

- Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS)

Funções Piramidais

0. Normal
1. Sinais anormais sem incapacidade motora
2. Incapacidade mínima
3. Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave
4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia
5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia
6. Quadriplegia
- V. Desconhecido

Funções Cerebelares

0. Normal
1. Sinais anormais sem incapacidade
2. Ataxia discreta em qualquer membro
3. Ataxia moderada do tronco ou de membros
4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido á ataxia
- V. Desconhecido

Funções do Tronco Cerebral

0. Normal
1. Somente sinais anormais
2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve
3. Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos
4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada
5. Incapacidade de deglutir ou falar
- V. Desconhecido

Funções Sensitivas

0. Normal
1. Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros
2. Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional, e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4membros
3. Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor, e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros
4. Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros, ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros
5. Perda da sensibilidade de 1-2 membros; ou moderada da diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça
- V. Desconhecido

Funções Vesicais

- 0. Normal
- 1. Sintomas urinários sem incontinência
- 2. Incontinência {ou igual uma vez por semana
- 3. Incontinência }ou igual uma vez por semana
- 4. Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia
- 5. Caracterização contínua
- 6. Grau para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. Desconhecido

Funções intestinais

- 0. Normal
- 1. < obstipação diária e sem incontinência
- 2. Obstipação diária sem incontinência
- 3. Obstipação < uma vez por semana
- 4. Incontinência > uma vez por semana mas não diária
- 5. Sem controle de esfíncter retal
- 6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. desconhecido

Funções Visuais

- 0. Normal
- 1. Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30
- 2. Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59
- 3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99
- 4. Pior olho com diminuição acentuada dos campos e AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
- 5. Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
- 6. Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60
- V. Desconhecido

Funções mentais

- 0. Normal
- 1. Alterações apenas do humor
- 2. Diminuição discreta da mentação
- 3. Diminuição normal da mentação
- 4. Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica)
- 5. Demência ou grave síndrome cerebral crônica
- V. Desconhecido

Outras funções

- 0. Nenhuma
- 1. Qualquer outro achado devido à EM
- 2. Desconhecido

Escore	Características	Escore 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+)	
9.0	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	
Escore Total		

ANEXO 3

Inventário de Depressão de Beck (BDI)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2, ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que melhor descreve a maneira com você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
1 Eu me sinto triste.
2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro
2 Acho que nada tenho a esperar.
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
3. 0 Não me sinto um fracasso.
1 Acho que fracassei mais que uma pessoa comum.
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
4. 0 Não tenho prazer em tudo como antes.
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 Não encontro um prazer real em mais nada.
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
1 Eu me sinto culpado às vezes.
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3 Eu me sinto sempre culpado.
6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
1 Acho que posso ser punido.
2 Creio que vou ser punido.
3 Acho que estou sendo punido.
7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enojado de mim.
3 Eu me odeio.
8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior do que os outros.

- 1 Sou crítico em relação a mim devido às minhas fraquezas ou meus erros.
- 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
- 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
- 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
- 2 Gostaria de me matar.
- 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
10. 0 Não choro mais que o habitual.
- 1 Choro mais agora do que costumava.
- 2 Agora, choro o tempo todo.
- 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
- 1 Fico irritado ou molestado mais facilmente do que costumava.
- 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
- 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumava irritar-me.
12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
- 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
- 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
- 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outras épocas.
- 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
- 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
- 3 Não consigo mais tomar decisões.
14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
- 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
- 3 Considero-me feio.
15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
- 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
- 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
- 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
- 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
- 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado do que de hábito.
- 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
- 2 Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
- 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.

- 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
- 2 Meu apetite está muito pior agora.
- 3 Não tenho mais nenhum apetite.

- 19.** 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
- 1 Perdi mais de 2,5 Kg.
 - 2 Perdi mais de 5,0 Kg.
 - 3 Perdi mais de 7,5 kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM() NÃO()

- 20.** 0 Não me preocupo mais do que o de hábito com minha saúde.
- 1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
 - 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não seja isso.
 - 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

- 21.** 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
- 1 Estou menos interessado em sexo do que costumava.
 - 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
 - 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

ANEXO 4

Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				

16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

