



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



EFEITOS DA REABILITAÇÃO COGNITIVO-MOTORA EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA: UM ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO

Lilian Assunção Felipe

**CAMPO GRANDE
2017**



EFEITOS DA REABILITAÇÃO COGNITIVO-MOTORA EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA: UM ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO

Lilian Assunção Felipe

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Christofolletti

**CAMPO GRANDE
2017**

FOLHA DE DEFESA

LILIAN ASSUNÇÃO FELIPPE

EFEITOS DA REABILITAÇÃO COGNITIVO-MOTORA EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA: UM ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO

Defesa da tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Prof. Dr. Gustavo Christofolletti (orientador)

Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Instituto Integrado de Saúde.

Profa. Dra. Fabiana Maluf Rabacow

Docente da Universidade Católica Dom Bosco, Faculdade de Educação Física.

Prof. Dr. Fausto Orsi Medola

Docente da Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Arquitetura Artes e Comunicação de Bauru.

Profa. Dra. Juliana Hotta Ansai

Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Instituto Integrado de Saúde.

Prof. Dr. Marcelo Kwiatkoski

Pesquisador da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Faculdade de Medicina de Três Lagoas.

Profa. Dra. Fátima Del Fava (Suplente)

Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Instituto Integrado de Saúde.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meu avós maternos (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

A Deus por minha vida, família, amigos, por ter me dado saúde e força para seguir até aqui. A Ele por ter permitido tantas coisas boas em minha vida;

À minha tia, Alice, por ter acreditado em mim, proporcionando meu ensino superior e me apoiado nas decisões;

Ao professor e orientador Prof. Dr. Gustavo, pela orientação, apoio, confiança e pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho;

À coordenadora, ao corpo docente e secretários do Programa em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, pelo ambiente criativo e amigável que proporciona;

Ao Dr. Pedro Rippel, coordenador do ambulatório de Neurologia que contribuiu imensamente para execução do trabalho;

Meus agradecimentos aos meus amigos, companheiros de trabalhos e irmãos na amizade que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes em minha vida com certeza;

A todos os pacientes e seus companheiros, por contribuírem para execução da pesquisa, pela persistência e dedicação de cada um;

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada!

*"Reze como se tudo dependesse de Deus e
trabalhe como se tudo dependesse de você."*

Cardeal Shellman

RESUMO

Introdução: Várias terapias têm sido aplicadas em pessoas com esclerose múltipla como forma de melhorar a sua saúde geral. Neste estudo investigamos os efeitos de um programa de 6 meses de exercícios cognitivo-motores sobre a cognição e a mobilidade de participantes com esclerose múltipla. **Métodos:** Vinte e sete sujeitos foram divididos em dois grupos, sendo um submetido ao programa de exercícios cognitivo-motores e outro monitorado, mas sem intervenção (grupo controle). As funções cognitivas foram avaliadas por meio do Mini-Mental State Examination (MEEM) e da Bateria de Avaliação Frontal (BAF). A mobilidade foi avaliada com o teste "Get-Up-and-Go-Test", aplicado com e sem distractores de dupla tarefa (DT-TUG e TUG, respectivamente). As análises estatísticas consistiram na aplicação de testes de inferências transversais e longitudinais, sob um nível significativo de 5%. **Resultados:** Os resultados mostraram benefícios proporcionados pelo exercício nas funções cognitivas ($p=0,001$, poder de 99,9% para MEEM e $p=0,001$, poder de 99,9% para BAF) e mobilidade ($p=0,001$, poder de 91,9% para TUG e $p=0,001$, poder de 99,7% para DT-TUG). Diferentemente, os participantes do grupo controle não apresentaram alterações significativas sobre os escores de cognição após 6 meses de seguimento ($p=0,223$, poder de 30,1% para MEEM e $p=0,368$, poder de 11,5% para BAF), e teve pior desempenho na mobilidade ($p=0,012$, poder de 89,9% para TUG e $p=0,002$, poder de 98,1% para DT-TUG). **Conclusão:** Seis meses de exercícios com estimulação cognitivo-motora proporcionam benefícios sobre a cognição e a mobilidade em adultos com esclerose múltipla. Os resultados sugerem que o exercício pode ser usado como uma intervenção complementar segura em pacientes com tal condição, e eles fornecem uma base útil para um ensaio maior.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, cognição, equilíbrio postural, fisioterapia.

ABSTRACT

Background: Several therapies have been applied in people with multiple sclerosis as a way to improve their overall health. In this study we investigated the effects of a 6 month exercise program on cognition and mobility in participants with multiple sclerosis. **Methods:** 27 subjects were randomly allocated in two groups and undertook a cognitive-motor exercise program or monitoring (control group). Cognition was evaluated by means of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Frontal Assessment Battery (FAB). Mobility was assessed with the Timed Get-Up-and-Go-Test, applied with and without dual task distractors (DT-TUG and TUG, respectively). Statistical analyses consisted of the application of cross-sectional and repeated measurement tests, with a 5% significant level. **Results:** The findings showed benefits provided by the exercise on one's cognition ($p=.001$, power of 99.9% for MMSE and $p=.001$, power of 99.9% for FAB) and mobility ($p=.001$, power of 91.9% for TUG and $p=.001$, power of 99.7% for DT-TUG). Differently, participants of control group did not have significant changes over the scores of cognition after 6 months of follow-up ($p=.223$, power of 30.1% for MMSE and $p=.368$, power of 11.5% for FAB), and had a worst performance on mobility ($p=.012$, power of 89.9% for TUG and $p=.002$, power of 98.1% for DT-TUG). **Conclusion:** Six months of exercises provide benefits on cognition and mobility in adults with multiple sclerosis. The findings suggest that exercise could be used as a safe complementary intervention in patients with such condition, and they could provide a helpful basis for a larger trial.

Keywords: multiple sclerosis, cognition, postural balance, exercise, Physical Therapy Specialty

LISTA DE ABREVIATURAS

AVD: Atividade da Vida Diária

BAF: Bateria de Avaliação Frontal

EBV: Epstein-Barr

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade

EM: Esclerose Múltipla

HVV-6: Herpesvírus Humano tipo 6

LCR: Líquido Cefalorraquidiano

MEEM: Míni-Exame do Estado Mental

MMII: Membros Inferiores

MMSS: Membros Superiores

PP: Primária Progressiva

PR: Progressiva Recorrente

RM: Ressonância Magnética

RR: Remitente Recorrente

SNC: Sistema Nervoso Central

SP: Secundária Progressiva

TUG: Timed Get Up and Go

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

VVZ: Vírus Varicela Zoster

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Antropometria e preditores clínicos nos grupos experimental e de controle.....	42
Tabela 2. Avaliação dos grupos segundo testes frontais.....	43
Tabela 3. Avaliação dos grupos segundo o teste Timed up and go.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Delimitação dos erros tipo 1 e tipo 2, no cálculo amostral.....	32
Figura 2. Fluxograma do experimento ilustrando o desenho do estudo.....	47

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Fisiopatologia.....	17
2.2 Diagnóstico	21
2.3 Manifestações clínicas	22
2.4 Alterações motoras	23
2.5 Alterações cognitivas	24
2.6 Tratamento medicamentoso	25
2.7 Reabilitação fisioterapêutica em pacientes com Esclerose Múltipla	28
3. OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo Geral.....	31
3.2 Objetivos específicos	31
4. MÉTODOS.....	32
4.1. Delineamentos da pesquisa.....	32
4.2. Tamanho amostral	32
4.3. Variáveis Analisadas.....	33
4.3.1 Variável independente	33
4.3.2 Variáveis dependente	33
4.3.3 Variáveis confundidoras.....	33
4.4 Critérios de inclusão	33
4.6 Procedimentos Metodológicos	34
4.6.1 Seleção de Sujeitos	34
4.6.2 Coleta de dados.....	35
4.6.3 Instrumentos para Coleta de dados	36
4.6.4 Tratamento	38
4.6.5 Aspectos Éticos	40
4.6.6 Processamento e análise de resultados.....	40
5. RESULTADOS	42
6. DISCUSSÃO	48
7. CONCLUSÕES	53
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
ANEXOS E APÊNDICES	63

1. INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) representa a principal afecção de um grupo de distúrbios conhecidos como doenças desmielinizantes. Sua característica base é a destruição da bainha de mielina, por meio de um processo inflamatório mediado pelo sistema imunológico, com relativa preservação de outros elementos do tecido nervoso.¹⁻⁴

É a desordem neurológica mais frequente entre adultos na faixa etária dos 20 aos 40 anos de idade, sendo que 85% dos casos ocorrem entre os 15 e 50 anos. A maioria das pessoas apresenta o primeiro surto da doença em torno de 30 anos, quando é concretizado o diagnóstico.³ A EM apresenta certo predomínio entre as mulheres, em uma proporção de aproximadamente 2 mulheres afetadas para cada homem, sendo rara em algumas raças (como negros, índios, esquimós e orientais).^{5,6} A prevalência no Brasil varia de 5 a 18 casos para cada 100.000 habitantes. Com manifestações multiformes, a hipótese etiológica mais descrita é de uma alteração autoimune que causa a destruição da bainha de mielina, dos oligodendrócitos e dos axônios.⁵ Seu curso pode variar de um simples déficit neurológico transitório até a forma mais grave, com comprometimento severo.^{2,7}

A EM apresenta características gerais bem definidas em relação ao comprometimento observado. A patologia afeta o SNC, predominantemente o nervo óptico, a medula cervical, o tronco encefálico e a substância branca periventricular. Não é conhecida a razão para tal predileção, porém, pode haver relação com a distribuição vascular, o que permitiria maior concentração de citocinas e células inflamatórias nessas regiões.¹

Tal característica pode justificar as sensações vestibulares anormais observadas pelos pacientes, como vertigem e desequilíbrio, que são bem comuns

em seu curso clínico.⁸ Em consequência da desmielinização axonal, desordens no movimento e distúrbio de marcha também são encontrados em indivíduos com EM.

Os principais sintomas motores da doença incluem espasticidade, espasmos reflexos, contraturas, distúrbio da marcha, fadiga, sintomas cerebelares e bulbares - como déficit de equilíbrio, nistagmo, tremor intencional, dificuldade de deglutir e respirar.⁹ Como sintomas sensoriais decorrentes da EM tem-se entorpecimento, parestesia, disestesia, distorção da sensibilidade superficial e dor músculo-esquelética.

Além do comprometimento motor, a EM pode estar relacionada a vários transtornos psiquiátricos que alteram o humor, o comportamento e a personalidade. Dentre esses comprometimentos, a depressão é a condição adjacente que apresenta maior prevalência em pacientes com EM. Os sintomas psiquiátricos são comumente observados durante a evolução da doença. Estes, porém, são incomuns como primeiros sintomas.¹⁰ Nos casos de EM, os déficits cognitivos podem interferir negativamente na qualidade de vida, tendo em vista que as funções executivas são funções essenciais para a autonomia, funcionalidade, adaptação à rotina e a novas situações de aprendizagens.¹¹

A problemática na funcionalidade de indivíduos com EM (dificuldade de marcha e equilíbrio decorrentes de fraqueza, espasticidade, alterações sensoriais e ataxia) tipicamente resultam de degeneração axonal e bloqueio da condução nervosa. Esses e outros sintomas reduzem a habilidade individual para desempenho das atividades de vida diária (AVD).^{12,13}

Para tais alterações, a Fisioterapia visa incentivar e promover qualidade dos padrões do movimento, aprendizado de habilidades motoras, manutenção da força muscular, da coordenação motora e do padrão de marcha, estabilidade postural,

bem como um ajuste psico-social entre paciente e família e compreensão dos sintomas da EM.^{14,15,16}

Embora as características clínicas da doença sejam bem conhecidas, os aspectos etiológicos constituem o alvo principal de diversos estudos. Podem ser citados também os fatores que diretamente ou indiretamente podem contribuir para a determinação da evolução clínica, dentre eles os fatores imunológicos e genéticos, influência ambiental. Além das alterações que a doença pode gerar no estado cognitivo, equilíbrio e habilidades motoras nos indivíduos com EM, estes têm sido objeto de pesquisas e estudos multicêntricos em diversos países. Contudo, o objetivo deste estudo foi verificar os efeitos da reabilitação cognitivo-motora de vinte e quatro semanas nas funções executivas, na motricidade e no equilíbrio em pacientes com EM.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A EM é uma das principais doenças de incapacidade neurológica que atinge adultos na segunda e terceira décadas de vida; é de duas a três vezes mais frequente no sexo feminino. É ainda caracterizada como uma doença desmielinizante, inflamatória, crônica de etiologia desconhecida, na qual a bainha de mielina é alvo de um processo autoimune, com consequente perda da função neurológica; seu curso pode variar de um simples déficit transitório até a forma mais grave.¹⁸ Estima-se que aproximadamente 300 a 350 mil pessoas são portadoras de EM nos Estados Unidos e 2,5 milhões de pessoas são afetadas em todo o mundo. A prevalência no Brasil varia de 5 a 18 para cada 100.000 habitantes.^{18,19}

O risco de desenvolvimento da EM é superior em indivíduos que apresentam diagnóstico da doença na família, cuja taxa de recorrência familiar é de 15%. As taxas de recorrência entre gêmeos homozigóticos são superiores, comparativamente aos gêmeos dizigóticos e o risco de recorrência diminui para 3% entre irmãos, 2% entre pais e 2% entre filhos.¹⁸

Ainda hoje a EM é uma doença enigmática de etiologia desconhecida. Existe uma grande variabilidade na distribuição geográfica mundial da enfermidade. Nos Estados Unidos, Canadá e Europa, a EM representa a principal causa de incapacidade em adultos jovens por doença neurológica.^{21,22}

A primeira descrição, de forma independente, dos aspectos anatomopatológicos macroscópicos da EM foram realizados dois pesquisadores: Robert Carswell (1793-1857) e o Jean Cruveilhier (1791-1874). Em 1838 foi publicado o primeiro atlas ilustrativo da EM, desenvolvido por Carswell. O atlas de Carswell foi publicado em 1838 enquanto as ilustrações de Cruveilhier surgiram em

1841, mas estas últimas têm a virtude de estarem correlacionadas com a descrição de casos clínicos.²³

O patologista e neurologista Edmé Vulpian (1826- 1887) foi responsável por evidenciar com clareza os aspectos clínicos da doença. Em 1866 introduziu o nome “Sclerose en Plaque Disseminée” e, sobretudo pelas contribuições de Jean Martin Charcot (1825-1893), detalhou, em 1868, os aspectos clínicos da doença, reconhecendo-a já então como uma enfermidade evoluindo por episódios recorrentes sugestivos de envolvimento multifocal do Sistema Nervoso Central (SNC), com total ou parcial recuperação. O primeiro a relatar a disfunção esfinteriana e a disfunção sexual como sintomas frequentemente da doença Pierre Marie (1853-1940), um dos alunos de Charcot.²³

Marco importante na evolução do conhecimento sobre a doença é, sem dúvida, a descoberta em 1941 por Elvin Kabat (1914-2000) da presença de bandas oligoclonais de imunoglobulinas, detectadas na imuno-electroforese do líquido dos pacientes afetados pela disfunção. O diagnóstico da doença e o conhecimento dos seus mecanismos biológicos foram revolucionados com o advento da ressonância magnética. Inventada por Raymond Damadian, Paul Lauterbur e Peter Mansfield, a neuroimagem por ressonância magnética foi introduzida na clínica da EM por Young em 1981, permitindo pela primeira vez visualizar lesões no SNC de pacientes com a disfunção.²³

2.1 Fisiopatologia

A causa da doença é desconhecida, mas parece envolver uma combinação de suscetibilidade genética e um gatilho “não-genético”, como um vírus, metabolismo

ou fatores ambientais que, juntos, resultam em uma resposta auto-imune sustentada com desordens que levam a recorrentes ataques imunes ao sistema nervoso .²⁴

A EM caracteriza-se pelo aparecimento de lesões dispersas na substância branca do SNC, visualizadas no exame de imagem de ressonância magnética. Além da destruição da bainha de mielina que envolve o axônio, ocorrem também danos ao axônio em si e presença de cicatrizes gliais, juntamente com presença de um infiltrado inflamatório composto principalmente de linfócitos e macrófagos.²⁵

Do ponto de vista anatômico, existem características gerais bem-definidas em relação ao comprometimento observado na EM. A doença afeta o SNC, predominantemente o nervo óptico, a medula cervical, o tronco cerebral e a substância branca periventricular. Não é conhecida a razão para tal predileção; porém, pode haver relação com a distribuição vascular, o que permitiria maior concentração de citocinas e células inflamatórias nessas regiões.²⁶

As placas antigas decorrentes das crises apresentam-se bem demarcadas, enquanto as mais novas, por causa do edema, possuem limites imprecisos.²⁷ Existe ainda perda axonal nos casos graves e redução dos oligodendrócitos nas lesões crônicas que, de modo geral, se apresentam com poucas células e perda abrupta de mielina, mais intensa no meio da placa. Em casos de longa duração, nota-se atrofia cerebral com alargamento dos ventrículos laterais. A histopatologia da doença compreende a presença de processo inflamatório e áreas confluentes de desmielinização. Entretanto, existem áreas observadas *post mortem* compatíveis com EM, sem que o paciente tenha apresentado sintomas ou sinais neurológicos durante a vida.²⁷

A atividade inflamatória das lesões pode ser definida pela associação de quatro fatores: a destruição da barreira hemato-encefálica, caracterizada pela

presença de proteínas séricas no espaço extracelular; um processo inflamatório na parede vascular; a expressão antigênica caracterizada pela presença de antígenos de histocompatibilidade e moléculas de adesão; e a presença de marcadores da ativação linfocitária traduzidos pela expressão de interleucina.²⁸

A EM causa lesões desmielinizantes no SNC, na substância branca periventricular, tronco encefálico e medula espinhal, que podem confluir e formar placas de grandes dimensões.²⁹ Os principais auto-antígenos descritos pela literatura relacionados com a doença são a alfa-enolase, a alfa B-cristalina, a beta-arrestina, a proteína proteolipídica de proteassomo, o S100-beta, a aquaporina-4, a mielina de oligodendrócito e a proteína básica de mielina.³⁰

As lesões encontradas nos pacientes com EM são causados por uma resposta auto-imune dirigida aos componentes da bainha de mielina. Por isso, quando encontradas células inflamatórias crônicas dentro ou ao redor das placas da EM, juntamente com validação genética, a destruição da mielina é o foco de múltiplas investigações.²⁸

Os estudos atuais indicam que a doença se inicia com células T CD4+, TH1 e TH17 que reagem contra antígenos da própria mielina e secretam citocinas. Células TH1 secretam IFN, que ativam macrófagos, e as células TH17 recrutam leucócitos. A desmielinização é provocada pelos leucócitos ativados, associados a substâncias lesivas. Nos infiltrados das placas e das regiões circunjacentes do cérebro, observa-se muito a presença de células T CD4+ e, células CD8+ e macrófagos. Porém, ainda pouco se sabe como a reação auto-imune é ativada. Alguns estudos propuseram a reação do organismo diante de uma infecção viral que promova ativação de células T auto-reativas, mas tais premissas ainda demandam estudos para serem concretizadas.^{31,32} Outras causas descritas na literatura vislumbram a doença

ativada diante de um quadro de deficiência de vitamina D,³³ além da infecção causada pelos vírus Epstein-Barr (EBV), herpesvírus humano tipo 6 (HVV-6), varicela zoster (VZV) – além da interferência do clima e da atividade ocupacional do paciente.³⁴

Indivíduos com EM apresentam diferentes modelos de atividade da doença. Segundo consenso clínico delimitados pela Sociedade de Esclerose Múltipla Norte-Americana, a doença pode ser classificada em várias formas de acordo com critérios mensurados pela ocorrência de surtos e progressão. Os pacientes podem ser agrupados em quatro categorias principais com base no curso da doença: recorrente-remitente, primariamente progressiva, secundariamente progressiva, progressiva com surtos, benigna e maligna.³⁵ A diferenciação entre as várias formas clínicas é importante para uma estimativa do prognóstico, realização de estudos e programação do tratamento.³⁶

O tipo Remitente Recorrente (RR) marcado por surtos (recidivas ou exacerbações) dos sintomas que podem durar dias ou semanas, seguidos por períodos de remissão, quando os sintomas melhoram ou desaparecem. Com a evolução da doença, há aumento na frequência de surtos no paciente e de chances de aparecimento de sequelas. Estima-se que de 70 a 85% dos pacientes apresentam essa forma de EM.^{18,25}

A forma Primária Progressiva (PP) por sua vez, é a fase posterior à RR, quando a doença evolui ainda mais. Atinge cerca de 10% dos sujeitos e os sintomas continuam a piorar gradualmente. Não há recaídas ou remissões, mas pode haver estabilização dos sinais e sintomas por um período. Esta forma é mais resistente aos fármacos tipicamente usados para tratamento da doença. Seu diagnóstico é mais difícil já que não apresenta os critérios clássicos de disseminação de lesões.²⁵

Quando a forma RR evolui com sintomas lentos e progressivos, tem-se a forma Secundária Progressiva (SP), que caracteriza-se pelas lesões por degeneração axonal. Nesta fase, a doença assume um curso progressivo independentemente da ocorrência de surtos. Esta forma é considerada a mais grave porque se constata uma deterioração contínua das funções neurológicas, independentes dos surtos. Constitui cerca de 15 a 20% dos casos e é comum em pacientes que sofreram os primeiros sintomas da doença após os 40 anos de idade.²⁵

A EM tipo Progressiva Recorrente (PR) é uma forma rara, que afeta menos de 5% dos pacientes. É progressiva desde o início, com crises intermitentes de piora sintomas ao longo do caminho. Não há períodos de remissão.³⁷ Além destas, ainda são citadas a forma benigna, que não apresenta surtos, sendo lentamente progressiva e menos frequente entre os pacientes. Neste caso, os surtos e remissões iniciais são caracterizados por apresentar pouco ou nenhum déficit neurológico. Mas, após 10 anos do início da doença, o paciente pode desenvolver a forma progressiva, onde ocorre um desenvolvimento grave ao qual leva à morte fulminante, ou sobrevida de 5 anos após seu início.^{18,25,38-40}

2.2 Diagnóstico

A doença é diagnosticada com base em achados clínicos e evidências de testes auxiliares, como a ressonância magnética (RM) do cérebro onde poderá ser demonstrado lesões características de desmielinização. Também é realizado pelo exame do líquido cefalorraquidiano (LCR). O exame do líquido será exigido apenas no sentido de afastar outras doenças quando houver dúvida diagnóstica (suspeita de

neurolues, ou seja, *Venereal Disease Research Laboratory* positivo no sangue e manifestação neurológica). O Potencial Evocado Visual também será exigido apenas quando houver dúvidas quanto ao envolvimento do nervo óptico na doença.^{37,41}

As imagens por RM têm evoluído constantemente e são uma ferramenta insubstituível no diagnóstico e no acompanhamento do paciente pois permite a visualização das lesões no SNC, avaliando assim o grau da doença.⁴²

Após o estabelecimento do diagnóstico, deve-se estadiar a doença, ou seja, estabelecer seu estágio ou nível de acometimento por meio da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS).⁴¹ A EDSS é a escala mais difundida para avaliação de EM. Possui vinte itens com escores que variam de 0 a 10, com pontuação que aumenta meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. É utilizada para o estadiamento da doença e para monitorizar o seguimento do paciente.^{27,41}

2.3 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da doença são atribuídas ao aparecimento das lesões durante os períodos de surto. A multiplicidade dos sintomas que podem emergir significa que as consequências físicas, cognitivas e psicossociais desta doença são muito abrangentes, variáveis e complexas.⁴³

O quadro clínico de EM depende da região do SNC afetado, influenciando como a doença se manifesta inicialmente, sua frequência, gravidade, sequelas dos surtos e progressão da incapacidade. As manifestações clínicas mais comuns incluem fadiga (40%), neurite óptica (22%), parestesia (21%), diplopia (12%), disfunção vesical (5%) e vertigem (5%).²⁰ Outras manifestações incluem déficit

cognitivo, marcha atáxica, oftalmoplegia, espasticidade e depressão. O sinal de Lhermitte (sensação de descarga elétrica, que percorre do pescoço para os membros, mais freqüente quando o paciente baixa a cabeça) e o fenômeno de Uhthoff (reaparecimento de sintomas, semelhantes aos surtos que o paciente já apresentou, durante a elevação da temperatura corporal) são manifestações frequentes²⁹ Os sintomas variam de acordo com o comprometimento que pode ser disseminado no SNC nas áreas motoras, sensitivas, cerebelares, do tronco cerebral, esfinterianas e mentais.⁴⁴

2.4 Alterações motoras

Os sintomas motores apresentados são determinados pela regiões do SNC acometidas pela desmielinização. Com isso pode acontecer disfunções em qualquer região do encéfalo, fazendo com que as manifestações clínicas sejam variadas. O comprometimento funcional presente em indivíduos com EM é caracterizado pela dificuldade na marcha, alterações de equilíbrio, fraqueza muscular e fadiga.⁴⁵ Também são comuns sinais e sintomas como espasticidade, fadiga, dor músculo-esquelética, ataxia, tremor, distúrbios visuais, disartria, distúrbios vesicais e intestinais. Esses e outros sintomas reduzem a habilidade individual para desempenho nas AVDs.¹

O desequilíbrio é um dos sintomas mais comuns na EM, desencadeando insegurança na execução da marcha e favorecendo a ocorrência de quedas. A fraqueza e a espasticidade contribuem para tal comprometimento, pois o controle central do equilíbrio precisa manter o centro corporal dentro dos limites da base de

apoio, e para isso necessita-se de um complexo manejo entre tônus e força muscular a fim de manter a postura.⁴⁶

Distúrbios na marcha podem estar presentes mesmo em pacientes com deterioração mínima da função motora e sem qualquer limitação funcional. As alterações encontradas precocemente no padrão de marcha envolvem a redução da velocidade de progressão, passos mais curtos e fase de apoio duplo prolongado.⁴⁵

A desmielinização dos motoneurônios superiores é responsável pela diminuição da velocidade da condução nervosa gerando fraqueza muscular. Seu impacto abrange a deambulação e a execução das AVD's que está ligada tanto à alteração no SNC como também à alteração muscular decorrente do desuso causado por longos períodos ao leito durante as fases de surto da doença.⁴⁷

2.5 Alterações cognitivas

Pacientes com EM podem apresentar comprometimento neuropsicológico. Porém, apenas um terço dos pacientes acometidos por tal enfermidade apresentaram tal disfunção.⁴³ Em um vasto e importante estudo conduzido sobre déficits cognitivos na EM, foi observado que apesar de inicialmente 74% dos pacientes não apresentarem déficits cognitivos significativos, essa percentagem se reduziu para 44% após 10 anos de seguimento. Os dados quanto ao prognóstico cognitivo da EM indicam, portanto, que um diagnóstico neuropsicológico preciso é de fundamental importância clínica na previsão do curso evolutivo da doença.^{48,49}

Diversas variáveis clínicas e psico-sociais influenciam o perfil neuropsicológico na EM.⁴⁸ A heterogeneidade das manifestações é uma característica peculiar da doença. Alguns pacientes permanecem sem

comprometimentos importantes durante anos. Por outro lado, outras pessoas apresentam déficits cognitivos, motores e comprometimento psico-social de magnitude alta já nos primeiros anos de evolução da doença.^{48,50}

A disfunção cognitiva na EM caracteriza-se por déficits de memória, atenção, velocidade de processamento de informação e funções executivas.⁵¹ O comprometimento cognitivo dos pacientes é considerado moderado quando comparado ao dos indivíduos normais. A prevalência geral de comprometimento cognitivo é de 45% a 65%.⁵²

As funções cognitivas que apresentaram maior comprometimento são as funções executivas, memória de longo prazo e velocidade de processamento de informação. As divergências encontradas se referem ao comprometimento da memória de reconhecimento, ao aspecto atencional e ao rastreamento de demência.⁵³ A presença de ansiedade aumenta a percepção dos sintomas físicos, sendo uma informação relevante nesses pacientes devido à natureza crônica e incapacitante da doença.⁵⁴

Um ponto importante encontrado nas pesquisas realizadas mostrou que pacientes com EM possuem déficit de memória frequentes, principalmente a memória de curto prazo, episódica e a memória de trabalho.⁵⁵⁻⁵⁸ Além disso, possuem déficits também na atenção sustentada e vigilância,^{59,60} na velocidade do processamento da informação e, em alguns casos, prejuízos visoespaciais.⁶¹

2.6 Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso tem como principal objetivo promover a diminuição do risco de ocorrência de novos surtos e a progressão de incapacidade

neurológica. Para melhora da função e da qualidade de vida dos pacientes é aplicado o tratamento sintomático, geralmente iniciado com o surto. O tratamento sintomático deve ser individualizado e inclui também medidas “não-farmacológicas”, como exercício físico, modificações no estilo de vida e suporte psico-social.⁶²

O tratamento para controle da EM iniciou na década de 1960 com os imunossupressores e foi indicado para o controle de EM dos tipos RR, SP e PP. Os principais imunomodulares utilizados no tratamento da esclerose múltipla são a Ciclofosfamida, Azatioprina, Methotrexate, Ciclosporina, Cladribina e o Mitoxantrone.⁶³

O tratamento farmacológico de novos surtos é realizado com 1000 mg de metilprednisolona, administrado por via intravenosadiariamente ou dividido em doses, durante 3 a 5 dias, dependendo da gravidade. Nos surtos mais graves e com recuperação mínima, o tratamento com corticóides e a plasmaferese podem ser considerados.⁶⁴

O tratamento modificador da doença surgiu na década de 1990 com o uso do interferon beta (IFN- β)⁶⁴, e, atualmente, as terapêuticas primárias para o tratamento de EM incluem apresentações farmacológicas do interferon beta-1b (IFN- β -1b), interferon beta-1a (IFN- β -1a) e acetato de glatirâmero (AG).⁶⁵ O tratamento de também pode envolver o uso de Natalizumab e Fingolimod,⁶⁶ além de Mitoxantrona.⁶⁷

O Fingolimode foi o primeiro medicamento aplicado na EM para tratamento via oral, aprovado em 2010 pelo *Food and Drug Administration* em 2011 pelos países da Europa e em julho de 2011 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). É indicado como terapêutica de modificação da doença nos casos onde observa-se exacerbação-remissão muito ativa. Estudos realizados recentemente

demonstraram a eficácia de Fingolimode na redução da progressão de incapacidades e do aparecimento de novas lesões cerebrais em pacientes com a forma recorrente da doença.⁶⁶

Os tratamentos classificados tradicionais para a remissão de surtos são os glicocorticóides. O uso de altas doses de tais substâncias é considerado o tratamento mais indicado para o controle dos surtos causados pela doença. O uso de 500 mg/dia por cinco dias demonstrou efeito benéfico sobre a escala EDSS e os escores funcionais na primeira semana do tratamento.⁶⁸

Os imunomoduladores são indicados para pacientes acometidos por EM do tipo RR e SP com presença de surtos; porém ainda existem incertezas sobre sua eficácia no tratamento da forma SP sem surto.⁶⁴ Os imunomoduladores comumente utilizados no tratamento da EM são o acetato de glatirâmer, o Interferon beta 1a e o Interferon beta 1b. Os Interferons são citocinas produzidas por quase todas as células dos vertebrados em resposta a vírus, bactérias e outros antígenos.^{64,65}

Uma das formas que pode interferir na evolução da doença no período agudo na EM aguda é a plasmaférese, que se trata da retirada das citosinas circulantes do sangue. É uma técnica de purificação extracorpórea de sangue projetada para remover partículas de grande peso molecular. Essa técnica é baseada na separação do plasma dos elementos celulares do sangue, por centrifugação ou por filtração. Uma das etapas da inflamação presente na EM ocorre no leito venular a partir de citosinas circulantes que interagem com moléculas de adesão do endotélio.⁶⁹

Em pacientes que apresentam atividade inflamatória mais agressivas, podem ser utilizadas para tratamento a associação de corticosteróide com imunossupressor ou plasmaférese. A associação de imunomodulador com imunossupressor tem como

finalidade a atividade terapêutica em distintos pontos inflamatórios, aumentando a eficácia e diminuindo a redução da produção de anticorpos neutralizantes.⁶⁹

Alguns tratamentos são utilizados para controle das alterações causadas pela medicação utilizada por pacientes acometidos com EM. Para controle do nível de colesterol sanguíneo são utilizadas as estatinas. Estudos recentes demonstraram que as estatinas possuem efeito antiinflamatório e imunomodulador devido à ação inibitória sobre o óxido nítrico sintase (NOS) e citocinas pró-inflamatórias. A inibição do NOS auxilia no tratamento da esclerose, pois o óxido nítrico é tóxico para os oligodendrócitos responsáveis pela regeneração dos axônios.⁷⁰

Estudos atuais relacionam ainda a deficiência de vitamina D com várias doenças auto-imunes, incluindo a EM, uma vez que ela interage com o sistema imunológico através de sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células natural killer (NK). Há evidências de que a vitamina D tenha papel na diferenciação celular, inibição do crescimento celular e modulação do sistema imune.⁷¹ Assim, postula-se que a vitamina D e seus análogos, além de prevenir o desenvolvimento de doenças auto-imunes, poderiam, também, ser utilizada no seu tratamento.⁷²

2.7 Assistência fisioterapêutica em pacientes com Esclerose Múltipla

A terapêutica da EM era inicialmente direcionada apenas para sintomas motores. Com o avanço dos estudos e dos exames de imagem, foi verificada a necessidade de estimulação cognitiva devido o diagnóstico estar associado a sintomas cognitivos.^{53,54}

Geralmente os pacientes com EM são encaminhados para fisioterapia quando já tiveram relativa perda da capacidade de realizar atividades funcionais, usualmente em um ponto em que a doença já provocou danos irreversíveis ao SNC. Embora a reabilitação não impessa o dano neurológico, esta pode atuar no tratamento de sintomas específicos, favorecendo a funcionalidade. A fisioterapia promove qualidade dos padrões do movimento, incentivo ao aprendizado de habilidades motoras, manutenção da força muscular, da coordenação motora e do padrão de marcha e controle postural.¹⁷

A abordagem em Fisioterapia relativamente ao tratamento da EM inclui mobilização para manutenção de amplitudes articulares, técnicas inibitórias específicas para o controlo da espasticidade, exercícios de fortalecimento/controlo do tronco e membros superiores, treino de transferências, uso de auxiliares de marcha e treino de marcha/equilíbrio. Este tipo de abordagem provou ser já eficaz na melhoria da marcha e mobilidade, reduzindo o risco de quedas.⁷³

Um trabalho mostra que a prática de exercícios físicos regulares promove inúmeros benefícios para os pacientes com EM, alcançando melhora na qualidade de vida, tornando os sujeitos mais ativos e capacitados funcionalmente, e favorecendo maior independência.⁷⁴ Outras evidências demonstram que a fisioterapia tem grande importancia na melhora do equilíbrio e na diminuição do risco de quedas com treino visuo-proprioceptivo.⁷⁵

A evolução significativa do equilíbrio, fadiga e incapacidade com alongamentos e reabilitação vestibular,⁷⁶ exercícios de equilíbrio e força muscular do membro inferior promovem diminuição do risco de queda, melhora do equilíbrio e melhora na velocidade de marcha,⁷⁷ com treinos de melhorar o comprimento do passo, estabilidade postural e o nível de equilíbrio durante as atividades de vida

diária.⁷⁸ O equilíbrio e a marcha também foram tratados com Realidade Virtual com console Nintendo Wii.⁷⁹

Uma das explicações para o sucesso dos exercícios na recuperação motora desses pacientes são as características plásticas do SNC que podem ser influenciadas pelo ambiente, por exemplo o terapêutico, que deve fornecer condições adequadas para o aprendizado ou reaprendizado motor do paciente, o estado emocional (motivação e depressão), o nível cognitivo (indivíduos com menor déficit cognitivo respondem de maneira mais precisa à terapia), entre outros, que interferem direta ou indiretamente na plasticidade do SNC e, conseqüentemente, na reabilitação e recuperação do paciente neurológico.⁸⁰

A plasticidade neural é uma das explicações para o efeito da reabilitação cognitivo-motora, essa que é caracterizada pela capacidade que o SNC possui em modificar algumas das suas propriedades morfológicas e funcionais em resposta às alterações do ambiente. Na presença de lesões, o SNC utiliza-se desta capacidade na tentativa de recuperar funções perdidas e/ou, principalmente, fortalecer funções similares relacionadas às originais. Algumas regiões integradas do SNC estariam latentes em um estado de prontidão para serem estimuladas e assumirem as funções comprometidas. Uma associação com tratamento farmacológico tem boa resposta do SNC melhorando sua plasticidade, promovendo novas conexões sinápticas, proporcionando uma melhor autonomia do controle motor e aumentando consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. Isso seria um indicativo que a associação da medicação e a reabilitação cognitivo-motora podem contribuir para a formação de novas áreas cerebrais, substituindo as que foram lesionadas.⁸¹

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo geral dessa pesquisa foi verificar os efeitos de um protocolo de exercícios com estimulação cognitivo-motora sobre as funções cognitivas e a mobilidade de pacientes com EM.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ Analisar a funcionalidade motora e as funções cognitivas (gerais e pré-frontais) de pacientes diagnosticados com EM.
- ✓ Mensurar as alterações na mobilidade e nas funções cognitivas em pacientes com EM, avaliando o quanto tais alterações são impactadas em atividades de dupla-tarefas.
- ✓ Investigar o efeito promovido por um programa de de estimulação cognitivo-motora sobre a mobilidade e as funções cognitivas e executivas dos participantes.

4. MÉTODOS

4.1. Delineamentos da pesquisa

Para a atingir os objetivos, foi realizado um ensaio clínico controlado com dois grupos independentes: experimental e controle. Ambos os grupos foram compostos por sujeitos de ambos os sexos, que se encontravam na faixa etária entre 18 e 60 anos, e apresentando diagnóstico de Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. Os participantes foram recrutados do Ambulatório de Esclerose Múltipla da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil. A medicação foi mantida nos dois grupos, certificando, assim, que nenhum grupo ficaria sem intervenção.

4.2. Tamanho amostral

Admitindo-se o delineamento acima descrito e tornando-se por base um erro tipo 1 de 5% ($\alpha = 0,05$) e erro tipo 2 em 20% ($\beta = 0,20$) e poder de 80%, chegou-se a necessidade de um tamanho amostral de 30 participantes, divididos em dois grupos.

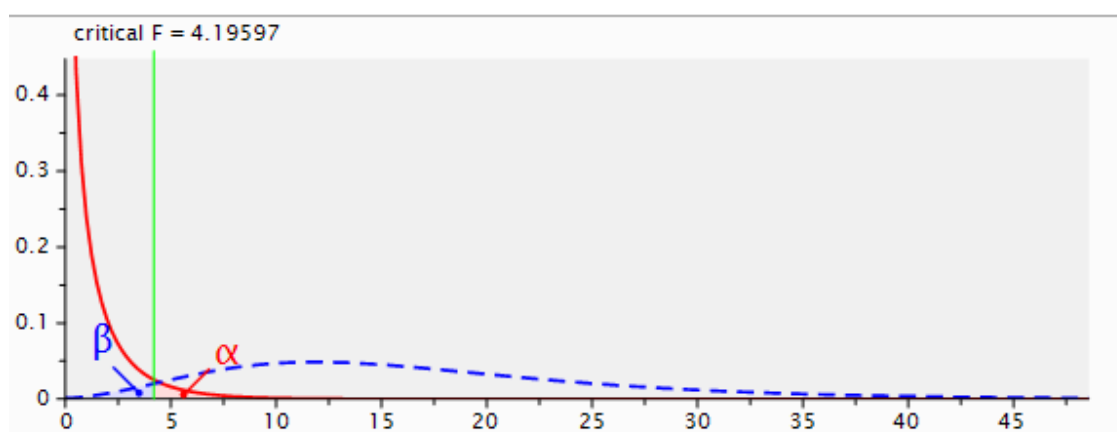


Figura 1. Delimitação dos erros tipo 1 e tipo 2, no cálculo amostral

4.3. Variáveis Analisadas

4.3.1 Variável independente

- ✓ Especificidade clínica

4.3.2. Variáveis dependente

- ✓ Funções cognitivas pré-frontais (funções executivas);
- ✓ Funcionalidade motora.

4.3.3. Variáveis confundidoras

- ✓ Tempo de doença;
- ✓ Tempo de tratamento;
- ✓ Ocorrência de surtos;
- ✓ Medicação.

4.4 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão envolveram participantes:

- ✓ Com idade entre 18 e 60 anos;
- ✓ Diagnosticados com EM RR;
- ✓ Sedentários;
- ✓ Gravidade da doença de 0 a 4,5 de acordo com a Escala Expandida do Estado de incapacidade de Kurtzke (EDSS);
- ✓ Anuência em participar da pesquisa por meio de ciência no TCLE elaborado pelos pesquisadores.

4.5. Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão envolveram participantes:

- ✓Diagnosticados com outros distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos;
- ✓Amaurose congênita ou adquirida;
- ✓Comorbidades cardiovasculares;
- ✓Disfunções osteomioarticulares;
- ✓Problemas de locomoção;
- ✓Falta a três sessões consecutivas de exercício;
- ✓Uso de antipsicóticos ou antidepressivos; e
- ✓Sujeitos que não puderam comparecer ao ambulatório.

4.6. Procedimentos Metodológicos

4.6.1. Seleção de Sujeitos

Os participantes deste estudo (grupo experimental e controle) foram selecionados no Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian.

Para tal, foi realizado um documento do coordenador do Centro de Tratamento e Diagnóstico de Esclerose Múltipla/NHU que autorizou a realização desta pesquisa pelo coordenador do projeto (Anexo 1).

4.6.2. Coleta de dados

A coleta de dados aconteceu em quatro momentos: primeiramente foi realizada uma triagem no Ambulatório de Neurologia, para formação e separação dos grupos (experimental e controle). Esse encontro ocorreu durante dois meses, uma vez na semana, especificamente quinta-feira pela manhã, por ser o dia de atendimento dos pacientes diagnosticados com EM. O médico neurologista responsável pelo setor realizou todas as avaliações Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (anexo 2). Posteriormente, foi marcado um encontro para avaliação fisioterapêutica e apresentação do local de tratamento no bloco 12 do curso de Fisioterapia da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Durante seis meses os pacientes selecionados para o grupo experimental participaram do tratamento fisioterapêutico, sendo reavaliados no terceiro e sexto mês de tratamento.

No primeiro encontro também foram avaliados os sujeitos do grupo controle, e marcada a reavaliação no terceiro e sexto mês. Os pesquisadores tiveram a preocupação de remarcar a avaliação no mesmo dia de retorno do paciente ao neurologista, pois três meses era a média de tempo para retorno da consulta e acompanhamento da evolução da doença e tal procedimento foi importante para evitar perdas amostrais particularmente no grupo controle..

Foi aplicado um questionário sociodemográfico para caracterizar a amostra, abrangendo os seguintes itens: idade, gênero, etnia, patologia, tempo de diagnóstico da doença, medicação, prática de atividade física, fisioterapia e outras abordagens motoras (Apêndice 3). A análise específica da funcionalidade motora dos sujeitos, bem como das funções cognitivas pré-frontais estão descritas a seguir.

4.6.3. Instrumentos para Coleta de dados

Para contemplar os objetivos propostos neste projeto de pesquisa, foi aplicado o teste Timed Get Up and Go (TUG – Apêndice 2) normal e sensibilizado com distrator motor e cognitivo, para verificar a funcionalidade motora dos pacientes.

No que se refere às funções executivas, foram aplicados os testes, Bateria de Avaliação Frontal (BAF – Anexo 2) e o Teste Mini-Exame do Estado Mental (MEEM – Anexo 3).

Avaliação da funcionalidade motora

O TUG é um teste simples e extremamente importante para avaliar mobilidade e equilíbrio humano. Nele, foram mensurados o tempo para se levantar de uma cadeira com braços, deambular por uma distância de 3 metros e retornar à cadeira. O número de passos, em nosso estudo, também foi registrado. Maiores valores de tempo e número de passos representam maior risco de quedas.

Para analisar a funcionalidade dos participantes sob uma ótica da influência do aparato cognitivo e motor, foi aplicado o referido teste de andar, sensibilizado em três situações específicas: 1º) TUG simples, quando o teste é aplicado sem nenhum distrator; 2º) TUG com dupla-tarefa motora, quando a atividade solicitada é realizada pelo paciente segurando, com a mão dominante, um copo de 200 ml repleto d'água; e 3º) TUG com dupla-tarefa cognitiva, aplicado em conjunto com a contagem numérica progressiva ímpar. Foi permitido aos pacientes a possibilidade de realizar uma vez o teste, para entendimento da tarefa solicitada.

A grande vantagem do TUG⁸² em relação aos outros testes, afirmam Ries *et al.*⁸³, é o fato de que, por representar uma atividade funcional básica, não sofre viés de incompreensão – mesmo por pessoas com comprometimento cognitivo grave.

Além disso, explicam Schumway-Cook *et al.*⁸⁴ o TUG apresenta índices de sensibilidade e especificidade próximos a 87% em adultos e está diretamente correlacionado a valores obtidos na plataforma de equilíbrio.

Avaliação das funções cognitivas

As avaliações cognitivas foram respondidas pelos participantes do estudo, em um ambiente calmo e tranquilo. Os testes a seguir compreendem o rastreio cognitivo global (MEEM) e avaliação das funções cognitivas pré-frontais (BAF).

✓ Bateria de Avaliação Frontal (BAF): Esta escala foi desenvolvida para avaliar funções cognitivas pré-frontais, tendo sido proposta recentemente como um breve diagnóstico a ser utilizado em casos de disfunções executivas. A bateria é composta de 6 subtestes: raciocínio abstrato, flexibilidade mental, programação cognitiva para ação motora, sensibilidade à interferência, controle inibitório e autonomia no controle interno dos estímulos ambientais.^{85,86}

✓ Míni-Exame do Estado Mental (MEEM): Foi projetado para ser uma avaliação clínica prática de rastreio de alterações cognitivas.⁸⁷ Examina orientação temporal e espacial, memória de curto prazo (imediata ou atenção) e evocação, cálculo, praxia, e habilidades de linguagem e visoespaciais. Fornece informações sobre diferentes parâmetros cognitivos^{88,89}, contendo questões agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar "funções" cognitivas específicas como a orientação temporal, orientação espacial, registro de três palavras, atenção e cálculo, recordação das três palavras, linguagem e capacidade construtiva visual. O escore do MEEM pode variar de 0 pontos, o qual indica o maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos, até um total máximo de 30 pontos, o qual, por sua vez, corresponde à melhor capacidade cognitiva.

4.6.4. Tratamento

Os participantes triados foram separados em dois grupos (experimental e controle) e foi definido um protocolo terapêutico aplicado nas seguintes formas: o grupo experimental caracterizou-se por receber um tratamento em grupo realizado por um fisioterapeuta, com sessões de exercícios com frequência de dois atendimentos por semana, com duração de uma hora cada, durante 24 semanas; e o grupo de controle manteve suas atividades básicas inalteradas durante seis meses de acompanhamento.

Os pesquisadores disponibilizaram três horários de tratamento aos participantes, mas mantendo o mesmo protocolo terapêutico. A oferta de horários diferenciados contribuiu para participação integral dos pacientes, se por algum motivo o paciente não conseguisse comparecer em algum turno, ele podia realizar o tratamento no outro turno.

Em relação ao programa de exercícios, os participantes realizaram atividades que estimulam funções cognitivas e motoras. Os exercícios foram coordenados por um fisioterapeuta. Todas as sessões começaram e terminaram com o alongamento muscular dos membros superiores e inferiores (10 minutos), tendo música como fundo. A parte principal da intervenção, com 50 minutos de duração, foi dividida para que as atividades motoras e cognitivas fossem realizadas simultaneamente.

Com relação à terapia motora, foi solicitado aos participantes para realizarem exercícios nas posições supino, sentado e em pé, como forma de treinar a coordenação e o equilíbrio estático. Os participantes também foram encorajados a caminhar em diferentes bases de suporte e direções (realizando grandes e pequenos passos, seguindo para trás e para a frente) com o objetivo de treinar o equilíbrio dinâmico. Movimentos automáticos com pouca demanda cognitiva foram evitados

(por exemplo, flexão e extensão do cotovelo sem desafio cognitivo). O treinamento motor apresentou 10-15 repetições de cada exercício e o protocolo teve como objetivo estimular os grupos musculares dos membros inferiores, membros superiores e tronco. Foram adicionadas bolas, rolos, halteres e bastões para aumentar a dificuldade dos exercícios.

Tarefas cognitivas foram incluídas em todas as atividades motoras. As atividades envolveram treinamento de dupla tarefa que exigia o processamento de sequenciação lógica, raciocínio, atenção, concentração, planejamento estratégico, mudança de tarefas e memória. Como exemplo de exercício com dupla-tarefa é a associação do exercício motor com contagens matemáticas, definição de substantivos que começam com letras específicas do alfabeto, circuitos que exigem o planejamento sequencial, atividades onde o sujeito deve reconhecer e alcançar objetos que apresentam características específicas e tarefas que fornecem nomes de frutas, pessoas, animais, cidades e países. Essas atividades cognitivas foram incluídas nos circuitos de exercício para estimular tarefas duplas durante o movimento. Ao usar várias atividades complexas, os participantes foram solicitados a mostrar a capacidade de organizar tarefas e controlar comportamentos dirigidos a objetivos.

A carga de trabalho dos exercícios foi avaliada segundo a escala Borg.⁸⁶ Neste instrumento, as atividades tiveram que ser dimensionadas entre as pontuações de 11 (bastante leve) e 14 (um pouco difícil). O limite de seis ausências (12,5% das sessões) foi definido como um parâmetro de exclusão neste estudo, tendo em conta a influência sobre isso nos resultados.

O grupo controle foi acompanhado durante os seis meses, porém, não foi submetido a nenhum tipo de intervenção fisioterapêutica. Após as vinte e quatro

semanas e as reavaliações, os integrantes do grupo foram convidados a participarem do grupo tratamento, para garantir os preceitos éticos e possibilitar tratamento a todos os envolvidos. Posteriormente à finalização deste protocolo terapêutico, os participantes foram aconselhados a se inscreverem na Clínica Escola Integrada da UFMS, para dar continuidade ao tratamento fisioterapêutico.

4.6.5. Aspectos Éticos

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul e cadastrado no sítio eletrônico da Plataforma Brasil (<http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf>). O projeto foi aprovado sob o número de protocolo 1.045.257, em 30/04/2015 (Anexo 4). Esta pesquisa também está registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Identificador: RBR-9gh4km).

Os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), baseado nas normas estabelecidas pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde às pesquisas envolvendo seres humanos (Apêndice 1). Por meio do TCLE, foram explicados os benefícios e as metas da pesquisa, além de assegurados os procedimentos para monitoramento da coleta de dados, garantindo adequada confidencialidade e caráter voluntário do estudo.

4.6.6. Processamento e análise de resultados

Os dados foram processados utilizando estatística descritiva e inferencial. Devido ao fato de que nem todas as variáveis contemplaram os preceitos de normalidade, os resultados foram apresentados na mediana, intervalo interquartil e intervalo de confiança de 95%. Para as análises inferenciais, utilizou-se o teste U de

Mann Whitney para avaliar as análises transversais entre os grupos e o teste de Friedman foi utilizado para realizar análises longitudinais. O acompanhamento longitudinal dos resultados foi analisado ainda pelas estatísticas de contraste. O tamanho do efeito foi mensurado por meio do eta ao quadrado parcial (η^2p) e pelo poder das análises (*power*). O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

Vinte e sete participantes, 13 do grupo experimental e 14 do grupo controle, completaram este estudo. Os dados da Tabela 1 mostram que ambos os grupos são homogêneos quanto as características antropométricas e clínicas. Os valores basais para mobilidade e cognição também foram semelhantes na linha de base.

Tabela 1. Antropometria e preditores clínicos nos grupos experimental e controle.

Variables		Grupo Experimental	Grupo controle	P-valor
Tamanho da amostra (n)		13	14	0,847
Sexo (masculino : feminino)		10:3	9:5	0,472
Idade (anos)		35,0 ± 16,5	38,0 ± 15,3	0,375
Escolaridade (anos)		11,0 ± 4,50	8,0 ± 5,50	0,032
Tempo de diagnóstico (anos)		5,0 ± 3,0	8,0 ± 7,3	0,155
EDSS (pts)		3,0 ± 2,0	2,0 ± 1,0	0,189
MEEM (pts)		26,0 ± 4,5	26,0 ± 5,3	0,867
BAF (pts)		14,0 ± 4,5	15,0 ± 3,5	0,488
TUG	Tempo (s)	14,0 ± 6,5	17,5 ± 13,5	0,259
	Passos (n)	19,0 ± 7,5	23,5 ± 14,5	0,259
TUG-motor	Tempo (s)	16,0 ± 15,5	21,5 ± 15,3	0,720
	Passos (n)	21,0 ± 14,0	25,5 ± 17,5	0,375
TUG-cog	Tempo (s)	17,0 ± 8,5	22,0 ± 18,3	0,402
	Passos (n)	22,0 ± 8,5	24,0 ± 6,8	0,943

EDSS: Kurtzke Expanded Disability Status Scale. MEEM: Mini-exame do Estado Mental. FAB: Bateria de Avaliação Frontal. TUG: Timed up and go. TUG-motor: distrator motor. TUG-cog: distrator cognitivo. P-valor: valores de P no teste U de Mann Whitney.

Cognição

Os valores dos grupos para MEEM e BAF são apresentados na Tabela 2. As análises longitudinais mostraram benefícios proporcionados pelo programa de exercícios no grupo experimental para MEEM ($p=0,001$, $n^2p=0,639$, poder de 99,9%, contraste linear) e para BAF ($p=0,001$, $n^2p=0,573$, poder de 99,9%, contraste linear). Diferente, os participantes do grupo controle não apresentaram alterações significativas sobre os escores do MEEM ($p=0,223$, $n^2p=0,107$, poder de 30,1%) e da FAB ($p=0,368$, $n^2p=0,033$, poder de 11,5%). A interação de grupo versus momento pode ser observada pela ausência de diferenças entre os grupos no início do estudo ($p=0,867$ para MEEM e $p=0,448$ para BAF) e uma diferença significativa após 6 meses de tratamento ($p=0,007$ para MEEM e $p=0,006$ para BAF).

Tabela 2. Avaliação dos grupos segundo testes cognitivos.

Resultados	Grupos	Período (meses)			P-valor ^a
		0	3	6	
MEEM	Experimental	26,0 (23,5 – 27,0)	28,0 (25,8 – 28,5)	28,0 (27,1 – 28,9)	,001
	Controle	26,0 (23,2 – 27,6)	26,0 (23,0 – 27,2)	25,5 (23,0 – 27,0)	,223
	P-valor ^b	.867	.054	.007	
BAF	Experimental	14,0 (12,1 – 15,6)	16,0 (14,7 – 16,8)	16,0 (15,9 – 17,4)	,001
	Controle	15,0 (13,3 – 16,0)	15,0 (13,1 – 15,9)	14,5 (13,2 – 15,7)	,368
	P-valor ^b	,448	,169	,006	

MEEM: Mini-exame do Estado Mental. BAF: Bateria de Avaliação Frontal. Os dados são expressos em média e intervalo de confiança de 95%. P-valor^a: P valores no teste de Friedman. P-valor^b: P valores no teste U de Mann Whitney.

Mobilidade

Os valores dos grupos para TUG tarefas simples, motoras e cognitivas são apresentados na Tabela 3. Para a tarefa simples, a estatística inferencial apontou um efeito significativo proporcionado pela intervenção no grupo experimental quanto ao tempo para completar a tarefa ($p=0,001$, $n^2p=0,391$, poder de 91,9%, contraste linear) e número de passos ($p=0,001$, $n^2p=0,655$, poder de 99,9%, contraste linear). O grupo controle também apresentou diferença significativa ao longo dos 6 meses de acompanhamento, mas com os sujeitos precisando de mais tempo para completar as tarefas ($p=0,012$, $n^2p=0,338$, poder de 87,9%, contraste linear) e com maior número de passos ($p=0,004$, $n^2p=0,313$, poder de 83,6% para o número de passos, contraste linear). A interação de grupo versus momento pode ser observada pela ausência de diferenças entre os grupos no início do estudo ($p=0,259$ para o tempo e $p=0,259$ para os passos) e uma diferença significativa no final do estudo ($p=0,033$ para o tempo e $p=0,029$ para os passos).

Para o TUG dupla tarefa motora, o grupo experimental apresentou melhora dos valores de tempo ($p=0,001$, $n^2p=0,596$, poder de 99,9%, contraste linear) e para o número de passos ($p=0,001$, $n^2p=0,758$, poder de 99,9%, contraste linear). O grupo controle, após 6 meses, apresentou pior desempenho no tempo ($p=0,002$, $n^2p=0,409$, poder de 95,6%, contraste linear). O número de passos aumentou no grupo controle, mas tal variação não foi significativa ($p=0,368$, $n^2p=0,117$, poder de 32,8%). A interação de grupo versus momento pode ser observada pela ausência de diferenças entre os grupos no início do estudo ($p=0,720$ para o tempo e $p=0,375$ para os passos) e uma diferença significativa após 6 meses ($p=0,033$ para o tempo e $p=0,038$ para passos).

Com relação ao TUG com dupla tarefa cognitiva, o grupo experimental apresentou melhora em ambos os parâmetros analisados: no tempo ($p=0,001$, $n^2p=0,551$, poder de 99,7%, contraste linear) e no número de passos ($p=0,001$, $n^2p=0,712$, poder de 99,9%, contraste linear). O grupo controle apresentou piora no tempo ($p=0,002$, $n^2p=0,452$, poder de 98,1%, contraste linear) e no número de passos ($p=0,002$, $n^2p=0,423$, poder de 96,6%, contraste linear). A interação de grupo versus momento pode ser observada pela ausência de diferenças entre os grupos no momento inicial ($p=0,402$ para o tempo e $p=0,943$ para os passos) e uma diferença significativa após 6 meses ($p=0,033$ para o tempo). Não foi encontrada diferença entre os grupos quanto ao número de passos no final do estudo ($p=0,094$).

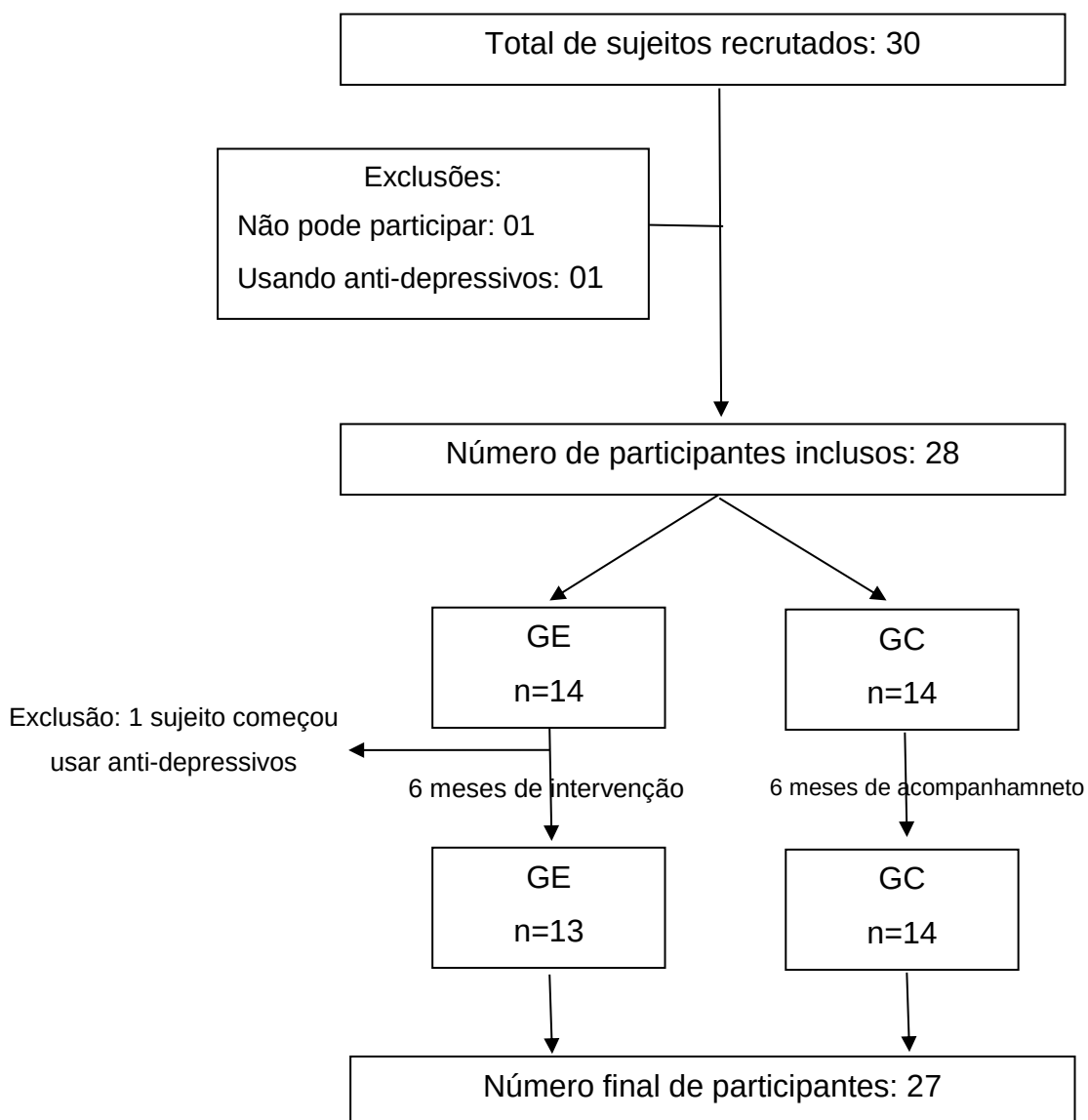
Tabela 3: Avaliação dos grupos segundo o teste Timed up and go.

Resultados		Grupos	Períodos (meses)			P-valor ^a
			0	3	6	
Tarefa simples	Tempo (s)	Experimental	14,0 (11,4 – 17,1)	14,0 (10,8 – 16,6)	13,0 (10,5 – 15,5)	,001
		Controle	17,5 (13,2 – 22,5)	18,5 (14,2 – 23,0)	18,5 (14,4 – 23,3)	,012
		P-valor ^b	,259	,068	,033	
	Passos (n)	Experimental	19,0 (16,4 – 22,2)	17,0 (14,8 – 20,3)	16,0 (14,2 – 18,9)	,001
		Controle	23,5 (17,7 – 27,1)	24,0 (18,6 – 27,3)	24,0 (18,8 – 27,9)	,004
		P-valor ^b	,259	,054	,029	
Tarefa dupla-motora	Tempo (s)	Experimental	16,0 (13,8 – 23,7)	15,0 (12,5 – 21,4)	14,0 (11,6 – 19,5)	,001
		Controle	21,5 (15,5 – 25,2)	22,0 (16,5 – 25,9)	22,0 (16,8 – 26,1)	,002
		P-valor ^b	,720	,155	,033	
	Passos (n)	Experimental	21,0 (18,7 – 27,7)	19,0 (16,9 – 24,9)	17,0 (15,7 – 22,9)	,001
		Controle	25,5 (20,7 – 31,6)	25,0 (21,0 – 32,1)	25,0 (22,1 – 32,1)	,368
		P-valor ^b	,375	,076	,038	
Tarefa dupla-cognitiva	Tempo (s)	Experimental	17,0 (14,2 – 23,5)	15,0 (13,2 – 21,2)	15,0 (12,3 – 19,7)	,001
		Controle	22,0 (16,4 – 26,3)	24,5 (17,9 – 27,5)	24,0 (17,7 – 27,8)	,002
		P-valor ^b	,402	,085	,033	
	Passos (n)	Experimental	22,0 (19,2 – 27,4)	21,0 (17,9 – 25,3)	18,0 (16,3 – 23,4)	,001
		Controle	24,0 (19,2 – 30,5)	25,5 (20,8 – 31,6)	25,5 (20,6 – 31,7)	,002
		P-valor ^b	,943	,280	,094	

Dados estão expressados em média (intervalo de confiança de 95%). Valor - P^a: P valores do teste de Friedman. P-valor^b: P valores do teste U de Mann Whitney.

Após 6 meses de tratamento, um participante (3,6%) não conseguiu concluir o estudo (Figura 2). A razão para esta desistência foi que o sujeito começou a usar antidepressivos tricíclicos. Não foram excluídos participantes devido a faltas ou intolerância ao tratamento.

Figura 2. Fluxograma do experimento ilustrando o desenho do estudo



6. DISCUSSÃO

As funções motoras e cognitivas são preocupações comuns dos pacientes e dos profissionais de saúde. Embora a prevalência do comprometimento cognitivo na EM seja bastante comum⁹⁰, apenas alguns trabalhos abordaram o impacto do exercício sobre os aspectos cognitivos da doença.⁹¹ Os achados do nosso estudo são promissores e mostram que um programa de 6 meses de estimulação cognitivo-motora é suficiente para melhorar a mobilidade e a cognição em indivíduos com EM. Os indivíduos sedentários, diferentemente, não apresentaram alterações significativas na cognição e apresentaram pior desempenho nos testes de mobilidade após 6 meses de acompanhamento. O entendimento do impacto de ambos os fatores é essencial para propor novas terapias a indivíduos com EM.

Os resultados apontaram que pacientes acometidos por EM podem apresentar alterações nas funções cognitivas, indo de encontro a outro estudo que mostra que a cognição desses pacientes está prejudicada quando comparada com funções cognitivas de pessoas saudáveis da mesma idade, indicando ainda que essa alteração pode impactar sobre a execução do movimento no momento do planejamento.⁹² É sugerido que pacientes com EM devem ser submetidos à avaliação cognitiva porque as perdas podem estar presentes nas mais variadas fases da doença, inclusive no início da doença.⁹³

A mobilidade tem sido amplamente estudada e relatada como causa direta associada ao equilíbrio e medo de quedas.^{94,95} Alguns autores atribuem disfunção na mobilidade e equilíbrio a problemas relacionados com força muscular em membros inferiores.⁹⁶ Outros qualificam questões de equilíbrio a

um processamento perturbado de centro de gravidade corporal.⁹⁷ O fato é que nossa terapia, formada por exercícios estáticos e dinâmicos aplicados com desafios cognitivos, melhorou os escores de mobilidade dos participantes. Isso pode refletir uma melhora do equilíbrio e agilidade dos sujeitos durante tarefas simples e complexas, corroborando os resultados de estudos anteriores.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Adicionando tarefas duplas nas análises, buscamos simultaneamente fornecer um marcador precoce de comprometimento no desempenho da caminhada real dos sujeitos⁹³ e avaliar o impacto do exercício sobre a mobilidade quando essa variável está sob prioridade de tarefa. Os resultados sugerem que não só a mobilidade foi aprimorada pelo programa de exercícios, mas a capacidade de tomada de decisão durante tarefas complexas foi melhor apoiado pelos sujeitos após a intervenção. Esses resultados são importantes e ilustram o impacto da cognição em tarefas complexas.

Pesquisadores indicam ainda que a reabilitação motora pode melhorar os níveis de força e de condicionamento aeróbico, sendo que esses ganhos promovem a redução dos esforços para execução das tarefas diárias e conseqüentemente reduziram a fadiga dos participantes.^{101,102} Assim, nossa terapia pode ter facilitado a realização de atividades cotidianas básicas e instrumentais dos sujeitos.

A percepção de fadiga relatada pelos indivíduos pode estar relacionada à ineficiência para realizar tarefas, considerando que quanto menor o tempo de execução e a quantidade de subunidades realizadas durante o movimento, mais suave será o movimento e conseqüentemente mais eficiente.¹⁰³

Outro estudo apontou que pacientes submetidos à assistência fisioterapêutica 3x/semana durante três meses, apresentaram melhora no

equilíbrio ($p=0,001$), na espasticidade ($p < 0,001$), fadiga ($p < 0,001$) e qualidade de vida ($p=0,006$). O grupo controle, composto por 55 participantes, apresentaram piora em equilíbrio ($p=0,002$), testes de caminhada ($p=0,030$), 10steps climbing test ($p=0,095$) e fadiga($p=0,002$).¹⁰⁴

O treinamento em grupos parece ser o mais indicado pois promove a interação social entre os participantes e pode favorecer a redução da depressão. Os programas com exercícios, até agora desenvolvidos, mostraram-se seguros para pessoas com EM, sendo importante, contudo, a adoção de cuidados básicos referentes à redução da fadiga, exacerbação da espasticidade e a aumentos excessivos da temperatura corporal.

O pior desempenho dos sujeitos sedentários sobre a mobilidade e a manutenção dos seus escores cognitivos ilustra que a função motora se deteriora mais rapidamente do que o aparelho cognitivo. Isso provavelmente está relacionado ao perfil da doença, pois a EM é caracterizada por apresentar disfunção motora antes do comprometimento cognitivo. No entanto, tal padrão também pode ser explicado pela presença da barreira protetora realizada pela reserva cognitiva de cada sujeito.⁹³ Como a doença afeta indivíduos em idade produtiva, é bem possível que situações desafiadoras apresentadas em tarefas cotidianas e profissionais impulsionaram o SNC dos participantes com neurotransmissores e outras proteínas neuro-protetoras, retardando o déficit cognitivo. A confirmação desta premissa requer mais estudos que abordam as análises de neuroimagem associadas às rotinas pessoais e profissionais de cada sujeito.

Neste estudo, as funções cognitivas foram avaliadas por dois instrumentos complementares: um para a cognição geral dos participantes e

outro concentrado nas funções executivas. Optou-se por incluir ambos os testes tendo em vista que o perfil cognitivo na EM pode ser bastante heterogêneo, refletindo a condição clínica variável. As melhorias observadas são suportadas pelo forte tamanho do efeito e pelo poder estatístico das análises. Esse fato foi provavelmente influenciado pela associação de desafios cognitivos durante o programa de exercícios. Fatores neurofisiológicos que podem justificar nossos achados podem estar associados à proliferação de fatores neurotróficos derivados do cérebro, interleucinas, fatores de crescimento e outras proteínas.^{105,106}

Neste estudo foram utilizados três momentos de avaliação para avaliar mais claramente o padrão encontrado nas variáveis. As estatísticas de contraste mostraram tendência linear em todas as análises, indicando que a melhora causada pela intervenção ou o declínio devido à progressão da doença apresentaram um padrão linear de mudança. Embora se possa argumentar que essa concepção não permitiu a avaliação de análises emparelhadas (comparações entre a linha de base versus o terceiro mês, a linha de base versus o sexto mês e o terceiro versus sexto), deve-se considerar que adotamos tais abordagens para evitar o aumento de erro do tipo I - que muitas vezes acontece quando os pesquisadores fazem várias comparações pareadas. Assim, enquanto três análises emparelhadas aumentariam o erro de tipo I para 14,26%, as estatísticas de contraste mantiveram o erro de tipo I em 5,0%.

Limitações

Embora o presente estudo fornece informações importantes sobre os benefícios do exercício sobre a mobilidade e cognição em indivíduos com EM, há algumas limitações que precisam ser considerados. Primeiro, incluímos apenas indivíduos com EM leve e moderada. Nossos resultados podem não ser generalizáveis para pessoas com EM mais grave. Em segundo lugar, o tamanho da amostra dos grupos era relativamente pequeno. Mesmo compreendendo que os dados são fundamentados por um poder estatístico substancial, outros estudos com um tamanho amostral mais representativo, poderiam reforçar os resultados deste estudo.

7. CONCLUSÕES

Este tese de doutorado identificou comprometimento motor e cognitivo em pacientes com EM, demonstrando a necessidade de aplicação de intervenções multiprofissionais a esta população. Quando submetidos a situações de dupla-tarefa, a mobilidade dos sujeitos mostrou-se mais afetada – reforçando o impacto cognitivo sobre a função motora.

O programa de exercícios cognitivo-motores teve efeitos positivos na mobilidade e na cognição dos sujeitos. Além disso, o treinamento foi bem tolerado pelos participantes. Assim, a terapêutica proposta parece ser uma intervenção segura e eficaz em pessoas com EM RR. Estes resultados apoiam a consideração da implementação desta intervenção cognitivo-motora numa amostra substancialmente maior de pessoas com EM com diferentes incapacidades, para apoiar a eficácia do protocolo.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tejeda JB, Perez ESB. Comportamiento de La Fuerza Muscular y de la Marcha em um grupo de pacientes com esclerósis múltiple, sometidos a um programa de neuorreabilitación. *Med Reabil* 2004;23:46-48.
2. Frankel D. Esclerose Múltipla. In: Umpred DA. *Reabilitação neurológica*. São Paulo: Manole, 2004; 627-47.
3. Thompson A, Skinner A, Piercy J. Doenças do cérebro e da medula espinal. In: *Fisioterapia de Tidy*. São Paulo: Santos, 2002; 331-3.
4. Grzesiuk AK. Características clínicas e epidemiológicas de 20 pacientes portadores de esclerose múltipla acompanhados em Cuiabá – Mato Grosso. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(3A):635-8.
5. McConvey J, Bennett SE. Reliability of the dynamic gait index in individuals with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:130-133.
6. McDonald I. Diagnostic methods and investigations in multiple sclerosis. In Compston A, Ebers G, Lassmann H, Mc Donald I, Matthews B, Wekerle H (Eds). *McAlpine's multiple sclerosis*. 3th ed. New York :Churchill Livengstone; 1999;251-279.
7. Rabinowitz AR, Arnett PA. A longitudinal analysis of cognitive dysfunction, coping, and depression in Multiple Sclerosis. *Neuropsychology* 2009; 23:581-591.
8. Callegaro D. Esclerose Múltipla. In: Nitrini R, Bacheschi LA. *A neurologia que todo médico deve saber*. São Paulo: Atheneu, 2003;335-40.
9. Frohman EM, Kramer PD, Dewey RB, et al. Benign paroxysmal positional vertigo in multiple sclerosis: diagnosis, pathophysiology and therapeutic techniques. *Multiple Sclerosis* 2003;9:250-255.
10. Alpini D, Pugnetti L, Caputo D, et al. Vestibular evoked myogenic potential in multiple sclerosis: clinical and imaging correlations. *Multiple Sclerosis* 2004;10:316-321.
11. Mitchell, A. J., Kemp, S., León, J. B., & Reuber, M. The influence of cognitive impairment on health-related quality of life in neurological disease. *Acta Neuropsychiatrica*. 2010;22, 2–13.

12. Jongen PG. Psychiatric onset of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245:59-62.
13. Debolt LS, McCubbin JA. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:290-297.
14. White LJ, McCoy SC, Castelanno V, Gutierrez G, Stevens JE, Walter GA, et al. Resistance Training Improves Strength and Functional Capacity in Persons With Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004;668-674.
15. Vargas AL, Morais RCA, Cunha MCB. Exercícios terapêuticos para portadores de esclerose múltipla com déficit de coordenação motora e equilíbrio. *Fisioter Bras RJ* 2000;3(3):151-6.
16. Heesen C, Romberg A, Gold A, Schulz KH. Physical exercise in multiple sclerosis: supportive care or a putative disease- modifying treatment. *Exp Rev Neurother* 2006;6(3):347-55.
17. Motl RW, Morris KS, Hu L, Doerksen SE, Elavsky S, Konopack JF. Enhancing physical activity adherence and well-being in multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Rev Citeulike Mult scler* 2007;13(5):652-9.
18. Fox RJ et al. Multiple sclerosis advances in understanding diagnosing and treating the underlying disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* January 2006;73(1).
19. Cardoso E, Fukuda T, Pereira J, Seixas J, Miranda R, Rodrigues B et al. Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the State of Bahia, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2006 Sep;64(3):727-30.
20. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372:1502-17.
21. Kobelt G, Pugliatti M. Cost of multiple sclerosis in Europe. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005 Jun;12(1):63-7.
22. Sobocki P, Pugliatti M, Lauer K, Kobelt G. Estimation of the cost of MS in Europe: extrapolations from a multinational cost study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007 Sep;13(8):1054-64.
23. Murray T. Multiple Sclerosis, the history of a disease. New York: Demos Medical Publishing 2005.

24. Cree BAC. Multiple sclerosis. In: Brust JCM, editor. Current Diagnosis and Treatment in Neurology. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical 2007.
25. Pedrosa R et al. Introdução à Esclerose Múltipla. Elaborado pelo Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla da Sociedade Portuguesa de Neurologia. Biogen Idec, 1 ed 2010.
26. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-1825.
27. Kurtzke JF. Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology* 1980;30:61-79.
28. Poser C. The epidemiology of Multiple Sclerosis: a general overview. *Ann Neurol* 1994;36:180-193.
29. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurological Sciences*. 2007;256:5-13.
30. Mirshafiey A, Kianiaslani M. Autoantigens and Autoantibodies in Multiple Sclerosis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2013;12(4):292-303.
31. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, Robbins, Cotran. Patologia: bases patológicas das doenças. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier 2010;1320-1321.
32. Bosnjak-Pasic M, Vidrih B, Miskov S, et al. Treatment of multiple sclerosis. *Acta Clin Croat* 2009;48:349-353.
33. Procurer
34. Owens GP, Gilden D, Burgoon MP, Yu X, Bennett JL. Viruses and multiple sclerosis. *Neuroscientist*. 2011;17(6):659-76.
35. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996 Apr;46(4):907-11.
36. Werneck LC, Lorenzoni PJ, Radünz VA, Utiumi MA, Kay CS, Scola RH. Influence of treatment in multiple sclerosis disability: an open, retrospective, non-randomized longterm analysis. *Arq Neuropsiquiatr* 2010 Aug;68(4):511-21.
37. Hauser SL, Goodwin DS. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, editors. Harrison's

Principles of Internal Medicine. 17th ed. II. New York: McGraw-Hill Medical 2008;2611–2621.

38. Santos GB. Esclerose Múltipla: relação socioambiental. Revista Hórus, Ourinhos-SP 2010;4(2):208-219.

39. Kieseier BC, Hartung HP. Current disease-modifying therapies in multiple sclerosis. Semin Neurol 2003 Jun;23(2):133-46.

40. Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. Neurology. Dec 2004;63(12):3-7.

41. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005 Dec;58(6):840-6.

42. Miller DH. Biomarkers and Surrogate Outcomes in Neurodegenerative Disease: Lessons from Multiple Sclerosis. Neuro Rx 2004;1(2):284-294.

43. McDonald WI, Noseworthy JH. Multiple Sclerosis 2: Blue books of practical neurology Butterworth-Heinemann 2003.

44. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. Neurol Clin. 2005;23:17-38.

45. Neves MAO, Mello MP, Dumard CH, et al. Abordagem fisioterapêutica na minimização dos efeitos da ataxia em indivíduos com esclerose múltipla. Rev. Neuroc., Niterói 2007 Set;15(2):160-165.

46. Almeida SEM, Bensuaski K, Cacho EWA, et al. Eficiência do Treino de Equilíbrio na Esclerose Múltipla. Rev. Fisiot. em Mov., Curitiba 2007 Abr/Jun; 20(2):41-48.

47. Thoumie P, Mevellec E. Relation between walking speed and muscle strength is affected by somatosensory loss in multiple sclerosis. J. Neurol. Neur. Psc., Paris 2002;73:313-315.

48. Lima EPHVG, Lana-Peixoto MA. Heterogeneidade Neuropsicológica na Esclerose Múltipla. Psicologia: Reflexão e Crítica. 2008;21(1):100-9.

49. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. J Neurol Sci 2006 Jun;245(1-2):41- 6.

50. Prakash RS, Snook EM, Lewis JM, Motl RW, Kramer AF. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2008;14(9):1250-61.
51. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Cur Op Neurol*. 2003;16:283-8.
52. Smestad C, Sandvik L, Landro NI, Celius EG. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):499-505.
53. Negreiros MA, Landeira-Fernandez J, Kirchmeyer CV, Paes RA, Alvarenga R, Mattos P. Alterações cognitivas em indivíduos brasileiros com esclerose múltipla surto-remissão. *J Bras Psiquiatr*. 2011;60(4):266-70.
54. Bensa C, Bodiguel E, Brassat D, Laplaud D, Magy L, Ouallet JC, et al. Recommendations for the detection and therapeutic management of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Nov;168(11):785-94.
55. Grant I, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984 Mar;47(3):250-5.
56. Haase CG, Tinnefeld M, Lienemann M, Ganz RE, Faustmann PM. Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behav Neurol*. 2003;14(1-2):39-45.
57. Landro NI, Celius EG, Sletvold H. Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *J Neurol Sci* 2004 Feb;217(2):211-6.
58. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Apr;76(4):469-75.
59. Dujardin K, Donze AC, Hautecoeur P. Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998 Jan;5(1):61-6.
60. Gadea M, Martínez-Bisbal MC, Marti-Bonmatí L, Espert R, Casanova B, Coret F, et al. Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2004 Jan;127(Pt 1):89-98.
61. Arnett P, Forn C. [Neuropsychological evaluation in multiple sclerosis]. *Rev Neurol* 2007 Feb;44(3):166-72.

62. Ben-Zacharia AB. Therapeutics for Multiple Sclerosis Symptoms. Mount Sinai Journal of Medicine. 2011;78:176-91.
63. Macedo PA, Borges CTL, Souza RBC. Ciclofosfamida: eficaz no tratamento do quadro cutâneo grave da esclerose sistêmica. Rev Bras Reumatol 2009;49:265-75,
64. Hartung HP, Vermersch P, Olsson T. Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2011;11(3):351-62.
65. Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. Curr Opin Neurol. 2011;24(3):230-7.
66. Mehling M, Kappos L, Derfuss T. Fingolimod for multiple sclerosis: mechanism of action, clinical outcomes, and future directions. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11(5):492-7.
67. Ramos-Cejudo J, Oreja-Guevara C, Stark Aroeira L, Rodriguez AL, Chamorro B, Diez-Tejedor E. Treatment with natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients induces changes in inflammatory mechanism. J Clin Immunol. 2011;31(4):623-31.
68. Moreira MA, et al. Consenso Expandido do BCTRIMS para o tratamento da Esclerose Múltipla: as evidências para o uso de glicocorticóides e imunomoduladores. Arq Neuropsiquiatr 2002;60:875-880.
69. Callegaro D, et al. Consenso Expandido do BCTRIMS Para o tratamento da Esclerose Múltipla: as evidências para o uso de imunossupressores, plasmáférese e transplante autólogo de células tronco. Arq Neuropsiquiatr 2002;60:869-874.
70. Oliveira MR, et al. Uso de Rosuvastatina em Esclerose Múltipla. Rev Neurocienc 2007;15:246–250.
71. Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function. Vitam Horm 2011;86:1-21.
72. Marques CDL, et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. Rev Bras Reumatol 2010;50:21-22.
73. Smedal T, Myhr KM, Aarseth JH, Gjelsvik B, Beiske AG, Glad SB, et al. The influence of warm versus cold climate on the effect of physiotherapy in multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica 2011;124(1):45-52.

74. Furtado OLPC, Tavares MCGCF. Proposta de exercícios resistidos para pessoas com esclerose múltipla: um estudo de caso. *Act Fisiat* 2007;14:111-16.
75. Prosperini L, Leonardi LCP, Mannocchi ML, Pozzilli C. Visuoproprioceptive training reduces risk of falls in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2010;16:491-9.
76. Hebert JR, Corboy JR, Manago MM, Schenkman M. Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis–related fatigue and upright postural control: a randomized controlled trial. *Physical therapy* 2011;91(8):1166-1183.
77. Sosnoff JJ, Finlayson M, Mcauley E, Morrison S, Motl RW. Homebased exercise program and fall-risk reduction in older adults with multiple sclerosis: phase 1 randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2013;28:254-63.
78. Gandolfi M, Geroïn C, Picelli A, Munari D, Waldner A, Tamburin S, et al. Robot-assisted vs. sensory integration training in treating gait and balance dysfunctions in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Frontiers in Human Neuroscience* 2014;8:318.
79. Kramer A, Dettmers C, Gruber M. Exergaming with additional postural demands improves balance and gait in patients with multiple sclerosis as much as conventional balance training and leads to high adherence to home-based balance training. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2014;95:1803-9.
80. KandrataVICIUS, Ludmyla, et al. Neurogênese no cérebro adulto e na condição epiléptica. *J. epilepsy clin. neurophysiol*, Porto Alegre 2007 Set;13 (3).
81. Zeigelboim BS, et al. Spinocerebellar ataxia type 7. *J. Soc. Bras. Fonoaudiol* 2011;23(2):183-86.
82. Podsiadlo D, Richardson S. The “Timed Up and Go”: A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142-8.
83. Ries JD, Ecternch JL, Nof L, Gagnon-Blodgett M. Test-retest reliability and minimal detectable change scores for the timed “up and go” test, the six minute walk test, and gait speed in people with Alzheimer’s disease. *PhysTher*. 2009;89(6):569-79.
84. Schumway-Cook A, Woollacott MH. Controle motor: teoria e alterações práticas. 2. ed. Barueri: Manole; 2003;153-78.

85. Aron, AR. Progress in executive-function research from tasks to functions to regions to networks. *Current Directions in Psychological Science*, 2008;17(2), 124-129.
86. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The BAF: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 2000;55:1621-6.
87. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, "Mini -Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatr Res* 1975;12:189 -98.
88. Thal LJ, Grundman M, Golden R. Alzheimer's disease: a correlational analysis of the Blessed Information - Memory-Concentration Test and the Mini-Mental State Exam. *Neurology* 1986;36:262 -264.
89. Uhlmann RF, Larson EB, Buchner DM. Correlations of Mini Mental State and modified Dementia Rating Scale to measures of transitional health status in dementia. *J Gerontol* 1987;42:33 -36.
90. Patti F, Nicoletti A, Messina S, Bruno E, Fermo SL, Quattrocchi G, et al. Prevalence and incidence of cognitive impairment in multiple sclerosis: a population-based survey in Catania, Sicily. *J Neurol*. 2015;262(4):923-30.
91. Sosnoff JJ, Sung J. Reducing falls and improving mobility in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(6):655-66.
92. Mai LM, Sposato LA, Rothwell PM, Hachinski V, Pendlebury ST. A comparison between the MoCA and the MMSE visuoexecutive sub-tests in detecting abnormalities in TIA/stroke patients. *Int J Stroke*. 2016;11(4):420–4.
93. Benedict RH, Morrow SA, Weinstock Guttman B, Cookfair D, Schretlen DJ. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010 Sep;16(5):829-35.
94. Coote S, Finlayson M, Sosnoff JJ. Level of mobility limitations and falls status in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(5):862-6.
95. Arpin DJ, Davies BL, Kurz MJ. Multiple sclerosis influences the precision of the ankle plantarflexor muscular force production. *Gait Posture*. 2016;45:170-4.
96. Fonseca BA, Pereira CB, Jorge F, Simm R, Apostolos-Pereira S, Callegaro D. A disturbed processing of graviceptive pathways may be involved in the pathophysiology of balance disorders in patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(2):106-11.

97. Motl RW, Sandroff BM. Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Sep;15(9):62.
98. Kalron A, Rosenblum U, Frid L, Achiron A. Pilates exercise training vs. physical therapy for improving walking and balance in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2016 Mar 7. pii: 0269215516637202.
99. Ozgen G, Karapolat H, Akkoc Y, Yuceyar N. Is customized vestibular rehabilitation effective in patients with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016 Apr; 6.
100. Leone C, Patti F, Feys P. Measuring the cost of cognitive-motor dual tasking during walking in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Feb;21(2):123-31.
101. Kent-Braun JA, Ng AV, Castro M, Weiner MW, Gelinas D, Dudley GA, et al. Strength, skeletal muscle composition and enzyme activity in multiple sclerosis. *J Appl Physiol*. 1997; 83(6):1998-2004.
102. White LJ, McCoy SC, Castellano V, Gutierrez G, Stevens JE, Walter GA, et al. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004; 10(6):668-74.
103. Gosser SM, Rice MS. Efficiency of unimanual and bimanual reach in persons with and without stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2015;22(1):56–62.
104. Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2013 Mar 29.
105. Wens I, Keytsman C, Deckx N, Cools N, Dalgas U, Eijnde BO. Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. *Eur J Neurol*. 2016. doi: 10.1111/ene.12976.
106. Ksiazek-Winiarek DJ, Szpakowski P, Glabinski A. Neural Plasticity in Multiple Sclerosis: The Functional and Molecular Background. *Neural Plast*. 2015;2015:307175.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO 1 - CARTA DE AUTORIZAÇÃO DO COORDENADOR DO AMBULATÓRIO DE NEUROLOGIA DO NHU/UFMS

2



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



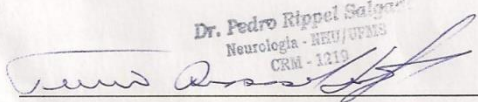
Campo Grande, 03 de fevereiro de 2014

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que concordo com a realização do projeto de pesquisa intitulado **"Efeitos da reabilitação cognitivo-motora em pacientes com Esclerose Múltipla: um Ensaio Clínico Randomizado"**, coordenado pelo prof. Dr. Gustavo Christofoletti, a ser realizado com pacientes assistidos no Centro de Tratamento e Diagnóstico de Esclerose Múltipla/NHU.

Atenciosamente,

Dr. Pedro Rippel Salgado
Neurologia - NHU/UFMS
CRM - 12119



Coordenador do Ambulatório de Neurologia do NHU

CENTRO DE DIAGNÓSTICO
E TRATAMENTO DE
ESCLEROSE MÚLTIPLA
Hospital Universitário UFMS

ANEXO 2 - BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL

1. Similaridades (conceituação)

“De que maneira eles são parecidos?”

“Uma banana e uma laranja”.

(Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos” ou falha parcial: “ambas têm casca”, ajude o paciente dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

“Uma mesa e uma cadeira”.

“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”.

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

- Três corretas: 3
- Duas corretas: 2
- Uma correta: 1
- Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

“Diga quantas palavras você puder começando com a letra ‘S’, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios”.

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: “qualquer palavra começando com a letra ‘S’”. O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

- Mais do que nove palavras: 3
- Seis a nove palavras: 2
- Três a cinco palavras: 1
- Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”.

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria “punho-borda-palma”.

“Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho”.

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: “Agora, faça sozinho”.

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

“Bata uma vez quando eu bater uma vez”

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Não bata quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental)

“Não pegue minhas mãos”

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “Agora, não pegue minhas mãos”.

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

ANEXO 3 - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto)()
- (1 ponto para cada cálculo correto)()
- (alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

SCORE: (____/30)



ANEXO 4 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Parecer de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA REABILITAÇÃO COGNITIVO-MOTORA EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: LILIAN ASSUNÇÃO FELIPPE

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 30173814.8.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.045.257

Data da Relatoria: 30/04/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo do tipo Ensaio Clínico, longitudinal, no qual os voluntários serão divididos em 2 Grupos independentes diagnosticados com Esclerose Múltipla (EM), G1, grupo de adultos diagnosticados com EM que receberá o tratamento de reabilitação cognitiva-motora; e G2, grupo controle, formado por adultos diagnosticados com EM, e que não receberão o tratamento. A medicação será mantida nos dois grupos, certificando, assim, que nenhum grupo ficará sem intervenção.

A pesquisadora se baseia na hipótese de que a Esclerose Múltipla por afetar o sistema nervoso central, tal como a medula cervical, o tronco cerebral e a substância branca periventricular, com manifestações motoras inicialmente, causa alteração na funcionalidade motora do sujeito, além do comprometimento no equilíbrio, causando também transtornos psiquiátricos. Essas alterações segundo a pesquisadora podem ser afetadas por reabilitação motora-cognitiva nos sujeitos, trazendo benefícios à referida população, melhorando tanto o quadro motor, quanto psíquico.

Serão considerados como critérios de inclusão Adultos diagnosticados com EM, residentes na cidade de Campo Grande/ MS. Os sujeitos que participarem do presente estudo assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido, onde serão explicados os objetivos e os benefícios da pesquisa. Serão assegurados ainda os procedimentos para monitoramento da coleta de dados.

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: (67)3345-7187

Fax: (67)3345-7187

E-mail: bioetica@propp.ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 1.045.257

garantindo a confiabilidade e caráter voluntário do estudo.

Os Critérios de Exclusão são Pacientes diagnosticados com outros distúrbios neurológicos e/ou demência; Pacientes que apresentem amaurose congênita ou adquirida; Pacientes com comorbidades cardiovasculares; Pacientes com osteomioarticulares associadas; Indivíduos que apresentam locomoção dependente.

A seleção dos participantes da pesquisa (sujeitos com EM e Controles) será realizada no Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian. E a coleta de dados em local previamente agendado na Unidade 12, bloco do curso de Fisioterapia da UFMS, conforme disponibilidade do voluntário. Será aplicado um questionário sociodemográfico para caracterizar a amostra, abrangendo os seguintes itens: idade, gênero, etnia, patologia, tempo de diagnóstico da doença, medicação, prática de atividade física, fisioterapia e outras abordagens motoras. Além disso serão aplicados Para contemplar os objetivos propostos neste projeto de pesquisa, será aplicado o teste Timed Get Up and Go (TUG) normal e sensibilizado com distrator motor e cognitivo, para verificar a funcionalidade motora dos pacientes. No que se refere às funções executivas, serão aplicados os testes Montréal Cognitive Assessment (MOCA), Bateria de Avaliação Frontal (BAF) e o Teste Mini-Exame do Estado Mental (MEEM). Para avaliação de possíveis distúrbios com manifestações neuropsiquiátricas será aplicado o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI). Também será avaliada a função respiratória através de um manovacuômetro, a fim de avaliar a força dos músculos respiratórios. A intervenção proposta para o tratamento será através de exercícios que estimulem tanto as funções cognitivas, quanto as motoras, proporcionando a melhora das condições musculares, através de exercícios de alongamento e fortalecimentos globais, além de exercícios posturais e de equilíbrio, todos eles associados a movimentos respiratórios, oferecendo aos pacientes condições ideais ou próximas disso, para que possa realizar suas atividades mais facilmente e cada vez com menos dependência, associando também atividades que com objetivo de estimularem as funções cognitivas como: atenção concentrada e a memória, como exemplo, atividades de transferência de bola para cada participante do grupo quando este deveria dizer substantivos iniciados com determinadas letras do alfabeto, realizar contas matemáticas, identificar objetos e cores, além de falar nomes de frutas, animais, cidades, países e colegas. Nas sessões, serão utilizadas, bolas, rolos, obstáculos no solo como escadas e cones, bastões

Objetivo da Pesquisa:

Analisar as funções executivas, o equilíbrio e através de testes avaliar se esses pacientes

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67) 3334-3493 **Fax:** (67) 3334-3493



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 1.045.257

apresentam alguma psicopatologia, posteriormente mensurar o quanto a reabilitação cognitivo-motora pode interferir nessas possíveis alterações

Objetivos Específicos

Avaliar a funcionalidade motora e as funções cognitivas pré-frontais de pacientes diagnosticados com EM.

Mensurar as alterações no equilíbrio e nas funções executivas nesses pacientes e o quanto essas alterações interferem nas atividades que envolvem dupla tarefa.

Verificar a prevalência de transtornos psiquiátricos entre os indivíduos avaliados.

Analisar o quanto a reabilitação cognitivo-motora interfere nas alterações de equilíbrio e nas funções executivas

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Durante o tratamento os pacientes podem sentir dores musculares em decorrência aos exercícios de fortalecimento muscular e equilíbrio que serão realizados, além dos riscos de quedas durante as sessões. Durante as avaliações os pacientes podem sentir cansaço físico e/ou mental, devido os testes exigirem concentração por parte do avaliado, incluindo as avaliações das funções cognitivas, motoras e respiratórias. Será esclarecido ao paciente que as fichas de avaliações serão guardadas, diminuindo o risco de informações vazarem.

O tratamento fisioterápico proporciona aos pacientes acometidos pela Esclerose Múltipla a prevenção e/ou tratamento das disfunções motoras, alterações no equilíbrio e nas funções executivas, proporcionando melhora na qualidade de vida do paciente

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância clínica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta Termos Necessários

Recomendações:

COLOCAR CAMPO DE ASSINATURA EM TODAS AS PAGINAS DO TCLE

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisador atendeu as recomendações do CEP

Situação do Parecer:

Aprovado

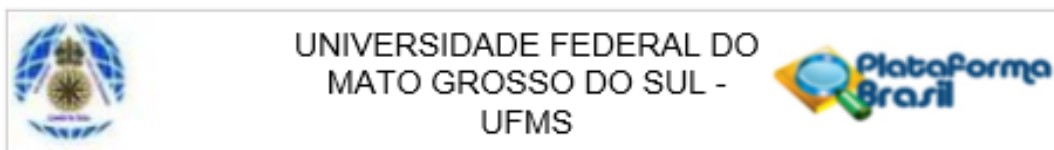
Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE



Continuação do Parecer: 1.045.257

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

CAMPO GRANDE, 30 de Abril de 2015

Assinado por:
PAULO ROBERTO HAIDAMUS DE OLIVEIRA BASTOS
(Coordenador)

ANEXO 5 – KUTZLE EXPANDES DISABILITY SATATUS SCALE

Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)	
0	Normal neurological exam (all grade 0 in Functional Systems (FS); cerebral grade 1 acceptable).
1	No disability, minimal signs in one FS (i.e., one grade 1 excluding cerebral grade 1).
1.5	No disability, minimal signs in more than one FS (more than one grade 1 excluding cerebral grade 1).
2.0	Minimal disability in one FS (one FS grade 2, others 0 or 1).
2.5	Minimal disability in two FS (two FS grade 2, others 0 or 1).
3.0	Moderate disability in one FS (one FS grade 3, others 0 or 1), or mild disability in three or four FS (three-four FS grade 2, others 0 or 1).
3.5	Fully ambulatory but with moderate disability in one FS (one grade 3 and one or two FS grade 2) or two FS grade 3, others 0 or 1, or five FS grade 2, others 0 or 1.
4.0	Fully ambulatory without aid, self-sufficient, up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1), or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps. Able to walk without aid or rest some 500 meters (0.3 miles).
4.5	Fully ambulatory without aid, up and about much of the day, able to work a full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance; characterized by relatively severe disability. (Usually consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1) or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps. Able to walk without aid or rest for some 300 meters (975 ft.).)
5.0	Ambulatory without aid or rest for about 200 meters (650 ft.); disability severe enough to impair full daily activities (e.g., to work full day without special provisions). (Usual FS equivalents are one grade 5 alone (others 0 or 1); or combinations of lesser grades usually exceeding specifications for step 4.0.)
5.5	Ambulatory without aid or rest for about 100 meters (325 ft.); disability severe enough to impair full daily activities. (Usual FS equivalents are one grade 5 alone (others 0 or 1); or combinations of lesser grades usually exceeding specifications for step 4.0.)
6.0	Intermittent or constant unilateral assistance (cane, crutch, or brace) required to walk about 100 meters (325 ft.) with or without resting. (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+.)
6.5	Constant bilateral assistance (canes, crutches, or braces) required to walk about 20 meters (65 ft.). (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+.)
7.0	Unable to walk beyond about 5 meters (16 ft.) event with aid, essentially restricted to wheelchair, wheels self in standard wheelchair a full day and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day. (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+; very rarely pyramidal grade 5 alone.)
7.5	Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need aid in transfers, wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day; may require motorized wheelchair. (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+.)
8.0	Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair; but may be out of bed much of the day; retains may self-care functions; generally has effective use of arms. (Usual FS equivalents are combinations, generally grade 4+ in several systems.)
8.5	Essentially restricted to bed for much of the day; has some effective use of arm(s); retains some self-care functions. (Usual FS equivalents are combinations, generally grade 4+ in several systems.)
9.0	Helpless bed patient; can communicate and eat. (Usual FS equivalents are combinations, mostly grade 4.)
9.5	Totally helpless bed patient; unable to communicate or effectively eat/swallow. (Usual FS equivalents are combinations, almost all grade 4+.)
10	Death due to MS.

APENDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) sr(a). Meu nome é Lilian Assunção Felipe, sou a pesquisadora responsável pelo projeto **“Efeitos da reabilitação cognitivo-motora em pacientes com Esclerose Múltipla: um ensaio clínico controlado”**. Por meio dele queremos observar o efeito da reabilitação cognitivo-motora de pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla e o quanto as manifestações não motoras os afetam.

Para isso, precisaríamos que o(a) sr(a) preenchesse questionários específicos, que trazem perguntas sobre aspectos sociais e aspectos emocionais, bem como testes que avaliam o desempenho cognitivo e motor. Caso sinta a necessidade, é possível ter um acompanhante (familiar ou amigo próximo) no momento de responder estes questionários. Os riscos são mínimos na coleta de dados proveniente de questionário ficando garantido ao pesquisado a recusa de resposta sem nenhum prejuízo a sua participação e na segunda etapa da pesquisa, haverá a intervenção fisioterapêutica que serão realizados alongamentos de forma ativo-assistido, exercícios ativo-livres globais, fortalecimento muscular global, exercícios de equilíbrio e propriocepção associados com exercícios de treino cognitivo e de memória. Todos os exercícios serão supervisionados pelo fisioterapeuta responsável, assim, diminuindo o risco de qualquer tipo de queda.

Além disso, você não terá nenhum gasto financeiro, ao participar deste projeto. Caso quera participar, faremos uma divisão dos participantes em dois grupos, sendo que um grupo fará tratamento de fisioterapia (gratuito) por 6 meses e outro grupo ficará apenas com o tratamento medicamentoso.

Vale lembrar que o nosso objetivo é observar o efeito da reabilitação cognitivo-motora, buscando melhorar o desempenho funcional e social desses indivíduos. Mesmo assim, é importante dizer que a sua participação no projeto é totalmente optativa, sendo que a não participação não trará nenhum prejuízo. Caso aceite participar, deixo bem claro que o(a) sr(a) poderá desistir em qualquer momento, também sem prejuízo algum. Os dados desta pesquisa servirão única e exclusivamente para fins científicos. Em nenhum momento será publicado o nome das pessoas que participaram desta pesquisa, garantindo total privacidade e confidencialidade. Para maiores informações (antes, durante ou após a pesquisa), uma cópia desse documento será entregue ao senhor (a) contendo meu telefone e endereço para contato, além dos dados do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS, que aprovou a realização deste estudo. Estou à disposição para tirar qualquer dúvida.

Assinatura do participante

Assinatura da pesquisadora responsável

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título: Efeitos da reabilitação cognitivo-motora em pacientes com Esclerose

Múltipla: um ensaio clínico controlado.

Pesquisador responsável: Lilian Assunção Felipe

Local de realização do projeto: projeto “Funcionalidade motora, funções cognitivas pré-frontais e atividades da vida diária de pacientes com doenças neuro-degenerativas” , realizado no Bloco 12, bloco da Fisioterapia da UFMS, Campo Grande/MS.

Endereço e telefone para contato: Para contato com a pesquisadora (67) 9962-8248. Para esclarecimentos e/ou denúncias referente a sua participação na pesquisa entrar em contato com o Comitê de ética em Pesquisa 67 3345-7187

Eu _____, abaixo assinado, concordo em participar deste estudo. Fui devidamente informado e esclarecido sobre esta pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer movimento, sem que isto leva a qualquer penalidade.

Campo Grande, de de

Nome do participante

Pesquisador responsável

APÊNDICE 2 – TIMED GET UP AND GO TEST

TUG:

Número de passos:

Tempo gasto:

TUG com sensibilização motora:

Número de passos:

Tempo gasto:

TUG com sensibilização sensitiva:

Número de passos:

Tempo gasto:

APENDICE 3 - QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

- 1) Idade _____
- 2) Gênero () M () F
- 3) Grupo () GEM () GC
- 4) Há quanto tempo foi diagnosticado com a doença? _____
- 5) Faz uso de medicamento? () Sim () Não
- 6) Qual? _____
- 7) Pratica atividade física?
 - ☐ Frequentemente
 - ☐ Esporadicamente
 - ☐ Nunca
- 8) Realiza tratamento fisioterápico? _____

A CONTROLLED CLINICAL TRIAL ON THE EFFECTS OF EXERCISE ON COGNITION AND MOBILITY IN ADULTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Lilian Assumpção Felipe¹, Pedro Rippel Salgado³, Diego de Sousa Silvestre³,
Suhaila Mahmoud Smaili Santos⁴, Gustavo Christofoletti^{1,5}

¹Program in Health and Development, Federal University of Mato Grosso do Sul,
Campo Grande, Brazil.

³Multiple Sclerosis Outpatient clinic, hospital complex, Campo Grande, Brazil

⁴Health Science Center, State University of Londrina, Londrina, Brazil

⁵Department of Physical Therapy, Federal University of Mato Grosso do Sul,
Campo Grande, Brazil.

ABSTRACT

Background: Several therapies have been applied in people with multiple sclerosis as a way to improve their overall health. In this study we investigated the effects of a 6 month exercise program on cognition and mobility in participants with multiple sclerosis.

Methods: 28 subjects were randomly allocated in two groups and undertook a cognitive-motor exercise program or monitoring (control group). Cognition was evaluated by means of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Frontal Assessment Battery (FAB). Mobility was assessed with the Timed Get-Up-and-Go-Test, applied with and without dual task distractors (DT-TUG and TUG, respectively). Statistical analyses consisted of the application of cross-sectional and repeated measurement tests, with a 5% significant level.

Results: The findings showed benefits provided by the exercise on one's cognition ($p=.001$, power of 99.9% for MMSE and $p=.001$, power of 99.9% for FAB) and mobility ($p=.001$, power of 91.9% for TUG and $p=.001$, power of 99.7% for DT-TUG). Differently, participants of control group did not have significant changes over the scores of cognition after 6 months of follow-up ($p=.223$, power of 30.1% for MMSE and $p=.368$, power of 11.5% for FAB), and had a worst performance on mobility ($p=.012$, power of 89.9% for TUG and $p=.002$, power of 98.1% for DT-TUG).

Conclusion: Six months of exercises provide benefits on cognition and mobility in adults with multiple sclerosis. The findings suggest that exercise could be used as a safe complementary intervention in patients with such condition, and they could provide a helpful basis for a larger trial.

Keywords: multiple sclerosis, cognitive functions, balance, exercise, physical therapy.

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is known to cause degeneration of the myelin sheath that protects the nerve fibers. The disease is characterized by widespread lesions in the Central Nervous System that promote inhibition of axonal transmission.¹ While most of the symptoms involves motor aspects (such as weakness, spasticity, tremors, and incoordination), studies have indicated that cognitive impairment is common in MS at both the earlier and later stages of the disease.^{2,3}

The increase of motor and cognitive compromise has been related to high fear of falling in subjects with MS.⁴ In fact, a previous study reported that 56% of people with MS suffer at least one fall/month.⁵ Despite there is evidence highlighting the health benefits and the safety of exercise for people with MS,⁶⁻⁸ the systematic review done by the Streber et al.⁹ states that the attendance of the subject to the treatment is not always adequate due to sociodemographic factors and to the profile of the activity.

As it is documented that cognition and mobility impact the every-day tasks of subjects with MS,¹⁰ we recognize the need of protocols that concurrently improve these aspects of the disease. In this sense, we performed an in-depth analysis about the efficacy of a 6-month exercise program on cognition and mobility in participants with relapsing-remitting MS. The participants were compared to control peers (MS subjects undergoing no-treatment) matched in terms of age, sex, and disease severity. The originality of this study upon the others lays in the fact that we proposed a motor therapy enriched with cognitive tasks to stimulate simultaneously the physical and mental aspects of MS. Our original hypothesis was based on the premise that the cognitive-motor therapy would provide sufficient benefit to improve one's mobility and cognition.

METHODS

To achieve the objectives, a clinical trial was undertaken with two independent groups: experimental and the control. Individuals with MS were recruited from the Multiple Sclerosis Outpatient Center of the Federal University of Mato Grosso do Sul, Brazil. All participants provided written consent prior the assessments. The protocol was approved by the Human Research Protection

Office (Protocol No. 1.045.255), and the project is registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (Identifier: RBR-9gh4km).

The inclusion criteria involved participants older than 18 yrs, diagnosed as having relapsing-remitting MS, all sedentary, and with disease severity between 0 to 4.5 according the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS).¹¹ Patients were excluded if they had (1) relapses over the last 3 months, (2) other neurological diseases, (3) vestibular dysfunction, and (4) cognitive impairment. Participants using antidepressants and those who could not attend the outpatient center were also excluded.

Randomization

All the subjects underwent an initial evaluation in the Multiple Sclerosis Outpatient Center, in which their clinical conditions were obtained. The selection of participants was done by convenience since only individuals who could go to the outpatient center twice a week over 6 months were included. An independent researcher was responsible for making a randomized block division, ensuring groups homogeneity for socio-demographic and clinical characteristics. Figure 1 details the flowchart of the selection of the subjects and their monitoring during the study.

(Insert table 1 here)

Therapeutic protocol

This study defined a therapeutic protocol applied to patients with MS in the following ways: the experimental group was characterized by receiving exercise sessions with a frequency of two attendances per week, lasting one hour each, over six months; and the control group maintained its basic activities unchanged during six months.

The exercises were coordinated by a physical therapist and involved activities that stimulate cognitive and motor functions. All sessions started and ended with muscular stretching of upper and lower limbs, having music as background. The main part of the intervention was divided so that motor and cognitive activities were held simultaneously every day.

In respect to the motor therapy, the subjects were requested to perform exercises in the supine, in sitting and standing positions as a way to train coordination and static balance. The participants were also encouraged to walk at different support bases and directions (forward, fast-forward, large and small steps, backward and sideward) aiming to train dynamic balance. Balls, rolls, dumbbells, balance boards and long sticks were added to increase the difficulty of the exercises.

Cognitive challenging tasks were added in all motor activities. The tasks (included in combined circuits) involved dual-task training that demanded the processing of logical sequencing, reasoning, attention, concentration, strategic planning, tasks shifting, and memory. As an example of the cognitive-engaging exercise, there was the association of motor exercise with mathematical counts, defining nouns which begin with specific letters of the alphabet, circuits that demand sequential planning, activities where the subject should recognize and reach objects that presented specific characteristics, and tasks providing names of fruits, animals, cities, and countries. These cognitive activities were included in the exercise program to stimulate challenging cognitive tasks during the movement. By using several complex activities, the participants were requested to show the ability of organizing tasks and controlling goal-directed behaviors

The workload of the exercises was evaluated using the Borg scale,¹² in which the activities had to be scaled between the scores of 11 (fairly light) and 14 (somewhat hard). The limit of six absences (12.5% of sessions) was defined as a parameter for exclusion in this study, bearing in mind the influence of this on the results.

Evaluative assessments

All participants were screened in a private and quiet evaluation room. Outcome measures were made at baseline and repeated after three and six months. Cognitive functions were analyzed with the Mini-Mental State Examination^{13,14} (MMSE) and the Frontal Assessment Battery¹⁵ (FAB). To analyze the patients' mobility, the Timed Get-Up-and-Go test^{16,17} (TUG) was applied associated and not with dual-task distractors.

The MMSE was used to assess general cognition. The instrument is composed of questions grouped into seven categories, each one designed to evaluate specific cognitive functions: time orientation, place orientation, three-word register, attention and calculation, immediate and delayed recall of the three words, language, and visuo-constructive praxis. The scores vary from 0 to 30 points, with higher scores indicating better cognitive performance.

The FAB was included in this study to evaluate the executive function of the participants. This instrument consists of six subset items: conceptualization, lexical flexibility, motor programming, conflicting instructions, inhibitory control, and environmental autonomy. The maximum score for each subtest is three points (with higher scores indicating better performance) and the total score of test is calculated by adding the scores of the six subtests.

The TUG is a mobility test that requires both static and dynamic balance activation. It measures the time and the number of steps that required for a person to rise and stand up from an arm chair, walk a distance of 3m, turn, walk back to the chair, and sit down. A longer time and number of steps to complete the task indicates an increased risk of falls. The activities were judged in situations that required different cognitive and motor capabilities. The test, as stated by Podsiadlo & Richardson⁶, was included to assess single task. Motor and cognitive distractors were included to assess mobility under dual tasks conditions. For the motor dual task, the subjects were asked to accomplish the activity holding a cup with 200 mL of water in the dominant hand. For the cognitive dual task, participants should accomplish the test performing a numerical progressive odd count. The order of the tasks was randomly assigned by each participant. The subjects had one practice trial incorporated for each condition, characterized as a familiarization procedure. Participants were then advised to observe the task priority (walking without spilling the contents of the cup and to walk and maintain the accuracy of the numeric sequence). Additionally, all subjects were instructed to perform the task as fast as possible, safely, and with no help from any assistive device.

Statistical analysis

The data was processed using descriptive statistics. Owing to the fact that not all variables contemplated the normality precepts, the results were presented in median, interquartile range and 95% confidence interval. For the inferential analyses, the Mann Whitney U test was used to assess cross-sectional analyses between groups and the Friedman test was used to provide longitudinal analyses. Pattern of the results was analyzed by the contrast statistics. The effect size of the intervention was assessed by partial eta square (η^2p) and power analyses. The level of significance was set at $p < .05$.

RESULTS

Twenty seven participants, 13 from the experimental group and 14 from the control group, completed this trial. Data from Table 1 show that both groups are homogenous for anthropometric and clinical characteristics. Baseline values for mobility and cognition are also similar at baseline.

(Insert Table 1 here)

Cognition

The values of the groups for MMSE and FAB are presented in Table 2. Longitudinal analyses showed benefits provided by the exercise program in the experimental group for MMSE ($p = .001$, $\eta^2p = .639$, power of 99.9%, linear contrast) and for FAB ($p = .001$, $\eta^2p = .573$, power of 99.9%, linear contrast). Differently, participants of control group did not have significant changes over the scores of MMSE ($p = .223$, $\eta^2p = .107$, power of 30.1%) and FAB ($p = .368$, $\eta^2p = .033$, power of 11.5%). Group vs. time interaction could be seen by the absence of differences between groups at the beginning of the study ($p = .867$ for MMSE and $p = .448$ for FAB) and a significant difference after 6 months of follow up ($p = .007$ for MMSE and $p = .006$ for FAB).

(Insert Table 2 here)

Mobility

The values of the groups for single task, motor- and cognitive dual-tasks are presented in Table 3. For the single task, inferential statistics pointed out a significant effect provided by the intervention in the experimental group regarding time to complete the task ($p=.001$, $n^2p=.391$, power of 91.9%, linear contrast) and number of steps ($p=.001$, $n^2p=.655$, power of 99.9%, linear contrast). The control group also had a significant difference over the 6 months of follow up, but with the subjects needing more time to complete the tasks ($p=.012$, $n^2p=.338$, power of 87.9%, linear contrast), and with a greater number of steps ($p=.004$, $n^2p=.313$, power of 83.6% for number of steps, linear contrast). Group vs. time interaction could be seen by the absence of differences between groups in baseline ($p=.259$ for time and $p=.259$ for steps) and a significant difference at the end of the study ($p=.033$ for time and $p=.029$ for steps).

For the motor dual task, the experimental group presented improvement of values for time ($p=.001$, $n^2p=.596$, power of 99.9%, linear contrast) and for number of steps ($p=.001$, $n^2p=.758$, power of 99.9%, linear contrast). The control group, after 6 months, presented a worse performance on time ($p=.002$, $n^2p=.409$, power of 95.6%, linear contrast). The number of steps changed in control group, but such variation was not significant ($p=.368$, $n^2p=.117$, power of 32.8%). Group vs. time interaction could be seen by the absence of differences between groups in baseline ($p=.720$ for time and $p=.375$ for steps) and a significant difference after 6 months ($p=.033$ for time and $p=.038$ for steps).

Regarding the cognitive dual task, the experimental group showed improvement for both time ($p=.001$, $n^2p=.551$, power of 99.7%, linear contrast) and steps ($p=.001$, $n^2p=.712$, power of 99.9%, linear contrast). The control group presented a worsening performance for time ($p=.002$, $n^2p=.452$, power of 98.1%, linear contrast) and steps ($p=.002$, $n^2p=.423$, power of 96.6%, linear contrast). Group vs. time interaction could be seen by the absence of differences between groups in baseline ($p=.402$ for time and $p=.943$ for steps), and a significant difference after 6 months ($p=.033$ for time). No difference was found between groups for number of steps at the end of the study ($p=.094$).

(Insert Table 3 here)

After 6 months of follow-up, 1 participant (3.6%) was unable to complete the trial (Figure 1). The reason for this drop-out was that the subject started using tricyclic antidepressants. No participants were excluded due to lack of compliance with or intolerance to the treatment.

DISCUSSION

Motor and mental functions are common concerns of patients and health care professionals. Although the prevalence of cognitive impairment in MS is quite common,¹⁸ only a few papers have addressed the impact of exercise on the cognitive aspects of the disease.¹⁹ The findings of our study are promising and show that a 6-month program with cognitive-motor exercises is sufficient to improve mobility and cognition in subjects with MS. Sedentary individuals, otherwise, did not have significant changes for cognition and presented a worst performance on the mobility tests after 6 months. The understanding of the impact of both factors is critical when proposing new therapies to individuals with MS.

Mobility has been widely studied and reported as directly associated to balance and fear of falling.^{20,21} Some authors attribute balance dysfunction to troubles on controlling the precision of force production of lower limb articulations.²² Others qualify balance issues to a disturbed processing of gravitational-perceptive pathways.²³ The fact is that our therapy, formed by static and dynamic exercises applied with cognitive challenging, improved the mobility scores of the participants. This might reflect an improvement of balance and agility of the subjects during simple and complex tasks, corroborating results from previous studies.²⁴⁻²⁶ Adding dual tasks into the analyses, we simultaneously aimed to provide an early marker of impairment in real-life walking performance of the subjects²⁷ and to assess the impact of the exercise on mobility when such variable is under task priority. The findings suggest that not only mobility was improved by the exercise program but the decision-making ability during complex tasks was better supported by the subjects after the intervention. These results are important and illustrate the impact of cognition on complex tasks.

The worsening performance of the sedentary subjects on mobility and the maintenance of their cognitive scores illustrates that the motor function deteriorates faster than the cognitive apparatus. This is probably related to the profile of the disease, as MS is usually characterized by presenting motor dysfunction before the cognitive compromise. However, such pattern can also be explained by the presence of the protective barrier performed by the cognitive reserve of each subject.²⁸ Since the disease affects individuals on their productive age, it is quite possible that challenging situations presented on everyday tasks (involving both personal and professional duties) have boosted the central nervous system of the participants with neurotransmitters and other neuro-protective proteins, delaying the cognitive deficit. Confirmation of this premise requires further studies that address neuroimaging analyses associated with the personal and professional routines of each subject.

In this study, the cognitive functions were assessed by two complementary instruments: one to evaluate the general cognition of the participants and the other to focus on the executive function. We opted to include both tests since the cognitive profile in MS is more heterogeneous, likely reflecting the more variable underlying neuropathology. The improvements seen are supported by the strong effect size and by the statistical power of the analyses. This fact is probably influenced by the association of cognitive challenges during the exercise program. Neurophysiological factors that can justify our findings can be associated to the proliferation of brain-derived neurotropic factors, interleukins, platelet-derived growth factors and other proteins.^{29,30}

In this study we used three moments of evaluations to assess more clearly the pattern found on the variables. The contrast statistics showed a linear tendency in all analyses, indicating that the improvement caused by the intervention or the decline due the disease progression had a linear pattern of change. While one may argue that such design did not allow the assessment of paired analyses (comparisons between the baseline vs. the third month, the baseline vs. the sixth month, and the third vs. sixth months), one should consider that we took such approach to avoid the increase of the type I error – that often happen when researchers do several paired comparisons. Thus, while three

paired analyses would increase the error type I to 14.26%, the contrast statistics kept the type I error in 5.0%.

Limitations

Although the current study provides important information about the benefits of exercise on the mobility and cognition in individuals with MS, it has some limitations that need to be considered. First, we included only individuals with mild to moderate MS. Our results may not be generalizable to people with more severe MS. Second, the sample size of the groups was relatively small. Even understanding that the data are grounded by a substantial statistical power, other studies with a more representative sample size could strengthen the findings of this study.

CONCLUSIONS

In conclusion, we show that a 6 month cognitive-motor exercise program in a group of MS participants had positive effects on mobility and cognition. Further, the training was well tolerated by the participants. Thus, proposed therapy seems to be a safe and efficacious intervention in people with relapsing remittent MS. These efficacy results support the consideration of implementing this cognitive-motor intervention in a substantially larger sample of persons with MS with varying disability, to support effectiveness of the protocol.

REFERENCES

1. Enzinger C, Pinter D, Rocca MA, De Luca J, Sastre-Garriga J, Audoin B, Filippi M. Longitudinal fMRI studies: Exploring brain plasticity and repair in MS. *Mult Scler*. 2015. [Epub ahead of print].
2. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1139-51.
3. Nourbakhsh B, Nunan-Saah J, Maghzi AH, Julian LJ, Spain R, Jin C, Lazar A, Pelletier D, Waubant E. Longitudinal associations between MRI and cognitive changes in very early MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;5:47-52.

4. van Vliet R, Hoang P, Lord S, Gandevia S, Delbaere K. Multiple sclerosis severity and concern about falling: Physical, cognitive and psychological mediating factors. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(1):139-47.
5. Nilsagård Y, Gunn H, Freeman J, Hoang P, Lord S, Mazumder R, Cameron M. Falls in people with MS: an individual data meta-analysis from studies from Australia, Sweden, United Kingdom and the United States. *Mult Scler*. 2015;21(1):92-100.
6. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbin KA, Motl RW. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(9):1800-1828.
7. Ferreira AP, Pegorare AB, Salgado PR, Casafus FS, Christofolletti G. Impact of a pelvic floor training program among women with multiple sclerosis: a controlled clinical trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016 Jan;95(1):1-8.
8. Sandroff BM. Exercise and cognition in multiple sclerosis: The importance of acute exercise for developing better interventions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;59:173-83.
9. Streber R, Peters S, Pfeifer K. Systematic review of correlates and determinants of physical activity in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016. doi: 10.1016/j.apmr.2015.11.020. [Epub ahead of print].
10. Basak T, Unver V, Demirkaya S. Activities of daily living and self-care agency in patients with multiple sclerosis for the first 10 years. *Rehabil Nurs*. 2015;40(1):60-5.
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
12. Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnea during exercise. *Clin Sci*. 1989;76(3):277-82.

13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
14. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3B):777-81
15. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000;55(11):1621-6.
16. Podsiadlo D, Richardson S. The 'Timed Up and Go': A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39: 142–48.
17. Sebastião E, Sandroff BM, Learmonth YC, Motl RW. Validity of the timed up and go as a measure of functional mobility in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016. doi: 10.1016/j.apmr.2015.12.031. [Epub ahead of print]
18. Patti F, Nicoletti A, Messina S, Bruno E, Fermo SL, Quattrocchi G, Chisari CG, Maimone D, Cilia S, Zappia M. Prevalence and incidence of cognitive impairment in multiple sclerosis: a population-based survey in Catania, Sicily. *J Neurol.* 2015;262(4):923-30.
19. Motl RW, Sandroff BM, Benedict RH. Cognitive dysfunction and multiple sclerosis: developing a rationale for considering the efficacy of exercise training. *Mult Scler.* 2011;17(9):1034-40.
20. Sosnoff JJ, Sung J. Reducing falls and improving mobility in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(6):655-66.
21. Coote S, Finlayson M, Sosnoff JJ. Level of mobility limitations and falls status in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(5):862-6.
22. Arpin DJ, Davies BL, Kurz MJ. Multiple sclerosis influences the precision of the ankle plantarflexor muscular force production. *Gait Posture.* 2016;45:170-4.
23. Fonseca BA, Pereira CB, Jorge F, Simm R, Apostolos-Pereira S, Callegaro D. A disturbed processing of graviceptive pathways may be

- involved in the pathophysiology of balance disorders in patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(2):106-11.
24. Motl RW, Sandroff BM. Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 Sep;15(9):62.
 25. Kalron A, Rosenblum U, Frid L, Achiron A. Pilates exercise training vs. physical therapy for improving walking and balance in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2016 Mar 7. pii: 0269215516637202. [Epub ahead of print].
 26. Ozgen G, Karapolat H, Akkoc Y, Yuceyar N. Is customized vestibular rehabilitation effective in patients with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016 Apr 6. [Epub ahead of print].
 27. Leone C, Patti F, Feys P. Measuring the cost of cognitive-motor dual tasking during walking in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015 Feb;21(2):123-31.
 28. Benedict RH, Morrow SA, Weinstock Guttman B, Cookfair D, Schretlen DJ. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010 Sep;16(5):829-35.
 29. Wens I, Keytsman C, Deckx N, Cools N, Dalgas U, Eijnde BO. Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. *Eur J Neurol.* 2016. doi: 10.1111/ene.12976. [Epub ahead of print].
 30. Ksiazek-Winiarek DJ, Szpakowski P, Glabinski A. Neural Plasticity in Multiple Sclerosis: The Functional and Molecular Background. *Neural Plast.* 2015;2015:307175.

Figure 2. Experiment flowchart illustrating study design

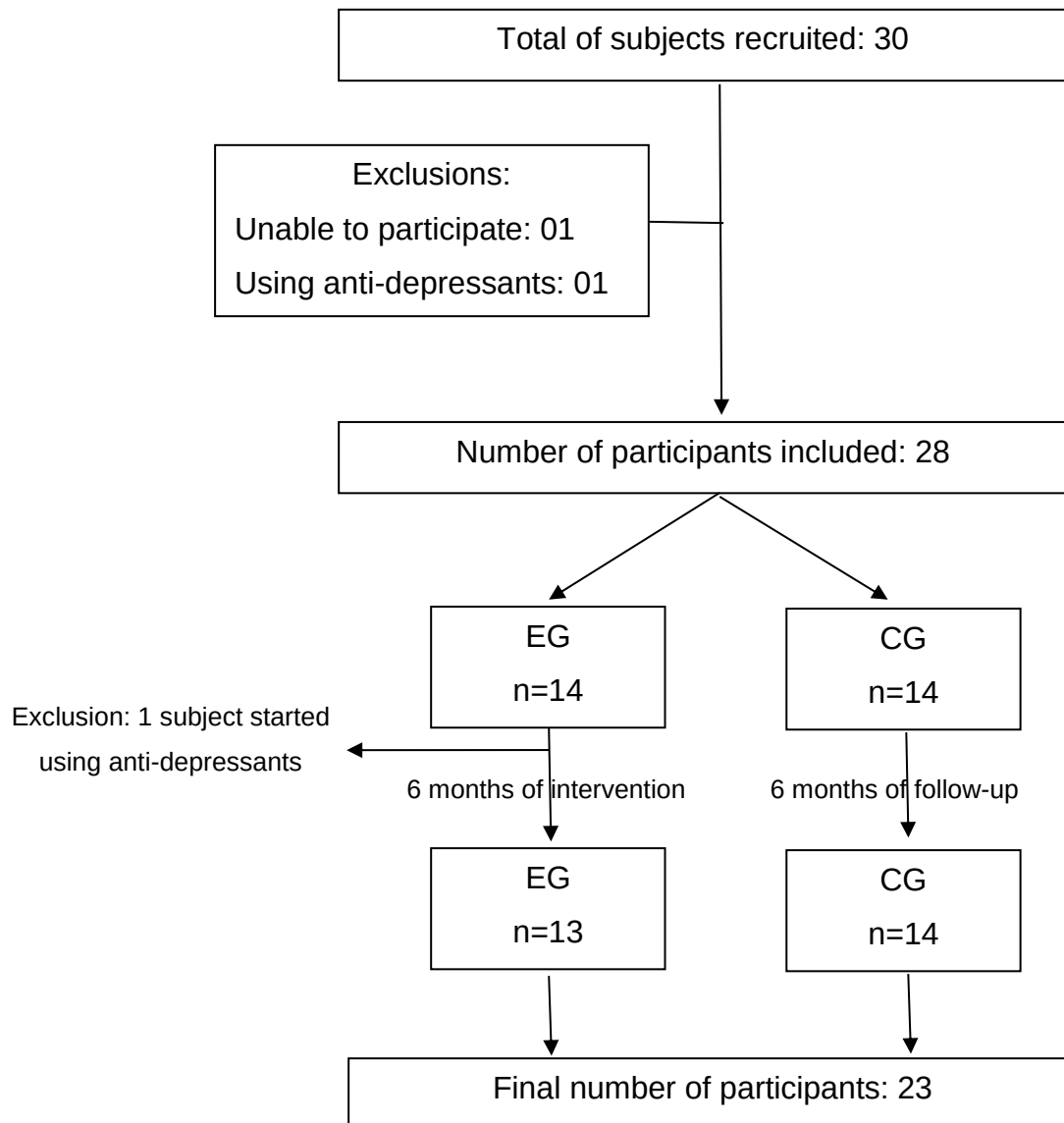


Table 1. Anthropometry and clinical predictors in the experimental and control groups.

Variables		Experimental group	Control group	P-value
Sample size (n)		13	14	.847
Sex (male:female)		10:3	9:5	.472
Age (years)		35.0 ± 16.5	38.0 ± 15.3	.375
Schooling (years)		X.X ± X.X	X.X ± X.X	.XXX
Time since diagnosis (years)		5.0 ± 3.0	8.0 ± 7.3	.155
EDSS (pts)		X.X ± X.X	X.X ± X.X	.XXX
MMSE (pts)		26.0 ± 4.5	26.0 ± 5.3	.867
FAB (pts)		14.0 ± 4.5	15.0 ± 3.5	.488
TUG	Time (s)	14.0 ± 6.5	17.5 ± 13.5	.259
	Steps (n)	19.0 ± 7.5	23.5 ± 14.5	.259
TUG-motor	Time (s)	16.0 ± 15.5	21.5 ± 15.3	.720
	Steps (n)	21.0 ± 14.0	25.5 ± 17.5	.375
TUG-cog	Time (s)	17.0 ± 8.5	22.0 ± 18.3	.402
	Steps (n)	22.0 ± 8.5	24.0 ± 6.8	.943

EDSS: Kurtzke Expanded Disability Status Scale. MMSE: Mini-mental State Examination. FAB: Frontal Assessment Battery. TUG: Timed up and go. TUG-motor: Timed up and go with motor distractor. TUG-cog: Timed up and go with cognitive distractor. P-value: P values in the Mann-Whitney U tests.

Table 2. Assessment of groups according to frontal tests.

Output	Groups	Period (months)			P-value ^a
		0	3	6	
MMSE	Experimental	26.0 (23.5 – 27.0)	28.0 (25.8 – 28.5)	28.0 (27.1 – 28.9)	.001
	Control	26.0 (23.2 – 27.6)	26.0 (23.0 – 27.2)	25.5 (23.0 – 27.0)	.223
	P-value ^b	.867	.054	.007	
FAB	Experimental	14.0 (12.1 – 15.6)	16.0 (14.7 – 16.8)	16.0 (15.9 – 17.4)	.001
	Control	15.0 (13.3 – 16.0)	15.0 (13.1 – 15.9)	14.5 (13.2 – 15.7)	.368
	P-value ^b	.448	.169	.006	

MMSE: Mini-mental State Examination. FAB: Frontal Assessment Battery. Data are expressed in 95% confidence interval. The results are presented as 95% confidence interval. P-value^a: P values in the Friedman tests. P-value^b: P values in the Mann-Whitney U tests.

Table 3. Assessment of groups according to the Timed up and go test.

Output	Groups	Period (months)			P-value ^a	
		0	3	6		
Single tasks	Time (s)P	Experimental	14.0 (11.4 – 17.1)	14.0 (10.8 – 16.6)	13.0 (10.5 – 15.5)	.001
		Control	17.5 (13.2 – 22.5)	18.5 (14.2 – 23.0)	18.5 (14.4 – 23.3)	.012
		P-value ^b	.259	.068	.033	
	Steps (n)	Experimental	19.0 (16.4 – 22.2)	17.0 (14.8 – 20.3)	16.0 (14.2 – 18.9)	.001
		Control	23.5 (17.7 – 27.1)	24.0 (18.6 – 27.3)	24.0 (18.8 – 27.9)	.004
		P-value ^b	.259	.054	.029	
Motor dual taks	Time (s)	Experimental	16.0 (13.8 – 23.7)	15.0 (12.5 – 21.4)	14.0 (11.6 – 19.5)	.001
		Control	21.5 (15.5 – 25.2)	22.0 (16.5 – 25.9)	22.0 (16.8 – 26.1)	.002
		P-value ^b	.720	.155	.033	
	Steps (n)	Experimental	21.0 (18.7 – 27.7)	19.0 (16.9 – 24.9)	17.0 (15.7 – 22.9)	.001
		Control	25.5 (20.7 – 31.6)	25.0 (21.0 – 32.1)	25.0 (22.1 – 32.1)	.368
		P-value ^b	.375	.076	.038	
Cognitive dual taks	Time (s)	Experimental	17.0 (14.2 – 23.5)	15.0 (13.2 – 21.2)	15.0 (12.3 – 19.7)	.001
		Control	22.0 (16.4 – 26.3)	24.5 (17.9 – 27.5)	24.0 (17.7 – 27.8)	.002
		P-value ^b	.402	.085	.033	
	Steps (n)	Experimental	22.0 (19.2 – 27.4)	21.0 (17.9 – 25.3)	18.0 (16.3 – 23.4)	.001
		Control	24.0 (19.2 – 30.5)	25.5 (20.8 – 31.6)	25.5 (20.6 – 31.7)	.002
		P-value ^b	.943	.280	.094	

Data are expressed in median (95% confidence interval). P-value^a: P values in the Friedman tests. P-value^b: P values in the Mann-Whitney U tests.