FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

JOANA GUERRA DA COSTA E SILVA

COMPARAÇÃO DE DOIS INSTRUMENTOS BREVES DE AVALIAÇÃO DO DÉFICE COGNITIVO EM DOENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
MARIA CRISTINA JANUÁRIO SANTOS
FRADIQUE VIEIRA DE ALMEIDA MOREIRA

FEVEREIRO/2012

COMPARAÇÃO DE DOIS INSTRUMENTOS BREVES DE AVALIAÇÃO DO DÉFICE COGNITIVO EM DOENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON

Joana Guerra da Costa e Silva

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

E-mail: joana.guerra.silva@hotmail.com

Índice

Índice de Tabelas ii

Índice de Figuras iii

Abreviaturas iv

Resumo 1

Abstract 3

Palavras-chave 5

Introdução 6

Métodos 9

Participantes 9

Procedimentos e Instrumentos 10

Definições 10

Análise Estatística 12

Resultados: 14

Caracterização das amostras 14

Análise de curvas ROC 17

Discussão 20

Conclusão e Considerações Finais 27

Referências 28

Índice de Tabelas

Tabela I. Características demográficas das amostras de doentes e controlos 14

Tabela II. Resultados dos testes de declínio cognitivo..... 16

Tabela III. Classificação de deterioração cognitiva nos grupos de doentes e de controlos 17

Tabela IV. Análise de curvas *ROC* das pontuações totais e de subdomínios do *MMSE* e do *MoCA* 18

Índice de Figuras

Fig.1. Distribuição por idades dos grupos de doentes e controlos. As colunas representam o valor médio e as linhas de erro o desvio padrão. 1

Fig.2. Gráfico de extremos e quartis da escolaridade nos grupos de doentes e controlos. 1

Fig.3. Distribuição por género dos doentes (A) e controlos (B). 1

Fig. 4. Gráfico de extremos e quartis das pontuações totais do *MMSE* (A) e do *MoCA* (B) para doentes e controlos. 1

Fig. 5. Curvas *ROC* para demonstrar a capacidade discriminativa de Doença de Huntington do *MMSE* e *MoCA* para as pontuações totais (A), Capacidade Visuoespacial (B), Linguagem (C), Memória Verbal (D), Orientação (E) e Função Executiva / Atenção (F, apenas *MoCA*). 1

Abreviaturas

AIQ: Amplitude Inter-Quartil

AUC: Area Under Curve

CAG: Citosina – Adenina – Guanina

DC: Deterioração Cognitiva

DH: Doença de Huntington

ET: Estatística de Teste

FE: Função Executiva

HUC: Hospitais da Universidade de Coimbra

med: Mediana

MMSE: Mini Mental State Examination

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

OR: Odds-Ratio

ROC: Receiver Operating Characteristics

SE: Standard Error

TMT: Trail Making Test

UHDRS: Unified Huntington's Disease Rating Scale

Resumo

Introdução: A Doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa autossómica dominante resultante de uma expansão de repetições do trinucleotídeo Citosina-Adenina-Guanina no gene responsável pela codificação da proteína huntingtina. Embora as alterações motoras decorrentes determinem o início da doença, vários estudos sugerem que estas são precedidas por distúrbios cognitivos e psiquiátricos, em cerca de 15 anos. A avaliação da função cognitiva geral dos doentes necessita de baterias complexas, sendo o *Mini Mental State Exam* (*MMSE*) o teste de rastreio mais frequentemente usado. Por outro lado, o *Montreal Cognitive Assessment* (*MoCA*) é um teste de rastreio cognitivo mais recente que apresenta uma sensibilidade superior na deteção de defeito cognitivo ligeiro, pelo que tem sido considerada a sua utilização para a deteção das alterações cognitivas precoces nos doentes com Doença de Huntington.

Objetivo: Comparar o *MMSE* com o *MoCA* como testes de rastreio para a disfunção cognitiva na Doença de Huntington, em doentes em diferentes estadios de severidade de doença.

Métodos: O *MMSE* e o *MoCA* foram administrados a 37 doentes com diagnóstico genético de Doença de Huntington, consecutivamente avaliados na Consulta de Neurogenética do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, e a 40 controlos emparelhados no que respeita a idade, sexo e escolaridade, sem qualquer patologia neurodegenerativa.

Resultados: Os grupos de controlo e de doentes não apresentaram diferenças na distribuição das características demográficas. As pontuações totais do *MMSE* e do *MoCA* apresentaram valores significativamente inferiores no grupo de doentes ($p = 0,002$ e $p = 0,003$, respetivamente). Estratificando as amostras por nível de escolaridade apenas se encontram diferenças entre os dois grupos nas pontuações do *MMSE* para escolaridade inferior ou igual a 11 anos. Utilizando os pontos de corte determinados para a população portuguesa, o *MoCA* apresentou uma sensibilidade significativamente superior ao *MMSE* (64,9% vs 21,6%; $p < 0,001$) para detetar declínio cognitivo nos doentes. Na análise de curvas *Reciever Operating Characteristics* obtiveram-se resultados estatisticamente significativos registados apenas no *MoCA* nas áreas Visuoespacial, Linguagem e Função Executiva/Atenção ($p = 0,01$, $p = 0,039$ e $p = 0,018$, respetivamente).

Conclusões: Com base nos pontos de corte definidos para a população portuguesa, o *MoCA* é um teste breve de rastreio com maior sensibilidade na deteção de defeitos cognitivos na Doença de Huntington comparativamente ao *MMSE*, requisitando tarefas que implicam o funcionamento de áreas cerebrais caracteristicamente afetadas nesta doença. Devido ao facto de avaliar domínios como a Função Executiva/Atenção, revela-se mais adequado à deteção de défice cognitivo ligeiro nos doentes com Doença de Huntington, devendo ser preferencialmente utilizado em relação ao *MMSE*.

Abstract

Introduction: Huntington's Disease is an autosomal dominant neurodegenerative disorder caused by a trinucleotide Cytosine-Adenine-Guanine repeat expansion in the gene encoding for huntingtin protein. Although motor abnormalities determine the beginning of the disease, several studies suggest cognitive and psychiatric impairments 15 years earlier. In order to obtain an evaluation of the patients' global cognitive function, complex batteries of exams are needed. For this purpose, the Mini Mental State Exam (*MMSE*) is the screening test most frequently used. On the other hand, the Montreal Cognitive Assessment (*MoCA*) is a recent screening test with higher sensitivity for mild cognitive impairment and it has been studied its application for the detection of the earliest cognitive impairments in patients with Huntington's Disease.

Objective: Compare the *MMSE* with the *MoCA* as screening tests for the cognitive impairment in the Huntington's Disease, in patients in different stages of disease's severity.

Methods: The *MMSE* and the *MoCA* were performed in 37 patients with genetic diagnosis of the Huntington's Disease, regularly evaluated in the Neurogenetic Consultation of the Neurology Service in Coimbra's University Hospital, as well as in 40 control subjects with no neurodegenerative pathology, using age, gender and education as comparison factors in the selection criteria.

Results: Both groups (subjects with *Huntington's Disease* and control subjects) showed no differences in the distribution of the demographic characteristics. The *MMSE* and *MoCA*'s total scores showed lower values in the *Huntington's Disease* group (p=0,002 and p=0,003

respectively). Samples' description according to educational level showed differences between the two groups in the *MMSE* scores only, for an education lower or equal to 11 years. With the cut-offs determined to the Portuguese population, the *MoCA* presented a superior sensitivity to detect cognitive decline among *Huntington's Disease* patients in comparison to the *MMSE* (64,9% vs 21,6 %; p<0,001). Receiver Operating Characteristics curves analysis registered significant statistic results only in the *MoCA*, concerning Visual-Spacial, Language and Executive Function/Attention areas (p=0,01, p=0,039 and p=0,018, respectively).

Conclusions: According to the cut-offs established for the Portuguese population, the *MoCA* is a brief screening test with higher sensitivity in the detection of cognitive impairments related to Huntington's Disease, when in comparison with the *MMSE*, requiring tasks inherent to cerebral areas characteristically affected in this disease. Due to the fact that it evaluates certain cerebral domains, such as the Executive/Attention Function, it reveals itself more appropriate for the detection of the mild cognitive impairment in Huntington's Disease patients, and should therefore be used instead of the *MMSE*.

Palavras-chave

Declínio cognitivo, Doença de Huntington, *Mini Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment*.

Introdução

A Doença de Huntington (*DH*) é uma doença neurodegenerativa autossómica dominante que resulta de uma mutação, originando uma repetição anormal do nucleótido Citosina-Adenina-Guanina (*CAG*) no gene localizado no cromossoma 4p16.3, responsável pela codificação da huntingtina, uma proteína de distribuição ubiquitária e cuja completa função permanece desconhecida. Admite-se que, quando mutada, seja responsável por um processo neurodegenerativo, predominantemente no estriado e córtex cerebral (Cardoso, 2009, Paulsen, 2011). Indivíduos com número de repetições *CAG* igual ou superior a 39 desenvolvem *DH* com penetrância completa, enquanto repetições entre 36 e 39 estão associadas a penetrância incompleta (Cardoso, 2009).

Habitualmente a clínica da *DH* inicia-se de forma insidiosa entre os 35 e 45 anos de idade. É caracterizada por uma tríade de distúrbios motores, declínio cognitivo e alterações comportamentais (Cardoso, 2009). O diagnóstico da *DH* é clínico, associado a um teste genético positivo para a expansão *CAG* ou a uma história familiar confirmada. Embora haja uma forte relação entre o número de repetições *CAG* e a idade de início da doença, esta associação não é suficientemente uniforme para predizer a idade de início dos sintomas nem a evolução da doença (Paulsen, 2011).

O aparecimento de sinais motores determina, por definição, o diagnóstico clínico da doença. No entanto, estes podem ser precedidos, em cerca de 15 anos, por alterações cognitivas. Estes doentes, ainda sem sintomas, encontram-se na fase prodrómica da doença (Paulsen, 2011).

O declínio cognitivo na *DH* é caracterizado, inicialmente, por perturbações no reconhecimento de emoções transmitidas pela expressão facial ou entoação verbal, por diminuição da velocidade de processamento e por alterações nos processos executivos e

atenção (Peavy et al., 2010, Paulsen, 2011). Posteriormente, há envolvimento das áreas de linguagem e perceção. Os esforços são agora dirigidos para desenvolver instrumentos robustos para a avaliação cognitiva na fase prodrómica da doença, assim como nos diversos estadios da *DH*, com o objetivo de detetar precocemente o declínio cognitivo do doente (Videnovic et al., 2010) e caracterizar globalmente o seu funcionamento cognitivo (Mickes et al., 2010), para que possam ser incluídos em ensaios clínicos conduzidos com base na deteção do declínio cognitivo precoce e assim beneficiar de futuras terapêuticas, presentemente em investigação.

O *MMSE* é o instrumento de rastreio mais frequentemente utilizado para avaliação cognitiva. É de rápida aplicação e é eficaz na distinção entre indivíduos sem défices cognitivos acentuados e indivíduos com demência (Mickes et al., 2010, Videnovic et al., 2010). Contudo, comparando com o *MoCA*, os itens avaliados não abrangem certos domínios cognitivos, nomeadamente a Função Executiva e a Atenção complexa (Mickes et al., 2010), pelo que carece de sensibilidade para a deteção de declínio cognitivo ligeiro (Videnovic et al., 2010). Tais limitações parecem ser mais visíveis aquando do estudo de doentes com *DH*, não só pelo declínio cognitivo ligeiro apresentado na fase prodrómica, mas também pelos característicos défices nos domínios supracitados.

O *MoCA* é um instrumento breve de rastreio cognitivo originalmente desenvolvido para detetar défices cognitivos ligeiros. Este revela défices de desempenho num maior número de domínios cognitivos (nomeadamente no Executivo), recorrendo a itens de maior dificuldade relativamente ao *MMSE* (Mickes et al., 2010) e avaliando de modo mais rigoroso as Funções Executivas, Visuoespacial, de Linguagem e de Atenção, Concentração e Memória (Freitas et al., 2010, Videnovic et al., 2010).

Vários estudos demonstram a superior sensibilidade e especificidade do *MoCA* na deteção de declínio cognitivo ligeiro comparativamente ao *MMSE* (Nasreddine et al., 2005,

Smith et al., 2007, Olson et al., 2011), nomeadamente na Doença de Parkinson e Alzheimer (Duro et al., 2010). Contudo, existem poucos estudos que comparem o desempenho destes dois instrumentos na *DH*. Como o *MoCA* se configura mais sensível aos estadios de défice cognitivo ligeiros, tem sido formulada a hipótese de que este será mais sensível na deteção dos défices cognitivos precoces na *DH*, comparativamente ao *MMSE* (Mickes et al., 2010).

Uma vez que não existe uma bateria cognitiva estabelecida para a avaliação cognitiva precoce na *DH*, este estudo tem como objetivo comparar o *MMSE* e o *MOCA* como testes de rastreio para a disfunção cognitiva na *DH*, em diferentes estadios de severidade.

Métodos

Participantes

Trata-se de um estudo prospetivo com duas *coortes,* desenvolvido entre setembro de 2010 e setembro de 2011, envolvendo 77 participantes. Na *coorte* de doentes foram incluídos 37 indivíduos com *DH* acompanhados na Consulta de Neurogenética do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (*HUC*). Destes 37, 11 doentes (29,7%) encontravam-se na fase prodrómica. Os critérios de inclusão contemplaram a existência de um diagnóstico clínico de *DH* (frequentavam a consulta de Doenças Neurogenéticas dos *HUC*) e terem realizado o teste genético confirmando a expansão do nucleotído *CAG* superior a 36 repetições. Doentes com história familiar de *DH* mas sem teste genético realizado ou com resultado desconhecido foram excluídos (4 participantes).

Na *coorte* de controlos, constituída por 40 participantes, foram incluídos acompanhantes, quer dos doentes com *DH*, quer dos doentes da consulta externa de Neurologia. Estes participantes correspondiam em idade, género e escolaridade aos doentes de *DH*. Foram utilizados como critérios de exclusão a presença de patologia neurodegenerativa ou psiquiátrica, assim como de qualquer condição que condicionasse o desempenho cognitivo do participante.

Participantes analfabetos foram excluídos por não ser possível aplicar o *MoCA* assim como doentes com acentuada disartria e disgrafia, impeditivas da aplicação dos referidos testes.

Todos os participantes foram informados acerca dos objetivos e importância deste estudo, aceitando participar livremente. Foi obtido consentimento informado de todos os eles.

Procedimentos e Instrumentos

Os parâmetros abordados incluíram o estudo genético do doente e uma avaliação demográfica onde constava a sua identificação, alfabetização, idade atual, idade de início do primeiro sintoma, pontuação motora e pontuação de incapacidade funcional. A pontuação motora foi obtida aplicando a componente motora da *Unified Huntington Disease Rating Scale* (*UHDRS*). Aplicaram-se os testes *MMSE* (validação portuguesa) e *MoCA* (validação portuguesa da versão experimental). O *MoCA* foi realizado sempre a seguir ao *MMSE*, no mesmo dia. Os testes foram aplicados de acordo com o protocolo de instruções de administração e pontuação. Os profissionais de saúde que procederam à aplicação do *MMSE* e *MoCA* não possuíam qualquer conhecimento prévio relativo aos restantes parâmetros avaliados. O grupo controlo foi apenas sujeito à aplicação dos testes *MMSE* e *MoCA*.

Definições

A *UHDRS* foi usada para quantificar défices motores e funcionais. A pontuação motora total varia entre 0 (ausência de sintomas motores) e 124 (défices motores severos e bilaterais em todas as categorias exploradas) (Mickes et al., 2010).

O *MMSE* e o *MoCA* são instrumentos de rastreio breves utilizados para avaliação da capacidade cognitiva do doente. Os seus resultados variam numa escala de 0 a 30 pontos. Nestes testes, consideramos declínio cognitivo para as pontuações inferiores aos pontos de corte obtidos na validação portuguesa, isto é: pontuação igual ou inferior a 15 para analfabetos, igual ou inferior a 22 para níveis de escolaridade entre 1 e 11 anos e igual ou inferior a 27 para níveis de escolaridade superiores a 11 anos (no *MMSE*) (Guerreiro et al., 1994). No *MoCA*, o ponto de corte obtido pela sua validação portuguesa foi de 26 pontos, pelo que consideramos a existência de defeito cognitivo para pontuações inferiores a este valor (Nasreddine et al., 2005, Paulsen, 2011).

O *MMSE* avalia 6 categorias: 1. Orientação Temporal (5 pontos) e Espacial (5 pontos); 2. Retenção (3 pontos); 3. Atenção e Cálculo (subtração em série de 3 - 5 pontos); 4. Evocação (3 pontos); 5. Linguagem (nomeação, compreensão, escrita - 8 pontos) e 6. Habilidade Construtiva (cópia de desenho - 1 ponto).

O *MoCA* abrange um número superior de domínios, avaliando oito categorias: 1. Memória (evocação diferida de palavras – 5 minutos – 5 pontos), 2. Capacidades Visuo-Espaciais (cópia do cubo - 1 ponto; desenho do relógio – 3 pontos), 3. Função Executiva (*Trail Making Test B* – 1 ponto; fluência verbal fonémica – 1 ponto; abstração verbal – 1 ponto), 4. Atenção, 5. Concentração e 6. Memória de Trabalho, englobadas no mesmo domínio (tarefa de atenção sustentada - deteção do alvo – 1 ponto; subtração em série de 7 – 3 pontos; memória de dígitos, no sentido direto e inverso – 2 pontos), 7. Linguagem (nomeação – 3 pontos; repetição de frases complexas – 2 pontos) e 8. Orientação Temporal (4 pontos) e Espacial (2 pontos).

Para comparar as categorias avaliadas nestes testes, os diversos itens foram agrupados em quatro domínios cognitivos comuns a ambos (Visuoespacial, Linguagem, Memória e Orientação) (Mickes et al., 2010) e um 5º domínio exclusivo do *MoCA* (Atenção/Função Executiva). Uma vez que, a incompatibilidade de conteúdos e a diferente dificuldade dos diversos itens avaliados impossibilita a comparação direta dos testes, este agrupamento em domínios cognitivos foi baseado em estudos prévios (Strauss et al., 2006, Mickes et al., 2010).

Desta forma, no domínio Visuoespacial foi incluído a cópia de desenho (em ambos) e *Figure Drawing to Command* (no *MoCA*). O domínio da Linguagem inclui a nomeação de objetos e a repetição de frases (em ambos), assim como os comandos verbais, compreensão de leitura e escrita de frase (no *MMSE*). A Memória Verbal abrange a evocação diferida de palavras previamente apresentadas (3 no *MMSE* e 5 no *MoCA*). Por fim, o domínio da

Atenção/Função Executiva do *MoCA* é constituído pelas tarefas de fluência verbal fonémica, *TMT B*, abstração verbal, memória de dígitos e deteção de alvo (Mickes et al., 2010).

De referir que, ambos os testes incluem itens que avaliam um mesmo domínio através de requisições significativamente diferentes, sendo que certas tarefas são requisitadas num dos testes e não no outro (nomeadamente a escrita de frase no *MMSE* ou o desenho de figura autónomo no *MoCA*). Contudo, todos estes itens são contabilizados na análise conjunta dos testes por constituírem elementos de avaliação de uma mesma função, embora com as diferenças inerentes a cada teste, constitutivas da sua individualidade e capacidade discriminativa. Quanto aos itens de subtração em série, foram excluídos de ambos os testes por avaliarem o mesmo domínio (Atenção e Cálculo) através de uma mesma tarefa mas com dificuldade e valores de pontuações muito díspares, pelo que o *MMSE* fica sem avaliação do domínio da atenção, embora este esteja contemplado na sua constituição.

Análise Estatística

A análise estatística foi feita com recurso aos *softwares IBM SPSS® v.19* e *MedCalc® v9.2.* Na análise descritiva foram determinadas frequências absolutas e relativas para variáveis nominais e medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão e amplitude interquartil) para as variáveis quantitativas.

A normalidade da distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada com recurso ao teste de *Shapiro-Wilk*. A comparação de variáveis quantitativas entre os dois grupos foi realizada com recurso ao teste *t de Student* no caso da normalidade de distribuição ou com recurso ao teste não paramétrico de *Mann-Whitney*. Na comparação de variáveis ordinais (pontuações de *MMSE* e *MoCA*) foram utilizados testes não paramétricos (teste de *Mann-Whitney* na comparação de amostras independentes e teste de *Wilcoxon* em comparações emparelhadas). A relação dos resultados foi avaliada pela determinação do coeficiente de

correlação de *Spearman*. A comparação de variáveis nominais foi realizada com recurso ao teste de qui-quadrado ou ao teste exato de *Fisher*, de acordo com as regras de *Cochran.*

Utilizando os pontos de corte preconizados para a população portuguesa para cada teste segundo os níveis de escolaridade (Guerreiro et al., 1994, Duro et al., 2010), foi determinada a frequência de alterações cognitivas em doentes e controlos. A comparação entre os grupos para cada teste foi efetuado com recurso ao teste de qui-quadrado ou teste exato de *Fisher*. A percentagem de deteção de alterações cognitivas nos indivíduos doentes segundo os dois testes foi comparada utilizando o teste binomial para duas amostras.

Utilizando a análise de curvas *Receiver Operating Characteristics* (*ROC*) foi determinada a capacidade discriminativa dos dois testes na distinção dos dois grupos usando a pontuação total e as pontuações parciais dos diferentes subdomínios. Para os domínios em que ambos os testes apresentaram uma capacidade discriminativa significativa foram comparadas as *Area Under Curve* (*AUC*) de ambos os testes.

Foi considerado um nível de significância de 5%.

Resultados:

Caracterização das amostras

Neste estudo foram incluídos 37 doentes com *DH* e 40 controlos sem doença. As características demográficas destas duas amostras encontram-se descritas na Tabela I e Figuras 1,2 e 3. Não foram encontradas diferenças entre os grupos no que respeita à idade, género e anos de escolaridade (Tabela I).

Tabela I. Características demográficas das amostras de doentes e controlos

	Doentes	Controlos	ET	p-valor
Idade [anos; $\bar{x} \pm s$]	41,9 ± 17,39	53,8 ± 16,10	$t_{75} = 1,632$	0,107
Género [masculino; %]	40,5	37,5	$\chi^2_6 = 0,075$	0,785
Escolaridade [anos; med (AIQ)]	6 (8)	6 (10)	U = 697	0,653
Repetições CAG [$\bar{x} \pm s$]	42,76 ± 2,712	-	-	-
Score UHDRS [med (AIQ)]	26 (44)	-	-	-

ET= Estatística de teste; $\bar{x}$= média amostral; s= desvio-padrão amostral; med=mediana; AIQ= amplitude interquartil

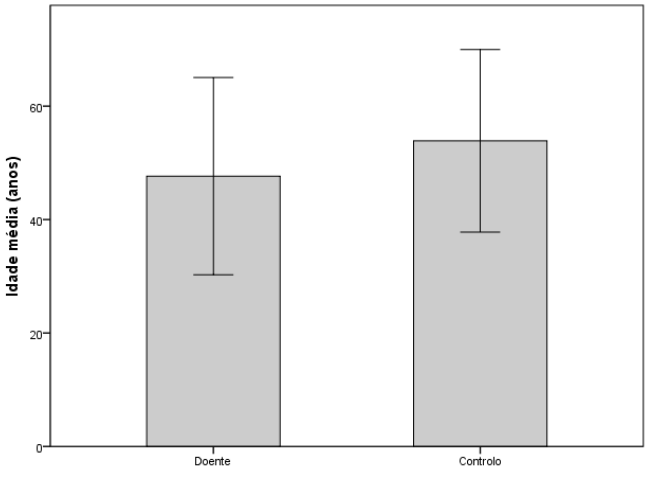

Fig.1. Distribuição por idades dos grupos de doentes e controlos. As colunas representam o valor médio e as linhas de erro o desvio padrão.

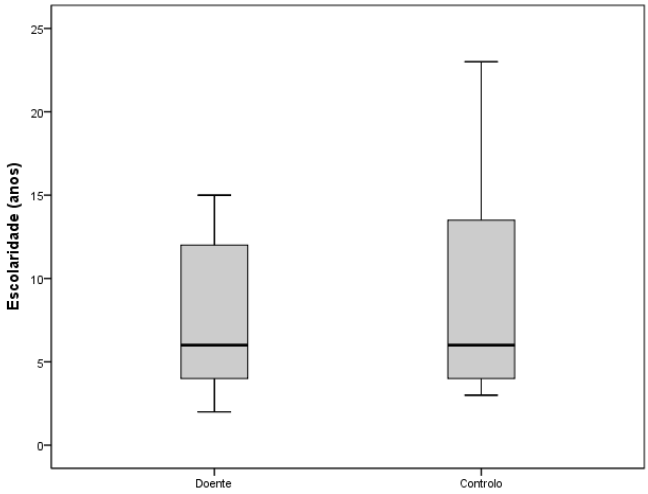

Fig.2. Gráfico de extremos e quartis da escolaridade nos grupos de doentes e controlos.

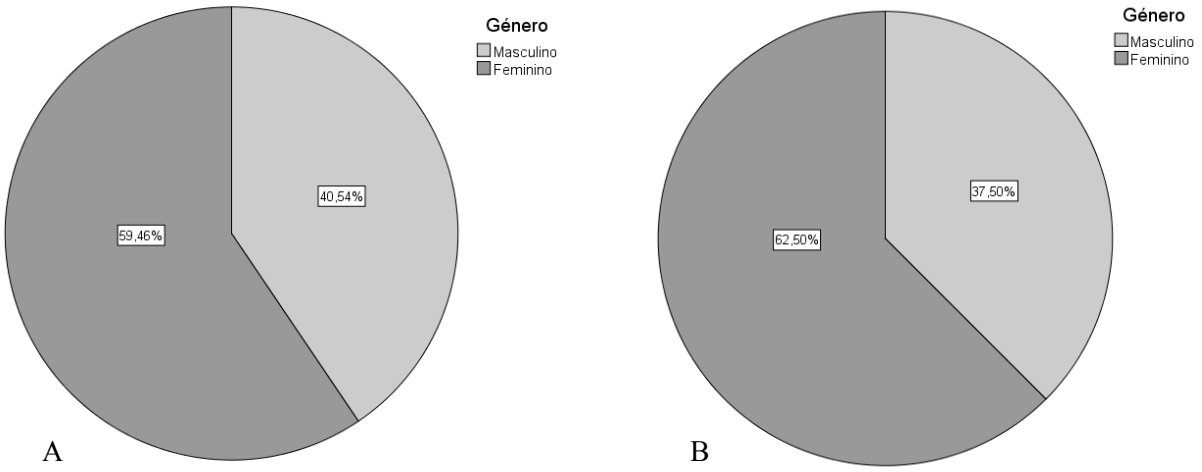

Fig.3. Distribuição por género dos doentes (A) e controlos (B).

Considerando as pontuações totais do *MMSE* e do *MoCA*, foram observados resultados inferiores no grupo de doentes, com diferenças estatisticamente significativas. As distribuições destas pontuações encontram-se representadas na figura 4 e sumariadas na tabela II.

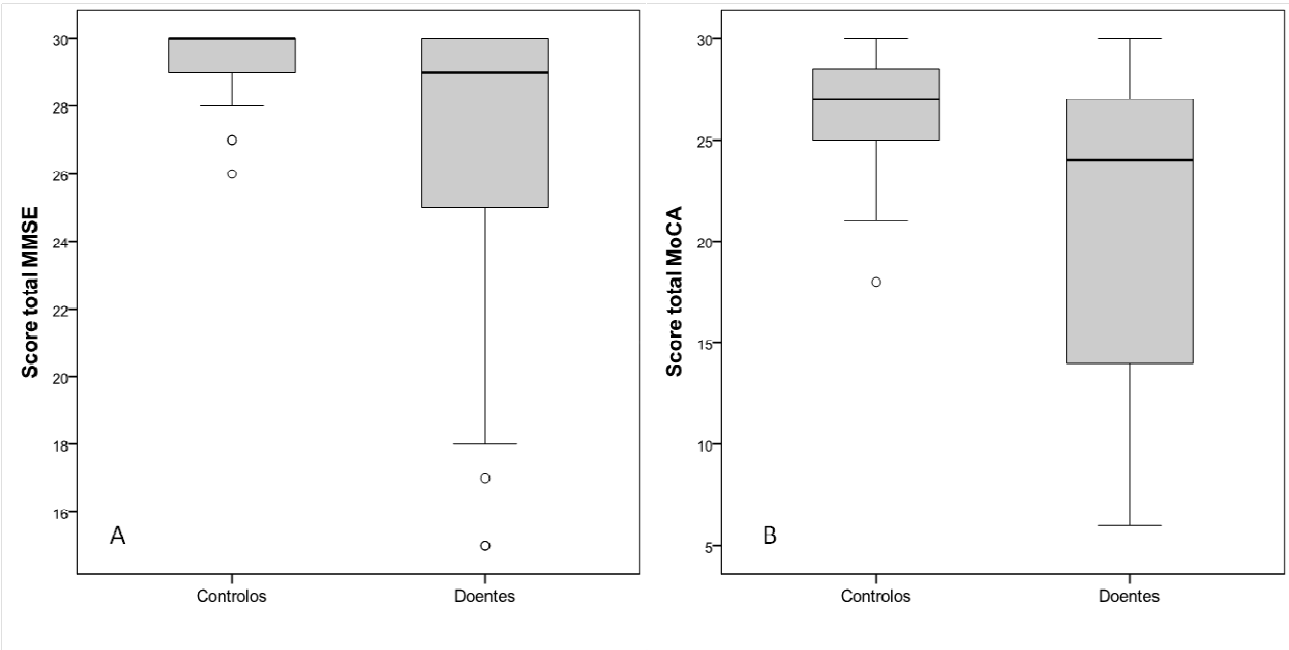

Fig. 4. Gráfico de extremos e quartis das pontuações totais do *MMSE* (A) e do *MoCA* (B) para doentes e controlos.

Tabela II. Resultados dos testes de declínio cognitivo

	Doentes	Controlos	ET	p-valor
MMSE [med (AIQ)]	29 (6)	30 (1)	U = 466	0,002
MoCA [med (AIQ)]	24 (14)	29 (3,75)	U = 449	0,003

ET=Estatística de teste; $\bar{x}$,=média amostral; s= desvio-padrão amostral; med= mediana; AIQ= amplitude interquartil

A pontuação total de *MMSE* não se encontra ajustada para a escolaridade, pelo que se procedeu à comparação de doentes com controlos segundo grupos de escolaridade (definidos pelo ponto de corte de 11 anos utilizado para o *MMSE* ajustado à população portuguesa) (Guerreiro et al., 1994). Observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os doentes e controlos nas pontuações totais *MMSE* [30 (1) vs 28,5 (10), respetivamente] para indivíduos com escolaridade inferior ou igual a 11 anos (*Mann-Whitney*, U = 148,5 , p = 0,001), o que não ocorre na comparação de indivíduos com mais que 11 anos de escolaridade [*Mann-Whitney*, U = 76,5 , p = 0,255; 30 (0) vs 30 (1), respetivamente]. De referir que os grupos de escolaridade estavam similarmente distribuídos nos doentes e controlos (64,9% vs 65%, $\chi^2_{Yates} < 0{,}001$, p = 0,990).

A comparação intragrupo (emparelhada) mostrou que quer os doentes (*Wilcoxon*, z = –5,173 , p < 0,001) quer os controlos (*Wilcoxon*, z = –5,092 , p < 0,001) apresentaram pontuações inferiores no *MoCA*. Observou-se uma correlação positiva significativa entre as duas pontuações avaliadas (*Spearman*, ρ = 0,685 , p < 0,001).

Utilizando os pontos de corte dos testes para a população portuguesa, os indivíduos foram classificados como tendo ou não deterioração cognitiva. A tabela III resume os resultados nessa classificação. Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas na identificação de deterioração cognitiva entre doentes e controlos, no *MMSE* (Teste exato de

Fisher, p = 0,002) e no *MoCA* (Qui-Quadrado, χ^2_1 = 6,858 , p = 0,005, *Odds-Ratio* (*OR*) = 3,429 , intervalo de confiança a 95% para *OR* = [1,334 ; 8,750]).

Tabela III. Classificação de deterioração cognitiva nos grupos de doentes e de controlos

	MMSE			*MoCA*		
	Com *DC*	Sem *DC*	p-valor[a]	Com *DC*	Sem *DC*	p-valor[b]
Doentes [n (%)]	8 (21,6)	29 (78,4)	0,002	24 (64,9)	13 (35,1)	0,005
Controlos [n (%)]	0 (0)	40 (100)		14 (35,0)	26 (65,0)	

Abreviaturas: *DC*, deterioração cognitiva
[a] Teste exato de *Fisher*; [b] Teste de qui-quadrado

Considerando o grupo de doentes, foi identificada disfunção cognitiva numa percentagem significativamente superior utilizando o *MoCA* (64,9%) em comparação com o *MMSE* (21,6%) (Teste binomial para duas amostras, p < 0,001).

Análise de curvas ROC

Foi avaliada a capacidade discriminativa de ambos os testes na deteção de *DH*, utilizando a pontuação total e as pontuações parciais dos diferentes domínios. Na figura 5 encontram-se representadas as diferentes curvas e na tabela IV estão resumidas as suas características e respetivas comparações.

Considerando a pontuação total, ambos os testes apresentaram um poder de discriminação significativo. No entanto, comparando as *AUC* obtidas para ambos os testes, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas (tabela IV).

Na análise dos subdomínios Visuoespacial e Linguagem, apenas o *MoCA* apresentou um poder discriminativo significativo. Já nos subdomínios Memória Verbal e Orientação ambos os testes apresentam um poder discriminativo significativo, sem diferenças estatísticas entre as duas *AUC*. O subdomínio Função Executiva / Atenção, apenas contemplado no *MoCA*, apresenta poder discriminativo significativo (tabela IV).

Tabela IV. Análise de curvas *ROC* das pontuações totais e de subdomínios do *MMSE* e do *MoCA*

	Teste	AUC	SE	p-valor[a]	MMSE vs MoCA[b]
Pontuação total	*MoCA*	0,697	0,062	0,003	p = 0,837
	MMSE	0,685	0,061	0,005	[-0,098 ; 0,121]
Visioespacial	*MoCA*	0,670	0,063	0,010	-
	MMSE	0,623	0,065	0,064	-
Linguagem	*MoCA*	0,636	0,064	0,039	-
	MMSE	0,569	0,066	0,298	-
Memória verbal	*MoCA*	0,679	0,063	0,007	p = 0,948
	MMSE	0,674	0,062	0,009	[-0,138 ; 0,147]
Orientação	*MoCA*	0,635	0,063	0,041	p = 0,703
	MMSE	0,662	0,062	0,014	[-0,112 ; 0,166]
FE / atenção	*MoCA*	0,656	0,065	0,018	-

Abreviaturas: ROC, *Receiver Operating Characteristics*; AUC, *Area Under Curve*; SE, Erro-Padrão; FE, Função Executiva

[a] Comparação não paramétrica assumindo valor real de AUC = 0,5; [b] Comparação de AUC obtidas para o MMSE e o MoCA, representado o p-valor e o intervalo de confiança a 95 % para a diferença de áreas.

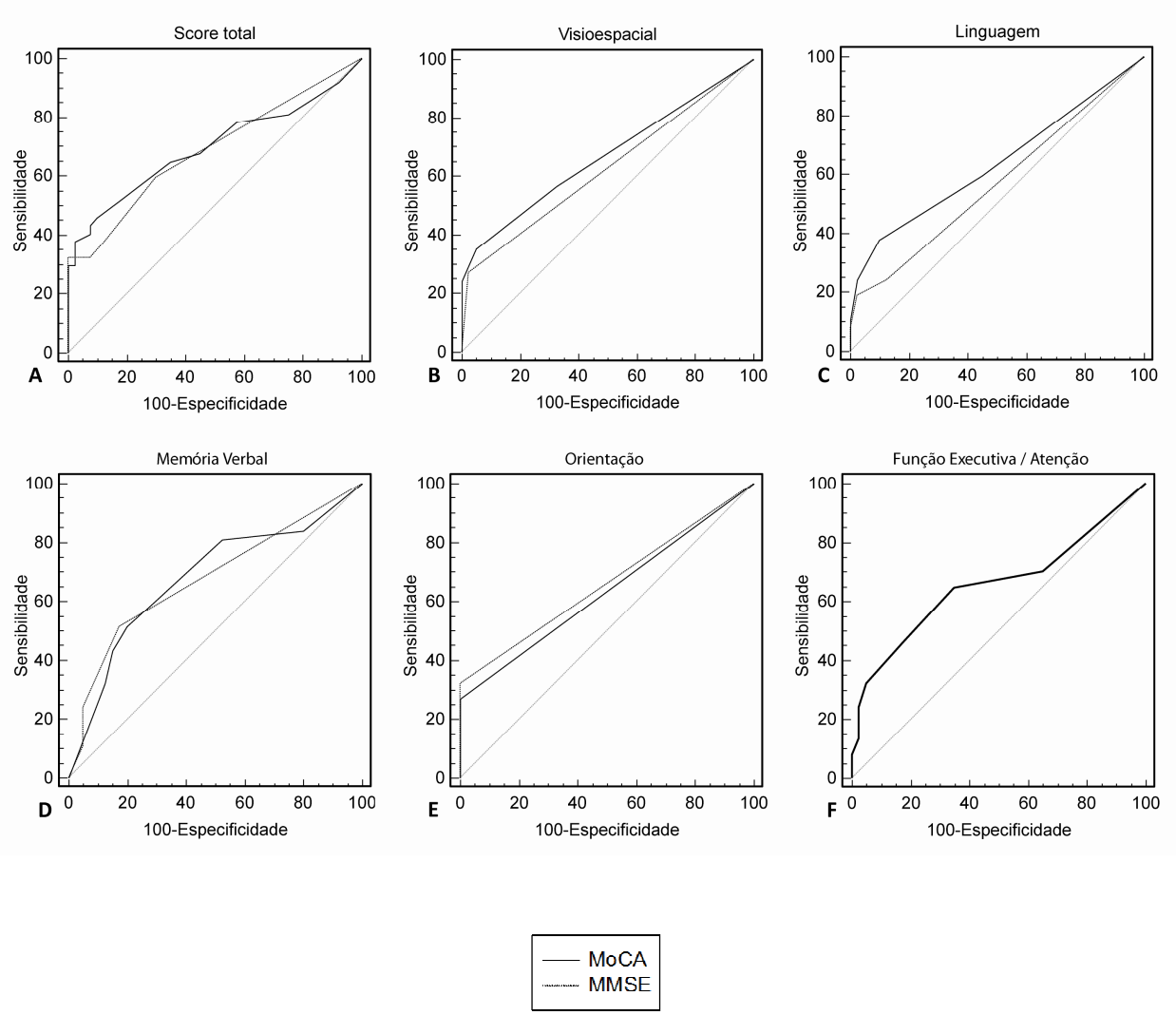

Fig. 5. Curvas *ROC* para demonstrar a capacidade discriminativa de Doença de Huntington do *MMSE* e *MoCA* para as pontuações totais (A), Capacidade Visuoespacial (B), Linguagem (C), Memória Verbal (D), Orientação (E) e Função Executiva / Atenção (F, apenas *MoCA*).

Discussão

Neste estudo, o *MoCA* revelou um maior poder discriminativo na deteção de défices cognitivos na *DH*, comparativamente ao *MMSE*, facto que foi constatado a nível dos domínios Visuoespacial, Linguagem e Atenção/Função Executiva, que se revelaram significativamente alterados apenas no *MoCA*. De facto, este avalia mais tarefas frontais, caracteristicamente afetadas na *DH*, para além de apresentar maior complexidade e extensão na avaliação dos domínios cognitivos, revelando-se, assim, um instrumento mais direcionado para a deteção de declínio cognitivo nesta doença (Nasreddine et al., 2005, Smith et al., 2007, Cardoso, 2009, Freitas et al., 2010, Ismail et al., 2010, Mickes et al., 2010, Videnovic et al., 2010, Koski et al., 2011, Olson et al., 2011).

O domínio Visuoespacial avaliado pelo *MoCA* abrange, para além da cópia do desenho (também avaliada no *MMSE*, inerente às capacidades visuoconstrutivas), a adição de uma tarefa de desenho livre do relógio, que implica um processamento espacial mais complexo (habilidade visuoespacial, controlo executivo e abstracção visual). Tal exige um maior controlo executivo num contexto de nova tarefa – o doente tem que escolher a forma, o tamanho e os elementos do relógio, obrigando-o a desenvolver novas estratégias e a monitorizar o seu desempenho e efetividade. (Strauss et al., 2006, Ismail et al., 2010)

Para a correta resolução do teste do relógio todo o lobo frontal entra em funcionamento. Por isso este teste, inerente apenas ao *MoCA*, aumenta a sua sensibilidade na identificação de disfunção na *DH*. Na verdade, doentes com lesões frontais mostram frequentemente dificuldades na integração das múltiplas tarefas inerentes ao desenho do relógio, nomeadamente na sequência de números e na disposição espacial. As lesões subcorticais estão, assim, associadas a dificuldades mais gráficas no desempenho desta prova,

enquanto doentes com envolvimento cortical demonstram maior perseverança. (Strauss et al., 2006, Ismail et al., 2010)

Relativamente ao domínio da Linguagem, os seus itens de avaliação no *MMSE* revelam-se mais simples, podendo não identificar défices cognitivos ligeiros (Strauss et al., 2006, Koski et al., 2011). As tarefas inerentes ao *MoCA* revelam-se mais complexas, com nomeação de 3 animais pouco familiares, o que diminui o viés por respostas ajustadas. Tal repercute-se igualmente no tempo de indecisão, verificando-se que os doentes demoravam mais tempo a identificar os animais no *MoCA* que os objetos pretendidos no *MMSE.* Para além disso, as frases repetidas são sintacticamente mais complexas, o que pode refletir as dificuldades de linguagem dos doentes com *DH* na articulação, iniciação e compreensão do discurso. A adição da tarefa de escrita de frase nesta avaliação, presente apenas no *MMSE*, não parece ser significativamente importante na avaliação cognitiva da *DH* na medida em que, apesar dos defeitos na produção de discurso, outras funções da linguagem permanecem relativamente intactas, nomeadamente a estrutura sintática, o conteúdo e a integridade da associação de palavras. (Paulsen, 2011)

Este estudo comprovou que uma das grandes vantagens do *MoCA* relativamente ao *MMSE* é a possibilidade de avaliação do domínio da Função Executiva/Atenção, pelo que os seus resultados são mais adequados à deteção de declínios cognitivos na *DH*. A junção da Atenção e da Função Executiva num mesmo domínio de avaliação justifica-se pelo facto de ambas se constituírem como processos multifatoriais e indissociáveis, pelo que muitos dos testes neuropsicológicos existentes para a avaliação da Atenção combinam também a avaliação de outras tarefas que requerem competências de alternância, inibição e memória de trabalho. Desta forma, para uma correta avaliação destes domínios, é necessária a requisição de múltiplos instrumentos de medida, estando englobadas na mesma categoria as tarefas de

TMT B, memória de dígitos, fluência fonética, abstração verbal e deteção letra "A". (Strauss et al., 2006)

As Funções Executivas, significativamente alteradas na *DH*, referem-se a um conjunto de funções cognitivas envolvidas no planeamento, iniciativa e execução de comportamentos dirigidos à concretização de um objetivo, permitindo lidar com problemas novos e verificar simultaneamente o próprio desempenho. A inclusão de tarefas no *MoCA* que avaliam estas funções constitui, consequentemente, a grande diferença e vantagem deste relativamente ao *MMSE*. Da mesma forma, os défices de Atenção são comuns, estando associados a uma incapacidade em automatizar o desempenho da tarefa, o que leva a uma diversidade de fontes cognitivas para o desempenho de tarefas que são normalmente automáticas (Paulsen, 2011).

Considerando que se individualizam três síndromes de disfunção frontal (dorso-lateral, orbito-frontal e meso-frontal) e que cada um deles resulta no declínio em diferentes domínios, constatamos que as tarefas presentes no *MoCA* estão direcionadas às Funções Executivas afetadas na síndrome dorso-lateral (ou disexecutivo), inerente à *DH* (Paulsen, 2011), que se caracteriza por dificuldades no planeamento e manutenção de ações, pouca flexibilidade cognitiva e dificuldade em manter a atenção. As Funções Executivas requisitadas incluem o raciocínio abstrato (encontrar semelhanças entre pares de objetos), a memória de trabalho (repetição de dígitos pela ordem inversa), a iniciativa (prova de fluência verbal) e a capacidade de alternância (pela prova do *TMT B*). Esta última prova avalia a Atenção (Strauss et al., 2006) e também o Funcionamento Executivo (Paulsen, 2011). Desta forma, ao requisitar uma tarefa de alternância (números/letras) pode refletir dificuldades não só na execução ou modificação de um plano de ação, mas também na manutenção de duas linhas de pensamento ao mesmo tempo (Strauss et al., 2006). Assim, Strauss et al. (2006) comprovaram que todos os doentes que tinham efetuado mais de um erro no *TMT B* apresentavam lesões frontais, mostrando que a versão *B* do teste é discriminativa de lesão no lobo frontal, pelo que

a sua inclusão no *MoCA* constitui uma vantagem na deteção de *DH*. De notar que, a versão original do *TMT B* é temporizada, permitindo uma avaliação da velocidade de processamento cognitivo. Uma vez que um dos indicadores mais precoces e sensíveis de *DH* engloba declínio na velocidade de processamento e nas habilidades motoras (Peavy et al., 2010, Paulsen, 2011), a cronometragem deste teste poderia resultar num aumento da sua sensibilidade, e consequentemente do *MoCA*, na discriminação de doentes.

De referir que, ainda no domínio Executivo, a inclusão da memória de dígitos advém do facto de que a avaliação da repetição dos mesmos, no sentido direto e inverso, nos remeter para diferentes funções cognitivas. Assim, enquanto a repetição no sentido direto apela à atenção e memória imediata, a repetição no sentido inverso é uma tarefa de memória de trabalho, mais complexa, que requer uma maior visualização e manipulação numérica, assim como uma codificação para posterior processamento cognitivo (Duro et al., 2010).

Relativamente ao domínio da Memória Verbal, os doentes com *DH* apresentam um maior comprometimento da memória implícita/inconsciente (dependente dos gânglios basais), comparativamente à memória explícita. Memórias prévias de nomes ou datas não são, então, frequentemente afetadas, mesmo com o desenvolvimento de declínio da memória implícita (Strauss et al., 2006). De facto, o declínio da memória na *DH* resulta, grandemente, de uma incapacidade de efetuar a recuperação sistemática da informação eficazmente retida (Peavy et al., 2010). Tal como a velocidade de processamento, alterações na recuperação da informação são atribuídas ao sistema frontal que controla a codificação, recuperação, monitorização e organização da informação recuperada (Strauss et al., 2006). Assim, ambos os testes apresentam tarefas que avaliam a memória explícita (Strauss et al., 2006), o que pode explicar o facto de não se encontrarem diferenças significativas entre ambos, no que diz respeito à deteção de declínio cognitivo na *DH*. Contudo, o facto de no *MoCA* ser permitido o fornecimento de pistas (mesmo que não contabilizado na cotação) permitiu-nos constatar que,

face ao seu fornecimento, a palavra era relembrada pelo doente, indicando-nos que a retenção da palavra tinha sido efetuada com sucesso e que, portanto, estávamos perante um problema na recuperação da informação.

Quanto ao domínio da Orientação, embora não se tenham verificado diferenças estatisticamente significativas entre os dois testes, o *MMSE* demonstrou um melhor desempenho nesta tarefa. Tal resultado pode ser consequente à avaliação mais extensa pelo *MMSE* deste domínio, quer da orientação temporal quer da espacial (10 questões: 5 espaço + 5 tempo) comparativamente ao *MoCA* (6 questões: 2 espaço + 4 tempo).

A realização deste estudo, iniciado em setembro de 2010, usou como protocolo a versão do *MMSE* portuguesa (validada em 1994) (Guerreiro et al., 1994) e a versão experimental do *MoCA* portuguesa (validada em agosto de 2009) (Duro et al., 2010). Contudo, em dezembro de 2010 foi elaborada e validada a versão definitiva portuguesa do *MoCA* (Freitas et al., 2010), que englobou alterações em algumas das tarefas requisitadas e no manual de instruções. Uma vez que este estudo já se encontrava em desenvolvimento com a versão experimental, foi tomada a decisão de prosseguir com a mesma, pois uma nova entrevista para aplicação da nova versão do *MoCA* implicaria um viés por efeitos de prática, com uma possível melhoria dos resultados na segunda avaliação. Na verdade, foram efetuadas alterações em apenas dois domínios: Memória e Linguagem (Freitas et al., 2010).

Como anteriormente referido, o domínio da Memória no *MoCA* não mostrou resultados significativamente diferentes aos do *MMSE* na deteção de declínio cognitivo na *DH*, sendo que a grande vantagem do *MoCA* assenta no fornecimento de pistas relacionadas (instrução que se manteve no novo protocolo). Para além disso, independentemente do facto de uma das suas frases ultrapassar o limite definido na versão original (máximo de 13 palavras), que levou a alteração das mesmas aquando da recente validação portuguesa (Freitas et al., 2010), as tarefas que avaliam a Linguagem do *MoCA* são irrefutavelmente mais

complexas que as do *MMSE*. Portanto, mesmo respeitando o limite de palavras, esta tarefa apresenta uma maior complexidade que a correspondente no *MMSE*, condição que se verifica igualmente com a versão experimental usada. Daí, consideramos que as alterações efetuadas no teste não influenciariam os resultados nem conclusões obtidas neste estudo. Contudo, não podemos deixar de realçar a importância de realizar futuramente um estudo que use já como instrumento de rastreio a versão definitiva portuguesa do *MoCA*.

Neste estudo, o *MoCA* e o *MMSE* baseiam-se no declínio cognitivo para discriminar a presença ou não de doença, em doentes e em controlos. Assim, embora a escolha de controlos tenha sido efetuada de modo a não apresentarem doenças neurodegenerativas, tal não exclui a possibilidade de declínio cognitivo nesse grupo, o que poderá sobrestimar a sensibilidade de deteção de *DH* no grupo de controlo para ambos os testes. Para além disso, os doentes em fase prodómica podem ainda não apresentar alterações cognitivas, o que pode ter influência nos resultados obtidos.

Na verdade, uma das limitações deste estudo é o reduzido número de doentes em fase prodómica presente na amostra (11 doentes), assim como o facto de estes serem avaliados simultaneamente com doentes sintomáticos. Nestas condições, a análise das fases iniciais da doença revela-se dificultada pela não representatividade deste subgrupo, o que faz com que a comparação dos seus resultados com os dos doentes em estadios de doença mais avançados e com controlos não seja estatisticamente significativa. Desta forma, não foi possível determinar a sensibilidade do *MoCA* na discriminação de doença em fases iniciais, caracterizadas por alterações cognitivas ligeiras precedentes às alterações motoras. Seria importante realizar futuramente um estudo que englobasse um maior número de doentes em fase prodómica, para se poder avaliar o poder discriminativo de cada um destes testes na deteção de alterações cognitivas precoces na doença.

Desta forma, de modo a rastrear mais precocemente os declínios cognitivos que podem anteceder a sintomatologia motora na *DH,* escalas para avaliação das funções cognitiva e psiquiátrica devem ser preferidas às escalas motoras, que baseiam a capacidade funcional numa pontuação motora total e que, portanto, podem carecer de sensibilidade para doentes em fases prodómicas (Paulsen et al., 2005, Paulsen, 2011).

Conclusão e Considerações Finais

O *MoCA* é um instrumento breve de rastreio constituído por tarefas que requisitam domínios e funções cerebrais caracteristicamente afetados na *DH*, tarefas estas que são avaliadas de modo mais superficial ou que nem são avaliadas pelo *MMSE*. Deste modo, a sua maior complexidade assim como a adição do domínio da Atenção/Função Executiva torna-o um instrumento de rastreio mais sensível às alterações cognitivas verificadas na *DH*, considerando os pontos de corte definidos para a população portuguesa. A utilização do *MoCA* para estudo de doentes com *DH* revela-se, então, mais adequada, devendo este ser escolhido em relação ao *MMSE*.

Assim, a recente validação, adaptação transcultural e avaliação da equivalência Portuguesa do *MoCA* possibilita a seleção de doentes para novos ensaios clínicos, nomeadamente ao identificá-los em fases prodómicas da doença, dado o seu poder de diferenciação na deteção desta doença, permitindo selecionar doentes em estadios muito iniciais para novas terapêuticas em investigação, que se acredita poderem ter um efeito neuroprotector.

Referências

CARDOSO, F. (2009). Huntington disease and other choreas. *Neurol Clin,* 27**:** 719-36, vi.

DURO, D., SIMOES, M. R., PONCIANO, E. & SANTANA, I. (2010). Validation studies of the Portuguese experimental version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): confirmatory factor analysis. *J Neurol,* 257**:** 728-34.

FREITAS, S., SIMÕES, M. R., MARTINS, C., VILAR, M. & SANTANA, I. (2010). Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para a população portuguesa. *Avaliação Psicológica,* 9**:** 345-357.

GUERREIRO, M., SILVA, A., BOTELHO, M., LEITÃO, O., CASTRO-CALDAS, A. & GARCIA, C. (1994). Adaptação à população portuguesa da tradução do Mini Mental State Examination (MMSE). *Revista Portuguesa de Neurologia,* 1.

MICKES, L., JACOBSON, M., PEAVY, G., WIXTED, J. T., LESSIG, S., GOLDSTEIN, J. L. & COREY-BLOOM, J. (2010). A comparison of two brief screening measures of cognitive impairment in Huntington's disease. *Mov Disord,* 25**:** 2229-33.

PAULSEN, J. S. (2011). Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep,* 11**:** 474-83.

PEAVY, G. M., JACOBSON, M. W., GOLDSTEIN, J. L., HAMILTON, J. M., KANE, A., GAMST, A. C., LESSIG, S. L., LEE, J. C. & COREY-BLOOM, J. (2010). Cognitive and functional decline in Huntington's disease: dementia criteria revisited. *Mov Disord,* 25**:** 1163-9.

STRAUSS, E., SHERMAN, E. M. S. & SPREEN, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary,* New York, Oxford University Press.

VIDENOVIC, A., BERNARD, B., FAN, W., JAGLIN, J., LEURGANS, S. & SHANNON, K. M. (2010). The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Mov Disord,* 25**:** 401-4.