

MELHORA COGNITIVA DURANTE TAP TEST EM PACIENTES COM HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL

Samanta Rocha[✉], Sergio M. Almeida, Luciana Pizzanni, Bruna Romero, Talita Perboni, Ricardo M. Krause,
Pedro A. Kowacs, & Ricardo Ramina

Instituto de Neurologia de Curitiba, Brasil

RESUMO: A hidrocefalia de pressão normal (HPN) em geral ocorre entre 7^a e 8^a décadas de vida. Composta por uma tríade de sintomas (marcha, urinária e cognição), é uma das causas de demência potencialmente reversíveis, através do tratamento cirúrgico (implante de válvula cerebral). Exames complementares como o tap test em série (exame da punção lombar) podem melhorar o diagnóstico. O objetivo foi estudar o impacto do tap test sobre a cognição de portadores de HPN. 17 participante (sete homens e 10 mulheres), idade entre 76 e 41 anos e escolaridade de 9,1 anos, selecionados de um grupo de 53 sujeitos segundo critérios de Relkin foram avaliados em três etapas envolvendo domínio cognitivo e marcha: antes da punção (pré-tap); Após a primeira punção lombar (pós-tap 1); e no dia seguinte, após a nova punção (pós tap 2). Neste subgrupo análise estatística apontou diferença significativa entre os resultados pré-tap e pós-tap na prova de dígitos ordem direta ($p < 0,013$), dígitos ordem inversa ($p < 0,013$); fluência de animais ($p < 0,004$) e na primeira etapa do teste de Stroop ($p < 0,033$). Neste grupo os pacientes obtiveram melhora do desempenho em alguns testes de funções executivas, o que parece estar relacionado a melhora na velocidade de processamento mental.

Palavras-chave: hidrocefalia de pressão normal; cognição; punção lombar; Tap test

COGNITIVE IMPROVEMENT DURING THE TEST TAP IN PATIENTS WITH NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS

ABSTRACT: Idiopathic normal pressure hydrocephalus (INPH) is a syndrome characterized by the classic triad of gait disturbance, potentially reversible dementia (progressive mental deterioration) and urinary incontinence. The dementia can involve executive dysfunction, memory failures and bradyphrenia. The criteria for referral for ventriculoperitoneal shunting are still controversial but include the results of a spinal tap, which is performed to simulate the effect of shunting and to analyze the impact of cerebrospinal fluid (CSF) drainage on the patient's gait. Objective: To evaluate the immediate effect of a spinal tap on the executive functions of patients with a diagnosis of probable INPH. Methods: Seventeen participants (seven men and ten women) aged 76.41 ± 6.24 years (mean \pm SD) with 9.01 ± 4.40 years (mean \pm SD) of schooling were selected from a group of 130 individuals tested. The neuropsychological tests of executive functions used were the Stroop test, digit span task, verbal fluency (animals and letters) (FAR) and MMSE. Patients were evaluated in three stages: before the first CSF drainage and after the first and second CSF drainages. Results: Statistical analysis showed significant differences between the pre-spinal tap and post-spinal tap results in the forward ($p < 0.013$) and backward ($p < 0.037$) digit span task, the animal fluency ($p < 0.004$) and the first stage of the Stroop test ($p < 0.033$). Significant differences were not observed in the orientation test (WMS), mental control (WMS) or MMSE. Conclusion: Of

[✉] Avenida Getúlio Vargas, 2932, cjto 103 Água Verde, Paraná, Brasil, 80240-040. E-mail: samanta@habilittare.com

the various tests performed, executive function tests most clearly showed changes resulting from CSF drainage in patients with normal pressure hydrocephalus (NPH). The improvement appears to be related to an improvement in mental processing speed.

Keywords: cognition, normal pressure hydrocephalus, tap test

Recebido em 30 de Setembro de 2015/ Aceite em 08 de Novembro de 2015

A hidrocefalia de pressão normal (HPN), descrita por Hakim e Adams em 1965, caracteriza-se por uma tríade clássica de sintomas progressivos que são descritos como apraxia de marcha, demência e incontinência urinária (Adams, Hakim, Fisher, Ojeman, & weet, 1965). A alteração de marcha na maioria dos casos é o sinal clínico mais proeminente nos estágios iniciais da doença (Katzen, 2011). Para o diagnóstico da HPN deve existir a presença da tríade clínica, associado à presença de dilatação ventricular não atribuída à atrofia cerebral, e a uma pressão líquórica inferior a 18 cm de água. A dilatação ventricular pode ser secundária à traumatismos cranianos, tumores e acidentes vasculares cerebrais. Uma parte das hidrocefalias pode decorrer de mecanismos ainda não bem explicados, formando o grupo das hidrocefalias de pressão normal idiopáticas (HPNI) (Hellstrom et al., 2007; Relkin, Marmarou, Klinge, Bergsneider, & Black, 2005).

A incidência fica em torno de 1 a 5 casos por cada 100 000 habitantes/ano. Acomete idosos em especial entre a sétima e a oitava décadas de vida. Estima-se que há no Brasil hoje por volta de 50 000 casos de HPN. Abrange entre 1 a 6% de todas as formas de demência.

A deterioração neuropsicológica já é bem estabelecida na literatura (Kiefer & Unterberg, 2012; Miyoshi et al., 2005; Thomas et al., 2005). O perfil cognitivo na HPN é marcado por déficits executivos, capacidade de aprendizagem e evocação comprometidas, lentidão no processamento de informações e velocidade psicomotora reduzida (Katzen et al., 2011). Acredita-se que os déficits executivos decorrem de disfunção nos circuitos fronto-subcorticais (Benejan et al., 2008; Gleichgerrcht et al., 2009).

Devido à faixa etária da população, critérios bem definidos para indicar um tratamento cirúrgico são essenciais. Ademais, o diagnóstico e a intervenção precoces levam a um prognóstico melhor. A determinação do perfil cognitivo auxilia no diagnóstico diferencial da HPN com doenças cerebrovasculares, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Corpos de Lewy (Golomb, et al., 2000). Pode ocorrer também a co-morbidade destas formas de demência com a HPN o que reduz o efeito pós operatório da cirurgia sobre a cognição. Por esta razão cerca de 80% dos pacientes submetidos à derivação não retornam ao padrão cognitivo inicial (Hellström, 2008).

Há uma variabilidade muito grande de procedimentos de Tap Test, (volume de liquor retirado, exame da marcha e cognitivo), o que leva a resultados muito variados na literatura. Devido a esta variabilidade resolvemos realizar um estudo prospectivo em pacientes com diagnóstico provável de hidrocefalia de pressão normal idiopática (HPNI) com o objetivo de avaliar quais parâmetros das funções cognitivas (em especial das funções executivas) apresentam melhora com o tap-test.

MÉTODO

Participantes

Cento e trinta pacientes com suspeita de HPNI foram atendidos no INC (Instituto de Neurologia de Curitiba) no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2015. Dezesete pacientes apresentaram a classificação de HPNI “provável” de acordo com os critérios de Relkin (2005) e foram incluídos no estudo. Destes, sete foram homens e 10 mulheres, com idade média de 76,41 anos ($DP = 6,24$) e escolaridade média de 9,1 anos ($DP = 4,40$).

CrITÉRIOS de inclusão: pacientes adultos com idade igual ou superior a 40 anos; crITÉRIOS diagnósticos de HPNI “provável”, segundo o consenso internacional publicado por Relkin, Marmarou, Klinge, Bergsneider, e Black (2005); ter assinado termo de consentimento livre e esclarecido (paciente ou seu responsável legal). Pacientes apresentando alterações clÍnicas e/ou laboratoriais graves e/ou com outra condição mÉdica que contra-indicasse ou que confundisse o resultado do tap-test (ex.: demÊncia vascular, Alzheimer, mista ou outra condição neurológica) foram excluÍdos.

Material

Para determinar os crITÉRIOS mais importantes no diagnóstico da HPN (Relkin et al., (2005) desenvolveram um sistema de pontuação, com base em: 1) história clÍnica, 2) imagem cerebral, 3) achados fÍsicos e 4) crITÉRIOS fisiológicos, de acordo com os quais a HPN pode ser classificada como “provável”, “possÍvel” e “improvável” (Quadro 1)

O tap test (TT), ou exame da punção lombar É considerado um exame suplementar no diagnóstico da HPN. Consiste na punção lombar para drenagem de um volume do lÍquido cefalorraquidiano (LCR) circulante. O LCR leva em torno de 8 a 12 horas para sua total reconstituo. Neste interim os sintomas clássicos da doença são então avaliados. Por diminuir o volume de LCR circulante no SNC, o tap test simula o efeito agudo do tratamento da HPN (implante de válvula).

Quadro 1- Quadro com os crITÉRIOS de Relkin (2005), - Consenso Internacional. Os pacientes são classificadas como 1 - provável HPNI, 2 - possÍvel HPNI e 3 - improvável HPNI.

CrITÉrio	Etapa do teste
História	inÍcio, idade, duração, progressão
Imagem	ventrÍculo alargado - Evan>0.3 - angulo caloso 40ºou mais - flow void - teste da acetazolamida
ClÍnicos	marcha , cognição, incontinÊncia
Fisiológicos	pressão de abertura: 5 - 18 mmHg (7 a 25 CmH2O)

Procedimentos

O protocolo de tap-test (TT) foi realizado em um perÍodo de trÊs dias, durante os quais o paciente permanecia internado. O teste consistiu na retirada de 30 ml de lÍquido cerebrospinal, utilizando agulha de punção lombar(PL) tipo Quincke descartável, com o objetivo de avaliar mudanas (melhora clÍnica) da marcha e/ou cognição. No primeiro dia o paciente era submetido à avaliação da marcha e cognição. No dia seguinte foi realizada a punção lombar com retirada de 30 ml de lÍquido cefalorraquidiano (LCR), com um intervalo entre 2 e 4 horas entre a PL e a avaliação da cognição. Este procedimento foi repetido da mesma forma no dia seguinte (Quadro 1). O intervalo entre as duas PL foi de 24 horas. Durante o procedimento da PL, o paciente permanecia em posição de decúbito lateral, a pressão de abertura era aferida e o LCR encaminhado para análise clÍnica. As funções cognitivas testadas e os respectivos testes neuropsicológicos aplicados estão no quadro 2. Os examinadores permaneceram cegos  classificação do paciente em relação aos crITÉRIOS de Relkin (consenso Internacional) atÉ uma semana após a realização do exame.

COGNIÇÃO NA HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL

QUADRO 2-Teste utilizado no estudo com suas respectivas etapas e funções avaliadas

Teste	Etapa do teste	Função
MMSE (Folstein, 1975; Bruick, 2003)	funcionamento global	orientação, linguagem, atenção, memória, visuo espacial
Dígitos* (Wechsler Memory Scale/R, 1997)	ordem direta	memória imediata
	ordem inversa	controle executivo
FAS** (Lezak, 1995)	verbal lexical fluency	linguagem, fluência de pensamento
COWA (Lezak, 1995)	***semantic verbal fluency	linguagem, fluência de pensamento
Teste de Stroop (Stroop, 1935)	pontos	velocidade de pensamento
	palavras	velocidade de pensamento, atenção seletiva
	cores	atenção seletiva
	****erros - cores	inibição do impulso

*No teste de dígitos os escores de ordem direta e inversa foram analisados separadamente. **O teste de FAS originalmente usa a letra S, mas por razões linguísticas no Brasil pode ser usada a letra R. *** A categoria usada no COWA é de animais. **** Erros: escore do número de erros cometidos exclusivamente na etapa de Cores (atenção seletiva) do teste de Stroop. Ps: Os escores do teste de Stroop (pontos, palavras e cores) são medidos em segundos.

Os resultados obtidos no estudo foram descritos por valores médios, medianos e desvios padrões. Para a comparação dos resultados antes da punção (PRÉ-TAP TEST) com os resultados após a primeira punção lombar (PÓS-TAP TEST 1) e na segunda avaliação pós-punção lombar (PÓS-TAP TEST 2) foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon. Para a comparação dos pacientes do gênero masculino e feminino, foi usado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Statistica v.8.0.

RESULTADOS

O quadro 3 resume os resultados obtidos e suas significâncias estatísticas.

Quadro 3 Comparação do desempenho intra-sujeitos entre as três etapas da avaliação cognitiva no Tap Teste.

	PRÉ TAP				POST TAP 1				POST TAP 2			
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>DP</i>	Range	<i>M</i>	<i>DP</i>	Range	<i>p</i>	<i>M</i>	<i>DP</i>	Range	<i>p</i>
Orientação	17	8,24	3,56	1-12	8,71	3,33	1-12	n.s.	8,56	3,59	1-12	n.s.
Cont. Mental*	17	5,65	2,42	0-8	5,65	2,32	0-8	n.s.	5,76	2,22	0-8	n.s.
Dígitos OD	17	4,76	1,99	0-8	5,41	2,18	0-10	0,01	5,12	2,55	0-9	n.s.
Dígitos OI	16	3,63	1,54	0-6	2,88	1,71	0-5	0,03	3,47	1,66	0-6	n.s.
Cowa	15	6,33	3,99	1-14	7,60	4,39	2-19	n.s.	8,41	4,23	2-18	0,004
FAR	16	16,25	9,5	2-30	16,25	10,59	0-32	n.s.	17,81	11,23	0-35	n.s.
Stroop-pontos	12	33,33	21,36	14-76	24,42	11,4	13-45	0,03	30,85	19,95	14-81	n.s.
Stroop-palavras	12	43,33	24,88	19-103	44,92	24,85	20-97	n.s.	40,23	20,77	19-89	n.s.
Stroop-cores	10	63,0	15,73	39-89	57,0	19,72	38-93	n.s.	63,5	32,88	35-134	n.s.
MMSE*	16	20,31	7,16	3-29	20,06	7,42	1-29	n.s.	21,33	7,26	1-30	n.s.

Legenda:., $p > 0,05$, n.s.: diferença não significativa. * Mini exame do estado mental (MMSE)

Foram encontradas diferenças significativas entre os resultados PRÉ-TAP TEST e PÓS-TAP TEST 1 na prova de dígitos ordem direta ($p < 0,01$; teste de Wilcoxon), dígitos ordem indireta ($p < 0,03$) e na primeira etapa do teste de Stroop (variável “pontos”) ($p < 0,03$). A comparação entre a etapa PRÉ-TAP TEST e etapa PÓS TAP TEST 2 mostrou diferença significativa apenas para o teste de fluência de animais ($p < 0,004$) (Quadro 3). Não foram encontradas diferenças entre as etapas em relação ao MMSE. Diferenças entre os gêneros foram encontradas apenas na variável “cores” na a etapa do PRÉ-TAP TESTE ($p < 0,04$; teste de Wilcoxon) do teste de Stroop. Nas demais variáveis do teste de Stroop e nos outros testes não houve diferenças significativas entre gêneros.

DISCUSSÃO

Uma diferença-chave em nosso estudo quando comparado aos demais da literatura é o fato de que estudamos além da marcha os efeitos agudos da drenagem de LCR sobre aspectos cognitivos na HPN, enquanto a literatura prévia privilegia a melhora da marcha no tap-test e avalia os resultados tardios do implante da válvula sobre a cognição.

Os itens que apresentaram melhora aguda com o TT foram: fluência verbal semântica, dígitos e teste de Stroop (pontos). Estes dados poderiam ser atribuídos a uma melhora no sistema de ativação do paciente, ficando mais prontos a responder às perguntas e prestar maior atenção nas tarefas. Estes achados vão de encontro a alguns estudos anteriores (Caruso, Cervoni, Vitale, & Salvati, 1997;

Tullberg et al, 2004) que afirmam que o estado de alerta (*arousal*) éo verdadeiro responsável pela melhora cognitiva vista tardiamente nos pacientes portadores de HPNI após o implante da válvula. Neste sentido a melhora do *arousal* já pode ser percebida durante o tap teste.

A fluência verbal semântica também apresentou uma melhora significativa, ao contrário da fluência verbal lexical. Alguns autores apontam que a fluência lexical tem uma dependência maior do córtex pré-frontal do que a semântica (Miller & Cohen, 2001), ao contrário do observado aqui. Provavelmente a fluência semântica sofre mais rapidamente efeito da melhora do estado de alerta e da velocidade de processamento mental.

Não foram observadas melhoras na fluência verbal lexical (FAR), MMSE, Orientação e Controle Mental. Trabalhos anteriores apontam que testes de rastreio como o MMSE não são sensíveis às disfunções subcorticais observadas na HPNI, por serem instrumentos de investigação essencialmente cortical (Kiefer & Unterberg, 2012).

Uma diferença central do nosso estudo consiste no fato de estarmos avaliando os pacientes de forma imediata intercalada com as punções lombares, ao contrário do trabalho de Gleichgerrcht et al., (2009) que estudou apenas o efeito tardio da drenagem. É possível que mecanismos distintos estejam envolvidos nos momentos diferentes avaliados e que a melhora inicial observada nos pacientes se estabilize após meses, conforme sugerem Caruzo et al., (1997). Nossa observação sugere que a melhora da velocidade e fluidez do pensamento justifique nossos achados. O acompanhamento longitudinal talvez possa lançar luz sobre as mudanças no perfil cognitivo destes pacientes.

A limitação deste estudo reside no pequeno número de pacientes, devido ao rigor da seleção, porém a grande vantagem foi de eliminar pacientes que pudessem não apresentar HPNI e estarem declinando devido a outros quadros demenciais, o que explica a grande diversidade de resultados descritos nas séries de pacientes estudados na literatura. Os testes que respondem à drenagem lombar têm potencial para serem utilizados como parâmetro de melhora funcional agregando valor preditivo ao “tap-test” para uma melhora após derivação.

REFERÊNCIAS

- Adams, R., Fisher, C., Hakim, S., Ojeman, R., & Sweet, W. (1965). Symptomatic Occult Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal-Fluid Pressure - A Treatable Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 273,117-126. doi: 10.1056/NEJM196507152730301
- Benejam, B., Poca, M.A., Junqué, C., Solana, E., & Sahuquillo, J. (2008). Alteraciones cognitivas en pacientes con hidrocefalia crónica del adulto (“normotensiva”). Propuesta de un protocolo para su evaluación clínica. *Neurocirugía*, 19, 309-321. doi: 10.1016/S1130-1473(08)70217-3
- Caruso, C., Cervoni, L., Vitale, A., & Salvati, L. (1997). Idiopathic normal-pressure hydrocephalus in adults: Result of shunting correlated with clinical findings in 18 patients and review of the literature. *Neurosurgical Review*, 20, 104-107. doi: 10.1007/BF01138192
- Gleichgerrcht, E., Cervio, A., Salvat, J., Loffredo, A. R., Vita, L., Roca, M., Manes, F. (2009). Executive function improvement in normal pressure hydrocephalus following shunt surgery. *Behavioural Neurology*, 21, 181–185. doi:org/10.3233/BEN-2009-0249
- Golomb, J., Wisoff, J., Miller, D. C., Boksay, I., Kluger, A., Weiner, H., ...Graves, W. (2000). Alzheimer’s disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 68, 778–781. doi:org/10.1136/jnnp.68.6.778
- Hellström, P., Edsbacke, M., Archer, T., Tisell, M., Tullberg, M., & Wikkelsø, C. (2007). The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 61, 1219-26; discussion 1227-8. doi: 10.1227/01.neu.0000306100.83882.81

- Hellström, P., Edsbacke, M., Blomsterwall, E., Archer, T., Tisell, M., Tullberg, M., & Wikkelsø, C. (2008). Neuropsychological Effects of Shunt Treatment in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*, *63*, 527–536. doi.org/10.1227/01.NEU.0000325258.16934.BB
- Katzen, H., Ravdin, L. D., Assuras, S., Heros, R., Kaplitt, M., Schwartz, T. H., & Relkin, N. R. (2011). Postshunt cognitive and functional improvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, *68*, 416-419. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ff9d01.
- Kiefer, M., & Unterberg, A. (2012). The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Deutsches Ärzteblatt International*, *109*, 15–25. doi:org/10.3238/arztebl.2012.0015
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 167–202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Miyoshi, N., Kazui, H., Ogino, A., Ishikawa, M., Miyake, H., Tokunaga, H., Takeda M. (2005). Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* *20*, 71–76. doi:10.1159/000085858)
- Relkin, N., Marmarou, A., Klinge, P., Bergsneider, M., & Black, P.M. (2005). Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, *57*(Suppl):S2-4. doi: 10.1227/01.NEU.0000168185.29659.C5
- Thomas, G., McGirt, M. J., Woodworth, G., Heidler, J., Rigamonti, D., Hillis, A. E., & Williams, M. A. (2005). Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *20*, 163–168. doi:10.1159/000087092
- Tullberg, M., Hellstrom, P., Piechnik, S.K., Starmark, J.E., & Wikkelsö, C. (2004). Impaired wakefulness is associated with reduced anterior cingulate CBF in patients with normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurological Scandinavica*, *110*, 322-330. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00325.x