

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
Instituto de Ciências Biológicas  
Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Maíra Cardoso Aspahan

**A INTERFACE ENTRE COGNIÇÃO SOCIAL E SINTOMAS  
NEUROPSIQUIÁTRICOS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE  
RECORRENTE**

Belo Horizonte

2022

Maíra Cardoso Aspahan

**A INTERFACE ENTRE COGNIÇÃO SOCIAL E SINTOMAS  
NEUROPSIQUIÁTRICOS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE  
RECORRENTE**

**Versão final**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Pereira Christo

Belo Horizonte

2022

043

Aspahan, Maíra Cardoso.

A interface entre cognição social e sintomas neuropsiquiátricos na esclerose múltipla remitente recorrente [manuscrito] / Maíra Cardoso Aspahan. – 2022.  
97 f.: il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza. Coorientador: Prof. Dr. Paulo Pereira Christo.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Esclerose Múltipla. 3. Cognição. 4. Teoria da Mente. I. Souza, Leonardo Cruz de. II. Christo, Paulo Pereira. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



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

## ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA ALUNA

### MAÍRA CARDOSO ASPAHAN

Realizou-se, no dia 12 de agosto de 2022, às 13:30 horas, sala 526 (sala de vídeo-conferência do Centro de Pós Graduação) da Faculdade de Medicina da UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 241ª defesa de dissertação, intitulada *A interface entre cognição social e sintomas neuropsiquiátricos na esclerose múltipla remitente recorrente.*, apresentada por MAÍRA CARDOSO ASPAHAN, número de registro 2020696716, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Leonardo Cruz de Souza - Orientador (UFMG), Prof. Paulo Pereira Christo (UFMG), Profa. Juliana Machado Santiago Santos Amaral (FCM-MG), Prof. Antônio Lúcio Teixeira Junior (Faculdade Santa Casa BH).

A Comissão considerou a dissertação: Aprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão. Belo Horizonte, 12 de agosto de 2022.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Prof. Leonardo Cruz de Souza ( Doutor )

Prof. Paulo Pereira Christo ( Doutor )

Profa. Juliana Machado Santiago Santos Amaral ( Doutora )

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior ( Doutor )



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Lucio Teixeira Junior, Usuário Externo**, em 14/08/2022, às 19:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Cruz de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 18/08/2022, às 16:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Pereira Christo, Professor do Magistério Superior**, em 20/08/2022, às 22:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Machado Santiago dos Santos Amaral, Usuário Externo**, em 05/09/2022, às 09:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1664891** e o código CRC **0934D5C5**.

**Referência:** Processo nº 23072.247476/2022-88 SEI nº 1664891



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

### **FOLHA DE APROVAÇÃO**

**A interface entre cognição social e sintomas neuropsiquiátricos na esclerose múltipla**

**remitente-recorrente.**

**MAÍRA CARDOSO ASPAHAN**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 12 de agosto de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Juliana Machado Santiago Santos Amaral

FCM-MG

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior

Faculdade Santa Casa BH

Prof. Paulo Pereira Christo

UFMG

Prof. Leonardo Cruz de Souza - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 12 de agosto de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Lucio Teixeira Junior, Usuário Externo**, em 14/08/2022, às 19:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Pereira Christo, Professor do Magistério Superior**, em 15/08/2022, às 09:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Cruz de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 18/08/2022, às 16:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Juliana Machado Santiago dos Santos Amaral, Usuário Externo**, em



05/09/2022, às 09:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1665022** e o código CRC **B3D5EFF6**.

**Referência:** Processo nº 23072.247476/2022-88 SEI nº 1665022

## **AGRADECIMENTOS**

Entre uma aula e outra, um abraço apertado e um beijo babado! Entre muitas entrevistas virtuais, duas crianças com olhos brilhantes aguardavam minha presença! Foi assim a trajetória nos últimos dois anos e meio, construindo uma pesquisa e observando um bebê se transformar em criança, uma criança pequena se transformando em criança grande, enquanto uma nova vida está a caminho para se juntar ao amor mais puro e efervescente que há. Só tenho a agradecer aos meus filhos, Theo e Lisa, que me inspiram a continuar aprendendo em todos os sentidos possíveis. Ao Mateus, meu grande amor e companheiro, que está sempre ao meu lado, me apoiando em todos os meus projetos! Aos meus pais, pelo amor incondicional e apoio nesse longo caminho! Ao meu irmão Pedro e à Júlia, por todo o carinho! Aos amigos, que trazem tantos sorrisos!

Agradeço ao meu caro orientador, prof. Leonardo Cruz, pela dedicação, generosidade, ensinamentos e leitura atenta nesse processo de pesquisa. Agradeço ao meu co-orientador, o prof. Paulo Christo, pela partilha e disponibilidade.

Agradeço especialmente a todos os meus pacientes e voluntários que disponibilizaram seu precioso tempo para participar desta pesquisa! Foram quarenta pessoas que gentilmente participaram de uma longa avaliação e muito me ensinaram! Muito obrigada!

## Resumo

### **A interface entre cognição social e sintomas neuropsiquiátricos na esclerose múltipla remitente recorrente**

**Introdução:** A esclerose múltipla (EM) pode provocar déficits motores, sensitivos, sintomas neuropsiquiátricos e declínio cognitivo. Um dos domínios cognitivos afetados na EM é a cognição social (CS), que se refere aos processos cognitivos relacionados à percepção e compreensão de estímulos socialmente relevantes, além inferências mentais sobre os outros. Estudos em CS na EM ainda são limitados e a influência de depressão, fadiga e apatia no desempenho da CS não é clara. **Objetivo:** Investigar o perfil de pacientes com EM remitente-recorrente (EMRR) em testes neuropsicológicos com ênfase em CS e explorar correlações das medidas de CS com depressão, fadiga, apatia, memória episódica e função executiva. **Métodos:** estudo transversal com dois grupos pareados por sexo, idade e escolaridade: 20 pacientes com EMRR estáveis (idade média = 40,15±10,15, escolaridade média 15,35±1,98, 4 homens/16 mulheres, pontuação média da *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) = 2,5±1,5) e 20 controles saudáveis (idade média = 40,35±10,10, escolaridade média 16,3±1,9, 4 homens/16 mulheres). Os pacientes com EMRR não tinham antecedentes de surtos nos últimos 90 dias e nenhuma outra doença neurológica grave. Todos os participantes foram submetidos ao Inventário de Depressão de Beck, Escala de Apatia, Escala de Fadiga (MFIS), Avaliação Cognitiva Internacional Breve para EM (BICAMS), teste de Hayling e fluência semântica (animais). A CS foi avaliada com o teste Reading the Mind in the Eyes (RMET), e a versão “mini” do Social Emotional Assessment (mini-SEA), que é composto pelo teste de reconhecimento de emoções faciais (FERT) e o teste de Faux-Pas modificado (mFP). **Resultados:** Os pacientes com EMRR apresentaram desempenho inferior na fluência semântica ( $p<0,01$ ), velocidade de processamento ( $p<0,01$ ), memória visual ( $p<0,01$ ) e na memória episódica ( $p<0,02$ ) do que os indivíduos do grupo controle. Em relação ao desempenho de CS, o grupo EMRR teve desempenho inferior no FERT ( $p<0,024$ ), no mFP ( $p<0,016$ ) e no Mini-SEA ( $p<0,02$ ), mas não no RMET. Há pacientes com comprometimento apenas de CS. **Conclusão:** Pacientes com EMRR apresentam déficits de CS e este domínio cognitivo parece ser independente de depressão, apatia, fadiga, memória episódica e funções executivas. O fenótipo cognitivo de comprometimento apenas de CS foi identificado no grupo EMRR.

**Palavras chave:** esclerose múltipla; cognição social; teoria da mente

## Abstract

### The interface between social cognition and neuropsychiatric symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) causes motor and sensory deficits, neuropsychiatric symptoms and cognitive impairment. One of the cognitive domains is social cognition (SC), which refers to cognitive processes such as perception and understanding of social information, and mental inferences about the others. Studies on SC in MS are still limited and the influence of depression, fatigue and apathy on SC performance is unclear. **Objective:** To investigate the profile of patients with relapsing-remitting MS (RRMS) in neuropsychological tests with an emphasis on SC and to explore correlations of SC measures with depression, fatigue, and apathy. **Methods:** We included two groups of participants: 20 patients with RRMS (mean age =  $40.15 \pm 10.15$ , mean schooling  $15.35 \pm 1.98$ , 4 men/16 women, Expanded Disability Status Scale (EDSS) =  $2.5 \pm 1.5$ ) and 20 healthy controls (mean age =  $40.35 \pm 10.10$ , mean schooling  $16.3 \pm 1.94$  men/16 women), matched for sex, age, and schooling. Patients with RRMS had no history of relapses in the last 90 days and no other neurologic severe disease. All participants were assessed with the Beck Depression Inventory, Apathy Scale, Fatigue Scale, Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS), Hayling test, and semantic fluency (animals). The SC evaluation was done with the Reading the Mind in the Eyes Test, and the mini version of the Social Emotional Assessment (mini-SEA), which is composed of the emotions test (FERT) and the modified *Faux-Pas* test (mFP). **Results:** Patients with EMRR showed lower performance in semantic influence ( $p < 0.01$ ), processing speed ( $p < 0.01$ ), visual memory ( $p < 0.01$ ), and episodic memory ( $p < 0.02$ ) than healthy controls. Regarding SC scores, patients had lower performance on FERT ( $p < 0.024$ ), mFP ( $p < 0.016$ ) and Mini-SEA ( $p < 0.02$ ), but not on RMET. **Conclusion:** Patients with RRMS have SC deficits and this cognitive domain appears to be independent of depression, apathy, fatigue, episodic memory, and executive functions. The cognitive phenotype of SC-only impairment was identified in the RRMS group. More studies are to investigate the interface between SC deficits and psychiatric symptoms in MS.

**Keywords:** multiple sclerosis; social cognition; theory of mind

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABEM	Associação Brasileira de Esclerose Múltipla
AG	Acetato de glatirâmer
AQP4	Anti-aquaporina 4
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for MS
BVMT	Brief Visuospatial Memory Test
CIS	Clinical Isolated Syndrome
CS	Cognição Social
CVLT-II	California Verbal Learning Test-II
DFT	Demência frontotemporal
DP	Desvio padrão
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V
EBV	Epstein-Barr vírus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EM	Esclerose Múltipla
EMRR	Esclerose Múltipla Remitente Recorrente
EMPP	Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva
EMSP	Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva
FAB	Frontal Assessment Battery
FERT	Teste de reconhecimento facial
GIANT	Genetic Investigation of Anthropometric Traits
HLA	Human Histocompatibility Leukocyte Antigen
IC	Intervalo de confiança

IFN	Interferon
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IMSGC	International MS Genetics Consortium
IRR	incidence rate ratio
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LEMP	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
MFIS	Escala de impacto de fadiga modificado
mFP	Faux-pas modificado
MHC	Major Histocompatibility Complex
Mini-SEA	Short version of the Social and Emotional Assessment
MOG	Mielin Oligodendrocyte Glicoprotein
MS	Multiple sclerosis
NMO	Neuromielite Óptica
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorders
OR	Odds ratio
PCDT	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
RM	Ressonância Magnética
RMET	Reading the Mind in the Eyes Test
SFC	Síndrome da fadiga crônica
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SCI	Síndrome clínica isolada
SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNT	Teste de trilha
TGF $\beta$	fator $\beta$ de transformação de crescimento
ToM	Teoria da Mente
EAE	Encefalomielite autoimune experimental

## **Lista de Anexos**

Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Madre Teresa	104
Anexo B: Termo de consentimento livre e esclarecido	105
Anexo C: Caderno de respostas de testes cognitivos	107

## Lista de tabelas

Tabela 1: EM - Critérios diagnósticos de McDonald (2017)	13
Tabela 2: Dados demográficos	72
Tabela 3: Dados clínicos do grupo EMRR	73
Tabela 4: Depressão, apatia e fadiga	75
Tabela 5: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)	76
Tabela 6: Fluência semântica	77
Tabela 7: Teste de Hayling	78
Tabela 8: Teste de Reconhecimento de Emoções Faciais (FERT)	79
Tabela 9: Faux-pas	79
Tabela 10: Mini-SEA	80
Tabela 11: Correlações entre os testes de CS e sintomas neuropsiquiátricos na EMRR	81
Tabela 12: Correlações entre função executiva, memória e CS	81

## **Diagrama**

Diagrama 1: Fenótipos de comprometimento cognitivo na EMRR

84

# Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
1.1 Esclerose múltipla: que doença é essa?	12
1.2 Epidemiologia	16
1.3 Fatores ambientais associados à EM	18
1.3.1 Infecção por Epstein-Baar	18
1.3.2 Tabagismo	19
1.3.3 Latitude e vitamina D	19
1.3.4 Obesidade	20
1.4 A genética da EM	22
1.5 Fisiopatologia da EM	23
1.6 Aspectos radiológicos	25
1.7 Drogas modificadoras da doença	26
1.8 Cognição e esclerose múltipla	30
1.9 Cognição e sintomas neuropsiquiátricos na EM	33
1.10 Cognição social	36
1.11 Cognição social na EM	39
1.12 Mecanismos de comprometimento da CS na EM	43
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>46</b>
2.1 Objetivo geral	46
2.2 Objetivos específicos:	46
<b>3. MÉTODOS</b>	<b>47</b>
3.1 Desenho do estudo	47
3.2 Critérios de inclusão	48
3.3 Critérios de não inclusão (para pacientes EMRR e para controles saudáveis)	48
3.4 Instrumentos de avaliação neuropsicológica	49
3.41 Inventário de depressão de Beck	49
3.42 Escala de impacto de fadiga modificado - Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)	49
3.43 Escala de apatia de Starkstein	50
3.44 Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)	50
3.45 Teste de Hayling	50
3.46 Fluência semântica	50
3.47 Reading the mind in the eyes test (ToM)	51
3.48 Short version of the Social and Emotional Assessment (Mini-SEA): teste de Faux-Pas modificado (mFP) e teste de reconhecimento de emoções faciais (FERT)	51
3.5 Análises estatísticas	53

3.51 Análises descritivas	53
3.52 Análises comparativas	53
3.53 Análises de Correlação	54
3.6 Aspectos éticos	54
3.7 Avaliação cognitiva online no contexto da pandemia de COVID-19	55
3.7.1 Realização de mestrado em contexto da pandemia da COVID-19	56
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>58</b>
4.1 Dados demográficos	58
4.2 Dados clínicos	58
4.3 Inventário de depressão de Beck	59
4.4 Escala de impacto de fadiga modificado - Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)	59
4.5 Escala de apatia de Starkstein	60
4.6 Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)	61
4.7 Fluência semântica	62
4.8 Teste de Hayling	62
4.9 Reading the mind in the eyes test (RMET)	63
4.10 Mini-SEA	63
4.10.1 Teste de reconhecimento de emoções faciais (FERT)	63
4.10.2 Teste de Faux-Pas modificado (mFP)	64
4.11. Análises de Correlações (teste de Spearman)	65
4.12 Análise dos perfis cognitivos de pacientes EMRR	68
4.13 Perfis cognitivos na EMRR	68
4.14 Avaliação virtual	70
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>71</b>
5.1 Limites do estudo	75
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>76</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>77</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Esclerose múltipla: que doença é essa?

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, neurodegenerativa, inflamatória e crônica, descrita pela primeira vez em 1868 por Jean Martin Charcot (1825–93) com o termo "*Sclérose en Plaques disséminées*" (Zalc, 2018). A descoberta da doença que, em português foi traduzida como “esclerose múltipla”, contou também com a colaboração de Alfred Vulpian (1826-87), colega de Charcot. Por meio de observações clínicas e anátomo-patológicas, Charcot descreveu a doença como um acometimento que ocorre em múltiplas placas em diferentes topografias do sistema nervoso central. Tal mecanismo justificaria os heterogêneos sintomas neurológicos apresentados por pacientes com EM.

Atualmente, a principal referência teórica para o diagnóstico de EM são os critérios revisados de McDonald (Thompson et al, 2018) que se baseiam nas características clínicas, radiológicas (e, por vezes, estudo líquórico) de pacientes que apresentem déficits neurológicos focais (Tabela 1). Mesmo com muitas pesquisas e investigações sobre a doença nos séculos XX e XXI, ainda não existem marcadores genéticos ou humorais específicos para a doença, que é compreendida como uma doença poligênica com importante influência ambiental. A relevância de fatores genéticos na etiopatogênese é indicada pela concordância de até 50% entre gêmeos monozigóticos (Balcerac, & Louapre, 2022).

Tabela 1: EM - Critérios diagnósticos de McDonald (2017)

<b>Número de surtos</b>	<b>Número de lesões com evidência clínica objetiva</b>	<b>Critérios adicionais para o diagnóstico de EM</b>
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhum
2 ou mais surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Novo surto em localização diferente no SNC OU</li> <li>● Ressonância Magnética</li> </ul>
1 surto	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Novo surto OU</li> <li>● Ressonância Magnética(e) OU</li> <li>● Presença de bandas oligoclonais no LCR(f)</li> </ul>
1 surto	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Novo surto em localização diferente no SNC OU</li> <li>● Ressonância Magnética(d) E</li> </ul> Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Novo surto OU</li> <li>● Ressonância Magnética(e) OU</li> <li>● Presença de bandas oligoclonais no LCR(f)</li> </ul>

Traduzido de Thompson et al., 2018

Os sintomas clínicos dos pacientes com EM são variáveis e estão associados tanto às lesões focais encefálicas, nos nervos ópticos ou medula, quanto às alterações difusas que podem comprometer o funcionamento das conexões sinápticas entre áreas corticais e subcorticais entre si. Entre os sintomas focais, a depender da região lesada, são observados parestesias, déficits sensitivos, vertigem central, bexiga neurogênica, constipação intestinal, disfunção erétil, neuralgia trigeminal, déficit motor dimidiado ou segmentar, distúrbios de movimento, baixa acuidade visual, entre outros (Thompson et al., 2018). Alterações

emocionais como depressão, apatia, ansiedade, alterações de comportamento e déficit cognitivo também são sintomas que frequentemente estão presentes (Silveira, 2019).

Pacientes com diagnóstico de EM podem apresentar as seguintes evoluções clínicas: síndrome clínica isolada (SCI), EM remitente-recorrente (EMRR), EM primariamente progressiva (EMPP) e EM secundariamente progressiva (EMSP). O subtipo mais prevalente é a EMRR, na qual o paciente apresenta episódios de disfunções neurológicas que duram dias a semanas, com remissão completa dos sintomas ou permanência de déficits sequelares, seguidos por período sem surto. Na forma EMPP não ocorrem surtos bem definidos e o paciente vai acumulando déficits neurológicos de forma progressiva ao longo de, pelo menos, 12 meses. Na EMSP, o início do quadro é semelhante ao subtipo EMRR, entretanto com o tempo evolui com progressão da doença, representada pelo aumento de incapacidade mesmo na ausência de surtos clínicos delimitados (Thompson et al., 2018).

A avaliação de progressão de EM é um assunto muito debatido na comunidade científica (Kalincik et al., 2015; Lorscheider et al., 2016; Lublin et al., 2020; Meca-Lallana et al., 2021), e as referências mais utilizadas nos ensaios clínicos se baseiam no aumento da pontuação da escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke (EDSS) (Kurtzke, 1983) ao longo do tempo, com referências de intervalos temporais que variam conforme estudo (Meca-Lallana et al., 2021). Se o EDSS basal do paciente estiver abaixo de 6, a progressão é considerada se houver aumento de  $\geq 1$  ponto na escala. Se o EDSS basal for superior a 6, é considerada progressão o aumento de  $\geq 0,5$  pontos nessa escala (Meca-Lallana et al., 2021). Posteriormente, foi sugerida uma estratificação adicional da escala, de modo que em pacientes com EDSS = 0, seria necessário um aumento de  $\geq 1,5$  pontos, juntamente com o acometimento do sistema funcional piramidal de  $\geq 2$  pontos no EDSS (Meca-Lallana et al., 2021). Os intervalos utilizados para a avaliação temporal podem variar de 3 (Lorscheider et al., 2016) a 12 (Kalincik et al., 2015) meses, conforme a referência.

O EDSS é uma escala de sistemas funcionais que avalia os seguintes parâmetros: funções piramidais, cerebelares, do tronco cerebral, sensitivas, vesicais, intestinais, visuais, mentais e outras (Kurtzke, 1983). Funções mentais, por sua vez, são pontuadas conforme as seguintes opções: normal; alterações apenas do humor; diminuição discreta da mentação; diminuição normal da mentação; diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica); demência ou grave síndrome cerebral crônica; desconhecido (Kurtzke, 1983). Portanto, a principal referência na identificação dos estados de incapacidade da EM é

dividida em sistemas funcionais, sendo a parte cognitiva um desses sistemas, num modelo em que a cognição não é priorizada.

Os critérios de atividade de EM incluem a ocorrência de episódio clínico monofásico com sintomas relatados pelo paciente e achados objetivos típicos de esclerose múltipla, refletindo um evento inflamatório desmielinizante focal ou multifocal no SNC, desenvolvendo-se de forma aguda ou subaguda, com duração de pelo menos 24 horas, com ou sem recuperação, e na ausência de febre ou infecção (Thompson et al., 2018). Do ponto de vista radiológico, é sinal de atividade a presença de lesões com realce de gadolínio, lesões novas ou lesões inequivocamente aumentadas em T2 (Lublin et al., 2020) .

Uma nova medida para definir “nenhuma evidência de atividade da doença” (NEDA) está se tornando cada vez mais usada no acompanhamento dos pacientes com EM (Pandit, 2019). O conceito de NEDA-3 referia-se amplamente à estabilização da doença evidenciada pela ausência de surtos clínicos, ausência de progressão da doença medida pela EDSS e ausência de nova atividade da doença (novas lesões T2/lesão captante de gadolínio) na RM ao longo do período de observação, com referência temporal média de 6 meses (Pandit, 2019). Atualmente, o conceito mais novo é o NEDA-4, que é definido pelos seguintes parâmetros: ausência de recidivas clínicas, ausência de lesões novas ou aumentadas em T2, sem progressão da incapacidade nos 6 meses anteriores e uma taxa média anual de perda de volume cerebral  $<0,4\%$  (Pandit, 2019). O uso desses critérios busca melhorar o manejo da EM, sendo esse conceito muito utilizado nos ensaios clínicos com drogas modificadoras de doença.

## 1.2 Epidemiologia

A EM acomete 2,3 milhões de pessoas no mundo (MSIF, 2013). No Brasil, estima-se que haja em torno de 35 mil pacientes com a doença (ABEM, 2018). Revisão sistemática que avaliou 19 estudos (da Gama, Lacativa, Costa & Alvarenga, 2015) observou que a prevalência estimada de EM no Brasil varia entre 1.36 a 27.2 por 100.000 habitantes (da Gama et al., 2015). A relação entre sexo e EM evidencia uma maior prevalência nas mulheres do que em homens, numa proporção de 1.9 mulheres para cada homem acometido (da Gama et al., 2019). O diagnóstico é feito em sua maioria na faixa etária de 20 a 40 anos, sendo, portanto, uma doença que se inicia em pacientes jovens.

A maior prevalência de EM ocorre nas latitudes mais elevadas, acima de 40 graus, onde se encontram as regiões referentes à metade norte dos Estados Unidos, Canadá e Rússia no hemisfério norte, e Nova Zelândia, Tasmânia e Patagônia no hemisfério sul, onde a prevalência da doença ocorre com a prevalência de 110 a 140 casos por 100.000 habitantes, enquanto que nas latitudes entre 40 graus e o Equador, a relação é bem inferior, entre 57 e 78 casos por 100.000 habitantes (Ghareghani et al., 2018).

Revisão sistemática sobre o perfil epidemiológico de EM na América Latina analisou artigos publicados entre 1995 e 2016 (Cristiano & Rojas, 2017), e evidenciou que a incidência anual de casos varia de 0,3 a 3 casos por 100.000 pessoas/ano. A prevalência avaliada foi heterogênea, com ampla variação que indicava desde índices reduzidos na taxa de 0.83 por 100.00 habitantes, a índices mais elevados, que chegam a 38.2 casos por 100,000 habitantes. Nesse mesmo estudo, são indicadas as prevalências em Belo Horizonte, apontada como 18,1 casos por 100.000 habitantes e em São Paulo, de 15 casos por 100.000 habitantes. As incidências apontadas pelo artigo demonstram que, embora os dados de prevalência na América Latina sejam heterogêneos, os valores são muito inferiores àqueles referentes aos países de maiores latitudes, o que pode ser atribuído tanto a fatores genéticos quanto a fatores ambientais das populações.

Pesquisas mais recentes evidenciam possíveis mudanças no perfil epidemiológico da EM, indicando tendência ao aumento da incidência da doença e cursos clínicos mais leves nos últimos 25 anos, associada à introdução das drogas modificadoras de doença (Koch-Henriksen & Maryari, 2021). Uma possível explicação para esse aumento está relacionada à melhora no acesso aos serviços de saúde, maior disponibilidade de ressonâncias

magnéticas, além das mudanças nos critérios diagnósticos da doença que, desde 2017, permitem fechar o diagnóstico de síndrome clínica isolada desde o primeiro surto clínico, respeitando as características radiológicas típicas e na presença de bandas oligoclonais no líquido (Thompson *et al.*, 2018).

### **1.3 Fatores ambientais associados à EM**

Na literatura, alguns fatores ambientais já foram associados à incidência de EM, como a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), exposição ao tabaco e deficiência de vitamina D. Esses fatores influenciam fortemente o início da fisiopatologia da doença e parecem ter impacto principalmente quando a exposição ocorre na infância (Balcerac & Louapre, 2022).

#### **1.3.1 Infecção por Epstein-Baar**

O EBV é um herpes vírus que frequentemente infecta humanos podendo causar a síndrome de mononucleose, com sintomas que incluem odinofagia, hepatoesplenomagalia e linfonodomegalias. Essa infecção, em sua forma latente, persiste em linfócitos B durante a vida. Os altos títulos de EBV estão frequentemente presentes em pacientes que apresentam o primeiro surto clínico de EM. , Ademais, o material antigênico do vírus foi encontrado em diversas amostras histopatológicas de lesões desmielinizantes do sistema nervoso central de indivíduos com EM (Bjornevik et al., 2022).

Um estudo longitudinal realizado com mais de 10 milhões de jovens adultos do exército dos Estados Unidos recrutou amostras seriadas de sangue ao longo dos anos (Bjornevik et al., 2022). Nas amostras iniciais, observou-se que 95% das pessoas já haviam sido infectadas pelo EBV a partir de exame de sorologia específica contra o vírus. Ao longo dos anos, 955 pessoas foram diagnosticadas com EM. Análise das amostras de sangue associadas à correlação clínica dos pacientes diagnosticados com EM evidenciou que o risco de desenvolver essa doença desmielinizante aumenta 32 vezes após a infecção pelo EBV; entretanto, não foi observado aumento de risco de desenvolver EM após outras infecções virais como por citomegalovírus, que também é um agente da síndrome de mononucleose (Bjornevik et al., 2022). Os níveis séricos de neurofilamentos de cadeia leve aumentaram apenas após a soroconversão do EBV, indicando a relação da infecção viral com este marcador de neurodegeneração axonal. Esse estudo longitudinal evidenciou, portanto, que a soroconversão para EBV está fortemente associada à EM (Bjornevik et al., 2022).

Devido à associação entre EBV e EM, há autores que propõem que a erradicação do vírus, o desenvolvimento de vacinas anti-EBV e os próprios medicamentos imunobiológicos que atuam na regulação de linfócitos B onde persistem as infecções latentes do vírus sejam estratégias na prevenção e tratamento da EM (Bjornevik et al., 2022).

### 1.3.2 Tabagismo

O tabagismo é considerado um fator de risco para progressão de EM (Rosso & Chitnis, 2020). O mecanismo que explica essa associação inclui reações cruzadas entre antígenos contidos no tabaco que são expostos nos pulmões com aqueles antígenos referentes à bainha de mielina, fazendo com que os mecanismos pró-inflamatórios relacionados ao tabagismo sejam ativados nos indivíduos suscetíveis, culminando em processos desmielinizantes (Rosso & Chitnis, 2020) associados à inflamação crônica. Além das reações imunológicas mencionadas, outros agentes contidos no tabaco também podem contribuir para a toxicidade neuronal, como monóxido de carbono, radicais livres e outras substâncias nocivas. Os pacientes que já apresentam diagnóstico de EM e são tabagistas apresentam pior prognóstico em decorrência de maior atividade da doença, aceleração dos processos de atrofia encefálica e maior progressão para incapacidade (Rosso & Chitnis, 2020).

Estudo realizado com um grupo de 355 pacientes em uso de natalizumabe, acompanhados por 2 anos, evidenciou que os pacientes que fumam pelo menos 1 maço de cigarros ao dia apresentaram uma taxa de surtos de 38% (incidence rate ratio (IRR) = 1.38, intervalo de confiança 95%: 1.08–1.77,  $p = 0.01$ ) (Petersen *et al.*, 2019). Desta forma, embora todos os mecanismos envolvidos nas associações entre tabagismo e EM não estejam descritos, a associação do tabaco como fator de pior prognóstico na EM é evidente, sendo imprescindível informar aos pacientes sobre esse risco e encorajar os adeptos do tabaco a cessar o tabagismo.

### 1.3.3 Latitude e vitamina D

Dados mundiais indicam que nas latitudes mais elevadas e, portanto, distantes do Equador, há maior prevalência de EM (Ghareghani, Reiter, Zibara & Farhadi, 2018). Embora nas latitudes superiores a 40 graus a população esteja 15% da população mundial, é nessa parcela de habitantes que há maior incidência de EM. Nas altas latitudes há uma menor incidência de raios solares em comparação às regiões tropicais, os invernos são escuros, os níveis de vitamina D são menores e os índices de melatonina são maiores. A síntese endógena de vitamina D3 (colecalférol) representa 80 a 90% dos níveis séricos em pacientes que não

usam suplementação farmacológica e, para sua produção, é necessário que a pele receba raios B de luz ultra-violeta para a conversão do precursor de vitamina D3 7-deidrocolesterol em vitamina D3 [25(OH)D3], que será em seguida transformada em seu metabólito ativo - calcitriol. Portanto, nas regiões de escassez de luz solar, os níveis de vitamina D são reduzidos, sendo um fator de risco para desenvolvimento de EM nas pessoas suscetíveis. Um pequena porcentagem da vitamina D é proveniente da alimentação, sendo que a vitamina D3 tem como fonte peixes de águas frias como salmão, atum e sardinha, enquanto que em plantas são encontradas outra forma de vitamina D, na sua forma de vitamina D2, também chamada de ergocalciferol (Miclea, Bagnoud, Chan & Hoepner, 2020). A vitamina D tem funções imunológicas que influenciam tanto no início de EM em pessoas suscetíveis, quanto no controle da doença ao longo de sua progressão, com impacto negativo quando seus níveis são deficientes. Segundo Miclea e colaboradores (2020), há muitas evidências que endossam a associação entre EM e vitamina D, como a descrição de que o gene HLA-DRB1\*1501 associado à suscetibilidade de desenvolver EM é regulado por um promotor dependente de vitamina D; a observação de que pessoas que moram em altas latitudes e que apresentam baixos níveis de vitamina D estão sob maior risco de desenvolver EM se forem geneticamente predispostas; a suplementação de vitamina D está associada a uma redução de até 40% no risco de desenvolver EM em estudo observacional com mais de 187 mil mulheres entre 1980 e 2001; a manutenção de níveis séricos de vitamina D superiores a 50 nmol/L reduz em mais da metade a progressão da doença, o surgimento de novas lesões captantes na ressonância e o risco de novos surtos (Miclea et al., 2020).

### **1.3.4 Obesidade**

Estudos observacionais constataram uma relação entre aumento do índice de massa corporal (IMC) em jovens adultos e EM. Estudo colaborativo entre o consórcio Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT) e do International MS Genetics Consortium (IMSGC) analisou relações entre genoma, IMC e EM (Mokry et al., 2016). Os resultados dessa investigação sugerem que o aumento do IMC influencia a suscetibilidade à EM, sendo que um aumento de 1 desvio padrão no IMC determinado geneticamente (kg/m<sup>2</sup>) aumentou as chances de EM em 41% (odds ratio [OR]: 1,41, IC 95% 1,20-1,66, p = 2,7 x 10<sup>-5</sup>, I<sup>2</sup> = 0%, 95% CI 0–29).

Na faixa etária periátrica, evidências apontam que a obesidade foi significativamente associada a um risco aumentado de EM de início pediátrico ou CIS (Gianfrancesco & Barcellos, 2016). Aqueles que eram moderadamente obesos tinham 1,28 vezes mais chances de desenvolver EM e CIS, e aqueles que eram extremamente obesos tinham 2,1 vezes mais chances de desenvolver a doença. Quando estratificada por sexo, a associação foi significativa apenas para o sexo feminino (Gianfrancesco & Barcellos, 2016).

#### 1.4 A genética da EM

A EM é uma doença poligênica suscetível às influências ambientais. Ela é, na sua maioria, esporádica; entretanto, estima-se que, pelo menos, 12,6% dos casos sejam familiares (Balcerac & Louapre, 2022). Nas EM familiares, o risco depende da proximidade de parentesco entre os membros acometidos. Os casos familiares aparentemente apresentam curso clínico peculiar, com incapacidade iniciada mais precocemente, bem como incapacidades mais graves a longo prazo. Irmãos acometidos também tendem a iniciar os sintomas com idades similares (Balcerac & Louapre, 2022).

Avaliações genéticas de pacientes com EM associaram pelo menos 233 *loci* à doença, sendo que 32 *loci* foram identificados como pertencentes ao Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC – do inglês, Major Histocompatibility Complex), que são componentes da imunidade inata responsáveis pela apresentação de antígenos na superfície celular dos linfócitos T.

Um *locus* no cromossomo X já foi relacionado à EM (Goodin, Khankhanian, Gourraud & Vince, 2021) e os haplótipos HLA-DRB1\*15:01~HLA-DQB1\*06:02~a1 (H+) também estão associados à doença (Goodin *et al.*, 2021). Estima-se que os indivíduos geneticamente suscetíveis à EM tenham risco de 50% de desenvolver a doença (Balcerac & Louapre, 2022), sendo o risco adicional associado a condições ambientais.

Estudos populacionais realizados na Europa e Estados Unidos evidenciaram que a suscetibilidade genética à EM ocorre em menos de 7,3% das pessoas, de forma que independentemente de fatores ambientais, a doença não teria como acometer o restante da população (Goodin *et al.*, 2021).

Uma meta-análise realizada com gêmeos em 2015 estimou a contribuição genética para o risco de desenvolver esclerose múltipla em 50% (intervalo de confiança 95%: 0,39-0,61), sendo a concordância de 71% (intervalo de confiança de 95% (IC): 0,67-0,74) em gêmeos homocigóticos e 46% (intervalo de confiança 95%: 0,41-0,50) entre gêmeos dizigóticos. A contribuição ambiental foi de 50%, com 21% (IC: 11%–30%) do risco atribuído à associação de vários componentes ambientais compartilhados e 29% (IC: 26%–33%) para um componente ambiental único (Fagnani *et al.*, 2015).

## 1.5 Fisiopatologia da EM

A fisiopatologia da EM é alvo de muitas pesquisas e seus avanços implicam diretamente no desenvolvimento de novas propostas terapêuticas. No âmbito de pesquisa *in vivo*, foi desenvolvido um modelo animal para estudar os mecanismos inflamatórios da EM chamado de encefalomielite autoimune experimental (EAE). Esse modelo animal cria uma doença inflamatória desmielinizante semelhante à EM induzida por imunização ativa com proteínas ou peptídeos derivados de mielina em adjuvantes ou por transferência passiva de linfócitos TCD4<sup>+</sup> ativados e reativos à mielina (Mansilla et al., 2021). Nesse modelo experimental, ocorre influxo de células inflamatórias dentro das meninges e os antígenos da mielina são incorporados às células apresentadoras de antígenos que penetram o SNC ou que residem no SNC, dando seguimento ao processo inflamatório, com ativação de linfócitos T reativos à mielina. Isso desencadeia a ativação da cascata inflamatória que envolve a produção de anticorpos por células B que se expandem nas meninges, parênquima e LCR, provocando a produção de bandas oligoclonais exclusivas no líquido - o que é um marcador prevalente nos pacientes com EM, sendo inclusive parte dos critérios de disseminação temporal. O complexo processo inflamatório na EM também promove a ativação da imunidade inata, representada pelas células natural-killers, mastócitos, células apresentadoras de antígenos, células linfóides inatas e macrófagos. Dessa forma, ocorre produção de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, aumentando a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE). Com isso, a infiltração celular no SNC aumenta, culminando em processos inflamatórios perivasculares, desmielinização e dano neuronal (Mansilla et al., 2021).

Na EM, as células TCD8<sup>+</sup> causam dano citotóxico diretamente nos oligodendrócitos por meio de secreção de granzimas e perforina, provocando apoptose celular, com lesão neuronal secundária à liberação de grânulos citolíticos. As células TCD8<sup>+</sup> também são capazes de produzir IL-17, perpetuando o processo inflamatório. Folículos linfóides ectópicos, que sequestram antígenos e facilitam a ativação de células B e T, têm sido observados proximais às lesões desmielinizantes corticais nas meninges de pacientes com EM, e sua frequência se correlaciona com a gravidade da doença (Mansilla et al., 2021). A presença de folículos linfáticos terciários sugere que a maturação das células B é sustentada localmente, contribuindo para a síntese intratecal de imunoglobulinas. Além de seus papéis na

apresentação de antígenos às células Th1 e Th17 e na produção de anticorpos, as células B secretam citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF, fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos, promovendo inflamação e desmielinização do SNC (Mansilla et al., 2021). Há evidências crescentes de que células imunes inatas residentes das meninges estão envolvidas na patogênese da EM, afetando tanto seu início quanto sua progressão (Brown et al., 2018 APUD Mansilia et al., 2021). Moléculas associadas a mastócitos, como triptase histamina ou FcεR1, foram observadas nas lesões desmielinizantes de pacientes com EM, além de produzirem também TNF, que estimula a migração de neutrófilos para o SNC. Dessa forma, os mastócitos apresentam um importante papel no processo inflamatório da EM e, juntamente a células T autorreativas, induzem a produção de IL-1β dependente de caspase-1 pelos mastócitos, ativando a produção de GM-CSF pelas células T (Karussis & Vaknin-Dembinsky, 2010; Russi et al., 2016; APUD Mansilla et al., 2021).

As células linfóides inatas (ILC) CD45+Lin-IL-7Rα+ constituem um grupo heterogêneo de células imunes inatas que também foram relacionadas à patogênese da EM. Elas são células divididas em grupo 1 (ILC1), grupo 2 (ILC2) e grupo 3 (ILC3), análogas às Th1, Th2 e Th17, respectivamente, que exercem ações inflamatórias locais com produção das citocinas IL4, IL-5, IL-9 e IL-13. ILC1 e ILC3 produzem IFN-γ, IL-17, GM-CSF e outras citocinas que foram ligadas à patogênese de EAE (Mansilla et al., 2021).

As células “*natural killers*” também apresentam um importante papel, tanto no processo inflamatório desmielinizante, quanto no papel protetor do SNC. As células CD56dim, a principal população NK citotóxica, podem matar oligodendrócitos, astrócitos e microglia *in vitro* (Mansilla et al., 2021). Em contraste, as células reguladoras CD56hi produzem fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a neurotrofina-3, consistente com um papel no reparo neural (Mansilla et al., 2021). Mas as duplas funções de inflamação e proteção também podem ser atribuídas aos astrócitos que são imprescindíveis no recrutamento de linfócitos e na indução da resposta inata no processo inflamatório inicial no SNC (Mansilla et al., 2021) Por outro lado, os astrócitos também podem limitar a inflamação por meio da formação de cicatrizes e desencadear neuroproteção e reparo tecidual (Mansilla et al., 2021).

Dessa forma, a imunopatogênese da EM envolve tanto a imunidade inata quanto a imunidade adaptativa, num complexo processo imunológico com diversos marcadores inflamatórios, embora até o momento não exista um marcador específico para a doença.

## 1.6 Aspectos radiológicos

Segundo os critérios revisados de McDonald (Thomson et al., 2018), o diagnóstico de EM pode ser realizado quando o paciente apresenta um ou mais surtos clínicos associados a lesões nas sequências de ressonância magnética (RM) T2/FLAIR e/ou T1 com contraste em, pelo menos, duas das seguintes topografias em RM de encéfalo e medula cervical/torácica: cortical/justacortical, periventricular, infratentorial ou medular. As lesões corticais ou justacorticais tocam ou localizam-se no córtex cerebral. As lesões periventriculares localizam-se adjacentes aos ventrículos laterais e podem ser observadas classicamente no corte sagital em FLAIR como "dedos de Dawson", nome dado devido ao aspecto perpendicular das lesões periventriculares que se assemelham a dedos que são vistos a partir do corpo caloso. As lesões na RM de encéfalo tipicamente são redondas ou ovóides, têm pelo menos 3 mm quando supratentoriais, visíveis em pelo menos dois cortes consecutivos para excluir artefatos ou pequenas hiperintensidades inespecíficas, sendo necessário atentar para a espessura dos cortes sequenciais na RM, pois aquisições com maior espessura de corte podem evidenciar lesões menores apenas em um único corte (Filippi et al., 2019). As lesões infratentoriais podem localizar-se no tronco cerebral, pedúnculos cerebelares e hemisférios cerebelares. Elas podem se apresentar contíguas às cisternas ou ao assoalho do quarto ventrículo, na superfície da ponte, na topografia pontina do trigêmeo, no revestimento das zonas fronteiriças com o líquido, nos pedúnculos cerebrais, próximas à substância cinzenta periaquedutal, na localização paramediana uni ou bilateral na medula oblonga (Filippi et al., 2019).

Nas lesões medulares pode haver várias lesões focais que nos cortes sagitais podem ser semelhantes a um charuto, nos cortes axiais o aspecto pode ser semelhante a forma de cunha. As dimensões das lesões são geralmente pequenas e curtas em sua extensão, não ultrapassando 2 segmentos vertebrais, nem se estendendo por mais que a metade do diâmetro transversal da medula. As lesões localizam-se preferencialmente na medula cervical, mas também na medula torácica, com padrão de acometimento da região periférica da medula, nas colunas laterais e posteriores (Filippi *et al.*, 2019).

Existe uma associação entre déficits cognitivos e carga de lesão encefálica, de forma que ambos os fatores se correlacionam, com maior declínio cognitivo nos pacientes com maior carga lesional (De Meo et al., 2021). Entretanto, outros trabalhos não fazem a

associação do déficit cognitivo levando em conta necessariamente a carga lesional, mas destacaram a importância da localização da lesão em regiões estratégicas da substância branca, onde podem ter danos microestruturais, lesões da substância cinzenta, o grau de atrofia cortical e profunda da substância cinzenta, e padrões anormais de ativação cerebral (De Meo et al., 2021).

Outra característica clínica que é frequente na EM é a neurite óptica. Embora a ocorrência desse fenômeno não esteja relacionada à disseminação no espaço segundo os critérios diagnóstico de McDonald (Thompson et al., 2018), sua ocorrência pode ser vista em alguns casos na RM de órbita, como acometimentos curtos no nervo óptico, geralmente unilateral (Filippi et al., 2019). Pelo menos  $\frac{2}{3}$  das neurites ópticas na EM são retrobulbares e frequentemente a RM de órbita não apresenta alterações (Filippi et al., 2019).

### **1.7 Drogas modificadoras da doença**

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado em 7 de janeiro de 2022, as drogas modificadoras da doença (DMD) disponíveis no Brasil são as seguintes: Beta-interferon 1a (IFN-  $\beta$ -1a) e betainterferon 1b (IFN-  $\beta$ -1b), acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode, natalizumabe, alentuzumabe e azatioprina, que serão descritas a seguir:

#### **- Beta-interferon 1a (IFN- $\beta$ -1a) e betainterferon 1b (IFN- $\beta$ -1b).**

Os interferons (IFN) são citocinas com funções antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras. Elas podem ser classificadas em tipo 1 ( $\alpha$  e  $\beta$ ), tipo 2 ( $\gamma$ ) e tipo 3 ( $\lambda$ ), são produzidas tipicamente por fibroblastos e células dendríticas e apresentam características anti-inflamatórias. Essas drogas de auto-aplicação subcutânea são capazes de promover o aumento da expressão de interleucina (IL-10), diminuição da proliferação de Th1 e micróglia, diminuição da apresentação de antígenos, regulação negativa do MHC na micróglia e limitação do trânsito de células inflamatórias no SNC, por interferência nas células endoteliais da barreira hematoencefálica (Brasil, 2022). Sua aplicação é subcutânea três vezes na semana e os seus principais efeitos adversos são reações no local da injeção, sintomas semelhantes aos da gripe, leucopenia e o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes que reduzem a eficácia da medicação (Tabansky et al., 2015).

#### **- Acetato de glatirâmer**

O acetato de glatirâmer (AG) é um imunomodulador cujo mecanismo de ação envolve se ligar às moléculas do complexo de histocompatibilidade, de forma a inibir a apresentação de antígenos aos linfócitos T, bloqueando a cascata inflamatória secundária à resposta celular (Schrempf & Ziemssen, 2007). Além disso, o AG também é capaz de induzir o desvio de células Th1 para Th2 com aumento de citocinas anti-inflamatórias (Schrempf, 2007). Essa medicação é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e inibir a ação de linfócitos Th1 auto-reativas no próprio sistema nervoso central. Sua apresentação é subcutânea três vezes na semana, com efeitos adversos que incluem reações locais no local de aplicação.

#### - **Teriflunomida**

A teriflunomida é um medicamento imunomodulador, com ação anti-inflamatória, que inibe seletiva e reversivelmente a enzima mitocondrial di-hidro-orotato desidrogenase. Essa enzima participa do ciclo de síntese de pirimidina, e sua inibição tem efeito citostático na proliferação e ativação de linfócitos T e B sem provocar citotoxicidade (Pachner et al., 2014). Sua apresentação é oral, e a teriflunomida faz parte das medicações de primeira linha disponíveis. Entre os efeitos colaterais mais observados, estão queda de cabelo, cefaleia, diarreia, neutropenia, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia e aumento de enzimas hepáticas (Brasil, 2022).

#### - **Fumarato de dimetila**

O fumarato de dimetila (DMF, do inglês Dimethyl Fumarate) é um medicamento oral com ação moduladora do sistema imunológico, reduzindo os linfócitos T circulantes, com uma redução importante do subconjunto CD8+ (Brasil, 2022). O DMF também reduz a atividade pró-inflamatória das células apresentadoras de antígeno, reduz a glicólise inibindo o metabolismo de células T efetoras e de memória que apresentam alto *turnover*. O DMF provoca ativação de vias de resposta antioxidante mediada por fatores nucleares derivados de eritróide 2, levando a efeitos citoprotetores adicionais (Linker & Gold, 2013). É uma medicação oral usada duas vezes ao dia, Entre os efeitos colaterais apresentados, estão intolerância gastrointestinal e reações dermatológicas, como prurido e queimação cutânea.

#### - **Fingolimode**

O fingolimode é um medicamento oral com ação moduladora não seletiva dos receptores de esfingosina-1-fosfato, que aprisiona os linfócitos T nos linfonodos, impedindo

sua migração para o sistema nervoso central (SNC). Dessa forma, reduz a atividade inflamatória imunomediada no SNC (Brasil, 2022). Entre os efeitos colaterais, estão incluídos linfopenia, edema de mácula, arritmias cardíacas, aumento de infecções e risco aumentado para leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP).

#### - **Natalizumabe**

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20 que se liga à subunidade  $\alpha 4\beta 1$  da integrina, altamente expressa na superfície de leucócitos (exceto neutrófilos). Dessa forma, a medicação bloqueia a interação entre a integrina e seu receptor cognato, a molécula-1 de adesão às células vasculares, que se expressa na superfície do endotélio vascular, e ligantes como a fibronectina e a osteopontina. O bloqueio das interações moleculares que envolvem  $\alpha 4\beta 1$  com os seus alvos reduz a atividade inflamatória no SNC, reduzindo a transmigração de leucócitos para o parênquima cerebral (Brasil, 2022). Dessa forma, ocorre uma redução da população linfocitária no SNC, reduzindo a atividade auto-imune que é típica da EM. Seu efeito colateral mais preocupante é a LEMP, uma vez que o encéfalo fica desprotegido do ponto de vista imunológico, permitindo o acometimento por essa infecção viral oportunista que tem potencial de provocar extensa lesão, principalmente em substância branca. O risco de LEMP é progressivo e pode ser estratificado levando em conta fatores como o índice do vírus John Cunningham avaliado por meio de exames séricos, bem como o tempo de uso da medicação (Schwab et al., 2017).

#### - **Alentuzumabe**

O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal incorporado ao PCDT em 2022, preconizado para casos de EMRR com alta atividade da doença em que se observou falha terapêutica ou contraindicação ao natalizumabe. Trata-se de um anticorpo monoclonal anti-CD52 IgG1 humanizado que tem o papel de inibir as células que expressam CD52 (Brasil, 2022). O CD52 é uma glicoproteína de superfície celular presente em grande quantidade em linfócitos T e B, além de estar presente em células da imunidade inata, como *natural killers*, monócitos, macrófagos, células dendríticas, granulócitos eosinofílicos e neutrofílicos (Brasil, 2022). A administração de alentuzumabe causa uma intensa depleção de linfócitos e demais células da imunidade inata devido a citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpos e indução de apoptose celular.

Os efeitos colaterais associados à medicação incluem complicações auto-imunes (30 a 35% dos pacientes), reações infusionais, acidente vascular encefálico, neoplasias, disfunções da tireóide, citopenias, linfocitose hemofagocítica, hemofilia A adquirida, infecções graves, LEMP, colecistite acalculosa e pneumonite, entre outras (Muraro, Scolding & Fox, 2018).

- **Azatioprina**

A azatioprina é uma medicação imunossupressora inicialmente desenvolvida e usada como quimioterápico e nos pacientes pós-transplante a fim de evitar a reação de enxerto x hospedeiro. Com o tempo, observou-se sua utilidade nas doenças auto-imunes. A azatioprina está disponível para tratamento de EM conforme PCDT. A droga é um análogo de purina metabolizada em 6-mercaptopurina por meio da redução pela glutatona e outros compostos contendo sulfidril. Ela é, então, convertida enzimaticamente em ácido 6-tioúrico, 6-metil-MP e 6-tioguanina, com capacidade de atuar diretamente no DNA replicante, bloqueando a via de síntese de purinas. Sua ação é parcialmente seletiva na replicação de linfócitos que não têm outras vias alternativas de replicação que não pela via de purinas.

Outras drogas não incluídas no PCDT são utilizadas, entre elas ocrelizumab, cladribina, siponimode, diroximel fumarato e ofatumumab.

Os tratamentos dos surtos clínicos são realizados com metilprednisolona 1g/dia por 3 a 5 dias, sendo ainda possível a utilização de imunoglobulina humana e/ou plasmáfereze nos casos elegíveis.

## 1.8 Cognição e esclerose múltipla

Jean-Martin Charcot (1825-1893) foi o primeiro neurologista a formular idéias sobre as manifestações clínicas e a fisiopatologia da EM, descrevendo inclusive sintomas cognitivos associados ao quadro clínico, como o declínio acentuado da memória, lentidão na elaboração de conceitos e embotamento das faculdades intelectuais e emocionais (Sumowski, 2018).

No século XX foi crescente a atenção da comunidade científica em relação aos domínios cognitivos afetados em pacientes com EM, sendo a velocidade de processamento de informações a alteração mais comumente encontrada (Langdon, 2013), embora recente estudo brasileiro tenha demonstrado maior frequência de déficit de memória episódica do que de velocidade de processamento (Andrade et al, 2022). Atualmente, estudos evidenciam que déficits cognitivos estão presentes em mais de dois terços dos pacientes com EM e não podem ser preditos com base nos sintomas da doença, não têm relação clara quanto à duração da doença, sua gravidade ou subtipo clínico (Cotter, Firth & Enzinger, 2016).

Os déficits cognitivos podem acontecer nos estágios iniciais da doença ou mais tardiamente. Estudos neuropsicológicos evidenciam que pacientes com EM podem apresentar dificuldade na fluência verbal, percepção visuoespacial, memória episódica em modalidades verbal e visual, memória de trabalho, velocidade de processamento e formação de conceitos (Benedict et al., 2006).

Recentemente, um modelo baseado em fenótipos cognitivos foi proposto (Leavitt, Tosto & Riley, 2018) com a classificação dos pacientes nos seguintes grupos: não comprometido, comprometimento apenas da memória, comprometimento apenas da velocidade de processamento, comprometimento da memória e da velocidade de processamento (Leavitt, Tosto & Riley, 2018). Este modelo fenotípico classifica os pacientes em grupos, tendo como principais referências a memória episódica e a velocidade de processamento. Portanto, esse modelo assume que outros domínios afetados na EM são decorrentes dessas duas variáveis citadas, permitindo uma ampla discussão e questionamento a respeito dessa associação. Será que todas as alterações cognitivas em pacientes com EM necessariamente se correlacionam com déficits de memória e/ou de velocidade de processamento?

Esse modelo fenotípico foi criado a partir de uma pesquisa que os autores fizeram com 128 pacientes com EMRR utilizando os seguintes instrumentos de avaliação neuropsicológica: Teste de Wechsler de leitura do adulto, Digit span, fluência verbal fonêmica

(letras FAS), Julgamento da orientação da linha e “Teste dos Nove Pinos nos Buracos”. A partir de uma avaliação com definição de z-scores por idade e nível educacional, foram definidos os níveis considerados como comprometimentos de memória e de velocidade de processamento. O outro instrumento de avaliação cognitiva utilizado foi o Stroop Color-Word, que avalia habilidades de função executiva como controle inibitório, atenção seletiva e flexibilidade cognitiva. No caso do Stroop, foram utilizados dados normativos para avaliação de desempenho. Os pacientes foram, ao final, divididos em dois grandes grupos: com comprometimento cognitivo e sem comprometimento cognitivo. O grupo com comprometimento, por sua vez, foi subdividido nas três seguintes classificações: déficit de memória, déficit de memória e de velocidade de processamento e déficit de velocidade de processamento. Esse modelo não leva em consideração a existência de cognição social, portanto é possível que os pacientes com déficit exclusivo de cognição social que tenham memória e velocidade de processamento preservados sejam considerados não comprometidos cognitivamente segundo proposta do artigo. Similarmente, outros domínios cognitivos, como praxias gestuais, memória semântica ou capacidade visuoespaciais não foram contemplados no modelo (Leavitt, Tosto & Riley, 2018). Outros pesquisadores também já propuseram classificações quanto ao comprometimento cognitivo na EM. Segundo Damasceno e colaboradores (2020), pacientes com EMRR podem ser classificados conforme as seguintes categorias: sem comprometimento cognitivo, comprometimento em apenas um domínio cognitivo e comprometimento em 2 ou mais domínios cognitivos. Os autores utilizam como referência a avaliação dos seguintes domínios: memória visual, memória verbal, fluência verbal e velocidade de processamento de informações. Esse modelo cognitivo não avalia a cognição social, portanto é possível que pacientes classificados como não comprometidos cognitivamente tenham déficits de cognição social. Segundo estudo de Lima, Haase e Lana-Peixoto (2008), a avaliação neuropsicológica de pacientes com EM permitiu classificá-los nos seguintes fenótipos: ausência de comprometimento, comprometimentos predominantemente psicossocial ou cognitivo, e comprometimento global. A avaliação proposta não considerou parâmetros de cognição social.

A avaliação neuropsicológica pode ser uma importante ferramenta de predição quanto à progressão da EM, segundo estudo longitudinal publicado por Moccia et al. (2016). Neste estudo, foi feito um acompanhamento longitudinal com 155 pacientes que foram diagnosticados com EMRR entre 2003 e 2005. Esses pacientes foram submetidos a avaliação

neuropsicológica com o Rao Brief Repeatable Battery na época do diagnóstico. Foi realizado seguimento longitudinal por 10 anos com avaliação de ocorrência de recaída clínica, progressão da incapacidade e transição para SPMS. Moccia et al. (2016) observaram que 43.2% dos pacientes atingiram EDSS 4.0 em tempo médio de  $6.7 \pm 3.2$  anos; a conversão para EMSP ocorreu em 34% dos pacientes em um intervalo de  $7.5 \pm 1.8$  anos. As análises de regressão logística mostraram uma probabilidade reduzida de conversão de EMSP em indivíduos com maiores escores neuropsicológicos no teste de recordação seletiva (do inglês, Selective Reminding Test) ( $p=0,047$ ) e SDMT ( $p=0,033$ ). Os autores concluíram que os pacientes com alterações cognitivas desde o diagnóstico de EMRR têm maiores chances de evoluir para EDSS 4.0 e maiores chances de evoluir para forma de EMSP (Moccia et al., 2016). Portanto, a avaliação cognitiva que diz respeito à cognição basal no momento do diagnóstico de EMRR pode prever os riscos em relação ao prognóstico da evolução da doença.

A avaliação cognitiva deveria ser rotina nos ambulatórios de neurologia que assistem os pacientes com EM. O *Consortium of Multiple Sclerosis Centers and the International Multiple Sclerosis Cognition Society* recomenda (Lalb et al., 2018) que haja maior conscientização e educação de profissionais e pacientes sobre a prevalência, impacto e manejo adequado dos sintomas cognitivos. Recomendam que adultos e crianças com mais de 8 anos de idade que apresentem evidência clínica ou radiológica de EM, devem ser submetidos a, no mínimo, triagem inicial com o Symbol Digit Modalities Test (SDMT) ou teste validado similarmente, quando o paciente estiver clinicamente estável; recomendam ainda reavaliação anual com o mesmo instrumento, ou mais frequentemente conforme necessário para detectar atividade da doença, efeitos do tratamento e/ou avaliar recuperação de surtos. Recomendam avaliar a progressão do comprometimento cognitivo e detecção de novos problemas cognitivos em avaliações seriadas. Já para os adultos com mais de 18 anos, é recomendada avaliação mais abrangente para quem apresentar baixo desempenho na triagem cognitiva ou demonstrar declínio cognitivo significativo, especialmente se houver preocupações sobre comorbidades ou nos casos de necessidade de comprovação de incapacidade por deficiência cognitiva (Lalb et al., 2018). Ainda segundo as recomendações, deve-se avaliar cognitivamente as crianças menores de 18 anos quando houver mudança de desempenho acadêmico ou comportamental inexplicável na escola (Lalb et al., 2018).

### 1.9 Cognição e sintomas neuropsiquiátricos na EM

Alterações cognitivas na EM foram relacionadas a sintomas neuropsiquiátricos, como apatia, depressão e fadiga (Silveira et al., 2019).

Apatia classicamente é definida como um sintoma que indica falta de interesse ou de emoção. Esse conceito foi ampliado para a síndrome de apatia (Marin, 1991), na qual ocorre perda de motivação primária, portanto, não atribuível a sofrimento emocional, deficiência intelectual ou diminuição do nível de consciência. Segundo Marin (1991), a apatia é um sintoma ou uma dimensão do comportamento que apresenta três domínios: déficits no comportamento direcionado a objetivos (por exemplo, falta de iniciativa), um decréscimo no conteúdo de pensamento relacionado a objetivos (por exemplo, falta de interesse em coisas novas) e indiferença emocional no plano afetivo (por exemplo, falta de reatividade afetiva a eventos evocativos) (Marin 1991; Ducharme, 2018).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM-5) não inclui critérios para diagnóstico de apatia. A apatia é citada como um distúrbio comportamental em transtornos neurocognitivos leves/maiores, como um sintoma de transtorno neurocognitivo frontotemporal e como uma forma de mudança de personalidade devido a outra condição médica (Ducharme, 2018). O DSM-5 adotou uma definição de apatia em que esta é definida como motivação diminuída e comportamento direcionado a objetivos reduzidos, acompanhados por resposta emocional diminuída (Ducharme, 2018). O estudo de apatia ocorre em várias doenças psiquiátricas e neurodegenerativas, como na esquizofrenia, doença de Alzheimer e demência frontotemporal (DFT). Segundo pesquisas envolvendo DFT e RM funcional, a ocorrência de apatia está associada a atrofia encefálica, hipometabolismo e/ou hipoperfusão no córtex pré-frontal dorsolateral, córtex cingulado anterior e médio, córtex orbitofrontal e giros frontais superiores medial e ventromedial (Ducharme, 2018).

A depressão, por sua vez, é um termo utilizado para representar transtornos depressivos que podem ter sintomas que se diferenciam em subtipos; são eles, conforme o DSM-5:

- **transtorno depressivo maior:** presença de  $\geq 5$  dos seguintes, de forma persistente, presentes quase todos os dias durante duas semanas, e um deles deve ser humor deprimido ou perda de interesse ou prazer: humor deprimido durante a maior parte do dia; diminuição acentuada do interesse ou prazer em todas ou em quase todas as atividades durante a maior parte do dia; ganho ou

perda ponderal significativo (> 5%) ou diminuição ou aumento do apetite; distúrbios de sono (muitas vezes insônia de manutenção do sono) ou hipersonia; agitação ou atraso psicomotor observado por outros (não autorrelatado); fadiga ou perda de energia; sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada; capacidade diminuída de pensar, concentrar-se ou indecisão; pensamentos recorrentes de morte ou suicídio, tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio.

- **transtorno depressivo persistente:** sintomas depressivos que persistem por  $\geq$  2 anos sem remissão. Para o diagnóstico do transtorno depressivo persistente, os pacientes devem ter tido humor deprimido na maior parte do dia por um número maior de dias do que os dias sem sintomas durante  $\geq$  2 anos, e  $\geq$  2 dos seguintes: baixo apetite ou comer em excesso; insônia ou hipersonia; baixa energia ou fadiga, baixa autoestima; falta de concentração ou dificuldade em tomar decisões; sentimentos de desespero.

Na década de 1920, Cottrell e Wilson (1926) identificaram sintomas de depressão em 10% dos pacientes de sua amostra de pacientes com EM (Silveira et al., 2019). Foi também um dos primeiros estudos a abordar o riso e o choro patológicos, que tiveram prevalência de 95% em sua amostra. A depressão é uma das condições psiquiátricas mais comuns na EM, com estimativas de que sua prevalência ao longo da vida seja entre 25 a 50%, um número duas a cinco vezes maior do que na população em geral (Silveira et al., 2019).

A fadiga é um sintoma frequente em pacientes com EM e podem ser tão intensas a ponto de levar à limitação motora e incapacidade. Conceitualmente, a fadiga está relacionada à dificuldade de iniciar e manter uma atividade devido à falta de energia e cansaço. Sua patogênese associada à EM não está completamente elucidada, sendo provavelmente multifatorial, com relação diretamente relacionada aos mecanismos da doença, como inflamação, desmielinização, disfunção do eixo neuroimunoendócrino, alterações na ativação córtex cerebral e perda axonal; mas também secundária a outros fatores, como sono não reparador, distúrbios do humor, efeitos de medicamentos, entre outros (Kos et al., 2008; Lopes et al., 2014).

Pesquisas que envolvem apatia, depressão, fadiga e EM são heterogêneas e até controversas. Um estudo controlado (Nino et al., 2014) realizado com grupo de 184 pacientes japoneses com EM e grupo controle com 163 indivíduos, com paridade quanto à idade,

gênero e escolaridade, realizou avaliação cognitiva por meio do *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests*, além de escala de apatia, escala de fadiga e inventário de depressão de Beck. O estudo observou que houve comprometimento cognitivo, particularmente quanto à velocidade de processamento, nos pacientes com EM em relação ao grupo controle. Observou-se também que há associação entre variáveis cognitivas e depressão/apatia; entretanto, a eficiência cognitiva foi prejudicada para além do efeito da depressão e apatia. No entanto, a fadiga não foi relacionada com o comprometimento cognitivo (Nino et al., 2014). Já outro estudo comparou vinte participantes com EM e humor deprimido com 41 participantes com EM sem depressão e 8 controles sem depressão em 5 tarefas de memória de trabalho, memória episódica, memória visuo-espacial e atenção. Pacientes com EM e humor deprimido tiveram desempenho significativamente pior do que ambos os não deprimidos nas medidas de atenção que exigem capacidade aumentada, mas não em tarefas que exigem poucas demandas de atenção (Arnett et al., 1999). Outro estudo realizou avaliação cognitiva, de depressão e apatia em grupo de 100 pacientes com EM, repetindo a mesma bateria de testes após 2 anos (Raimo et al., 2020). O estudo observou que a apatia foi associada a disfunções executivas mais graves e previu a ocorrência de comprometimento cognitivo no intervalo avaliado. Um nível mais alto de apatia na linha de base previu alterações cognitivas progressivas no seguimento longitudinal. Os pacientes com apatia sem depressão tiveram pior desempenho na tarefa de controle inibitório do que os pacientes sem apatia (Raimo, 2020).

Há, no entanto, estudo que mostra que não é clara a associação entre depressão e déficit cognitivo na EM. Gook et al. (1992) buscaram responder se há uma relação de independência entre depressão e o comprometimento cognitivo na EM por meio de avaliação de 84 pacientes com EM e 48 controles saudáveis. Para isso, foi utilizada a Escala de Inteligência de Adultos Wechsler—Revisada e Escala de QI. Observou-se que o grupo de pacientes com EM apresentaram declínio cognitivo e, embora fossem mais deprimidos, a depressão não conseguiu explicar os déficits apresentados (Good et al., 1992). Outro estudo que também evidenciou independência entre os sintomas de fadiga e depressão com comprometimento cognitivo foi realizado (Krupp et al., 1994) comparando um grupo de pacientes com síndrome de fadiga crônica (SFC) e um grupo de pacientes com EM. Foi observado que o grupo com SFC tem mais sintomas depressivos e maior prevalência de tempo de vida com sintomas depressivos do que o grupo EM ( $p < 0.001$ ). Entretanto, o grupo com SFC tem menos comprometimento cognitivo em relação ao grupo EM. O estudo

concluiu que os déficits cognitivos em pacientes com EM são mais comuns em comparação com aqueles em pacientes com SFC e são independentes de sintomas depressivos (Krupp et al., 1994). Outro artigo avaliou a relação entre depressão, fadiga e cognição numa coorte com 699 pacientes com EM (Golan et al., 2018), observando que tanto a fadiga quanto a depressão foram significativamente correlacionadas de forma negativa à velocidade de processamento de informações, função executiva, atenção, função motora e memória. A análise multivariada revelou correlações independentes significativas, embora pequenas, apenas entre a depressão e o desempenho nos testes neuropsicológicos, enquanto a fadiga não teve correlação com a função cognitiva objetiva, exceto por uma tendência à função motora prejudicada em pacientes altamente fatigados (Golan et al., 2018). Por fim, a associação entre declínio cognitivo e sintomas depressivos não foi observada em recente estudo brasileiro (Andrade et al, 2022), no qual foi observado comprometimento cognitivo no grupo EM em relação à memória episódica, velocidade de processamento e fluência semântica, sem evidência de influência de sintomas depressivos no grupo clínico avaliado.

Os estudos que envolvem apatia, depressão e fadiga relacionados à EM utilizam diferentes testes neurocognitivos, refletindo a heterogeneidade dos achados. Portanto, na literatura os achados são controversos em relação a esse tema, o que possibilita que mais ferramentas e pesquisas sejam elaboradas para tentar responder a essa pergunta: apatia, fadiga e depressão estão relacionados ao comprometimento cognitivo de pacientes com EM?

Os pacientes com EM também foram associados a outras comorbidades psiquiátricas como transtornos de ansiedade, transtorno bipolar, transtornos psicóticos, abuso de substâncias e transtornos de personalidade, sendo que à medida que a doença progride, mudanças de personalidade podem acontecer (Silveira et al., 2019).

### **1.10 Cognição social**

A cognição social (CS) é um termo amplo usado para descrever processos cognitivos relacionados à percepção, compreensão e implementação de dados lingüísticos, auditivos, visuais e físicos que comunicam informações emocionais e interpessoais, sendo um domínio cognitivo determinado pelo grau de influências culturais que se concentram na autoconstrução e na construção do outro (Vogelely & Roepstorff, 2009). Segundo o DSM-5 (2013), a CS é um dos seis domínios cognitivos-chave usados nas classificações clínicas dos transtornos neuropsiquiátricos, associando-se à função executiva, linguagem, aprendizagem e memória,

atenção complexa e função motora perceptual. A CS abrange habilidades e funções distintas, como processamento emocional, reconhecimento de emoções, teoria da mente, empatia, julgamento moral, dentre outras (Henry et al, 2016).

A ToM foi proposta por Premack & Woodruff (1978) em artigo cujo título interroga se os chimpanzés possuem teoria da mente e que trata sobre as habilidades de mentalização desses primatas. A ToM refere-se à habilidade cognitiva de interpretar e/ou inferir estados mentais de outras pessoas através de conhecimentos prévios. Os domínios avaliados incluem subdomínios como compreensão de estados mentais por meio de tarefas de falsas crenças e reconhecimento de situações sociais que podem ter situações de gafes ou constrangimento, conhecidas como tarefas de *faux-pas*. Esses subdomínios podem ainda ser classificados em tarefas verbais e não verbais, a depender dos comandos envolvidos, bem como podem ser categorizados em tarefas emocionais (ou afetivas) e cognitivas, a depender da tarefa proposta (Neuhaus et al., 2018). A ToM pode ainda ser classificada como interpessoal - relacionada às emoções e pensamentos do outro - e intrapessoal, relacionada aos próprios pensamentos e emoções (Westby & Robinson, 2014).

Clinicamente, o comprometimento da ToM foi primeiro identificado no transtorno de espectro autista, nas décadas de 1980 e 1990 (Westby & Robinson, 2014). Em seguida, os déficits de ToM foram descritos em pacientes com esquizofrenia, DFT, Alzheimer, Parkinson e EM. A ToM é organizada em primeira ordem, que se desenvolve entre 4 e 5 anos de idade, envolve pensar sobre o que outra pessoa está pensando ou sentindo; e ToM de segunda ordem, que surge em torno dos 7 anos de idade em crianças com desenvolvimento típico, e envolve pensar sobre o que alguém está pensando ou sentindo em relação ao que outra pessoa está pensando ou sentindo (Westby & Robinson, 2014). Além da ToM de segunda ordem, a ToM cognitiva e afetiva de ordem superior envolve tarefas que exigem o reconhecimento de mentiras, sarcasmo, linguagem figurada e expressões idiomáticas (por ex: “andar nas nuvens”, “amigo da onça” etc). As ferramentas utilizadas pela ToM são várias e incluem o Reading the mind in the eye test (RMET), teste de *faux-pas*, teste de falsa crença, vídeo tasks entre outras.

O reconhecimento de emoções faciais, por sua vez, avalia a capacidade do indivíduo de identificar e discriminar entre os estados emocionais dos outros com base em suas expressões faciais. O reconhecimento de emoções faciais foi atribuído como uma capacidade

humana universal, independente da cultura ou grupo étnico humano, numa reflexão que existe desde as teorias de Charles Darwin no século XIX, que descreveu que as emoções são biologicamente inatas e evolutivamente adaptativas, e que as expressões faciais evoluíram como uma habilidade universal em todos os seres humanos (Darwin & Prodger, 1882). Em seu livro, Darwin (1882) cita o sr. Charles Bell que, em 1806, publicou a primeira edição do livro “Anatomia e Filosofia da Expressão”, com gráficos mostrando os músculos faciais e a relação das expressões faciais com movimentos respiratórios.

Com o desenvolvimento de ferramentas para avaliação de CS, o reconhecimento de emoções faciais tornou-se uma das vertentes a ser avaliada. São vários testes com esse propósito, sendo o portfólio de Ekman (1975) uma das ferramentas disponíveis. O FERT (“*facial emotion recognition test*”) emprega 35 imagens do portfólio de Ekman e apresenta aos participantes essa sequência de fotos com personagens variados, em que as emoções de alegria, medo, nojo, tristeza, neutro e raiva são expressas na face de atores, em fotos em preto e branco (de Souza et al, 2018). Todos os atores são caucasianos, e as fotos são da década de 1980.

### 1.11 Cognição social na EM

Diversos estudos (Cotter et al., 2016; Henry et al., 2016; Raimo et al., 2017) evidenciam déficits de CS em pacientes com EM em comparação a controles saudáveis, sendo que são desconhecidos esse perfil de análise em grupos brasileiros. Os estudos disponíveis são heterogêneos, especialmente porque a escolha dos testes é muito variável. Com isso, por mais que os estudos demonstrem que há pior desempenho na avaliação de CS em pacientes EM comparados ao grupo controle, as correlações de sintomas neuropsiquiátricos e outros domínios cognitivos associadas a esse achado são extremamente variáveis e até mesmo conflitantes. Os domínios da CS mais frequentemente avaliados em pacientes com EM incluem o reconhecimento de emoções faciais e a ToM (Cotter, Firth & Enzinger, 2016).

As evidências até o momento sugerem que a disfunção de CS pode ocorrer tanto de forma independente quanto secundária aos déficits neurocognitivos (Cotter et al., 2016). Os déficits de CS tendem a ser maiores nos pacientes com EM que apresentam comprometimento neurocognitivo mais grave (Cotter et al., 2016). Entretanto, não é possível vincular o desempenho de tarefas de reconhecimento de emoções faciais a medidas neurocognitivas de velocidade de processamento, memória de trabalho e função executiva, uma vez que as análises realizadas mostraram-se inconsistentes em metanálises sobre o tema (Cotter et al., 2016). Na literatura, revisão sistemática e metanálise elaborada por Cotter et al. (2016) evidenciou que o déficit de CS na EM parece persistir mesmo nos grupos controlados por sintomas neuropsiquiátricos e déficits cognitivos (Cotter et al., 2016). Por outro lado, estudo controlado elaborado por Raimo et al. (2017) evidenciou que as habilidades de CS avaliadas por meio de testes de ToM estão relacionadas a disfunções executivas, mas não a depressão, ansiedade e apatia. Já Henry et al. (2015) mostrou que a disfunção executiva não foi relacionada ao desempenho nos testes de CS. Portanto, não é claro se a CS é afetada pela disfunção executiva, se é possível ocorrer disfunções de CS com funções executivas preservadas e, ainda, se é possível que haja plenitude das funções executivas num mesmo indivíduo que tenha déficits de CS.

Duas metanálises publicadas em 2016 mostraram pior desempenho no RMET em pacientes com EM em relação ao grupo controle (Bora *et al.*, 2016; Cotter et al., 2016). Neste teste que avalia a ToM, são apresentadas sequências de fotos com expressões limitadas apenas

aos olhos de atores. Para cada foto, são apresentadas quatro opções de adjetivos, sendo solicitado ao participante que escolha qual característica se enquadra melhor na percepção emocional referente à imagem. Segundo Bora et al. (2016), os pacientes com EM demonstraram um comprometimento com tamanho de efeito médio ( $d$  de Cohen=-0.67) enquanto Cotter et al. (Cotter et al., 2016) observaram um tamanho de efeito grande no comprometimento dos pacientes no RMET ( $d$  de Cohen=-0.92), comparados aos grupos controles. Portanto, com base nesses dados, a investigação da sensibilidade do RMET na avaliação da CS é outro elemento que se torna relevante.

Metanálise sobre a relação entre CS e depressão evidenciou que as habilidades da CS estão comprometidas nos pacientes com depressão (Bora & Berk, 2016). Essa metanálise avaliou dezoito estudos envolvendo 613 pacientes com depressão maior e 529 controles saudáveis. Não houve diferença significativa entre os grupos para sexo (RR=1,05, CI=0,95-1,15, Z=0,91, p=0,36) e idade ( $d=0,08$ , CI=-0,10-0,26, Z=0,89, p=0,37). Os artigos analisados usaram diferentes tarefas de ToM, incluindo reconhecimento de *faux pas*, RMET, tarefas de sequenciamento de imagens, filme para avaliação de cognição, *The Awareness of Social Inference Test* - sarcasmo e diferentes versões de falsas crenças e histórias de ToM, e desenhos animados de ToM. Os resultados da metanálise mostraram que o desempenho da ToM foi significativamente prejudicado ( $d = 0,58$ ) nos pacientes com depressão maior em comparação com controles saudáveis.

Indivíduos deprimidos tendem a ter restrições quanto a interações sociais, costumam sentir menos prazer nas relações sociais e, por isso, tendem a se isolar mais do que os indivíduos não deprimidos. Entretanto, embora a metanálise elaborada por Bora & Berk (2016) observe uma relação entre depressão maior e impacto nas habilidades de ToM, outros estudos controlados mostraram que o desempenho nos testes da ToM foi relacionado a funções executivas, mas não a depressão, ansiedade e sintomas de apatia. Isso foi demonstrado no artigo publicado por Raimo et al., (2017) em que foram avaliados 40 pacientes com EM e 40 indivíduos saudáveis pareados. Ambos foram submetidos a avaliação cognitiva (Tarefa de Sequenciamento de Imagens de ToM, Teste Avançado de ToM, RMET e FERT), nas modalidades verbal e não verbal. Os participantes também foram submetidos a questionários sobre transtornos comportamentais. Pacientes com EM tiveram desempenho

significativamente pior do que controles em tarefas de avaliação de ToM cognitiva e afetiva, na modalidade verbal e não verbal. Além disso, os pacientes com EM obtiveram pontuações significativamente mais baixas em testes que avaliam o aprendizado visuoespacial e a velocidade de processamento de informações espaciais, e pontuações significativamente mais altas nas escalas de alexitimia e depressão em relação aos controles. As habilidades de ToM foram significativamente relacionadas às funções executivas, mas não aos sintomas depressivos, ansiosos e apáticos. Pontuações mais altas de alexitimia foram associadas ao mau reconhecimento dos estados mentais dos outros. Assim, este estudo evidencia que tanto os aspectos afetivos quanto cognitivos da ToM estão prejudicados na EM e sugere que a CS prejudicada pode ocorrer independentemente de transtornos comportamentais (Raimo et al., 2017). Dessa forma, são propostos dois modelos: em um, o comprometimento de CS foi atrelado a alterações comportamentais, como depressão (Bora & Berk, 2016); no outro, supõe-se uma relação entre disfunção de CS e função executiva (Raimo et al., 2017).

Já outro estudo controlado avaliou o desempenho de um grupo de 64 pacientes com EM em comparação com 30 indivíduos saudáveis pareados em tarefas de reconhecimento de emoções faciais e *faux-pas*, bem como em uma bateria de testes neuropsicológicos padronizados (Henry et al., 2015). Os pacientes com EM tiveram um desempenho pior do que o grupo controle no reconhecimento das expressões de medo e raiva e na interpretação de gafes. O prejuízo na CS aumentou com o curso geral da doença. A disfunção executiva não se correlacionou com o desempenho nos testes de CS (Henry et al., 2015). Dessa forma, a literatura expõe dados conflitantes a respeito das associações de função executiva e alterações comportamentais associadas à CS, permitindo que novas pesquisas avancem na busca de compreender a relação entre essas variáveis.

Estudo chileno desenvolvido por Ciampi et al. (2018) avaliou um grupo de 43 pacientes, sendo 23 com EMPP e 20 com EMSP, sem uso de drogas modificadoras da doença por pelo menos 6 meses. Os pacientes foram submetidos a avaliação neuropsicológica utilizando o *mini-Social Cognition and Emotional Assessment* (mini-SEA), o *Brief International Cognitive Assessment for MS* (BICAMS), testes de função executiva - Teste auditivo compassado de adição seriada (PASAT), teste de Stroop, *Delis-Kaplan Executive Function System* e fluência semântica com alternância categórica e lexical (FAS). Foram

aplicados adicionalmente o inventário de depressão de Beck, escala de fadiga e escala de qualidade de vida. Todos os participantes foram submetidos a estudo por RM. Os resultados apontaram que 86.8% de todo o grupo tinha déficit cognitivo, sendo o acometimento de 80% no grupo EMPP e 94.4% no grupo EMSP ( $p=0.34$ ) utilizando-se como referência o desempenho no BICAMS. O EDSS médio do grupo foi 6, apontando que se trata de amostra com incapacidade significativa. Não foram observadas correlações entre a Mini-SEA com os seguintes parâmetros - apatia, depressão, qualidade de vida, idade e EDSS (Ciampi et al., 2018). Observou-se uma correlação direta em todo o grupo entre mini-SEA e função executiva (teste de fluência com mudanças categóricas), e do Mini-SEA com memória visual em pacientes com EMPP (Rho: 0,63,  $p: 0,003$  e Rho: 0,58,  $p: 0,009$ ). Avaliação por RM mostrou que as topografias associadas a um maior comprometimento da CS envolveram regiões corticais orbitofrontais bilaterais, ínsula e cerebelo, e regiões direitas do giro fusiforme e precuneus (Ciampi et al., 2018). A qualidade de vida correlacionou-se com a EDSS, fadiga e depressão, mas não com desempenho nos testes de cognição, incluindo CS (Ciampi et al., 2018). Trata-se, portanto, de um estudo com pacientes com alto grau de incapacidade motora e cognitiva, que utiliza a mini-SEA como parâmetro de avaliação de CS. Outro estudo chileno (Labbe et al., 2021) utilizou o mesmo protocolo de avaliação neuropsicológica de Ciampi et al. (2018), também co-autor do artigo, que envolveu 68 pacientes com EMRR e grupo controle com 50 indivíduos saudáveis. Os autores observaram que o grupo EM apresentou maiores níveis de depressão ( $p = 0.001$ ) e fadiga ( $p = 0.009$ ) em relação ao grupo controle. Pontuações significativamente mais baixas foram obtidas para o grupo EMRR em velocidade de processamento (SDMT,  $p = 0,005$ ), fluência verbal (FAS,  $p = 0,001$ ), e memória episódica (CVLT,  $p = 0,029$ ) e visual (BVMR-R,  $p < 0,001$ ) em comparação aos controles saudáveis. Os pacientes apresentaram pontuação menor do que os controles na MiniSEA (25.26 vs. 26.10,  $p = 0.046$ ) e teste FERT (11.83 vs. 12.82,  $p = 0.015$ ). A pontuação no teste de *faux-pas* foi menor no grupo de pacientes, mas sem significância estatística (13.725 vs. 14.624,  $p = 0.153$ ). A única correlação encontrada nos testes realizados foi a fluência verbal relacionada à pontuação da MiniSEA no grupo EMRR ( $\rho = 0,365$ ,  $p = 0,003$ ). A avaliação estrutural por meio de RM de encéfalo evidenciou que os pacientes exibiram volumes de cérebro total e substância branca significativamente menores em comparação com controles saudáveis. Não foi encontrada correlação significativa entre esses volumes globais ou segmentares e o desempenho nas tarefas de CS (Labbe et al., 2021).

Quanto à correlação entre volume regional e desempenho de CS, áreas específicas como a ínsula, córtex frontal medial e córtex cingulado foram significativamente correlacionadas com os processos cognitivos de CS em ambos os grupos (Labbe et al., 2021). A utilização da Mini-SEA é incomum nas pesquisas envolvendo EM e permite um paralelo com a proposta desta pesquisa, que também utiliza esta ferramenta na avaliação de CS.

### **1.12 Mecanismos de comprometimento da CS na EM**

Muitas pesquisas buscam responder quais são os mecanismos envolvidos nos processos de CS dos seres humanos, uma vez que esse domínio cognitivo apresenta alta complexidade e requer o funcionamento coordenado de uma rede neural amplamente distribuída, muitas vezes referida coletivamente como o cérebro social, que inclui giro temporal superior, pólos temporais, amígdala, junção temporo-parietal, córtex cingulado e córtex pré-frontal (Batista, Alvez & Alveida, 2017). Nos pacientes com EM, os mecanismos que justificariam comprometimento na CS foi investigado por Batista et al., (2017) e, segundo os autores, na EM espera-se que a patologia da substância cinzenta tenha um importante papel na fisiopatologia do comprometimento da cognição, semelhante ao que é demonstrado no comprometimento cognitivo clássico. Por outro lado, eventuais comprometimentos de CS poderiam ser atrelados a lesões de substância branca que interromperiam a conectividade dentro da rede do chamado cérebro social. Para responder se há danos na microestrutura difusa da substância branca em pacientes com déficit de CS, foram realizados estudos de tractografia para mapear os tratos danificados de substância branca que predizem o desempenho relacionado à CS em pacientes com EM. Para isso, um estudo (Batista et al., 2017) avaliou 60 pacientes e 60 controles saudáveis com equiparação de sexo, idade e escolaridade, e ambos os grupos foram submetidos a avaliação cognitiva com os seguintes testes: RMET, ToM video tests, teste de leitura de palavras, inventário de depressão de Beck e MFIS. Ambos os grupos foram submetidos a estudo com RM de encéfalo 3T. Observou-se que os pacientes com EM tiveram porcentagem significativamente menor de respostas corretas em ambas as tarefas de ToM em comparação ao grupo controle. Os volumes das lesões em T2 e T1 foram relacionados negativamente ao desempenho nos testes de ToM, indicando que o acometimento de substância branca é um mecanismo possível para o comprometimento de CS.

Outro estudo (Mike et al., 2013) avaliou o desempenho de 49 pacientes com EM e 24 controles saudáveis pareados por idade e sexo. Os pacientes foram submetidos a teste de reconhecimento de emoções faciais, RMET, teste de *faux-pas*, inventário de depressão de Beck e teste de ansiedade de Spielberger. Todos os participantes foram submetidos a RM 3T. Foram avaliadas as espessuras corticais cerebrais em pacientes com EM e os controles saudáveis, e medidos os volumes de lesão de substância branca T1 e T2 total e regional em pacientes com EM. Desempenhos em testes de reconhecimento de estados mentais e emoções a partir de expressões faciais e RMET foram correlacionados com a carga total de lesão em T1 e carga regional de lesão em T1 de feixes de fibras de associação que interconectam regiões corticais relacionadas ao processamento visual e emocional (genu e esplênio do corpo caloso, fascículo longitudinal inferior direito, fascículo fronto-occipital inferior direito e fascículo uncinado). Ambos os testes mostraram correlações com áreas corticais específicas envolvidas no reconhecimento de emoções a partir de expressões faciais (área fusiforme da face direita e esquerda, campos oculares frontais), processamento de emoções (córtex entorrinal direito) e informações socialmente relevantes (polo temporal esquerdo). Assim, esse estudo observou que tanto o mecanismo de desconexão devido às lesões da substância branca quanto a redução cortical de áreas específicas do cérebro podem resultar em déficit de CS na EM, afetando o processamento do reconhecimento de emoções e estados mentais por meio das expressões faciais (Mike et al., 2013).

Em suma, a CS na EM é um tema com muitas controvérsias. Sua associação com função executiva já foi proposta em um artigo (Raimo et al., 2017), enquanto que essa relação não foi observada em outro (Henry et al., 2015). Metanálise sobre a associação de função executiva e reconhecimento facial de emoções foi inconsistente (Cotter et al., 2016). Por outro lado, a interferência de depressão na CS também já foi alvo de questionamentos, com apontamentos que se contradizem, sendo que foi proposto que pacientes com quadro de depressão maior têm suas habilidades na ToM prejudicadas (Bora & Berk, 2016), enquanto que Raimo et al. (2017) não vinculou depressão, ansiedade e apatia ao desempenho da ToM. O modelo de fenótipos cognitivos proposto por Leavitt, Tosto & Riley (2018) não engloba a CS, que aparenta ser prevalente entre os pacientes com EM, sendo necessária a proposição de um novo modelo fenotípico cognitivo que contemple a CS. Na população brasileira com EM,

são limitados os estudos que envolvem cognição social.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Comparar pacientes com EMRR e indivíduos controles saudáveis em termos de CS, considerando-se depressão, apatia e fadiga como variáveis confundidoras.

### **2.2 Objetivos específicos:**

- Avaliar se pacientes com EMRR apresentam déficit de CS quando comparados com controles.
- Investigar a correlação entre desempenho de CS e outros domínios cognitivos, em pacientes com EMRR.
- Investigar a correlação entre desempenho de CS e sintomas neuropsiquiátricos (apatia, depressão e fadiga) em pacientes com EMRR.

### 3. MÉTODOS

#### 3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo analítico, observacional, transversal, controlado, com avaliação de grupo clínico com 20 pacientes com diagnóstico de EMRR segundo os critérios de McDonald (2017) atendidos no ambulatório de Neuroimunologia do Hospital Madre Teresa, e grupo controle com 20 indivíduos saudáveis com equiparação de idade, sexo e escolaridade com o grupo clínico estudado. A seleção da amostra foi feita por conveniência e as entrevistas foram realizadas pela mesma avaliadora, tanto no grupo com EMRR quanto no grupo controle, por meio de avaliações online. Todos os pacientes entrevistados passaram por avaliação neurológica presencial onde foram submetidos a anamnese, exame físico e avaliação de resultados de ressonâncias magnéticas e exames laboratoriais.

Foram avaliados dados clínicos e demográficos dos pacientes, incluindo tempo de doença, comorbidades, escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke (EDSS) (Kurtzke, 1983), medicações de uso habitual e hábitos de vida (tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas).

Foram aplicadas as seguintes escalas: escala de depressão de Beck (Gomes et al., 2012), escala de impacto de fadiga modificado - Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) (Pavan et al., 2007) e escala de apatia de Starkstein (Starkstein et al., 1992; Guimarães et al., 2009).

Habilidades cognitivas foram investigadas com os seguintes testes neuropsicológicos: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) (Spedo et al., 2021), teste de Hayling (Fonseca et al., 2010), fluência de animais (Brucki et al., 1997), Reading the mind in the eyes test (RMET) (Miguel et al., 2017) e a versão curta da bateria "Social and Emotional Assessment" (mini-SEA) (Bertoux et al, 2012), a qual é composta por dois testes, a saber: teste de reconhecimento de emoções faciais (FERT) e teste de Faux-pas modificado (mFP).

As escalas de depressão, apatia e fadiga foram preenchidas pelos próprios participantes da pesquisa por meio do *Google Forms*. A entrevista online ocorreu por meio da

plataforma *Teams*, com todos os testes compartilhados por meio de apresentação usando a interface *Powerpoint*. Previamente à entrevista, os participantes receberam questionários online para autopreenchimento contendo o inventário de depressão de Beck, escala modificada de fadiga, escala de apatia e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

### **3.2 Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão para o grupo clínico (EMRR) foram :

- (a) Diagnóstico de EMRR conforme os critérios de McDonald (2017);
- (b) Estabilidade clínica nos últimos 90 dias que antecederam a avaliação, sem surtos ou uso de corticóides;
- (c) Ausência de déficits motores ou visuais que comprometessem a realização do teste;
- (d) Ausência de outras comorbidades neurológicas graves;
- (e) Ausência de depressão grave
- (f) Acesso à internet por meio de computador, preferencialmente, para a entrevista online.

Os critérios de inclusão para o grupo controle foram:

- (a) Ausência de queixas cognitivas, após averiguação por anamnese.
- (b) Ausência de comorbidades sistêmicas graves (insuficiência renal avançada, cardiopatia grave...) que impedissem a participação no estudo.
- (c) Ausência de antecedentes neurológicos e neurocirúrgicos: epilepsia, esclerose múltipla, trauma craniano grave, aneurisma cerebral, tumor cerebral (primário ou secundário).
- (d) Acesso à internet por meio de computador, preferencialmente, para a entrevista online.

### **3.3 Critérios de não inclusão (para pacientes EMRR e para controles saudáveis)**

Os critérios de não inclusão incluem:

- (a) doença psiquiátrica grave prévia e/ou escala de depressão de Beck com depressão grave (pontuação >28 pontos);
- (b) história de abuso de álcool ou outras drogas,
- (c) distúrbios motores ou visuais que interfiram na realização dos testes.

### **3.4 Instrumentos de avaliação neuropsicológica**

#### **3.41 Inventário de depressão de Beck**

É uma escala desenvolvida em 1996, auto-aplicativa, para rastreio de depressão com 21 questões de múltipla escolha contendo 4 opções de resposta, com pontuação de 0 a 3. A pontuação total pode variar de 0 a 63 pontos, sendo que pontuações maiores refletem quadros depressivos mais graves. Apresenta boa qualidade psicométrica validada em português brasileiro (Cunha, 2001). Os valores de referência utilizados são (Gomes-Oliveira, 2012):

- 0 a 13 pontos: sem depressão
- 14 a 19 pontos: depressão leve
- 20 a 28 pontos: depressão moderada
- 29 a 63 pontos: depressão grave

#### **3.42 Escala de impacto de fadiga modificado - Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)**

A fadiga pode ser descrita como uma sensação de cansaço físico e/ou mental, perda de energia e sensação de exaustão. É uma queixa frequente em pacientes com EM. O questionário MFIS foi desenvolvido por Fisk et al. em 1994 e revisado em 1998 pela *National Multiple Sclerosis Society*. Sua versão em português brasileiro passou por validação e adaptação transcultural (Pavan et al, 2007). É composta por 21 questões que contém 5 opções de múltipla escolha com pontuação de 0 a 4. O domínio físico permite escores de 0 a 36, o cognitivo de 0 a 40 e o psicossocial de 0 a 8. O escore total da MFIS é dado pela soma dos três domínios e pode variar de 0 a 84 pontos. Valores abaixo de 38 correspondem à ausência de fadiga, e acima deste valor, quanto maior o escore, maior o grau de fadiga do indivíduo. Valores de 39 a 84 pontos indicam presença de fadiga, sendo que, quanto maior a pontuação, maior o grau de fadiga.

### **3.43 Escala de apatia de Starkstein**

A escala de apatia utilizada foi a "Versão brasileira direcionada ao cuidador da Escala de Apatia", validada em português brasileiro (Guimarães et al., 2009). Usualmente preenchida pelo cuidador de pacientes com demência, essa escala foi adaptada para o modelo de auto-aplicação para ser preenchida pelos próprios participantes da pesquisa, como ocorre no modelo original em inglês (Starkstein et al., 2006). O teste é composto por 14 perguntas com pontuação possível entre 0 e 42 pontos; quanto maior a pontuação, maior a intensidade da apatia.

### **3.44 Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)**

Trata-se de uma breve avaliação cognitiva internacional para EM com validação em várias línguas, inclusive para o português brasileiro (Spedo, 2016). A avaliação é composta por três testes: Symbol Digit Modalities Test (SDMT), que avalia a velocidade de processamento de informações, aprendizado e memória de trabalho visual; California Verbal Learning Test (CVLT-II) que avalia aprendizagem verbal e memória episódica; e The Brief Visuospatial Memory Test - Revised (BVMT-R) que avalia memória visual e aprendizagem visuo-espaciais.

### **3.45 Teste de Hayling**

O teste de Hayling (Burgess & Shallice, 1997) adaptado para o português (Fonseca et al, 2010) baseia-se em sentenças que devem ser completadas verbalmente com uma palavra. Seu objetivo é avaliar componentes das funções executivas como iniciação, inibição e velocidade de processamento.

### **3.46 Fluência semântica**

Foi empregado o teste de fluência semântica na categoria animais em um minuto. A fluência semântica avalia linguagem e habilidades de controle executivo, uma vez que reflete estratégias de planificação/organização e comportamento com foco em um objetivo específico (Shao, Visser & Meyes, 2014). Para a realização da tarefa, o participante deve atentar-se às instruções, deve utilizar a memória de trabalho a fim de não repetir os mesmos nomes já ditos anteriormente, além de suprimir informações não cabíveis à tarefa. Frequentemente, os

animais ditos são categorizados - como por exemplo, animais domésticos, animais da fazenda, animais da savana, animais aquáticos, aves etc - inferindo uma busca sistemática do vocabulário léxico e a habilidade de mudar as subcategorias semânticas relacionadas aos animais (Shao, 2014). Dessa forma, comprometimento na fluência semântica pode significar disfunção executiva. Entretanto, esses conceitos não são consenso na literatura. Outros autores associam a fluência semântica ao domínio da linguagem, não validando este teste para avaliar disfunções executivas (Whiteside et al., 2015).

Dados normativos para a população brasileira (Brucki et al., 1997) sugerem que a fluência verbal em indivíduos com até 8 anos de escolaridade seja de 9 animais por minuto, enquanto que nos indivíduos com mais de 8 anos de escolaridade, o valor de referência é superior a 13 animais por minuto. Os valores de corte são passíveis de crítica, uma vez que as referências de alta escolaridade no artigo do estudo citado envolvem 8 anos ou mais de estudo, sem estratificar os valores em indivíduos que apresentem escolaridade ainda mais elevada.

### **3.47 Reading the mind in the eyes test (ToM)**

É um teste usado para avaliar a ToM que se baseia em fotos dos olhos de pessoas para as quais um sentimento deve ser atribuído. Cada foto é acompanhada por quatro opções de adjetivos, sendo que um deve ser escolhido. Esse teste composto por 36 fotos é uma medida da ToM. Existe, entre as 4 opções de adjetivos, uma grande diversidade de palavras. Faz parte do teste a oferta de um glossário que contém todas as palavras listadas, com sua definição e o emprego da palavra numa frase que exemplifica seu uso. Dessa forma, caso o entrevistado desconheça alguma das palavras, ele pode solicitar que seja lida sua definição e exemplificação. A versão utilizada neste estudo foi a proposta por Sanvicente-Vieira et al. (2013).

### **3.48 Short version of the Social and Emotional Assessment (Mini-SEA): teste de Faux-Pas modificado (mFP) e teste de reconhecimento de emoções faciais (FERT)**

O Teste de *Faux-Pas* avalia a capacidade do indivíduo de fazer inferências acerca dos pensamentos e sentimentos de outros a partir de uma situação social que inclui uma gafe - declaração ou ação que constrange outra pessoa (Gregory et al., 2002; Stone, et al., 1998). O teste original consiste em 20 histórias, sendo dez *Faux-pas* e 10 controles (Stone et al., 1998).

Neste projeto, foi utilizada a versão de *Faux-Pas* modificada (mFP) que consiste em uma versão reduzida que contém 10 histórias, sendo que cinco delas descreveram uma situação que contém uma gafe ou algum evento socialmente inapropriado chamados de *faux-pas* e cinco histórias sem gafes (ou sem *faux-pas*). O teste é composto por duas etapas: é feita a leitura do texto (que é também projetado na tela do participante) em voz alta pela entrevistadora; em seguida, são realizadas perguntas a respeito de cada história. Os participantes podem consultar o texto da história quantas vezes for necessário ao responder às perguntas, a fim controlar eventuais déficits de memória.

Estórias com mFP são pontuadas com 6 pontos, associadas a duas perguntas controle adicionais que avaliam entendimento da história e não são pontuadas. A primeira pergunta subsequente a cada história contada é: “alguém disse algo que não deveria ter dito ou disse alguma coisa constrangedora?” Se o participante responder “sim”, há cinco perguntas de acompanhamento relacionadas aos elementos de *faux-pas*: atribuição (quem cometeu o *faux-pas*), identificação (descrição da situação *faux-pas*), conhecimento (compreensão dos detalhes do *faux-pas*), intencionalidade (avalia se a gafe foi feita intencionalmente a fim de causar constrangimento) e empatia (como a pessoa que foi alvo do constrangimento se sentiu). A cada resposta correta ( $n = 6$ ) é atribuído um ponto, totalizando 6 pontos por mFP. Como são 5 histórias com mFP, a soma das histórias mFP é de 30 pontos. Se o participante responder “não” à primeira pergunta, não são feitas as perguntas de acompanhamento e uma pontuação total de 0 é atribuída àquela história. Por fim, duas questões de controle avaliam a compreensão do participante sobre a história. Estórias sem *faux-pas* valem 2 pontos cada, totalizando 10 pontos por 5 histórias sem *faux-pas*. Dois pontos são atribuídos ao participante que responder “Não” à primeira pergunta que se refere à identificação de situação de gafe ou constrangimento na história sem *faux-pas*. Existem também duas perguntas controle nas histórias sem *faux-pas* que verificam a compreensão da história. A pontuação total no mFP é de no máximo 40 pontos, sendo 30 atribuídas às histórias com *faux-pas* e 10 pontos às histórias sem *faux-pas*.

O FERT é composto por 35 imagens do banco de dados de Ekman (1975), representando sete diferentes expressões faciais emocionais (alegria, tristeza, medo, nojo, surpresa, raiva, e neutro). Os participantes devem atribuir uma emoção facial para cada uma das fotos apresentadas. Durante o teste, cada emoção é apresentada cinco vezes com diferentes personagens. Durante todo o procedimento, as opções de emoções a serem

escolhidas ficam dispostas no canto da tela para que os participantes possam consultá-las, evitando desta forma viés por eventuais déficits de memória. A pontuação final representa o número de emoções faciais identificadas corretamente.

A associação do mFP e teste de reconhecimento facial (Ekman) é conhecida como *short version of the Social and Emotional Assessment* (Mini-SEA) (Bertoux et al, 2012), usada para avaliação de cognição social em indivíduos com diversas condições clínicas, como Alzheimer, variante comportamental da Demência Frontotemporal (Mariano et al., 2020), esclerose lateral amiotrófica (Lillo et al, 2020) e EM (Ciampi et al, 2018). A pontuação de Ekman e do Faux-pas são convertidas cada uma em 15 pontos, de forma que quando somadas, o Mini-SEA tem uma pontuação máxima de 30 pontos.

### **3.5 Análises estatísticas**

As análises estatísticas foram realizadas pela pesquisadora principal. Para os testes estatísticos foram considerados níveis de significância de 5% e o software utilizado para as análises foi o SPSS versão 25.0. A abordagem estatística priorizada foi a análise exploratória dos dados.

#### **3.51 Análises descritivas**

Para cada grupo estudado, as variáveis qualitativas foram descritas. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk e foi feita avaliação visual (qualitativa) dos histogramas, que apresentaram distribuição não normal na maior parte dos dados. As variáveis quantitativas gaussianas foram descritas de acordo com a média e o desvio-padrão.

#### **3.52 Análises comparativas**

Considerando-se que os dados da amostra têm distribuição não normal, foram realizadas análises comparativas de dados não paramétricos pelo teste de Mann-Whitney. O tamanho de efeito foi calculado por meio de análise de  $d$  de Cohen, utilizando-se como referência os seguintes pontos de corte: 0,20 (pequeno); 0,50 (médio); 0,80 (grande) e maior ou igual a 1,20 (muito grande) (Ellis, 2010). Dados categóricos foram comparados com o teste de Qui-quadrado.

### **3.53 Análises de Correlação**

As correlações entre as variáveis foram analisadas pelo Coeficiente de correlação de Spearman devido à ocorrência de dados não normais na amostra.

### **3.6 Aspectos éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Madre Teresa, com protocolo elaborado em consonância com a legislação em vigor, (número de aprovação: CAAE 36768720.2.0000.5127 - ANEXO A). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B).

### 3.7 Avaliação cognitiva online no contexto da pandemia de COVID-19

A pesquisa proposta foi iniciada em março de 2020, período em que o Brasil foi impactado pela pandemia da COVID-19. O isolamento domiciliar tornou-se a regra para boa parte das pessoas que tinham condições sócio-culturais de permanecer em casa. Comércio e serviços não essenciais foram fechados, os atendimentos médicos ambulatoriais foram restritos, cirurgias eletivas foram canceladas e a sensação de medo e insegurança era prevalente na população. O serviço ambulatorial foi fortemente impactado com a pandemia, com interrupção das consultas eletivas por um período, seguido por retorno gradual com receio do ambiente hospitalar por parte dos pacientes. Nesse contexto, foi necessária uma readequação da coleta de dados e avaliação neuropsicológica dos pacientes, que foi adaptada para o modelo virtual. Os pacientes e grupo controle já estavam habituados com essa modalidade de interação devido à pandemia. Dessa forma, os testes utilizados foram adequados para que funcionassem na modalidade online. O projeto de pesquisa inicial havia previsto a inclusão da Frontal Assessment Battery (FAB) (Beato et al., 2012), que foi o único teste excluído da avaliação por requerer o toque físico em uma de suas etapas, sendo sua aplicação prejudicada no modelo online.

A plataforma escolhida foi o *google meet*. Os questionários de fadiga, apatia e depressão foram preenchidos pelos próprios pacientes em sua versão no google forms, bem como o TCLE.

Alguns serviços de saúde utilizam avaliação cognitiva online, tanto na assistência quanto em pesquisas acadêmicas. Na avaliação cognitiva de pacientes com EM, foi publicado artigo de Rogers et al., (2022) que fez uma investigação da confiabilidade e viabilidade de administrar o BICAMS e o Teste de Trilha (TMT) para pessoas com EM online. As diferenças entre os grupos no BICAMS e no TMT foram examinadas em uma amostra de 68 participantes. O grupo 1 (N = 34) foi testado presencialmente pré-pandemia. O grupo 2 foi testado remotamente, já no contexto da pandemia da COVID-19. Os autores observaram que não foram detectadas diferenças significativas entre administrações virtuais e presenciais do CVLT-II e SDMT. Os escores do BVMT-R foram significativamente maiores para administrações virtuais (M = 20,59, DP = 6,65) em comparação com as administrações presenciais (M = 16,35, DP = 6,05), cuja interpretação indicou que pode ser atribuída à

diferenças entre os avaliadores. Fortes correlações positivas foram encontradas para pontuações presenciais e virtuais no Grupo 1 no CVLT-II ( $r = 0,84$ ), SDMT ( $r = 0,85$ ), TMT-A ( $r = 0,88$ ), TMT-B ( $r = 0,76$ ) e BVMT-R ( $r = 0,72$ ). Não foram detectadas diferenças significativas entre as administrações presenciais e remotas de CVLT-II e SDMT em pacientes com EM. Esse artigo indica que é possível e confiável a utilização do BICAMS na modalidade virtual. (vamos ver com o Leo, mas creio que este artigo fica melhor na discussão

### **3.7.1 Realização de mestrado em contexto da pandemia da COVID-19**

O início deste mestrado ocorreu em março de 2020, coincidindo com o período em que a pandemia da COVID-19 chegou ao Brasil. Portanto, a realização de todas as disciplinas ocorreram no modelo remoto, uma vez que as aulas presenciais da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) foram suspensas conforme protocolo necessário para o interesse de saúde pública do momento. Trata-se, portanto, de um mestrado inteiramente realizado online. No período de março de 2020 até a finalização da última disciplina, em dezembro de 2021, todas as disciplinas do Programa de Neurociências da UFMG permaneceram em formato remoto. Todas as relações entre os professores e colegas ocorreram à distância. As aulas síncronas ocorreram muitas vezes sem que sequer fossem visualizados os rostos dos colegas, identificados muitas vezes apenas pelo nome em um quadradinho virtual genérico de uma plataforma online. As experiências remotas foram necessárias devido ao contexto de pandemia, e trouxeram facilidades quanto a logística, tempo dispendido com transporte, custos, segurança sanitária, entre outros. Mas as interações entre os pares e os professores foram muito prejudicadas. As trocas com colegas ocorreram com intensidade muito menor do que seria no modelo presencial. As pesquisas também foram impactadas e precisaram adaptar-se ao que era factível. Inicialmente, esta pesquisa previa realização de RM e pesquisa de marcadores inflamatórios associados à avaliação cognitiva de pacientes com EM e grupo controle. A coleta de dados piloto foi realizada no Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, cujo ambulatório de EM foi fechado no início da pandemia. Portanto, a complexidade da pesquisa foi adaptada para o que era possível no contexto de crise sanitária. Aspectos pessoais também impactaram fortemente o período da pesquisa, uma vez que as escolas infantis também permaneceram fechadas por longo período durante a pandemia, impactando a rotina dos trabalhadores de serviços essenciais que têm filhos em idade escolar. Os trabalhadores da

saúde continuaram suas rotinas no âmbito hospitalar, com demandas diversas, em especial associadas à pandemia. Um recorte particular envolve o estudo dos protocolos sanitários que eram constantemente atualizados, suporte à Secretaria de Saúde de Minas Gerais para averiguação dos casos de síndrome respiratória aguda grave e surtos de COVID no Estado, orientações aos profissionais e municípios em regimes de plantão telefônico no momento em que a disponibilidade de PCR para COVID era escassa e precisava de autorização do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS) para cada coleta. Priorizaram-se o estudo das complicações da COVID - neurológicas e clínicas -, a reorganização das equipes sobrecarregadas com as demandas da pandemia com participação de rede de notícias aos familiares de pacientes com COVID internados que não podiam receber visitas presenciais, além de manutenção nos serviços de assistência e atividades acadêmicas.

As redes de ajuda familiares compostas pelos avós foram isoladas. O isolamento social levou à restrição de convivência dos avós com os netos em muitas famílias, uma vez que os idosos faziam parte do grupo de risco para complicações por COVID. Portanto, a organização social das famílias no período inicial da pandemia, com escolas fechadas, foi fortemente abalada, em especial dos trabalhadores dos serviços essenciais com filhos em idade escolar.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Dados demográficos

Foram entrevistados 20 pacientes com EMRR com idade média de 40.15 anos ( $\pm 10.15$ ), escolaridade média de 15.35 anos de estudo ( $\pm 1.98$ ), 4 homens e 16 mulheres. O grupo controle foi composto por 20 indivíduos saudáveis com idade média = 40.35 ( $\pm 10.10$ ), escolaridade média de 16.3 anos de estudo ( $\pm 1.9$ ), 4 homens e 16 mulheres (Tabela 2). Não houve diferença estatística de idade, sexo e escolaridade entre o grupo EMRR e grupo controle.

Tabela 2: Dados demográficos

	Controle (N=20)	EMRR (N=20)	valor de p, d de Cohen
<b>Sexo (H;M)</b>	4/16	4/16	p<0.99 *, d=NA
<b>Idade</b>	40,35( $\pm 10,10$ )	40,15( $\pm 10,15$ )	p <0.98 **, d = 0.01
<b>Anos de estudo</b>	16,3 $\pm$ (1,9)	15,35 $\pm$ (1,98)	p < 0.39 **, d = 0.48

EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente. H: homens. M: mulheres. NA: não aplicável. p<0.05: valor significativo.

\*teste de qui-quadrado

\*\* teste de Mann-Whitney

### 4.2 Dados clínicos

Foram avaliados 20 pacientes do grupo clínico com diagnóstico de EMRR segundo os critérios de McDonald de 2017 (Thompson et al., 2018), cujos dados clínicos estão dispostos na Tabela 3. O tempo médio de diagnóstico da doença foi de  $8.64 \pm 7.1$  anos, variando de 9 meses a 23 anos de evolução. As comorbidades do grupo clínico incluem dislipidemia (2 pacientes), passado de teratoma de ovário (1 paciente), asma (2), hipertireoidismo (1 paciente), obesidade (6), migrânea (2), dislipidemia (2), hipertensão arterial sistêmica (2), intolerância periférica à insulina (1), hipotireoidismo (2), rim único (1), psoríase (1) e alterações neuropsiquiátricas que serão descritas a seguir. As comorbidades do grupo controle incluem asma (1), tabagismo (1), migrânea (2), obesidade (2) e hemocromatose (1).

O EDSS médio apresentado pelo grupo clínico foi de  $1.65 \pm 1.5$ , com variação entre 0 a 5.5.

O tempo médio sem surtos foi de 4.14 anos ( $\pm 3.89$ ), com intervalo mínimo de 9 meses e máximo de 15 anos.

Quanto ao tratamento modificador de doença, apenas um paciente está sem uso de tratamento medicamentoso. Os demais pacientes EMRR utilizam as medicações conforme Tabela 3.

Tabela 3: Dados clínicos do grupo EMRR

	EMRR (N=20)
<b>Tempo de doença (anos)</b>	8.64 ( $\pm 7.14$ )
<b>EDSS</b>	1.65 ( $\pm 1.5$ )
<b>Intervalo sem surtos (anos)</b>	4.14 ( $\pm 3.89$ )
<b>Medicamentos modificadores de doença</b>	Interferon (N=4), copaxone (N=1), teriflunomida (N=3), fumarato de dimetila (N=2), fingolimode (N=5), natalizumabe (N=4).

EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente. EDSS: escala de incapacidade de Kurtzke.

### 4.3 Inventário de depressão de Beck

A média referente ao inventário de depressão de Beck (Tabela 4) no grupo clínico foi 8.95 ( $\pm 4.86$ ), enquanto que no grupo controle foi de 8.3 ( $\pm 3.43$ ). Não houve diferença significativa quanto à pontuação na escala de depressão entre os grupos ( $p < 0.64$ ).

Na avaliação do grupo de pacientes com EMRR, 17 pacientes (85%) não apresentavam depressão e 3 pacientes apresentavam depressão leve (15%), enquanto que no grupo controle não houve casos de depressão.

### 4.4 Escala de impacto de fadiga modificado - Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

A pontuação média na MFIS (Tabela 4) foi 31.1 ( $\pm 14.8$ ) no grupo clínico e 32.5 ( $\pm 15.8$ ) no grupo controle. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto a fadiga ( $p < 0.79$ ).

O grupo EMRR teve 6 pacientes (30%) com pontuação superior a 38 pontos na escala de fadiga, enquanto que no grupo controle foram 8 indivíduos (40%).

#### **4.5 Escala de apatia de Starkstein**

A pontuação média na escala de apatia de Starkstein (Tabela 4) no grupo EMRR foi de 9.7 ( $\pm 5.14$ ), com pontuação mínima de 3 e máxima de 21 (Tabela 4). A pontuação de apatia no grupo controle foi de 10.1 ( $\pm 6.01$ ), variando de 3 (mínima) a 21 (máxima), igual ao grupo clínico. Não houve diferença estatística significativa quanto à pontuação na escala de apatia entre os grupos ( $p < 0.88$ ).

Tabela 4: Depressão, apatia e fadiga

	Controle (N=20)	EMRR (N=20)	valor de p, <i>d</i> de Cohen
<b>Depressão</b>	8.3 ( $\pm 3.43$ )	8.95 ( $\pm 4.86$ )	$p = 0.94$ , $d = 0.15$
<b>Fadiga</b>	32.5 ( $\pm 15.84$ )	31.15 ( $\pm 14.84$ )	$p = 0.71$ , $d = 0.08$
<b>Apatia</b>	10.1 ( $\pm 6.01$ )	9.7 ( $\pm 5.14$ )	$p = 0.88$ , $d = 0.07$

EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente. Depressão: Inventário de depressão de Beck. Fadiga: Escala de impacto de fadiga modificada. Apatia: Escala de apatia de Starkstein.  $p < 0.05$ : valor significativo.

\* teste de Mann-Whitney

#### 4.6 Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)

O BICAMS (Tabela 5) é dividido em Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test (CVLT-II) e Brief Visuospatial Memory Test (BVMT).

No grupo EMRR, o valor médio de SDMT foi 36 ( $\pm 10.13$ ), sendo o menor valor 20 e o maior valor 68. No grupo controle, o valor médio de SDMT foi de 45.6 ( $\pm 9.68$ ), com variações de 25 a 60. O grupo EMRR apresentou pior desempenho no SDMT.

No CVLT-II, a média da soma do CVLT-II de 1 a 5 foi 44.2 ( $\pm 11.04$ ) enquanto que no grupo controle foi de 51.65 ( $\pm 9.93$ ). Não houve diferença significativa nas pontuações do CVLT-II entre o grupo EMRR e grupo controle ( $p < 0.165$ ).

No BVMT o resultado médio da somatória das três fases do teste foi de 24.25 ( $\pm 5.88$ ) no grupo clínico, enquanto que no grupo controle foi de 28.55 ( $\pm 6.96$ ). Houve diferença estatística significativa entre os grupos, com pontuação inferior no grupo EMRR em relação ao grupo controle.

Tabela 5: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)

	<b>Controle (N=20)</b>	<b>EMRR (N=20)</b>	<b>Valor de p, <i>d</i> de Cohen</b>
<b>SDMT total (média±DP)</b>	45.6±9.68	36±10.13	p=0.004, <i>d</i> =0.96
<b>BVMT total (média±DP)</b>	28.55±6.96	24,25±5.88	p=0.011, <i>d</i> =0.66
<b>CVLT-II total (média±DP)</b>	51.65±9.93	44,2±11.04	p=0.028, <i>d</i> =0.70

EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente. BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. SDMT: Symbol Digit Modalities Test. BVMT: Brief Visuospatial Memory Test. CVLT-II: California Verbal Learning Test, segunda edição. Resultado significativo: valor de  $p < 0.05$ . Tamanho de efeito - coeficiente *d* de Cohen: 0,20 (pequeno); 0,50 (médio); 0,80 (grande). DP: desvio padrão.  $p < 0.05$ : valor significativo  
\* teste de Mann-Whitney

#### 4.7 Fluência semântica

A média de fluência semântica de animais em 1 minuto (Tabela 6) foi de 20.3 ( $\pm 4.51$ ) no grupo clínico, com mínima de 12 e máxima de 29, enquanto que no grupo controle a média foi de 24.55 ( $\pm 4.86$ ), com mínima de 14 e máxima de 35. A diferença estatística entre os grupos evidenciou pior desempenho na fluência semântica na categoria animais para o grupo EMRR.

Tabela 6: Fluência semântica

	<b>Controle (N=20)</b>	<b>EMRR (N=20)</b>	<b>Valor de p, <i>d</i> de Cohen</b>
Fluência semântica	24.55 ( $\pm 4.86$ )	20.3 ( $\pm 4.51$ )	p = 0.01**, <i>d</i> =0.79

EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente. Resultado significativo: valor de  $p < 0.05$ . Tamanho de efeito *d* de Cohen: 0,20 (pequeno); 0,50 (médio); 0,80 (grande).  
\* teste de Mann-Whitney \*\* $p < 0.05$ : valor significativo

#### 4.8 Teste de Hayling

As pontuações do Hayling foram categorizadas em grupos (Tabela 7):

- Parte A: Hayling acertos (15 pontos)
- Tempo parte A (em segundos)
- Parte B: Hayling erros PQT (15 pontos)
- Parte B: Hayling erros PQL (45 pontos)

- Tempo parte B (em segundos)
- Tempo B - tempo A (em segundos)

A avaliação dos dados de desempenho no Hayling evidencia que o grupo EMRR apresenta maior lentidão nos testes de controle inibitório (Tempo - parte B e Tempo B-A) do que o grupo controle ( $p < 0.03$ ,  $d = 0.50$ ;  $p < 0.04$ ,  $d = 0.43$ , respectivamente).

Tabela 7: Teste de Hayling

	Controle (N=20)	EMRR (N=20)	Valor de p, d de Cohen
<b>Parte A - Acertos</b>	15±0	14.85±0.47	$p = 0.60$ , $d = 0.07$
<b>Parte A - Tempo (s)</b>	29.53±9.53	33.61±12.02	$p = 0.22$ , $d = 0.37$
<b>Parte B - Erros PQT</b>	4.95± 1.93	6.05±2.83	$p = 0.25$ , $d = 0.45$
<b>Parte B - Erros PQL</b>	10.1±4.81	11.45±6.86	$p = 0.64$ , $d = 0.22$
<b>Tempo - parte B (s)</b>	86.95 ±46.38	111.72±50.8	$p = 0.03$ , $d = 0.50$
<b>Tempo B-A (s)</b>	57.42±44.87	78.10±46.31	$p = 0.04$ , $d = 0.43$

EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente. PQT: pontuação quantitativa. PQL: pontuação qualitativa.

\* teste de Mann-Whitney

#### 4.9 Reading the mind in the eyes test (RMET)

A pontuação varia de 0 a 36. O valor médio encontrado no grupo EMRR foi 24.3 ( $\pm 3.59$ ) e no grupo controle foi 26.45 ( $\pm 3.05$ ). A análise por meio de teste U de Mann-Whitney não mostrou diferença estatística entre os grupos EM e controle ( $p < 0.76$ ).

#### 4.10 Mini-SEA

##### 4.10.1 Teste de reconhecimento de emoções faciais (FERT)

A pontuação geral pode variar de 0 a 35, sendo que as representações das 7 emoções aparecem 5 vezes cada (Tabela 8). O escore geral médio encontrado no grupo clínico foi de 26.1 ( $\pm 2.71$ ) enquanto que no grupo controle foi de 28.1 ( $\pm 3.31$ ). O grupo EM teve pior

desempenho no FERT do que o grupo controle ( $p < 0.05$ ,  $d = 0.6$ ). Não houve diferença estatística significativa entre as escolhas em cada emoção individualmente.

Tabela 8: Teste de Reconhecimento de Emoções Faciais (FERT)

	Controle (N=20)	EMRR (N=20)	valor de p, d de Cohen
<b>Alegria</b>	5	5	NA
<b>Surpresa</b>	4.65±0.9	4.35±0.72	p = 0.10, d = 0.36
<b>Nojo</b>	3.85±1.23	3.8±1.02	p = 0.73, d = 0.044
<b>Medo</b>	2±1.30	1.7±1.26	p = 0.36, d = 0.23
<b>Raiva</b>	4.2±0.67	3.65±0.96	p = 0.09, d = 0.66
<b>Tristeza</b>	3.6±1.28	2.85±1.31	p = 0.08, d = 0.57
<b>Neutro</b>	4.8±0.50	4.75±0.43	p = 0.64, d = 0.10
<b>Total</b>	28.1± 3.31	26.1±2.71	p = 0.02**, d = 0.66

EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente. FERT: teste de reconhecimento de emoções faciais. -: não é possível calcular. \* teste de Mann-Whitney.  $p < 0.05$ \*\* Valor significativo. NA: não aplicável.

#### 4.10.2 Teste de *Faux-Pas* modificado (mFP)

As pontuações de mFP foram categorizadas em mFP 10 (sem gafe), mFP 30 (com gafe) e mFP 40 (pontuação total), conforme Tabela 9.

Tabela 9: Teste de *Faux-pas*

	Controle (N=20)	EMRR (N=20)	valor de p, d de Cohen
<b>mFP (10)</b>	10	9.9±0.43	p = 0.79, d = NA
<b>mFP (30)</b>	28.45±2.31	22.4±8.00	p = 0.02, d = 1.02
<b>mFP total (40)</b>	38.45±2.31	32.3±7.94	p = 0.02, d = 1.05

EM: esclerose múltipla. mFP: Faux-pas modificado. -: não é possível calcular. NA: não aplicável.

\* teste de Mann-Whitney

Os resultados da Mini-SEA são calculados por meio da conversão proporcional da pontuação do mFP em 15 pontos, somados à conversão da pontuação proporcional do FERT em 15 pontos, com pontuação total de até 30 pontos. O grupo EMRR apresentou média na

Mini-SEA de  $23.29 \pm 3,63$ , enquanto que o grupo controle apresentou média de  $26.46 \pm 1.75$ , com diferença estatística significativa entre os grupos ( $p < 0.004$ ,  $d = 1.1$ ).

Tabela 10: Mini-SEA

	<b>Controle (N=20)</b>	<b>EMRR (N=20)</b>	<b>valor de p, d de Cohen</b>
<b>FERT</b>	$28.1 \pm 3.31$	$26,1 \pm 2.71$	$p = 0.02$ , $d = 0.66$
<b>mFP total</b>	$38,45 \pm 2.31$	$32,3 \pm 7.94$	$p = 0.02$ , $d = 1.05$
<b>Mini-SEA</b>	$26.46 \pm 1.75$	$23.29 \pm 3,63$	$p = 0.004$ , $d = 1.11$

EM: esclerose múltipla. FERT: teste de reconhecimento facial de emoções. mFP: faux-pas modificado. Mini-SEA: Short version of the Social and Emotional Assessment

\* teste de Mann-Whitney

#### 4.11. Análises de Correlações (teste de Spearman)

Para avaliar a correlação entre as variáveis, foi utilizado o teste de Spearman, que avaliou a relação de sintomas neuropsiquiátricos de apatia, fadiga e depressão em relação aos domínios de CS, representados pelo RMET, FERT, mFP e Mini-SEA. Não foram identificadas correlações significativas entre as variáveis pesquisadas (Tabela 11).

Para avaliar a correlação entre memória episódica, memória visual e funções executivas com os testes de CS (RMET, FERT, mFP e Mini-SEA), foi realizado o teste de Spearman (Tabela 12) que evidenciou correlação positiva entre SDMT e RMET ( $p=0,004$ ,  $r\hat{o}=0,443$ ), Hayling acertos PQT e RMET ( $p=0,041$ ,  $r\hat{o}=0,325$ ), Hayling tempo A e RMET ( $p=0,039$ ,  $r\hat{o}=-0,327$ ), Hayling erros PQT B 15 e FERT( $p=0,029$ ,  $r\hat{o}=-0,346$ ) e, por último, Hayling PQL B 45 e FERT( $p=0,029$ ,  $r\hat{o}=-0,346$ ).

Tabela 11: Correlações entre os testes de CS e sintomas neuropsiquiátricos na EMRR

	<b>Apatia</b>	<b>Fadiga</b>	<b>Depressão</b>
<b>RMET</b>	$\rho = 0.137$ $p = 0.40$	$\rho = -0.036$ $p = 0.827$	$\rho = -0.130$ $p = 0.423$
<b>FERT</b>	$\rho = -0.11$ $p = 0.36$	$\rho = 0.01$ $p = 0.93$	$\rho = -0.007$ $p = 0.96$

<b>mFP (40)</b>	rho = -0.07 p = 0.63	rho = 0.16 p = 0.29	rho = 0.08 p = 0.60
<b>Mini-SEA</b>	rho = -0.17 p = 0.294	rho = 0.175 p <=0.281	rho = 0.071 p = 0.665

RMET: reading the mind in the eyes test. FERT: teste de reconhecimento de emoções faciais. mFP: *faux-pas* modificado. Mini-SEA: versão mini do Social Emotional Assessment

Tabela 12: Correlações entre testes de função executiva, memória e CS

	<b>RMET</b>	<b>FERT</b>	<b>mFP 40</b>	<b>Mini-SEA</b>
<b>SDMT</b>	rho=0,443** p=0,004	rho= 0,279 p= 0,082	rho=-0,059 p=0,719	rho=0,167 p=0,304
<b>Fluência semântica</b>	rho0,076 p=0,643	rho=0,265 p=0,098	rho=0,271 p=0,091	rho=0,225 p=0,163
<b>Hayling acertos PQT A</b>	rho=0,325* p=0,041	rho=-0,109 p=0,501	rho=-0,239 p=0,138	rho=-0,18 p=0,267
<b>Hayling tempo A</b>	rho=-0,327* p=0,039	rho=-0,072 p=0,66	rho=-0,172 p=0,289	rho=-0,142 p=0,382
<b>Hayling erros PQT B 15</b>	rho=0,134 p=0,411	rho=-0,442** p=0,004	rho=0,051 p=0,753	rho=-0,233 p=0,148
<b>Hayling erros PQL B 45</b>	rho=0,213 p=0,188	rho=-0,346* p=0,029	rho=-0,012 p=0,943	rho=-0,198 p=0,22
<b>Hayling tempo B</b>	rho=0,048 p=0,767	rho=-0,168 p=0,3	rho=-0,201 p=0,214	rho=-0,238 p=0,139
<b>Hayling tempo B-A</b>	rho=0,167 p=0,304	rho=-0,195 p=0,228	rho=-0,169 p=0,296	rho=-0,25 p=0,12
<b>BVMT</b>	rho=0,262 p=0,103	rho=0,088 p=0,588	rho=-0,045 p=0,784	rho=0,028 p=0,866
<b>CVLT-II</b>	rho=0,064 p=0,694	rho=0,207 p=0,199	rho=0,263 p=0,102	rho=0,302 p=0,058

SDMT: symbol digit modality test. BVMT: brief visuospatial memory test. CVLT-II: California Verbal Learning Test. RMTE: reading the mind in the eyes test. Mini-SEA: miniversão do Social Emotional Assessment.

\*\* A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

\* A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades).

#### **4.12 Análise dos perfis cognitivos de pacientes EMRR**

Para caracterização cognitiva dos pacientes segundo o modelo proposto por Leavitt et al. (2018), os pacientes foram categorizados de acordo com o desempenho neuropsicológico em cada um dos domínios cognitivos estudados: funções executivas, memória episódica e CS.

Entre os 20 pacientes com EMRR avaliados, 10 apresentaram pontuações que representam déficit em CS na Mini-SEA, representando uma frequência de déficit de CS em 50% do grupo. Os valores de corte seguiram o estudo brasileiro de referência (Mariano et al., 2020).

No grupo EMRR, 50% dos pacientes analisados apresentaram baixo desempenho no teste de memória episódica, de acordo com as normas vigentes para o teste (Spedo et al., 2021).

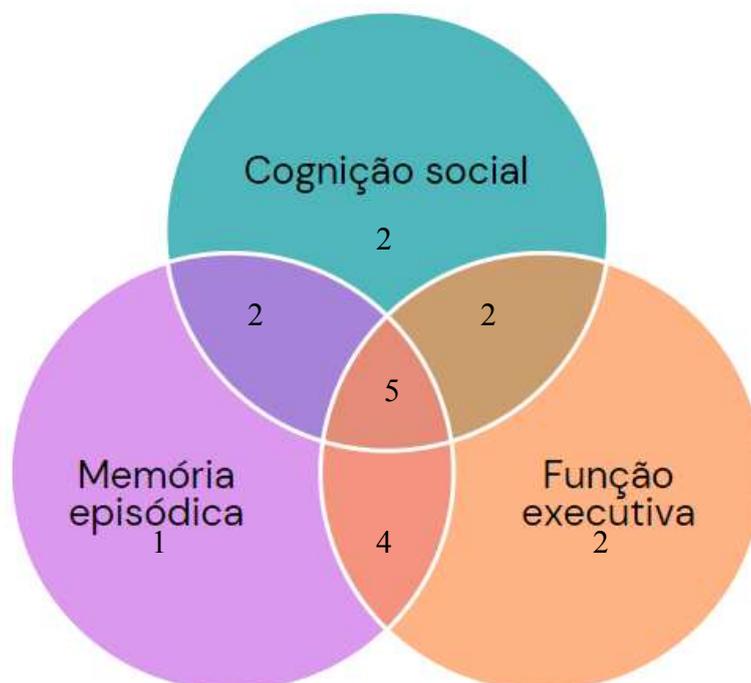
Nos testes de função executiva representados pelo Hayling, SDMT e fluência semântica, 14 pacientes (70%) tiveram baixo desempenho em pelo menos um dos testes propostos, de acordo com as normas vigentes para esses testes (Spedo et al., 2021; Mariano et al., 2020). Apenas 2 pacientes (10% da amostra) não tiveram nenhum comprometimento quanto a memória episódica, função executiva e CS.

#### **4.13 Perfis cognitivos na EMRR**

A análise dos dados cognitivos com inclusão da análise de CS permitiu a classificação de fenótipos cognitivos dos pacientes com EMRR estudados nesta pesquisa, tendo como referência a memória episódica, função executiva e cognição social (Diagrama 1).

- sem comprometimento cognitivo: N=2
- apenas com disfunção executiva: N= 2
- apenas com comprometimento da memória episódica: N= 1
- apenas com comprometimento de CS: N= 2
- comprometimento de CS e função executiva: N=2
- comprometimento de CS e memória episódica: N= 2
- comprometimento de memória episódica e função executiva: N= 4
- comprometimento de memória, função executiva e CS: N=5

Diagrama 1: Perfis de comprometimento cognitivo na EMRR (N=18)



#### **4.14 Avaliação virtual**

As entrevistas virtuais tiveram duração que variou entre 60 e 115 minutos. Durante as avaliações, não foram identificadas dificuldades técnicas nos grupos EMRR e controle quanto ao uso das ferramentas online, como a plataforma utilizada para entrevista síncrona e o preenchimento dos formulários por meio de *google docs*. Não ocorreram problemas técnicos durante as avaliações no que diz respeito à instabilidade de conexão, problemas de áudio e/ou de imagem que comprometessem as avaliações. Todas as entrevistas utilizaram câmera e foram realizados os registros de imagem dos três desenhos do BVMT-R.

## 5. DISCUSSÃO

A CS é um domínio importante para as habilidades de socialização por meio da interpretação de emoções e dos estados mentais dos outros e de si mesmo. Os déficits de CS acometem pacientes com EMRR e foram observados nesta pesquisa por meio da Mini-SEA (FERT e mFP), sendo que o escore total da Mini-SEA, por sua vez, evidenciou maior significância estatística como indicador de déficit de CS do que o FERT e o mFP isoladamente.

Dada a escassez de estudos que utilizaram a Mini-SEA na avaliação de CS de pacientes com EM, os estudos chilenos de Campi et al. (2018) e Labbe et al. (2021) dialogam de forma relevante com esta pesquisa por utilizarem esta ferramenta de avaliação da CS. O trabalho realizado por Campi et al (2018) avaliou os fenótipos progressivos da EM - EMPP e EMSP, entretanto não utilizaram grupo controle. Os pacientes avaliados apresentam EDSS alto e elevado índice de déficit cognitivo. Foi observado comprometimento no desempenho da Mini-SEA associado à disfunção executiva e déficit de memória visual, o que permite o seguinte questionamento: o comprometimento de CS é reflexo da disfunção executiva e do déficit de memória visual? Ou são domínios independentes que se correlacionam de forma a refletir a progressão de importantes domínios cognitivos da EM em suas formas progressivas?

O estudo de Labbe et al. (2021) apresenta ainda mais proximidade com esta pesquisa uma vez que se trata de estudo controlado com o fenótipo de EMRR, que utiliza o FERT, o mFP e o Mini-SEA na avaliação de CS. Diferentemente do que foi encontrado no estudo de Labbe et al. (2021), que não apontou diferença no desempenho do grupo EMRR e controle nas tarefas de mFP, nossa pesquisa apresentou diferenças estatisticamente significativas de desempenho no mFP entre os grupos. Enquanto que no estudo chileno houve maiores índices de depressão e fadiga no grupo EMRR em relação ao grupo controle, nosso estudo não mostrou diferença estatística significativa entre esses sintomas, incluindo a apatia (não avaliada por Labbe et al., 2021). No estudo chileno, não houve diferença nos índices de CS após controle pelos sintomas neuropsiquiátricos, inferindo que não há relação direta entre CS e os sintomas neuropsiquiátricos estudados. Essa observação também foi feita no nosso estudo, uma vez que o comprometimento de CS foi identificado mesmo sem a associação de apatia, depressão e/ou fadiga. É importante ressaltar que na nossa pesquisa foi observado comprometimento de CS em um grupo com baixas pontuações de sintomas neuropsiquiátricos de depressão, fadiga e apatia, fortalecendo a evidência de que a CS não é consequência dos

sintomas neuropsiquiátricos. A partir dos resultados do nosso trabalho não é possível avaliar o perfil de CS de pacientes com quadros graves de depressão, apatia e fadiga, uma vez que não foi o perfil dos pacientes EMRR estudados nesta coorte. Enquanto que Labbe et al. (2021) evidenciou correlação de déficit de CS e fluência verbal, essa relação não foi encontrada na nossa pesquisa. Dessa forma, é possível estabelecer paralelos com o trabalho chileno, mas não é possível estabelecer inequivocamente a justificativa de desempenhos diferentes no teste de *faux-pas* (mFP). Seria secundário a diferenças culturais entre Brasil e Chile? Mais estudos devem ser realizados a fim de estabelecer se os desempenhos em tarefas de mFP nos pacientes com EM podem variar conforme o país e cultura local.

Os testes de ToM são uma ferramenta importante na avaliação de CS e os instrumentos de ToM utilizados nesta pesquisa incluem o RMET e o mFP. Na literatura, artigos evidenciam comprometimento de desempenho no RMET na EM (Mike et al., 2013; Bora & Berk, 2016; Batista et al., 2017; Raimo et al., 2017). Entretanto, na nossa pesquisa não foi observada diferença estatística entre o grupo EMRR e o grupo controle no desempenho do RMET. Já o mFP mostrou-se como um marcador de comprometimento de CS, embora seja ainda mais fortalecido quando associado ao FERT, por meio do Mini-SEA. Esses resultados sugerem que o mFP é mais sensível do que o RMET para detectar os déficits de ToM na EMRR, tal como foi demonstrado na DFT (Bora et al, 2015).

Foi observado nesta pesquisa que os pacientes com EMRR apresentam maior comprometimento em fluência verbal, memória episódica, memória visual, controle inibitório e velocidade de processamento em relação ao grupo controle, conforme é descrito na literatura (Ciampi et al., 2018; Labbe et al., 2021, Andrade et al, 2022). As pontuações “Mini-SEA total” e no mFP não foram correlacionadas à disfunção executiva, fluência semântica, memória episódica ou memória visual nesta pesquisa. Entretanto, nos testes de *Spearman* foi apontada correlação com associação positiva do RMET com o SDMT ( $p=0,004$ ,  $r=0,443^{**}$ ), mostrando que o RMET possivelmente sofre interferências de função executiva. Esse achado corrobora o argumento de que o mFP e a Mini-SEA (pontuação total) parecem sofrer menos interferência de disfunção executiva do que o RMET. Outra correlação positiva encontrada ocorreu nas subcategorias do teste de Hayling com o RMET e o FERT, demonstrando que há interferências de função executiva com os testes pesquisados.

Os déficits de CS na EM parecem estar relacionados funcionalmente a uma falha de comunicação de diferentes áreas corticais do chamado “cérebro social”, que são responsáveis

pelos complexos processos envolvidos nesse domínio cognitivo. Entretanto, déficits de CS também ocorrem em outras condições clínicas que apresentam fisiopatologias diferentes da EM, como esquizofrenia e doenças neurodegenerativas como DFT e DA. Portanto, para situações clínicas distintas, devem ser estudados os modelos funcionais que melhor expliquem os mecanismos deficitários do funcionamento das redes neuronais que envolvem as funções sociais.

A análise estatística exploratória permitiu identificar o perfil de pacientes que apresentam apenas déficit de CS, com os demais parâmetros cognitivos preservados em relação ao grupo controle. A existência desse perfil cognitivo de pacientes fez com que fosse necessário rever o conceito de fenótipos cognitivos proposto por Leavitt et al. (2018), que dividiu os pacientes nos seguintes grupos: sem comprometimento cognitivo, comprometimento apenas de memória, comprometimento apenas de velocidade de processamento, comprometimento de memória e velocidade de processamento. Com base na avaliação neuropsicológica realizada neste estudo, é proposto um novo modelo fenotípico de comprometimento da EM que, quando existente, pode ser composto por um, dois ou três dos seguintes: comprometimento de CS, comprometimento de memória episódica e comprometimento da função executiva. Esses fenótipos cognitivos sugerem que a CS é um domínio independente, que não é afetada necessariamente de forma secundária ao comprometimento de outros domínios cognitivos, embora possam co-existir. Dessa forma, o perfil de pacientes que era classificado como "não comprometido cognitivamente" por Leavitt et al. (2018) deveria passar por reavaliação neuropsicológica com ferramentas de CS para que seja testado se este domínio também está preservado.

A elaboração dos fenótipos cognitivos propostos nesta pesquisa utilizou como parâmetro os testes Mini-SEA, CVLT-II, SDMT, Hayling e fluência semântica (categoria animais). Os valores de referência utilizados no Mini-SEA e no controle inibitório no teste de Hayling como definição de comprometimento de CS se baseou no estudo de Mariano et al. (2020). A referência utilizada para definição de comprometimento no CVLT-II e SDMT foi a proposta pelo estudo do BICAMS validado no Brasil (Spedo et al., 2021). Os testes utilizados em avaliações cognitivas não são "puros" no sentido de conseguirem, por si só, avaliar um único domínio cognitivo. Entretanto, um determinado teste pode ser capaz de avaliar uma habilidade cognitiva de modo predominante. Nesse sentido, a Mini-SEA foi utilizada na avaliação de CS. O CVLT-II foi o representante da avaliação de memória episódica. E a

função executiva foi avaliada com três parâmetros, tendo o SDMT como referência na velocidade de processamento, atenção e memória de trabalho; a fluência semântica como habilidade de flexibilidade cognitiva associada a categorias de animais, memória de trabalho e também avaliação de linguagem e repertório lexical (Aita et al., 2018); já o controle inibitório, fundamental nas funções executivas, foi avaliado por meio do teste de Hayling.

Os pacientes que tiveram comprometimento nos exames citados foram categorizados em grupos: comprometimento de CS, comprometimento de memória episódica e comprometimento de função executiva. Entretanto, conforme desempenho nas tarefas propostas, o paciente com déficit pode apresentar comprometimento em uma, duas ou nas três categorias propostas. Outros pacientes, naturalmente, não terão comprometimento cognitivo e, por isto, não necessitam de novas classificações.

As ferramentas utilizadas nos testes neuropsicológicos apresentam limitações. A dificuldade de avaliação de expressões faciais em fotos não significa que o déficit na identificação das emoções necessariamente causará impacto nas relações sociais dos pacientes por alguns motivos: as fotos são estáticas enquanto que as relações sociais são dinâmicas; as fotos não têm contexto diferente das experiências que envolvem o outro; recursos sensoriais adicionais como a prosódia e a postura corporal não estão presentes nas avaliações em dois planos, enquanto são elementos que adicionam informações nas relações do dia a dia. Dessa forma, o impacto que o déficit de reconhecimento de emoções faciais terá nas relações dos pacientes é um elemento que não foi alvo desta pesquisa e que precisaria de estudos adicionais para ser avaliado. Da mesma forma, o comprometimento nas tarefas de mFP não necessariamente indica que pacientes com EM tenham mais desgastes sociais em decorrência de situações de constrangimento ou gafes que não são interpretadas como deveriam ser, conforme a cultura sugere. Mais investigações são necessárias para a compreensão dos impactos desses déficits no dia a dia dos pacientes.

As avaliações por meio de entrevistas síncronas à distância se mostraram um recurso factível em contexto de pandemia da COVID-19, sendo observada familiaridade pelos participantes com as ferramentas utilizadas, tanto no grupo EMRR quanto no grupo controle. A experiência de realização de entrevistas virtuais favoreceu o interesse de voluntários, que não precisaram utilizar meios de transporte para o hospital, além de trazer a sensação de segurança e conforto por estarem em ambientes familiares durante as avaliações.

### **5.1 Limites do estudo**

Este estudo tem limites que incluem tamanho pequeno de amostra, sendo necessário confirmar estes resultados em uma amostra maior.

Não foi utilizada a correção de Bonferroni para comparações múltiplas. Embora tal correção pudesse aumentar a especificidade dos resultados (evitando erros do tipo “falso-positivos”), este estudo tem caráter exploratório, podendo ser prescindida a correção neste trabalho. Cumpre observar que há trabalhos que não empregaram tal correção (Baez et al, 2019), ao investigarem CS em transtornos neuropsiquiátricos. No que também tange ao método estatístico, é recomendável complementar a análise com modelos estatísticos multivariados, integrando as diferentes variáveis (clínicas, cognitivas e psiquiátricas), de modo a melhor apurar a influência de fatores psiquiátricos no desempenho de CS de pacientes com EM.

Ademais, a ausência de exames de imagem impede a exploração de correlatos neurais associados à CS apontados no estudo. Não há dados normativos para avaliação da Mini-SEA no Brasil, sendo que, neste estudo, as referências utilizadas partiram de pesquisa dirigida à população com DFT (Mariano et al., 2020), o que pode não ser apropriado para o estudo de EM. Assim, é possível que a classificação dos pacientes EM com relação à presença ou não de déficit de CS necessite de reformulação, caso valores de referência (normas) dos testes venham a ser publicados para a população brasileira. O grupo de pacientes com EM apresentou baixas pontuações na escala de depressão, apatia e fadiga, não sendo possível, portanto, avaliar a inferência da associação desses sintomas neuropsiquiátricos em casos mais graves com a CS.

## 6. CONCLUSÃO

Pacientes com EMRR têm prejuízo de CS, em termos de reconhecimento de emoções faciais e de ToM. Na EMRR, o comprometimento de CS não está relacionado a sintomas neuropsiquiátricos como depressão, apatia e fadiga, tampouco foi associado a outros domínios cognitivos que envolvem função executiva e memória episódica. É necessário um novo modelo de fenótipos cognitivos de pacientes com EMRR que contemple o perfil de pacientes com déficit de CS. A identificação do perfil de pacientes com EMRR que apresenta déficit exclusivo de CS com base na avaliação neuropsicológica proposta evidencia a originalidade deste estudo. A partir desta pesquisa, a inclusão do Mini-Sea na bateria de avaliação cognitiva de Esclerose-Múltipla deve ser considerada.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- ABEM - Associação Brasileira de Esclerose Múltipla. O que é Esclerose Múltipla? Disponível em: [www.abem.org.br/index.php/esclerose-multipla](http://www.abem.org.br/index.php/esclerose-multipla). Acesso em 16/12/2018, 20h.
- Afonseca, Sofia Marina Nunes. Adaptação dos instrumentos Recognition of Faux Pas Test e Theory of Mind Picture Stories Task para a população portuguesa. Dissertação de mestrado. Universidade do Algarve, 2014. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1/8122> Acesso: 16/12/2018, 20h.
- Aita, S. L., Beach, J. D., Taylor, S. E., Borgogna, N. C., Harrell, M. N., & Hill, B. D. (2018). Executive, language, or both? An examination of the construct validity of verbal fluency measures. *Applied Neuropsychology: Adult*.
- Andrade, P. S., Cerqueira, A. C. R. D., Colodetti, A. C., Schmidt, F. D. R., Barreiros, J. M. G., Teixeira, A. L., & Souza, L. C. D. (2022). Cognitive assessment of Brazilian patients with multiple sclerosis: weighing the impact of disability and depressive symptoms. *Dementia & Neuropsychologia*.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Wright, B., Bender, W. I., Wurst, J. M., & Tippin, J. M. (1999). Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology*, 13(3), 434.
- Ashburner J, Friston KJ. 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11: 805-21
- Baez, S., Pinasco, C., Roca, M., Ferrari, J., Couto, B., García-Cordero, I., ... & Torralva, T. (2019). Brain structural correlates of executive and social cognition profiles in behavioral variant frontotemporal dementia and elderly bipolar disorder. *Neuropsychologia*, 126, 159-169.
- Balcerac, A., & Louapre, C. (2022). Genetics and familial distribution of multiple sclerosis: A review. *Revue Neurologique*.
- Batista S, Alves C, d'Almeida OC. Disconnection as a mechanism for social cognition impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2017 Jul 4;89(1):38-45. doi: 10.1212/WNL.0000000000004060. Epub 2017 May 31.
- Beato, R., Amaral-Carvalho, V., Guimarães, H. C., Tumas, V., Souza, C. P., Oliveira, G. N. D., & Caramelli, P. (2012). Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 70, 278-280.
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F. & Emery, G. (1982). Uma visão geral. Em A. T. Beck, A. J. Rush, B. F. Shaw & G. Emery, *Terapia cognitiva da depressão* (pp. 15-45). Rio de Janeiro: Zahar.
- Benedict RH et al. Predicting neuropsychological abnormalities in multiple sclerosis. *J.Int Neuropsychol Soc* 2006.

- Benedict, R. H., DeLuca, J., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., Rudick, R., & Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. (2017). Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(5), 721-733.
- Bertoux, M., Delavest, M., de Souza, L. C., Funkiewiez, A., Lépine, J. P., Fossati, P., ... & Sarazin, M. (2012). Social cognition and emotional assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(4), 411-416.
- Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., ... & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*.
- Bora, E., Walterfang, M., & Velakoulis, D. (2015). Theory of mind in behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(7), 714-719.
- Bora, E., & Berk, M. (2016). Theory of mind in major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 191, 49-55.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Múltipla. PORTARIA CONJUNTA Nº 1, DE 07 DE JANEIRO DE 2022. Brasília, 2022.
- Brown, M. A. & Weinberg, R. B. Mast cells and innate lymphoid cells: underappreciated players in CNS autoimmune demyelinating disease. *Front. Immunol.* 9, 514 (2018). APUD Mansilla et al., 2021
- Brucki, S. M. D., Malheiros, S. M. F., Okamoto, I. H., & Bertolucci, P. H. (1997). Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 55, 56-61.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1997). *The Hayling and Brixton Tests*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Chiaravalloti ND & DeLuca. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J. Lancet Neurol.* 2008.
- Ciampi, E., Uribe-San-Martin, R., Vásquez, M., Ruiz-Tagle, A., Labbe, T., Cruz, J. P., ... & Cárcamo-Rodríguez, C. (2018). Relationship between Social Cognition and traditional cognitive impairment in Progressive Multiple Sclerosis and possible implicated neuroanatomical regions. *Multiple sclerosis and related disorders*, 20, 122-128.
- Cottrell, S. S., & Wilson, S. K. (1926). Original Papers: THE AFFECTIVE SYMPTOMATOLOGY OF DISSEMINATED SCLEROSIS.: A STUDY OF 100 CASES. *Journal of Neurology and Psychopathology*, 7(25), 1.
- Cotter, J., Firth, J., Enzinger, C., Kontopantelis, E., Yung, A. R., Elliott, R., & Drake, R. J. (2016). Social cognition in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 87(16), 1727-1736.

- Cristiano, E., & Rojas, J. I. (2017). Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: an updated survey. *Multiple sclerosis journal—experimental, Translational and Clinical*, 3(2), 2055217317715050.
- Cunha, J. (2001). *Manual em português das Escalas Beck*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- da Gama, A. B. C. N., Lacativa, M. C. S., da Costa Pereira, F. F. C., & Alvarenga, R. M. P. (2015). Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*, 4(6), 572-579.
- Damasceno, A., Pimentel-Silva, L. R., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2020). Cognitive trajectories in relapsing–remitting multiple sclerosis: A longitudinal 6-year study. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(13), 1740-1751.
- Darwin, C., & Prodger, P. (1882). *The expression of the emotions in man and animals*. Oxford University Press, USA.
- De Meo, E., Portaccio, E., Giorgio, A., Ruano, L., Goretti, B., Nicolai, C., ... & Amato, M. P. (2021). Identifying the distinct cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *JAMA neurology*, 78(4), 414-425.
- de Souza LC, Corlier F, Habert MO, Uspenskaya O, Maroy R, et al. 2011. Similar amyloid- $\beta$  burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *Brain* 134: 2036-43
- de Souza, L. C., Bertoux, M., de Faria, Â. R. V., Corgosinho, L. T. S., de Almeida Prado, A. C., Barbosa, I. G., ... & Teixeira, A. L. (2018). The effects of gender, age, schooling, and cultural background on the identification of facial emotions: a transcultural study. *International psychogeriatrics*, 30(12), 1861-1870.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-6.
- Ducharme, S., Price, B. H., & Dickerson, B. C. (2018). Apathy: a neurocircuitry model based on frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(4), 389-396.
- Ellis, P. D. (2010). *The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results*. Cambridge university press.
- Ekman, P. & Friesen, W. V. (1975). *Unmasking the Face: A Guide to Recognizing Emotions from Facial Clues*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall. Reprint edn, Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1984.
- Fagnani, C., Neale, M. C., Nisticò, L., Stazi, M. A., Ricigliano, V. A., Buscarinu, M. C., ... & Ristori, G. (2015). Twin studies in multiple sclerosis: A meta-estimation of heritability and environmentality. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(11), 1404-1413.
- Filippi, M., Preziosa, P., Banwell, B. L., Barkhof, F., Ciccarelli, O., De Stefano, N., ... & Rocca, M. A. (2019). Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*, 142(7), 1858-1875.

- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1994 Feb;21(1):9-14.
- Fonseca, Rochele et al. Teste Hayling: um instrumento de avaliação de componentes das funções executivas. In C. Hutz (Org.). *Avaliação Psicológica e Neuropsicológica de crianças e adolescentes.* São Paulo: Casa do Psicólogo, 2010.
- Ghareghani, M., Reiter, R. J., Zibara, K., & Farhadi, N. (2018). Latitude, vitamin D, melatonin, and gut microbiota act in concert to initiate multiple sclerosis: a new mechanistic pathway. *Frontiers in immunology*, 9, 2484.
- Gianfrancesco, M. A., & Barcellos, L. F. (2016). Obesity and multiple sclerosis susceptibility: a review. *Journal of neurology & neuromedicine*, 1(7), 1.
- Golan, D., Doniger, G. M., Wissemann, K., Zarif, M., Bumstead, B., Buhse, M., ... & Gudesblatt, M. (2018). The impact of subjective cognitive fatigue and depression on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(2), 196-204.
- Gomes-Oliveira, M. H., Gorenstein, C., Lotufo Neto, F., Andrade, L. H., & Wang, Y. P. (2012). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 34, 389-394.
- Goodin, D. S., Khankhanian, P., Gourraud, P. A., & Vince, N. (2021). The nature of genetic and environmental susceptibility to multiple sclerosis. *PloS one*, 16(3), e0246157.
- Good, K., Clark, C. M., Oger, J., Paty, D., & Klonoff, H. (1992). Cognitive impairment and depression in mild multiple sclerosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*.
- Guimarães, H. C., Fialho, P. P. A., Carvalho, V. A., Santos, E. L. D., & Caramelli, P. (2009). Brazilian caregiver version of the Apathy Scale. *Dementia & neuropsychologia*, 3(4), 321-326.
- Gregory, C., Lough, S., Stone, V. E., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S., & Hodges, J. (2002). Theory of mind in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: Theoretical and practical implications. *Brain*, 125, 752-64.
- Gomes-Oliveira, M. H., Gorenstein, C., Lotufo Neto, F., Andrade, L. H., & Wang, Y. P. (2012). Validação da versão brasileira em português do Inventário de Depressão de Beck-II numa amostra da comunidade. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 34, 389-394.
- Henry, A., Bakchine, S., Maarouf, A., Chaunu, M. P., Rumbach, L., Magnin, E., ... & Montreuil, M. (2015). Facial emotion recognition and faux pas interpretation in multiple sclerosis. *Brain Impairment*, 16(3), 158-172.
- Henry, J. D., Von Hippel, W., Molenberghs, P., Lee, T., & Sachdev, P. S. (2016). Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 12(1), 28-39.

- Ian A. Apperly (2012): What is “theory of mind”? Concepts, cognitive processes and individual differences, *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 65:5, 825-839
- Jack Cotter, Joseph Firth, Christian Enzinger. Social cognition in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016 Oct 18;87(16):1727-1736).
- Julie D. Henry; Louise H. Phillips , William W. Beatty , Skye McDonald, Wendy A. Longley , Amy Joscelyne, and Peter G. Rendell. Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society* (2009), 15, 277–285. Doi:10.1017/S1355617709090195.
- Labbe, T. P., Montalba, C., Zurita, M., Ciampi, E. L., Cruz, J. P., Vasquez, M., ... & Cárcamo, C. (2021). Regional brain atrophy is related to social cognition impairment in multiple sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 79, 666-675.
- Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., ... & DeLuca, J. (2018). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(13), 1665-1680.
- Kalincik, T., Cutter, G., Spelman, T., Jokubaitis, V., Havrdova, E., Horakova, D., ... & Butzkueven, H. (2015). Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain*, 138(11), 3287-3298.
- Karina Pavan; Kizi Schmidt; Bruna Marangoni; Maria Fernanda Mendes; Charles Peter Tilbery; Sergio Lianza. Esclerose múltipla: adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* vol.65 no.3a São Paulo Sept. 2007. DOI: 10.1590/S0004-282X2007000400024.
- Karussis, D. & Vaknin-Dembinsky, A. Hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a review of the clinical experience and a report of an international meeting. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 6, 347–352 (2010).
- Koch-Henriksen, N., & Magyari, M. (2021). Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 17(11), 676-688.
- Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D'hooghe, M. B., & Ilsbrouckx, S. (2008). Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabilitation and neural repair*, 22(1), 91-100.
- Krupp, L. B., Sliwinski, M., Masur, D. M., Friedberg, F., & Coyle, P. K. (1994). Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 51(7), 705-710.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444.
- Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2011;24:244–249.
- Langdon DW. Introduction to cognition and MS. MS in focus. MS and cognition. *Multiple sclerosis international federation*. July 2013; 4-6.

- Leavitt, V. M., Tosto, G., & Riley, C. S. (2018). Cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 265(3), 562–566. doi:10.1007/s00415-018-8747-5.
- Lillo, P., Caramelli, P., Musa, G., Parrao, T., Hughes, R., Aragon, A., ... & de Souza, L. C. (2020). Inside minds, beneath diseases: social cognition in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(12), 1279-1282.
- Lima, E. D. P., Haase, V. G., & Lana-Peixoto, M. A. (2008). Heterogeneidade neuropsicológica na esclerose múltipla. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 21, 100-109
- Linker, R. A., & Gold, R. (2013). Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Current neurology and neuroscience reports*, 13(11), 1-7.
- Lopes, J., Lavado, E. L., Kallaur, A. P., Oliveira, S. R. D., Reiche, E. M. V., & Kaimen-Maciel, D. R. (2014). Avaliação da fadiga na esclerose múltipla: qualidade metodológica das versões originais adaptadas no Brasil dos instrumentos de autorrelato. *Fisioterapia e Pesquisa*, 21, 392-397.
- Lorscheider, J., Buzzard, K., Jokubaitis, V., Spelman, T., Havrdova, E., Horakova, D., ... & MSBase Study Group. (2016). Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 139(9), 2395-2405.
- Lublin, F. D., Coetzee, T., Cohen, J. A., Marrie, R. A., & Thompson, A. J. (2020). The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. *Neurology*, 94(24), 1088-1092.
- Makilim Nunes Baptista; Mayra Silva de Souza; Gisele Aparecida da Silva Alves. Evidências de validade entre a Escala de Depressão (EDEP), o BDI e o Inventário de Percepção de Suporte Familiar (IPSF). *PsicoUSF v.13 n.2 Itatiba dez. 2008. Neuroimage. 2006 Feb 1;29(3):859-67. Epub 2005 Oct 3.*
- Mansilla, M. J., Presas-Rodríguez, S., Teniente-Serra, A., González-Larreategui, I., Quirant-Sánchez, B., Fondelli, F., ... & Martínez-Cáceres, E. M. (2021). Paving the way towards an effective treatment for multiple sclerosis: Advances in cell therapy. *Cellular & Molecular Immunology*, 18(6), 1353-1374.
- Mariano, L. I., Caramelli, P., Guimarães, H. C., Gambogi, L. B., Moura, M. V. B., Yassuda, M. S., ... & de Souza, L. C. (2020). Can social cognition measurements differentiate behavioral variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease regardless of apathy?. *Journal of Alzheimer's Disease*, 74(3), 817-827.
- Marin, R. S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*.
- Meca-Lallana, V., Berenguer-Ruiz, L., Carreres-Polo, J., Eichau-Madueño, S., Ferrer-Lozano, J., Forero, L., ... & Pérez-Miralles, F. C. (2021). Deciphering multiple sclerosis progression. *Frontiers in Neurology*, 12, 608491.

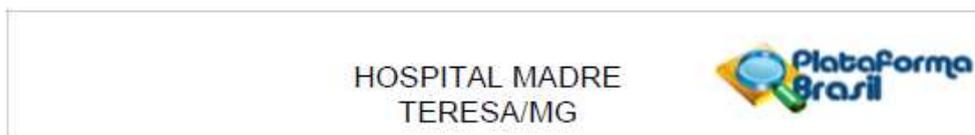
- Miclea, A., Bagnoud, M., Chan, A., & Hoepner, R. (2020). A brief review of the effects of vitamin D on multiple sclerosis. *Frontiers in immunology*, 11, 781.
- Miguel, F. K., Caramanico, R. B., Huss, E. Y., & Zuanazzi, A. C. (2017). Validity of the reading the mind in the eyes test in a Brazilian sample. *Paidéia (Ribeirão Preto)*, 27, 16-23.
- Mike, A., Strammer, E., Aradi, M., Orsi, G., Perlaki, G., Hajnal, A., ... & Illes, Z. (2013). Disconnection mechanism and regional cortical atrophy contribute to impaired processing of facial expressions and theory of mind in multiple sclerosis: a structural MRI study. *PLoS One*, 8(12), e82422.
- Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chang, K. C. M., Costabile, T., Russo, C., ... & Brescia Morra, V. (2016). Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(5), 659-667.
- Mokry, L. E., Ross, S., Timpson, N. J., Sawcer, S., Davey Smith, G., & Richards, J. B. (2016). Obesity and multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *PLoS medicine*, 13(6), e1002053.
- Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chang, K. C. M., Costabile, T., Russo, C., ... & Brescia Morra, V. (2016). Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(5), 659-667.
- MSIF - Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. MSIF.org <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (2013).
- Neuhaus, M., Bagutti, S., Yaldizli, Ö., Zwahlen, D., Schaub, S., Frey, B., ... & Penner, I. K. (2018). Characterization of social cognition impairment in multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 25(1), 90-96.
- Pandit, L. (2019). No evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis-Shifting the goal posts. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 22(3), 261.
- Paul F. M. J. Verschure. Neuroscience, Virtual Reality and Neurorehabilitation: Brain repair as a validation of brain theory. 33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS Boston, Massachusetts USA, August 30 - September 3, 2011.
- Paul F.M.J. Verschure. The Distributed Adaptive Control Architecture of the Embodied Situated Mind. In D. Reitter & F. E. Ritter (Eds.), *Proceedings of the 14th International Conference on Cognitive Modeling (ICCM 2016)*. University Park, PA: Penn State.
- Pavan, K., Schmidt, K., Marangoni, B., Mendes, M. F., Tilbery, C. P., & Lianza, S. (2007). Esclerose múltipla: adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 65, 669-673.

- Petersen, E. R., Søndergaard, H. B., Laursen, J. H., Olsson, A. G., Börnsen, L., Soelberg Sørensen, P., ... & Bang Oturai, A. (2019). Smoking is associated with increased disease activity during natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(9), 1298-1305.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind?. *Behavioral and brain sciences*, 1(4), 515-526.
- Prinster A1, Quarantelli M, Orefice G, Lanzillo R, Brunetti A, Mollica C, Salvatore E, Morra VB, Coppola G, Vacca G, Alfano B, Salvatore M. Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage*. 2006 Feb 1;29(3):859-67. Epub 2005 Oct 3.
- Raimo, S., Trojano, L., Pappacena, S., Alaia, R., Spitaleri, D., Grossi, D., & Santangelo, G. (2017). Neuropsychological correlates of theory of mind deficits in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 31(7), 811.
- Raimo, S., Spitaleri, D., Trojano, L., & Santangelo, G. (2020). Apathy as a herald of cognitive changes in multiple sclerosis: A 2-year follow-up study. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(3), 363-371.
- Ralph H. B. Benedict and Robert Zivadinov. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *NATURE*. JUNE 2011 | VOLUME 7
- RL Aupperle et al. Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *MultipleSclerosis* 2002;8:382± 389
- Rogers, F., Bane, E., Dwyer, C. P., Alvarez-Iglesias, A., Joyce, R. A., & Hynes, S. M. (2022). Remote administration of BICAMS measures and the Trail-Making Test to assess cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychological Rehabilitation*, 1-24.
- Rosso, M., & Chitnis, T. (2020). Association between cigarette smoking and multiple sclerosis: a review. *JAMA neurology*, 77(2), 245-253.
- Russi, A. E., Walker-Caulfield, M. E., Guo, Y., Lucchinetti, C. F. & Brown, M. A. Meningeal mast cell-T cell crosstalk regulates T cell encephalitogenicity. *J. Autoimmun.* 73, 100–110 (2016).
- Sanvicente-Vieira, B., Kluwe-Schiavon, B., Wearick-Silva, L. E., Piccoli, G. L., Scherer, L., Tonelli, H. A., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Revised reading the mind in the eyes test (RMET)-Brazilian version. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 36, 60-67.
- Sarazin M, Dubois B, de Souza LC, Bertoux M. 2012. Should the Social Cognition and Emotional Assessment replace standard neuropsychological tests for frontotemporal dementia? *Expert Rev Neurother* 12: 633-5
- Schrempf, W., & Ziemssen, T. (2007). Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Autoimmunity reviews*, 6(7), 469-475.

- Schwab, N., Schneider-Hohendorf, T., Melzer, N., Cutter, G., & Wiendl, H. (2017). Natalizumab-associated PML: challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology*, 88(12), 1197-1205.
- Shao, Z., Janse, E., Visser, K., & Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in psychology*, 5, 772.
- Silveira, C., Guedes, R., Maia, D., Curren, R., & Coelho, R. (2019). Neuropsychiatric symptoms of multiple sclerosis: state of the art. *Psychiatry Investigation*, 16(12), 877.
- Spedo, C. T., Pereira, D. D. A., Frndak, S. E., Marques, V. D., Barreira, A. A., Smerbeck, A., ... & Benedict, R. H. (2021). Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS): discrete and regression-based norms for the Brazilian context. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 80, 62-68.
- Sonia Batista, Otilia C d'Almeida, Ana Afonso, Sandra Freitas, Carmo Macário, Livia Sousa, Miguel Castelo-Branco, Isabel Santana, and Luís Cunha. Impairment of social cognition in multiple sclerosis: Amygdala atrophy is the main predictor. *Multiple Sclerosis Journal*. Vol 23, Issue 10, pp. 1358 - 1366. First Published December 21, 2016.
- Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:8-11.10.
- Stone, V.E., Baron-Cohen, S. & Knight, R.T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 640-656. Gregory, C. , Lough, S., Stone, V.E., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S. & Hodges, J. (2002). Theory of mind in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: Theoretical and practical implications. *Brain*, 125, 752-64.
- Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018;90(6):278-288.
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., ... & Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162-173.
- Vogeley, K., & Roepstorff, A. (2009). Contextualising culture and social cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 13, 12, 511-516.
- Westby, C., & Robinson, L. (2014). A developmental perspective for promoting theory of mind. *Topics in language disorders*, 34(4), 362-382.
- Whiteside, D. M., Kealey, T., Semla, M., Luu, H., Rice, L., Basso, M. R., & Roper, B. (2016). Verbal fluency: language or executive function measure?. *Applied Neuropsychology: Adult*, 23(1), 29-34.
- YanaSuchy, James A. Holdnack. Assessing Social Cognition Using the ACS for WAIS-IV and WMS-IV. *Advanced Clinical Interpretation*. 2013, Pages 367-406.

Zalc, B. (2018). One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain*, 141(12), 3482-3488.

ANEXO A: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO  
HOSPITAL MADRE TERESA



Continuação do Parecer: 4.223.799

Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura.jpeg	09/07/2020 22:36:27	MAIRA CARDOSO ASPAHAN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_EM_Cognicao_social.docx	21/06/2020 01:28:33	MAIRA CARDOSO ASPAHAN	Aceito
Cronograma	Cronograma_pesquisa_EM.docx	21/06/2020 00:46:25	MAIRA CARDOSO ASPAHAN	Aceito
Brochura Pesquisa	EMPlataformaBrasil.docx	21/06/2020 00:41:52	MAIRA CARDOSO ASPAHAN	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 19 de Agosto de 2020

---

Assinado por:  
Lincoln Paiva Costa  
(Coordenador(a))

## ANEXO B

**Termo de consentimento livre e esclarecido**

Este documento tem como objetivo lhe convidar a participar do projeto de pesquisa intitulado “Cognição social e esclerose múltipla”. Este documento fornece informações sobre esta pesquisa a fim de obter o seu consentimento para participar do estudo. A pesquisa busca avaliar as funções cognitivas incluindo as funções de cognição social em pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla, em comparação com indivíduos saudáveis. Esse estudo permitirá conhecer melhor as funções mentais e emocionais de pessoas convivendo com esclerose múltipla. A pesquisa se baseia em avaliação neuropsicológica, ressonância de encéfalo e coleta de sangue. A duração da avaliação neuropsicológica é em torno de 75 minutos. Os eventuais riscos estão associados ao desconforto e à fadiga causados pela duração do exame. Todas as informações coletadas neste estudo têm garantia de sigilo médico e estarão sob a responsabilidade da pesquisadora Máira Cardoso Aspahan. Não há para o(a) senhor(a) nenhum benefício direto na participação no estudo, a não ser a contribuição pessoal para a pesquisa biomédica. Não é prevista qualquer compensação financeira pela sua participação. O(A) senhor(a) não está abrindo mão de seus direitos legais ao assinar esse termo. A recusa em participar desse estudo não implicará em qualquer prejuízo de relacionamento médico ou pessoal. Em qualquer etapa deste estudo, o(a) Sr.(Sra.) terá acesso à pesquisadora principal - dra. Máira Cardoso Aspahan, pelo telefone (31) 99228-6880. A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Madre Teresa poderá ser contatada pelo telefone (31) 3339.8000 ou no endereço Av. Raja Gabágliã, 1002, Luxemburgo, Belo Horizonte, MG, Brasil. Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética do Hospital Madre Teresa, CAAE: 36768720.2.0000.5127. As informações obtidas serão analisadas juntamente com as de outros participantes. A identificação dos participantes não será divulgada em nenhuma circunstância.

O(A) Sr. (Sra.) tem o direito à privacidade e ao sigilo, sendo que os profissionais irão tomar as devidas precauções para proteger a confidencialidade dos seus registros. Seu nome, bem como qualquer outra informação que possa permitir sua identificação, não aparecerá em nenhuma apresentação ou publicação resultantes deste estudo. Cabe ao participante decidir sobre a opção de participar ou não deste estudo. O (A) participante deve ter ciência de que, a qualquer momento, ele(a) pode retirar o seu consentimento de participação, sem que isso implique em perda de direitos pré-existentes ou prejuízo na assistência médica.

Este Termo de Consentimento é feito em duas vias, sendo que uma permanecerá em poder do(a) participante e a outra será arquivada pelo pesquisador responsável.

Confirmo que fui devidamente esclarecido sobre os propósitos e os procedimentos deste estudo e, livremente, aceito participar deste estudo.

Declaro que expliquei ao participante os propósitos e procedimentos deste estudo.

Pesquisadora: Maira Cardoso Aspahan, CRM 63.411



**8- Foux-Pas:**

	1C	2C	3FP	4FP	5C	6C	7FP	8FP	9FP	10C
1 <sup>a</sup>										
2 <sup>a</sup>										
3 <sup>a</sup>										
4 <sup>a</sup>										
5 <sup>a</sup>										
6 <sup>a</sup>										
7 <sup>a</sup>										
8 <sup>a</sup>										

Estórias com Faux-Pas \_\_\_\_\_/30 (5FP x 6)

Estórias sem Faux-Pas \_\_\_\_\_/10

Total: \_\_\_\_\_/40

Perguntas de controle \_\_\_\_\_/20