

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

**CAROLINA FIORIN ANHOQUE**

**AVALIAÇÃO DA COGNIÇÃO E DA INTEGRIDADE  
AXONAL DO NERVO ÓPTICO EM PACIENTES COM  
SÍNDROME CLINICAMENTE ISOLADA**

Belo Horizonte  
2012

**CAROLINA FIORIN ANHOQUE**

**AVALIAÇÃO DA COGNIÇÃO E DA INTEGRIDADE  
AXONAL DO NERVO ÓPTICO EM PACIENTES COM  
SÍNDROME CLINICAMENTE ISOLADA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Renan Barros Domingues

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

Belo Horizonte  
2012

## **REITOR**

Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

## **PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez

## **DIRETOR DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

Prof. Dr. Thomaz Aroldo Da Mota Santos

## **COORDENADORA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

Profa. Dra. Ângela Maria Ribeiro

## **COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Junior (Subcoordenador)

Prof. Dr. Helton José Dos Reis

Prof. Dr. Carlos Júlio Tierra Criollo

Prof. Dr. Vitor Geraldi Haase

Prof. Dr. Fabrício De Araújo Moreira

Kênia de Oliveira Bueno (Representante Discente)

“Que os modernos métodos de ensino não  
tenham ainda sufocado inteiramente  
a sagrada curiosidade de questionar.”

**Albert Einstein**  
(*Gênio autodidata - Sobre a Educação*)

# *Agradecimentos*

Ao Professor Doutor Renan Barros Domingues que depositou confiança e acreditou que eu poderia cumprir este projeto de vida. Aprendi com Dr Renan que disciplina, dedicação, persistência e competência são habilidades essenciais na construção do conhecimento. Dividiu seu conhecimento comigo e multiplicou meu interesse pela ciência. Muito obrigada por permitir que eu aprendesse com você!

Ao Professor Doutor Antônio Lúcio Teixeira Júnior que com sua grandiosidade de conhecimento me proporcionou momentos de entusiasmo no descobrir e me apaixonar cada dia mais pela pesquisa e pela ciência.

À Doutora Simone Aires Domingues pelo carinho, amizade e por ter compartilhado e me ajudado com seu grande conhecimento em neuropsicologia e neurociências.

Ao Dr Laurentino Biccias Neto e sua equipe da Ocular Oftalmologia pela grande parceria e apoio na realização deste estudo. Obrigada!

Aos meus queridos amigos do Programa de Pós Graduação em Neurociências, Izabela, Rodrigo, Fernanda, Gabriela, Lucinara, Luiza, Thiago, Fernanda Taveira e Halina pela troca de experiências e intercâmbio “mineiro-capixaba”. Como aprendi com vocês!

Aos funcionários Jaqueline, Fabiana, Heidy, Vanessa e Nely, que com grande entusiasmo, dedicação e alegria me auxiliaram nas atividades do Programa.

Aos Professores Doutores do Programa de Pós-Graduação em Neurociências que proporcionaram dias de imersão e desenvolvimento de conhecimento científico.

Às amigas e colegas de profissão da equipe multiprofissional do Ambulatório de Esclerose Múltipla da Emescam Bianca, Mariangela e Patrícia pelo trabalho junto e em conjunto.

Aos queridos colegas de trabalho da Universidade Federal do Espírito Santo e aos meus alunos — a motivação de vocês é a energia do meu trabalho!

Ao meu esposo Rafael pelo seu amor e apoio em todos os momentos deste trabalho e à minha família pelo incentivo à realização das minhas metas de estudo, torcendo pela concretização desta nova etapa.

## RESUMO

**Introdução:** Estudos evidenciam o déficit cognitivo na EM, entretanto poucos são os estudos que avaliaram de forma sistemática a cognição em pacientes com CIS, bem como sua correlação com aspectos neuropsiquiátricos e de qualidade de vida. **Objetivos:** Investigar os prejuízos cognitivos, psiquiátricos, qualidade de vida e injúrias do nervo óptico em pacientes com Síndrome Clinicamente Isolada, bem como correlacionar estas variáveis. **Métodos:** Este estudo é transversal, realizado numa amostra de 18 pacientes com síndrome clinicamente isolada e um grupo controle (n=18) composto por sujeitos saudáveis, pareados por gênero, idade, escolaridade e dominância-mão. Pacientes e controles foram submetidos a: bateria de testes para avaliação cognitiva, inventários de depressão e ansiedade; protocolo de análise de incapacidade neurológica (GNDS); questionário de qualidade de vida (DEFU) e tomografia de coerência óptica (OCT) em ambos os olhos. A avaliação da incapacidade funcional foi realizada através da escala expandida do estado de incapacidade (EDSS), do nível intelectual foi feita pela Escala de Inteligência para Adulto – WAIS III (forma abreviada – subtestes de vocabulário e figura) e pelo mini-exame do estado mental (MEEM). Os dados contínuos foram comparados utilizando-se o teste de Mann-Whitney e as proporções foram comparadas através de tabelas de contingência utilizando-se o teste Qui-quadrado e teste exato de Fischer. As correlações entre espessura de nervo óptico, dados cognitivos, escalas de ansiedade, depressão e QoL foram analisadas com o teste de Spearman. O nível de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$ . **Resultados:** Pacientes com CIS tiveram desempenho significativamente inferior nos testes PASAT 2 segundos ( $P=0.009$ ) e fluência verbal ( $P=0.0038$ ) quando comparados ao grupo controle. Houve diferença significativa na qualidade de vida (QoL) avaliada entre pacientes com CIS e controles ( $P=0,000$ ). Houve diferença no BAI ( $P=0,003$ ), entretanto não houve diferença do BDI entre pacientes e controles. Houve correlações significativas entre QoL, fluência verbal e Stroop, contudo não verificou-se correlação da QoL com sintomas de depressão e ansiedade. A espessura do nervo óptico é reduzida mais frequentemente em olhos com história de neurite óptica (NO) (85,7%) do que olhos sem história de NO (21,7%) ( $P=0,0146$ ). Não foi encontrada correlação entre perda axonal do nervo óptico com o desempenho cognitivo. **Conclusão:** Pacientes com síndrome clinicamente isolada apresentaram pior desempenho cognitivo em testes relacionados a funções executivas e as alterações cognitivas se correlacionam com diminuição da qualidade de vida (QoL), o que não ocorreu com a depressão, ansiedade e incapacidade neurológica. Nossos resultados corroboram que depressão e ansiedade estão presentes desde o primeiro surto e que progridem após a evolução da CIS para EM. A OCT detecta perda axonal decorrente de neurite óptica e perda axonal subclínica em olhos sem NO prévia. Entretanto, a redução axonal não se correlacionou com o desempenho cognitivo na população estudada.

**Palavras-chave:** Síndrome Clinicamente Isolada; Avaliação Cognitiva; Avaliação Neuropsiquiátrica; Qualidade de Vida.

## ABSTRACT

**Background:** Several studies showed cognitive impairment in multiple sclerosis (MS), however, few studies evaluated cognition in patients with clinically isolated syndrome (CIS). Also, little is known about neuropsychiatric aspects and quality of life among CIS patients. **Objectives:** The aims of this study were to investigate cognitive impairment, psychiatric abnormalities, quality of life, and optical nerve damage in patients with CIS, and to assess the correlations between these variables. **Methods:** This cross-sectional study was conducted on a sample of 18 patients with CIS and a control group (n = 18) with healthy subjects matched by gender, age, education level, and hand-dominance. Patients and controls were submitted to a battery of tests for cognitive assessment, inventories of depression and anxiety; neurological disability assessment (GNDS), evaluation of quality of life (DEFU), and optical coherence tomography (OCT) in both eyes. Expanded scale of disability status (EDSS), Adult Intelligence Scale - WAIS III (short form - the subtests vocabulary and picture) and mini-exam of mental status were used. Continuous data were compared using the Mann-Whitney test and proportions were compared with contingency tables using the chi-square or Fischer's test. The correlations between the thickness of the optic nerve, cognitive data, anxiety and depression scores were assessed with the Spearman test. The significance level was set at  $p < 0.05$ . **Results:** CIS patients had significant worse performance in Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) 2 seconds ( $P=0.009$ ) and verbal fluency tests ( $P=0.0038$ ) than controls. There was a significant difference in quality of life (QoL) between CIS patients and controls ( $P=0.000$ ). There was a significant difference in BAI ( $P=0.003$ ), but not significant difference in BDI between patients and controls was found. There were significant correlations between QoL measure and verbal fluency and Stroop test but not with neurological disability, depression, and anxiety. Optical nerve axonal loss was found more frequently in eyes with previous optic neuritis (ON) (85.7%) than in those without previous ON (21.7%) ( $P=0.0146$ ). There were no significant correlations between optical nerve axonal loss and cognitive findings. **Conclusion:** CIS patients had worse cognitive performance than controls in executive functions tests. Cognition, but not anxiety, depression and disability, was associated with reduced quality of life. OCT evaluation showed to be able to detect axonal loss resulting from optical neuritis as well as subclinical axonal loss in eyes without previous optical neuritis; however, optical nerve axonal loss was not correlated with cognition.

**Keywords:** Clinically isolated syndrome; Cognitive Assessment; Neuropsychiatric Assessment, Quality of Life.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 1</b> – Diagrama da Tese.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 14  |
| <b>Figura 2</b> – Sequência ilustrativa com formato de apresentação sonora dos números para o participante a cada 3 ou 2 segundos, assim como as possíveis respostas a cada dois estímulos apresentados. O sujeito não deve somar o número apresentado com a sua resposta, mas sim com o número apresentado anteriormente pelo teste (estímulo auditivo)..... | 61  |
| <b>Figura 3</b> – Resultado da OCT de paciente do gênero masculino, 31 anos, EDSS = 1, surto clínico lobar, sem história de neurite óptica. Exame OCT normal em ambos os olhos.....                                                                                                                                                                           | 115 |
| <b>Figura 4</b> – Resultado da OCT de paciente do gênero feminino, 38 anos, EDSS = 1, com história de neurite óptica em olho esquerdo. Exame OCT normal em olho não sintomático (olho direito) e alterado em olho afetado (esquerdo).....                                                                                                                     | 116 |
| <b>Figura 5</b> – Resultado da OCT de paciente do gênero masculino, 19 anos, EDSS = 0, surto clínico medular, sem história de neurite óptica. Exame OCT normal em olho direito e alterado (limítrofe) em olho esquerdo.....                                                                                                                                   | 117 |
| <b>Figura 6</b> – Resultado da OCT de paciente do gênero feminino, 36 anos, EDSS = 1,5, com história de neurite óptica em olho direito. Exame OCT alterado bilateralmente (em olho não sintomático - olho esquerdo; olho sintomático - direito).....                                                                                                          | 118 |



## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> – Critérios diagnósticos para esclerose múltipla do Painel Internacional revisados por Polman e colaboradores (2005).....                  | 17 |
| <b>Tabela 2</b> – Critérios diagnósticos para esclerose múltipla do Painel Internacional revisados por Polman e colaboradores (2011).....                  | 18 |
| <b>Tabela 3</b> – Testes selecionados para avaliação de funções cognitivas específicas e ordem sequencial de aplicação, função avaliada, autor e ano ..... | 56 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|          |                                                                                                    |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anti-HIV | Pesquisa de anticorpos contra o vírus da imunodeficiência humana                                   |
| ANVISA   | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                                                           |
| BAI      | Beck Anxiety Inventory                                                                             |
| BDI      | Beck Depression Inventory                                                                          |
| CIS      | Síndrome Clinicamente Isolada                                                                      |
| DEFU     | Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida                                              |
| DP       | Desvio padrão da média                                                                             |
| EM       | Esclerose Múltipla                                                                                 |
| FAN      | Fator antinuclear                                                                                  |
| FTA-Abs  | Reação de imunofluorescência para lues                                                             |
| GNDS     | Guy's Neurological Disability Scale                                                                |
| IRM      | Imagem por ressonância magnética                                                                   |
| LCR      | Líquido Cefalorraquidiano                                                                          |
| MEEM     | Mini Exame do Estado Mental                                                                        |
| MSFC     | Multiple Sclerosis Functional Composite                                                            |
| NO       | Neurite óptica                                                                                     |
| OCT      | Optical Coherence Tomography (Tomografia de Coerência Óptica)                                      |
| PASAT    | Paced Auditory Serial Addition Task (Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada)                  |
| PEV      | Potencial Evocado Visual                                                                           |
| RAVLT    | Rey Auditory Verbal Learning                                                                       |
| RM       | Ressonância Magnética                                                                              |
| SD-OCT   | Spectral Domain Optical Coherence Tomography (Tomografia de Coerência Óptica de Domínio Espectral) |
| VDRL     | Veneral disease research laboratory                                                                |
| VHS      | Velocidade de hemissedimentação                                                                    |
| WAIS III | Wechsler Adult Intelligence Scale (Escala de Inteligência para Adulto)                             |

# SUMÁRIO

|                                                                                                                             |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Considerações Iniciais.....</b>                                                                                          | <b>11</b>  |
| <b>1 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>                                                                                        | <b>15</b>  |
| 1.1 Conceitos e Aspectos Clínico-Epidemiológicos da Esclerose Múltipla                                                      | 15         |
| 1.2 Diagnóstico e Classificação das Formas Evolutivas da EM                                                                 | 16         |
| 1.3 Síndrome Clinicamente Isolada                                                                                           | 19         |
| 1.4 Alterações Cognitivas na Esclerose Múltipla e na Síndrome Clinicamente Isolada                                          | 21         |
| <b>Artigo 1: Cognitive Impairment in Clinically Isolated Syndrome: A Systematic Review</b>                                  | <b>24</b>  |
| <b>Capítulo de livro: Neuropsiquiatria da Esclerose Múltipla</b>                                                            | <b>30</b>  |
| 1.5 Qualidade de Vida na Esclerose Múltipla e na Síndrome Clinicamente Isolada                                              | 45         |
| 1.6 Tomografia de Coerência Óptica na Esclerose Múltipla e na Síndrome Clinicamente Isolada                                 | 47         |
| <b>2 OBJETIVOS .....</b>                                                                                                    | <b>49</b>  |
| 2.1 Objetivo Geral                                                                                                          | 49         |
| 2.2 Objetivos Específicos                                                                                                   | 49         |
| <b>3 MÉTODOS .....</b>                                                                                                      | <b>50</b>  |
| 3.1 Delineamento do estudo                                                                                                  | 50         |
| 3.2 Casuística                                                                                                              | 50         |
| 3.2.1 Critérios de inclusão                                                                                                 | 51         |
| 3.2.2 Critérios de exclusão                                                                                                 | 51         |
| 3.3 Etapas do Estudo                                                                                                        | 52         |
| 3.4 Análise dos Resultados                                                                                                  | 66         |
| <b>4 RESULTADOS .....</b>                                                                                                   | <b>67</b>  |
| 4.1 Artigo 2: Anxiety and Depressive Symptoms in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis                        | 69         |
| 4.2 Artigo 3: Cognitive Impairment in Patients with Clinically Isolated Syndrome                                            | 75         |
| 4.3 Artigo 4: Cognitive Impairment Is Correlated With Reduced Quality Of Life In Patients With Clinically Isolated Syndrome | 86         |
| 4.4 Artigo 5: Cognitive Impairment and Optic Nerve Axonal Loss in Patients with Clinically Isolated Syndrome                | 99         |
| 4.5 Resultados Adicionais: Ilustração De Casos                                                                              | 115        |
| <b>5 DISCUSSÃO .....</b>                                                                                                    | <b>119</b> |
| <b>6 CONCLUSÕES .....</b>                                                                                                   | <b>124</b> |
| <b>7 REFERÊNCIAS .....</b>                                                                                                  | <b>125</b> |

## CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A proposta deste trabalho é apresentar os resultados da avaliação da função cognitiva, neuropsiquiátrica, de qualidade de vida e da integridade axonal do nervo óptico de pacientes com Síndrome Clinicamente Isolada atendidos no Ambulatório do Projeto de Extensão de Esclerose Múltipla da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM (Vitória – ES) comparados com controles da comunidade.

O interesse na área de neurociências iniciou há alguns anos. Estudar a mente, como percebemos, movemo-nos, pensamos e lembramo-nos é desafiador e prazeroso. Pude perceber que o comportamento pode ser avaliado no nível de células nervosas. Apesar de tantas perguntas ainda não respondidas, é muito bom fazer parte das descobertas e *insights* e conhecimento sobre nosso cérebro e, é ainda melhor, poder socializar o que aprendi.

As habilidades cognitivas influenciam nas atividades diárias em diversos domínios como profissional, social, familiar e emocional, interferindo na qualidade de vida. A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença que acomete adultos jovens. Sendo que o primeiro evento neurológico desta doença, a Síndrome Clinicamente Isolada (CIS), ocorre geralmente em uma das fases mais produtivas da vida. A investigação precoce das funções cognitivas nestes pacientes poderá oferecer um entendimento sobre este relevante aspecto da CIS, possibilitando aprofundar a discussão sobre intervenção terapêutica precoce, com possíveis reflexos sobre a qualidade de vida destes pacientes.

As justificativas do nosso estudo são:

\_ Poucos são os estudos que avaliaram de forma sistemática a cognição em pacientes com CIS, sendo que nenhum estudo sobre cognição e CIS havia sido realizado no Brasil;

\_ Poucos estudos em populações de pacientes com CIS correlacionaram alterações cognitivas, alterações neuropsiquiátricas como depressão e ansiedade e escalas de qualidade de vida.

\_ Estudos mostram correlação entre degeneração axonal na OCT, atrofia cerebral e déficit cognitivo na EM, mas ainda não sabemos se o mesmo ocorre em pacientes com CIS.

\_ A avaliação da correlação entre OCT e cognição, em pacientes com CIS poderá auxiliar na melhor compreensão das implicações do processo de degeneração axonal nos estágios iniciais da doença, fornecendo assim subsídios para discutir as intervenções terapêuticas precoces.

\_ Os aspectos a serem estudados são relevantes no contexto clínico e podem auxiliar na melhor compreensão e abordagem terapêutica, bem como no conhecimento do paciente sobre sua doença.

Para apresentação dos resultados, esta tese foi estruturada em três partes principais: introdução, que parte de uma breve revisão da literatura para contextualizar o conteúdo abordado, seguida dos objetivos e métodos relativos ao tema pesquisado. A segunda parte trata dos resultados no formato de artigos científicos e dados adicionais com apresentação de alguns casos clínicos ilustrando em especial a utilização da OCT. A parte final é composta pela discussão dos achados à luz da literatura científica, seguido das conclusões do estudo e referências.

A revisão da literatura do tema deste trabalho é feita pela apresentação do artigo 1, intitulado “**Cognitive Impairment in Clinically Isolated Syndrome: A Systematic Review**”, publicado na *Dementia & Neuropsychologia* em 2010 com objetivo de revisar sistematicamente em base de dados nacionais e internacionais os estudos sobre cognição em pacientes com CIS.

No capítulo “**Neuropsiquiatria da Esclerose Múltipla**” publicado no livro “Neuropsiquiatria Clínica” apresentamos os dados de alterações neuropsiquiátricas e comprometimento cognitivo tanto na EM como na CIS.

O artigo 2 intitulado “**Anxiety and Depressive Symptoms in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis**” publicado na *Arquivos de Neuro-psiquiatria* em 2011 avaliou a presença de sintomas de depressão, ansiedade e sua correlação com comprometimento funcional e tempo de evolução da doença em pacientes com esclerose múltipla e síndrome clinicamente isolada comparados com grupo controle.

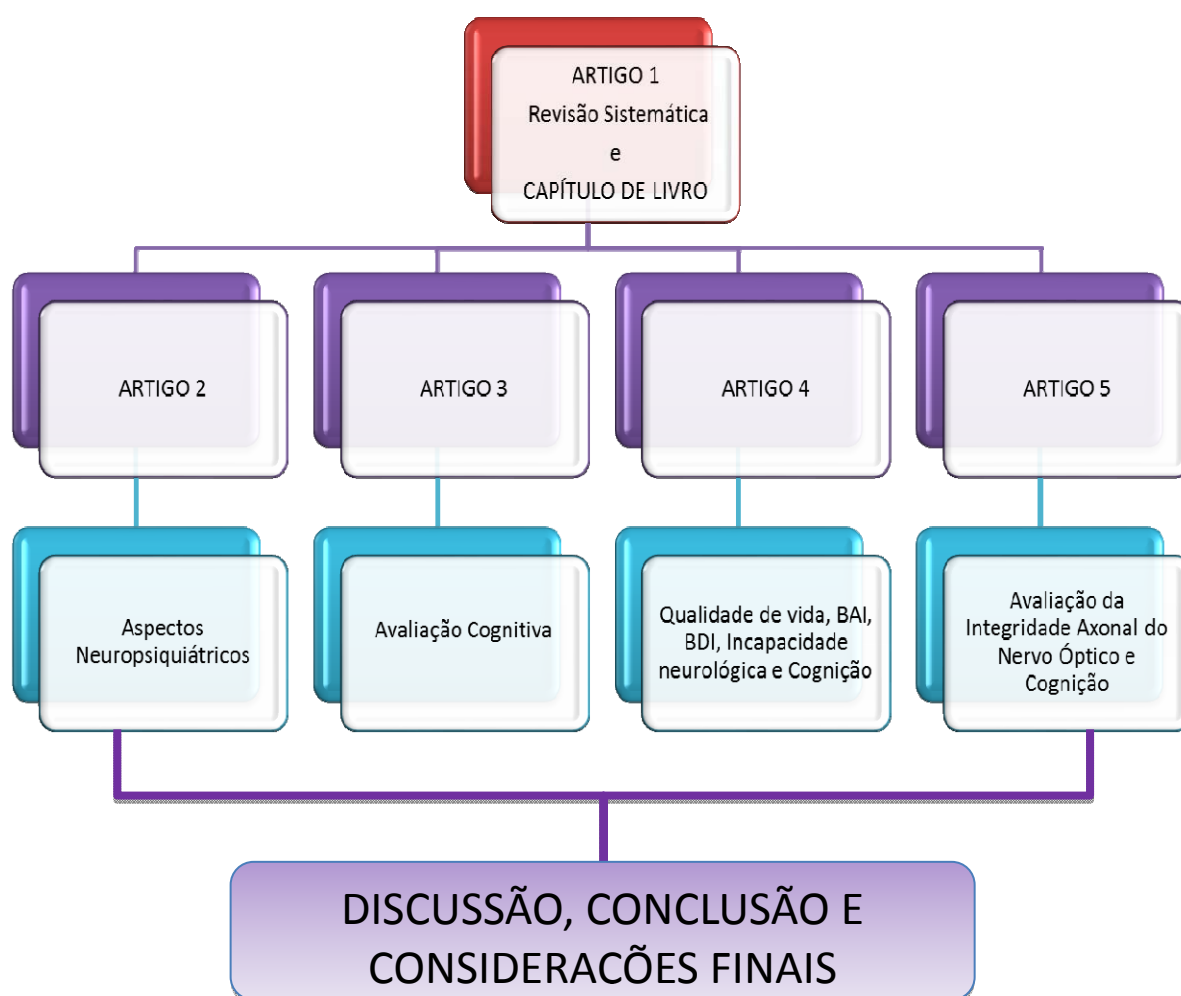
Os resultados deste estudo referentes aos aspectos cognitivos são apresentados no artigo 3 intitulado “**Cognitive Impairment in Patients with Clinically Isolated Syndrome**” aceito para publicação na *Dementia & Neuropsychologia* em 2012 que apresenta os dados da investigação das funções cognitivas em pacientes com CIS em relação a um grupo controle utilizando uma bateria estruturada de testes neuropsicológicos.

Considerando que a relevância dos aspectos cognitivos e neuropsiquiátricos na percepção qualidade de vida dos pacientes, um dos eixos do presente estudo foi a verificação e análise da qualidade de vida, correlacionando os escores obtidos de qualidade de vida com incapacidade neurológica, cognição, sintomas depressivos e de ansiedade. Estes resultados estão apresentados no artigo 4 intitulado “**Cognitive Impairment Is Correlated With Reduced Quality Of Life In Patients With Clinically Isolated Syndrome**” aceito para publicação na *Arquivos de Neuro-psiquiatria* em 2012.

Os resultados referentes à avaliação da integridade axonal do nervo óptico e sua correlação com os resultados da avaliação cognitiva são apresentados no artigo 5 aceito para publicação pela revista *Clinical Neurology and Neurosurgery* com o título “**Cognitive Impairment and Optic Nerve Axonal Loss in Patients with Clinically Isolated Syndrome**”.

Por fim, no capítulo “Resultados Adicionais” são apresentados alguns casos de pacientes com e sem história de neurite óptica, ilustrando a avaliação da espessura do nervo óptico através da tomografia de coerência óptica (OCT).

O diagrama abaixo apresenta a estrutura da tese.



**Figura 1.** Diagrama da Tese.

# 1 REVISÃO DE LITERATURA

---

## 1.1 Conceitos e Aspectos Clínico-Epidemiológicos da Esclerose Múltipla

As primeiras descrições da Esclerose Múltipla ocorreram em meados do século XIX. Nesta época, dois médicos europeus, Robert Carswell e Jean Cruveilhier, observaram placas desmielinizantes encefálicas em materiais de autópsia (Moreira et al., 2002). Em 1868, Jean-Martin Charcot publicou as primeiras descrições clínicas e anatômicas detalhadas sobre a “esclerose em placas”, hoje conhecida como Esclerose Múltipla (EM). A EM é uma doença crônica imunomediada, inflamatória e degenerativa, caracterizada por lesões desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC) disseminadas no tempo e no espaço e que, em geral, se manifesta clinicamente por períodos de agudização e remissão, causando graus diversos de incapacidade neurológica (O’Connor, 2002). As lesões afetam predominantemente a região periventricular, nervo óptico e a medula espinhal (Moreira et al., 2002).

A prevalência da EM difere em várias partes do mundo, havendo áreas de baixa, média e alta prevalência. Kurtzke (1975) refere que as áreas geográficas de alto risco são aquelas com mais de 30 casos por 100.000 habitantes), de risco médio de 5 a 29 casos por 100.000 habitantes e, de baixo risco, com menos de cinco casos por 100.000 habitantes. No Brasil, tem sido encontrado prevalência média da doença com taxa de 15 a 20 casos por 100.000 habitantes (Callegaro et al., 2001; Lana-Peixoto et al., 2002; Rocha et al., 2002).

A doença em geral se inicia entre 20 e 30 anos de idade e apresenta maior incidência em mulheres (Miller, 2002). A causa da EM ainda não é conhecida. Acredita-se numa possível interação de fatores genéticos,



infecciosos e ambientais no desencadeamento de uma resposta imunológica anormal e, conseqüentemente, lesão mielínica e dano axonal. Trapp et al. (1999a,b) caracterizam três componentes na EM: a inflamação, a desmielinização e a perda axonal. Freedman (2006) refere que o processo inflamatório gera perda axonal, mesmo em estágios precoces da EM, e que a desmielinização crônica seguida de degeneração e perda axonal correlaciona-se com a progressão dos déficits neurológicos.

## **1.2 Diagnóstico e Classificação das Formas Evolutivas da EM**

Os sintomas da EM estão relacionados às lesões de substância branca do cérebro, nervos ópticos, cerebelo, tronco encefálico ou medula espinhal e, por isso, o quadro clínico é muito variável (Miller, 2002). Estas lesões podem permanecer estáveis ou progredir com ou sem surtos clínicos.

O diagnóstico da EM é realizado pelos múltiplos sinais e sintomas resultantes de lesões da substância branca que evoluem através de um padrão de disseminação no tempo e espaço. Os critérios diagnósticos de EM têm evoluído nos últimos anos. Segundo os critérios de Poser (1983), o diagnóstico definitivo de EM é feito em indivíduos com duas ou mais manifestações clínicas objetivas separadas no tempo e refletindo acometimento de diferentes áreas do sistema nervoso central (SNC). Com o aprimoramento da ressonância magnética (RM), como meio de diagnóstico para a EM, a disseminação espacial associada à evolução temporal das lesões na RM passaram ser consideradas no diagnóstico da EM, passando a ser incorporados nos critérios de McDonald. Tal mudança permitiu que pacientes com apenas uma manifestação clínica objetiva pudessem ser mais precocemente diagnosticados, desde que a disseminação no tempo e no espaço sejam caracterizadas através da RM. Os critérios de McDonald foram posteriormente aprimorados e são apresentados na tabela 1 (Polman et al., 2005).

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos para esclerose múltipla do Painel Internacional revisados por Polman e colaboradores (2005).

| <b>Apresentação Clínica</b>                                                           | <b>Dados adicionais para diagnóstico de EM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dois ou mais surtos<br>Duas ou mais lesões como evidência clínica objetiva            | Nenhum, desde que não haja nenhuma explicação melhor para o quadro clínico                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Dois ou mais surtos<br>Uma lesão como evidência clínica objetiva                      | Disseminação no espaço demonstrada da por <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM ou</li> <li>• Duas ou mais lesões consistentes com EM à IRM junto à LCR positivo ou</li> <li>• Segundo surto clínico</li> </ul>                                                                                                                                      |
| Um surto<br>Duas ou mais lesões como evidência clínica objetiva                       | Disseminação temporal demonstrada por <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM ou</li> <li>• Segundo surto clínico</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                           |
| Um surto<br>Uma lesão como evidência clínica objetiva (síndrome clinicamente isolada) | Disseminação no espaço demonstrada por <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM ou</li> <li>• Duas ou mais lesões à IRM e LCR positivo e</li> </ul> Disseminação temporal demonstrada da por <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM ou</li> <li>• Segundo surto clínico</li> </ul>                                                                |
| Progressão insidiosa sugestiva de EM (forma primariamente progressiva)                | Progressão contínua por um ano determinada retros ou prospectivamente e dois dos seguintes itens: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM encefálica positiva (nove ou mais lesões cerebrais em T2 ou 4ou mais lesões em T2 associadas a PEV positivo)</li> <li>• IRM de medula positiva (duas lesões focais em T2)</li> <li>• LCR positivo</li> </ul> |

*Legenda: IRM – Imagem por Ressonância Magnética; LCR – Líquido Cefalorraquidiano; PEV – Potencial Evocado Visual*

Mais recentemente, no Painel Internacional para diagnóstico de EM realizado em 2010 por Polman e colaboradores, os requisitos para demonstração de disseminação no tempo e no espaço foram revisados. A confirmação da disseminação no espaço pela ressonância magnética requer a

demonstração de uma ou mais lesões T2 em pelo menos duas das quatro áreas do SNC (periventricular, justacortical, infratentorial e/ou medula espinhal), e, para determinação da disseminação no tempo, as imagens de RM devem apresentar uma das características como apresentado na tabela 2.

**Tabela 2.** Critérios diagnósticos para esclerose múltipla do Painel Internacional revisados por Polman e colaboradores (2011).

| <b>Disseminação no espaço</b>                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Disseminação no tempo</b>                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Pode ser demonstrada por <math>\geq 1</math> lesões<sup>a</sup> T2 em pelo menos 2 das 4 áreas do SNC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Periventricular</li> <li>▪ Justacortical</li> <li>▪ Infratentorial</li> <li>▪ Medula espinhal<sup>b</sup></li> </ul> | <p>1. Nova lesão T2 e/ou realce gadolínio, em comparação a RM inicial, independentemente do tempo desta imagem de referência.</p> <p>2. Presença simultânea de lesões assintomáticas, reagentes a gadolínio ou não, independente do tempo da primeira lesão apresentada</p> |

*a - Realce das lesões pelo gadolínio não é necessário para disseminação no espaço.*

*b - Se o indivíduo apresenta uma síndrome de tronco cerebral ou medula espinhal, as lesões sintomáticas são excluídas dos critérios e não contribuem para contagem de lesões.*

A EM pode apresentar-se na forma recorrente-remitente (EMRR), secundariamente progressiva (EMSP), primariamente progressiva (EMPP) e progressiva recorrente (EMPR). A progressão da EM pode ser medida pela Escala Expandida de Incapacidades (*Expanded Disability Status Scale – EDSS*) desenvolvida por Kurtzke em 1983 que utiliza critérios estabelecidos para avaliar sequelas físicas. Esta escala é amplamente utilizada, pois fornece pontuação objetiva relativa à severidade dos sintomas apresentados em cada sistema investigado.

### 1.3. Síndrome Clinicamente Isolada

A Síndrome Clinicamente Isolada (Clinically Isolated Syndrome – CIS) é representada por um primeiro evento neurológico indicativo de desmielinização inflamatória aguda do sistema nervoso central. Entende-se assim que, por definição, pacientes com CIS não preenchem critérios diagnósticos para EM, pois ainda não preenchem critérios de disseminação no tempo (Tintoré et al., 2005). A maioria dos pacientes com CIS, ao longo do tempo, apresenta novas lesões, clínicas ou radiológicas, caracterizando a conversão para EM definida (Tintoré et al., 2005).

A CIS pode ter várias apresentações, mas ocorre mais comumente na forma de neurite óptica (NO) ou lesão medular. Pelayo et al. (2007) encontraram as seguintes topografias em 320 pacientes com CIS: neurite óptica – 123 casos, mielite – 89 casos, tronco – 78 casos, polirregional – 12 casos, hemisférica – 6 casos e indeterminada – 12 casos. Além dos sinais e sintomas clássicos, alguns estudos mais recentes sugerem haver comprometimento cognitivo entre os pacientes com CIS (Feuillet et al., 2007; Potagas et al., 2008). A neurite óptica (NO) unilateral, dolorosa com disco óptico normal à fundoscopia são características que aumentam o risco de conversão de CIS para EM (Thrower, 2007).

Tintoré et al. (2005) encontraram menor risco de conversão de NO para EM quando comparada a outras formas de CIS. Pacientes com NO apresentaram ressonância magnética normal em 49,2%, sendo esta frequência menor em pacientes com lesão de tronco (24%), medula (24%) e outros (18,5%). Entretanto, neste estudo, quando analisados apenas os pacientes com RM anormal, o risco de conversão para EM foi igual em todas as apresentações de CIS. Portanto, estes autores concluíram que lesões à RM aumentam significativamente o risco de conversão da CIS para EM.

Em 2008, o estudo longitudinal ONTT (*Optic Neuritis Treatment Trial*) apresentou os resultados finais de seguimento de 15 anos de 389 pacientes

com neurite óptica aguda. Este estudo objetivou avaliar o risco de conversão em esclerose múltipla após evento de NO, bem como determinar os fatores preditivos de alto e baixo risco de conversão. Os autores constataram que a presença de lesões na RM do encéfalo no momento do surto de NO é um forte preditor de risco para EM. Tal conclusão está de acordo com o estudo de Tintoré et al. (2005). Por outro lado, os autores acrescentam que, a ausência de lesões na RM, edema de disco óptico, sexo masculino e características atípicas de NO estão associados à baixa probabilidade de desenvolvimento de EM.

A manifestação clínica da CIS pode ser dividida em monofocal ou multifocal. Nielsen et al. (2007) analisaram 487 pacientes com CIS randomizados para o estudo BENEFIT e separaram os pacientes com CIS monofocal ou multifocal. Verificaram que cerca de 39% dos pacientes tinham apresentação multifocal quer seja em função dos sintomas ou dos sinais. Os mesmos autores verificaram que os pacientes com apresentação multifocal tinham maior número de lesões à ressonância, sugerindo que pacientes com CIS multifocal tenham maior risco de conversão para EM.

Como já exposto, as alterações à RM contribuem para identificar pacientes com maior risco de conversão de CIS para EM (Swanton et al., 2007). O'Riordan et al. (1998) avaliaram o valor prognóstico da RM em pacientes com CIS e constataram que apenas 11% dos pacientes com RM sem alterações evoluíram para EM, enquanto o mesmo ocorreu com 84% dos pacientes com RM anormal. Neste estudo, sugeriram que houve relação entre o número de lesões iniciais e o prognóstico futuro. Tintoré et al. (2006) encontraram maior risco de conversão para EM em pacientes com maior número de critérios de Barkoff (maior número de lesões) do que em pacientes com menor número de critérios. Pacientes com RM normal tiveram menor risco que os dois grupos anteriores. Portanto, a presença de anormalidades à RM é o fator de risco mais significativo para a conversão de CIS para EM.

Outros fatores também são estudados. Mowry et al. (2009) referem que a etnia e idade (sujeitos mais jovens) são fatores que aumentam risco de conversão de CIS para EM dentro de um ano.

Novas técnicas de RM como transferência de magnetismo e medida de espessura de substância cinzenta podem identificar alterações precoces e atrofia cortical em pacientes com CIS, entretanto o significado destas alterações em relação ao prognóstico de conversão para EM ainda é incerto (Simon et al., 2006; Gallo et al., 2007; Calabrese et al., 2007a; Calabrese et al., 2007b).

#### **1.4. Alterações Cognitivas e Neuropsiquiátricas na Esclerose Múltipla e na Síndrome Clinicamente Isolada**

Charcot, nas suas primeiras descrições sobre a EM, já mencionava a presença de prejuízo cognitivo nesta doença. Diversos estudos estimam que o déficit cognitivo na EM ocorre entre 43 a 72% dos pacientes (Bertrando et al., 1983; McIntosh-Michaelis, 1991; Rao, 1997; Potagas et al., 2008). Alguns estudos mais recentes indicam que pacientes com CIS também podem apresentar comprometimento cognitivo (Feuillet et al., 2007; Potagas et al., 2008).

As alterações cognitivas mais frequentes na EM são déficits de atenção, aprendizado e memória, redução da velocidade no processamento da informação, diminuição da habilidade visuo-construtiva e redução da flexibilidade cognitiva (Prosiegel e Michael, 1993; Calabrese, 2006).

Não se sabe precisamente como evoluem as alterações cognitivas na EM. Amato et al. (2001), constataram que 20 (54%) de 37 pacientes, que no início da doença não apresentavam limitações cognitivas, se mantiveram da mesma forma ao final de 10 anos de seguimento. Embora não se saiba precisamente a base fisiopatológica das alterações cognitivas na EM, alguns estudos identificaram correlação entre atrofia cerebral e deterioração cognitiva, sugerindo que o comprometimento das funções superiores seja proporcional ao grau de dano axonal (Calabrese et al., 2007a; Lanz et al., 2007).

Rao et al. (1991a) referem que a disfunção cognitiva prejudica as atividades de vida diária e conseqüentemente a qualidade de vida do paciente com EM, principalmente nos domínios profissional ( $p < 0,01$ ), social ( $p < 0,05$ ) e pessoal ( $p < 0,01$ ).

Simioni et al. (2007) afirmam que o prejuízo cognitivo ocorre durante a evolução da EM, e os efeitos na fase inicial ainda devem ser melhor compreendidos. Em seu estudo, analisaram 106 pacientes com CIS e EM definida e constataram que já havia prejuízo cognitivo nos pacientes com CIS e que houve associação entre o déficit cognitivo, ansiedade, depressão, fadiga e qualidade de vida prejudicada.

Alterações cognitivas têm sido também investigadas em pacientes com CIS. Entretanto, pouco se sabe sobre o curso de disfunção cognitiva após a ocorrência de um CIS. Reuter et al. (2011) num estudo longitudinal com pacientes com CIS, observaram que ao final de 5 anos de seguimento, 54% dos pacientes apresentaram comprometimento cognitivo contra 29% no início, mostrando que a frequência do déficit cognitivo aumenta durante os primeiros 5 anos após o primeiro evento desmielinizante.

Há poucos estudos e com grande diversidade nos desenhos metodológicos entre eles, dificultando a compreensão dos déficits cognitivos nesta população. Na revisão sistemática realizada, foi constatado que há evidências suficientes de prejuízo cognitivo em pacientes com CIS e que são semelhantes ao perfil de prejuízo cognitivo da esclerose múltipla, porém com menor frequência e intensidade (Anhoque et al., 2010).

As alterações cognitivas na CIS são apresentadas na revisão sistemática sobre as principais estudos sobre cognição em pacientes com CIS (artigo 1): **Cognitive Impairment in Clinically Isolated Syndrome: A Systematic Review.**

Alterações neuropsiquiátricas são descritas como parte do quadro clínico da EM desde os primeiros relatos da doença. A presença de áreas de desmielinização em regiões subcortical e cortical desempenham importante papel nos sintomas neuropsiquiátricos (Ralph et al., 2002). Na EM pode haver desconexão de regiões pré-frontais e áreas como lobo temporal, sistema

límbico e redes cerebelares, interferindo diretamente nas funções executivas, planejamento, comportamento adaptativo, regulação do humor, comportamento inibitório, motivação e velocidade no processamento da informação. Sintomas neuropsiquiátricos como apatia, sintomas depressivos, ansiedade, riso e choro patológico e transtorno de personalidade podem manifestar-se em pacientes com alterações nestas áreas críticas. A atrofia cortical e redução da atividade cerebral nas áreas frontais, regiões temporais, além do número de placas desmielinizantes presentes em pacientes com EM podem contribuir para tais desordens neuropsiquiátricas (Brassington e Marsh, 1998; Ralph et al., 2002; Barnhill, 2007). Uma descrição mais detalhada das alterações neuropsiquiátricas na EM é fornecida no capítulo “**Neuropsiquiatria da Esclerose Múltipla**”, publicado no livro Neuropsiquiatria Clínica, que aborda o comprometimento cognitivo e neuropsiquiátrico tanto na EM como na CIS.



**ARTIGO 1**

**“COGNITIVE IMPAIRMENT IN CLINICALLY ISOLATED SYNDROME: A  
SYSTEMATIC REVIEW”**

Dement Neuropsychol 2010 June;4(2):86-90

Autores: Carolina Fiorin Anhoque, Simone Cristina Aires Domingues, Antônio  
Lúcio Teixeira, Renan Barros Domingues

# Cognitive impairment in clinically isolated syndrome

## A systematic review

Carolina Fiorin Anhoque<sup>1</sup>, Simone Cristina Aires Domingues<sup>2</sup>,  
Antônio Lúcio Teixeira<sup>3</sup>, Renan Barros Domingues<sup>4</sup>

**Abstract** – The pattern of cognitive abnormalities in multiple sclerosis (MS) has been extensively studied and well characterized. However, little is known about the cognitive involvement in patients with the clinically isolated syndrome (CIS). **Objectives:** To perform a systematic review of the results of the studies on cognitive dysfunction in CIS patients. **Methods:** Cochrane, Lilacs, PubMed/Medline and SciELO databases were searched for studies involving patients with clinically isolated syndrome submitted to neuropsychological evaluation. **Results:** Seven studies fulfilled the selection criteria adopted in this review. The pattern of cognitive abnormalities in CIS resembles that found in patients with MS and is characterized by attention deficit, reduced information processing speed and impaired working memory and executive functions. The frequency of cognitive impairment in CIS seems to be lower than in MS. **Conclusions:** Cognition should be evaluated in patients with CIS. Future studies are required to evaluate the impact of cognitive abnormalities and to correlate them with axonal damage findings in patients with CIS. **Key words:** cognition, cognitive impairment, clinically isolated syndrome, demyelinating disease.

### Prejuízo cognitivo na síndrome clínica isolada: uma revisão sistemática

**Resumo** – As alterações cognitivas na esclerose múltipla (EM) são muito estudadas e bem caracterizadas. No entanto, pouco se sabe sobre o envolvimento cognitivo em pacientes com síndrome clínica isolada (SCI). **Objetivos:** Revisar sistematicamente resultados obtidos em estudos sobre cognição em pacientes com SCI. **Métodos:** Revisamos as seguintes bases de dados: Cochrane, Lilacs, Pubmed/Medline e Scielo buscando artigos em que pacientes com SCI foram submetidos à avaliação neuropsicológica. **Resultados:** Sete estudos preencheram critérios adotados pelos autores desta revisão. O padrão do prejuízo cognitivo em SCI é semelhante ao encontrado na EM, caracterizado por déficit de atenção, redução da velocidade de processamento, comprometimento da memória de trabalho e de funções executivas. A frequência de disfunção cognitiva é inferior na SCI do que na EM. **Conclusões:** Pacientes com CIS devem ser avaliados quanto à cognição. Estudos futuros são necessários para avaliar o impacto do prejuízo cognitivo e correlacioná-lo com achados de dano axonal em pacientes com SCI. **Palavras-chave:** cognição, prejuízo cognitivo, síndrome clínica isolada, doença desmielinizante.

Clinically isolated syndrome (CIS) is defined as the first episode of a demyelinating and inflammatory disease of the central nervous system (CNS). Several patients with CIS convert to multiple sclerosis (MS), a chronic demyelinating disorder characterized by CNS lesions disseminated in time and space.<sup>1</sup> The most frequent CIS presentation is

optic neuritis (ON). Only 22% patients with CIS without lesions on magnetic resonance imaging (MRI) convert to MS while 56% of those with MRI lesions will develop MS.<sup>2</sup> Therefore, the risk of conversion to MS increases in CIS patients with MRI lesions in the CNS.

In recent years, evaluation of patients with MS has tak-

<sup>1</sup>Neuroscience Post-graduation Program, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brazil. <sup>2</sup>Ph.D., Neuropsychologist, Vitória ES, Brazil. <sup>3</sup>Professor of Neurology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brazil. <sup>4</sup>Professor, Department of Pathology, Santa Casa School of Health Sciences, Vitória ES, Brazil and Neuroscience Post-Graduation Program, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brazil.

**Renan Barros Domingues** – Rua Prof. Almeida Cousin 125 / sala 1310 - 29055-565 Vitória ES - Brazil. E-mail: contato@renandomingues.med.br

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Received January 26, 2009. Accepted in final form March 31, 2010.

en into account only motor and visual disability. However, recent studies have demonstrated that emotional, social, psychological and cognitive aspects have a tremendous impact on the quality of life of such patients.<sup>3,4</sup> Consequently, the study of cognitive function in MS has gained great importance. Cognitive dysfunction in MS is found in 40 to 65% of patients<sup>5</sup> and seems to be related with the number and localization of the demyelinating plaques, axonal loss, and brain atrophy typically found in MS.<sup>6</sup> Considering that these pathological elements are progressive, it is important to establish in which phase of the disease the cognitive abnormalities began. Along these lines, some studies have assessed cognitive functions in early MS and CIS.<sup>7-9</sup>

In the present study a systematic review of the literature was conducted on cognitive dysfunction in patients with CIS, taking into account the neuropsychological tests used in these studies, the evaluation of potentially confounding variables such as depression and fatigue, and correlation with neuroimaging.

## Methods

The search strategy used the key words “clinically isolated syndrome”, “cognition”, and “cognitive impairment” to search the following database systems: Cochrane, Lilacs, Pubmed/Medline, and Scielo from January 1990 to December 2009.

Of the articles found, those which included patients with CIS characterized by the occurrence of a single attack of a clinical lesion suggestive of CNS demyelination and with MRI abnormalities, were selected. Articles that did not use a clear definition of CIS were excluded. Also, articles that did not present the cognitive assessment procedure were also excluded. The search was performed independently by three researchers.

A description of each study selected is first presented. Each study was analyzed according to the following pre-established parameters: study type, number of CIS patients included, inclusion of a control group, time between CIS and cognitive evaluation, percentage of CIS patients with cognitive impairment, main neuropsychological findings, correlation with imaging, and evaluation of psychiatric comorbidities such as depression, anxiety, and fatigue.

## Results

Seventeen references were found, three in the Cochrane Library and fourteen on Pubmed/Medline. The search in the other databases retrieved no articles. Ten of the articles found were excluded for not meeting the inclusion and/or exclusion criteria established by the authors. The remaining 7 studies are presented below and in Table 1.

The first published study included 48 patients with an

isolated lesion of the type seen in MS.<sup>4</sup> An initial cognitive evaluation was done after the first clinical manifestation and included Wechsler Adult Intelligent Scale (WAIS); Recognition memory tests for words and faces; Wisconsin card sorting test; speed of letter counting; auditory attention test; graded naming test; paired-associate learning test and the Story recall test. The authors found an attention decline but did not report the percentage of patients with this decline. After a 4.5-year follow up, 19 of the patients had converted to MS and 16 had not. Those patients who had converted to MS had greater visual memory impairment compared with those who had not converted. The attention scores remained unchanged, except in the group of MS patients classified as chronic progressive in whom the auditory attention tasks had deteriorated. The potential confounding effect of fatigue and psychiatric comorbidities was assessed in this study. The authors concluded that cognitive abnormalities can be seen in patients with an isolated lesion and that these abnormalities may worsen as conversion to MS occurs. In the MRI evaluation, T1 relaxation times in normal-appearing white matter correlated positively with cognitive impairment.

Audoine et al.<sup>10</sup> compared 18 CIS patients with 18 healthy controls using the Paced Auditory Serial Attention Test (PASAT) and neuroimaging with functional MRI. The mean PASAT performance was lower in the CIS group. Half of the CIS patients had an impaired PASAT performance. These authors had found similar results in a previous small study<sup>11</sup> involving 10 patients.

Nilsson et al.<sup>12</sup> used a neuropsychological battery including the Boston Naming Test, 16-Item Token Test, Logical Memory, Rey Complex Figure, Trail Making Test, PASAT, and Wisconsin Card Sorting Test in 22 CIS patients aged 24 to 31 years after optic neuritis. Most (15 patients, 68%) had at least one affected cognitive domain and 7 had two or more domains affected. The most frequent affected domains were visual spatial skills, executive functions and processing speed. There was not a control group and psychiatric comorbidities were not evaluated. No apparent correlation was found between MRI findings and cognitive functions.

Potagas et al.<sup>9</sup> evaluated 33 CIS patients. These authors used the *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRBN) which includes Selective Reminding Test (SRT) - Long-term storage SRTL, consistent long-term SRTC and delayed recall SRTD; 10/36 Spatial Recall Test (SPART); Symbol Digit Modalities Test (SDMT), PASAT, and Word List Generation. Patients with impairment in three out of nine tests were considered as having cognitive impairment. The group also evaluated patients with relapsing remitting MS, secondary progressive MS, and healthy controls. The Beck Depression Inventory was used for depression screen-

**Table 1.** Studies evaluating cognitive function in patients with clinically isolated syndrome (CIS).

| Reference                          | Study type      | Number of CIS patients | Control group | Time between CIS and cognitive evaluation | % of cognitive impaired CIS patients                            | Neuropsychological findings                                                        | Correlation between cognitive findings and neuroimaging  | Psychiatric co-morbidities evaluation |
|------------------------------------|-----------------|------------------------|---------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Feinstein et al. 1992 <sup>4</sup> | Cohort          | 16                     | No            | 4 and ½ years                             | Not available                                                   | Attention                                                                          | Positive: T1 relaxation times                            | Yes (fatigue and depression)          |
| Audoine et al. 2005 <sup>10</sup>  | Cross-sectional | 18                     | 18 controls   | 3 to 24 months                            | 50                                                              | Processing speed                                                                   | Positive: different pattern of functional MRI activation | No                                    |
| Nilsson et al. 2008 <sup>12</sup>  | Cross-sectional | 22                     | No            | 24-31 years                               | 68 – 1 cognitive domain<br>31.8 – 2 or more cognitive domains   | Visual spatial skills<br>Executive functions<br>Processing speed                   | Negative                                                 | No                                    |
| Potagas et al. 2008 <sup>9</sup>   | Cross-sectional | 33                     | 43 controls   | Not shown                                 | 27.3                                                            | Processing speed<br>Working memory                                                 | Not evaluated                                            | Yes (depression)                      |
| Summers et al. 2008 <sup>13</sup>  | Cohort          | 25                     | No            | 7 years                                   | 48                                                              | Attention<br>Processing speed                                                      | Positive: number of T2 lesions                           | Yes (anxiety and depression)          |
| Feuillet et al. 2007 <sup>8</sup>  | Cross-sectional | 40                     | 30 controls   | 2.8 ± 0.5 years                           | 80 – 1 cognitive domain<br>57.5 – two or more cognitive domains | Working and short term memory<br>Processing speed<br>Attention Executive functions | Not evaluated                                            | Yes (depression)                      |
| Glanz et al. 2007 <sup>14</sup>    | Cross-sectional | 15                     | 27 controls   | Not mentioned                             | 49 – 1 cognitive domain<br>29 – 2 or more cognitive domains     | Working memory<br>Processing speed<br>Verbal memory                                | Negative                                                 | Yes (depression)                      |

ing. The percentage of cognitive impairment was 82.8% in patients with secondary progressive MS, 40% in the group of patients with relapsing remitting MS, and 27.3% in the CIS group. When comparing CIS and MS patients the authors found that CIS patients were less frequently impaired than patients with MS.

Summers et al.<sup>13</sup> evaluated 62 patients, seven years after presenting CIS. The neuropsychological evaluation included the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, story and figure recall subtests of the Adult Memory and Information Battery, Spatial Working Memory - CANTAB and Hayling Sentence Completion Task, Brixton Spatial Anticipation Test, PASAT, and Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Those falling below the 5<sup>th</sup> percentile or <2 SD below the mean were considered to have impairment. There was no control group and psychiatric co-morbidities were not evaluated. At the time of evaluation, 25 patients were still classified as having CIS, 12 of whom were cognitively impaired

and 13 cognitively unimpaired. The most frequent cognitive impairment was attention/speed of information processing. There was a correlation between the number of T2 lesions 3 months after CIS episode and attention impairment.

Feuillet et al.<sup>8</sup> evaluated 40 CIS patients with a mean of 2.8±0.5 years of disease. The authors used the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRBN). Thirty healthy controls were also evaluated. The Montgomery and Asberg Depression Rating Scale was used to assess depressive symptoms. A total of 80% of the CIS patients and 50% of controls obtained scores below the normal range on at least one test. Twenty three (57%) CIS patients and two controls (7%) failed at least two tests ( $p < 0.0001$ ). The most commonly affected cognitive abilities were working memory and short term memory, speed of information processing, attention, and executive functions. There was no correlation between depression and cognitive findings.

Glanz et al.<sup>14</sup> evaluated 92 patients with CIS or newly

diagnosed MS. Fifteen patients were classified as having CIS although the authors did not evaluate the findings of CIS and MS patients separately. Twenty seven healthy controls were also evaluated. The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRBN) was used. Depression was evaluated with the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D). Forty nine CIS/MS patients demonstrated impairment in at least one cognitive measure and 20% were impaired on at least two measures. The most common impairment was found in working memory and processing speed followed by verbal memory. No correlation was observed between depression and the cognitive deficits or between cognitive findings and MRI lesions.

In these seven studies, a total of one hundred sixty nine CIS patients were cognitively evaluated. Most of these studies were cross-sectional. The time of neuropsychological assessment varied from three months to 31 years after CIS onset. The percentage of cognitively impaired CIS patients ranged from 27% to 80% of the patients according to the neuropsychological battery and the normality threshold adopted in each study. The neuropsychological tests also varied considerably from study to study. Nevertheless, the pattern of affected cognitive domains was similar across the studies. The most affected neuropsychological domains were attention, processing speed, working memory and executive functions. Association between cognitive dysfunction and neuroimaging finding was determined in four out of five studies. Most of the studies evaluated a potential confounding effect of depression on cognitive functioning, but none found any association between depression and neuropsychological impairment. However, other psychiatric disorders and fatigue were not investigated.

## Discussion

The cognitive domains principally affected in MS are memory, processing speed, attention, and executive functions. Fully developed dementia is rare in MS patients but the mild cognitive impairment may result in significant functional disability.<sup>15,16</sup> According to the CIS selected studies cited above, the pattern of cognitive impairment found in CIS patients is the same as previously described for MS patients.<sup>5,9</sup> Therefore, the cognitive findings in MS may appear from the first demyelinating attack or even before. However, little is known about how these cognitive abnormalities change with disease evolution. In two of the above-mentioned studies the cognitive findings of CIS patients were compared with cognitive findings of MS patients. Feinstein et al.<sup>4</sup> found that attention deficit persisted 4 and ½ years after the first attack but memory declined in the group of patients who converted to MS yet not among those who still had CIS after that time. Potagas et al.<sup>9</sup> found

that cognitive disturbances were more frequent in MS patients than in CIS patients. These studies suggest that cognitive abnormalities are slightly more frequent and more pronounced in MS than in CIS patients. This issue is very important since several studies have demonstrated that the early introduction of immunomodulatory medications, such as interferons and glatiramer acetate, can delay the conversion of CIS to MS.<sup>15-18</sup> Future studies should investigate whether the use of such medications in CIS patients influence the outcome of cognitive function.

There is not yet a clear explanation of why cognitive impairment occurs in CIS. The mechanisms of cognitive abnormalities in CIS are most likely the same as those in MS. The mechanisms that lead to the development of cognitive abnormalities in patients with multiple sclerosis have been studied. It has been shown that the burden of T-2 weighted lesions of some cerebral areas is associated with attention and working memory. This suggests that cognitive performance is affected by the number and the localization of demyelinating CNS lesions, affecting the functioning of brain circuits involved in these cognitive functions.<sup>19</sup> Studies have also shown that cognitive deterioration increases in parallel with the decrease in brain parenchymal volume.<sup>20</sup> Since brain atrophy is a marker of the neurodegenerative process in MS, this suggests that axonal loss is one of the determinants of cognitive impairment in MS.<sup>21</sup> Considering that besides symptomatic lesions, patients with CIS have silent demyelinating lesions,<sup>3</sup> it is possible that these lesions may interfere with the functioning of brain circuits related with cognition. Also, it has been demonstrated that axonal degeneration begins in early stages of MS and CIS.<sup>3</sup> Thus, early neurodegeneration may be another explanation as to why these cognitive abnormalities are evident in patients with CIS. Further studies should analyze the precise role of the localization of brain lesions, the burden of white matter lesions, and the extent of axonal damage in the cognitive performance of CIS patients.

We conclude that there is sufficient evidence that cognitive impairment is present in CIS patients, resembling the cognitive findings of MS patients, albeit less frequent and less intense. Future studies are necessary to assess the impact of these abnormalities on quality of life of CIS patients. A more detailed investigation of the influence of psychiatric co-morbidities on the cognitive pattern of CIS patients is also warranted. Future studies should also address whether patients with CIS and distinct clinical presentations have different patterns of cognitive performance. The future studies in this field should take into account the high heterogeneity of this syndrome and therefore should include more homogeneous CIS populations in terms of time elapsed between clinical onset and neuropsychological

evaluation, and with regard to clinical presentation. Cognitive impairment is highly disabling in MS patients<sup>3,5</sup> given that it can be found when patients first present with CIS, the inclusion of neuropsychological evaluation in clinical and therapeutic studies will allow a better understanding of the initial stages of this disease.

## References

1. Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005;57:210-215.
2. Thrower BW. Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(24 Suppl 4):12-15.
3. Simioni S, Ruffieux C, Bruggimann L, Annoni JM, Schlupe M. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly* 2007;137(35-36):496-501.
4. Feinstein A, Kartounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolate lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:869-876.
5. Achiron A, Barak Y. Cognitive changes in early MS: a call for a common framework. *J Neurol Sci* 2006;245:47-51.
6. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001;58:65-70.
7. Amato MP, Zipoli V, Goretti B, et al. Benign multiple sclerosis cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 2006;253:1054-1059.
8. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:124-127.
9. Potagas C, Giogkarakaki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267:100-106.
10. Audoin B, Au Duong MV, Ranjeva JP, et al. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2005;24:216-228.
11. Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva J, et al. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp* 2003;20:51-58.
12. Nilsson P, Rorsman I, Larsson EM, Norrving B, Sandberg-Wollheim M. Cognitive dysfunction 24-31 years after isolated optic neuritis. *Mult Scler* 2008;14:913-918.
13. Summers M, Swanton J, Fernando K, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:955-958.
14. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:1004-1010.
15. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009;8:987-997.
16. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled Trial. *Lancet* 2009;374:1503-1511.
17. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. for the ETOMS Study Group. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1489-1496.
18. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol* 2002;51:481-490.
19. Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ, et al. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch Neurol* 2001;58:115-121.
20. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64:1157-1161.
21. Sepulcre J, Sastre-Garriga J, Cercignani M, Ingle GT, Miller DH, Thompson AJ. Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol* 2006;63:1175-1180.

**CAPÍTULO DE LIVRO**

**“NEUROPSIQUIATRIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA”**

Barbosa, IG, Ramos, MG, Anhoque, CF, Domingues, RB. **Neuropsiquiatria da Esclerose Múltipla**. *In*: Teixeira, AL; Kummer, AM. Neuropsiquiatria clínica. Rio de Janeiro : Rubio, 2012.

Autores: Izabela Guimarães Barbosa, Melissa Guarieiro Ramos, Carolina Fiorin Anhoque, Renan Barros Domingues



# NEUROPSIQUIATRIA CLÍNICA

## **ANTONIO LUCIO TEIXEIRA**

Médico Neurologista e Psiquiatra.

Doutor em Biologia Celular pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Mestre em Biologia Celular pela UFMG.

Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Coordenador do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

## **ARTHUR MELO E KUMMER**

Médico Psiquiatra.

Doutor em Neurociências pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Mestre em Clínica Médica pela UFMG.

Professor Adjunto do Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Medicina da UFMG.



*Capítulo de livro pp 243-254*



**Neuropsiquiatria Clínica**

Copyright © 2012 Editora Rubio Ltda.

ISBN 978-85-64956-25-4

Todos os direitos reservados.  
É expressamente proibida a reprodução  
desta obra, no todo ou em parte,  
sem autorização por escrito da Editora.

*Produção*

Equipe Rubio

*Capa*

Bruno Pimentel

*Editoração Eletrônica*

Elza Maria da Silveira Ramos

**CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE  
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ**

---

T264n Teixeira, Antonio Lucio, 1974-  
Neuropsiquiatria clínica / Antonio Lucio Teixeira, Arthur Melo e Kummer.  
- Rio de Janeiro : Rubio, 2012.

Inclui bibliografia e índice  
ISBN 978-85-64956-25-4

1. Neuropsiquiatria. I. Melo e Kummer, Arthur. II. Título.

12-2054.

CDD: 616.8

CDU: 616.8

02.04.12 09.04.12

034394

---



**RUBIO**

Editora Rubio Ltda.

Av. Franklin Roosevelt, 194 s/l 204 – Castelo

20021-120 – Rio de Janeiro – RJ

Telefax: 55(21) 2262-3779 • 2262-1783

E-mail: rubio@rubio.com.br

www.rubio.com.br

Impresso no Brasil

Printed in Brazil

## Neuropsiquiatria da Esclerose Múltipla

Izabela Guimarães Barbosa

Melissa Guarieiro Ramos

Carolina Fiorin Anhoque

Renan Barros Domingues

### INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica autoimune, crônica, caracterizada por inflamação, desmielinização e dano axonal no sistema nervoso central (SNC). Os sintomas da EM refletem o comprometimento de diferentes áreas do SNC, sendo os mais frequentes: sintomas visuais decorrentes de comprometimento do nervo óptico; sintomas motores, sensitivos e autonômicos decorrentes de lesão da medula espinal; distúrbio de equilíbrio decorrente de comprometimento cerebelar; diplopia, decorrente de comprometimento de tronco cerebral, entre outros.<sup>1</sup>

O diagnóstico da EM requer a presença de lesões disseminadas no tempo e no espaço, ou seja, atingindo diferentes topografias do SNC em momentos distintos.<sup>2</sup> De acordo com critérios mais antigos, as lesões deveriam ser identificadas por meio da história clínica e/ou do exame neurológico. No entanto, os critérios diagnósticos de EM têm sido modificados nos últimos anos. Os critérios mais recentes de McDonald (2001),<sup>3</sup> revisados e aperfeiçoados no Painel Internacional de 2005 e, mais recentemente, em 2011,<sup>4</sup> aceitam que lesões ovaladas na substância branca, captantes ou não de contraste,

encontradas na ressonância magnética (RM) também podem ser consideradas para caracterização de disseminação espacial e temporal das lesões, permitindo o diagnóstico mais precoce.

A causa da EM ainda é desconhecida, sendo apontados mecanismos autoimunes, infecções virais, suscetibilidade genética e fatores ambientais como agentes patogênicos.<sup>1</sup> Acredita-se que, na presença de fatores genéticos predisponentes, fatores ambientais, como infecções, desencadeiem uma resposta imunológica anormal e, conseqüentemente, lesão mielínica e dano axonal (Figura 23.1).

Do ponto de vista epidemiológico, a EM acomete geralmente adultos jovens, sendo mais prevalente no sexo feminino. A EM apresenta prognóstico variável e diferentes padrões evolutivos sendo, portanto, uma doença bastante heterogênea do ponto de vista clínico. As formas de evolução da doença são recorrente-remitente (EMRR), em que há presença de surtos bem individualizados, seguidos por períodos de recuperação parcial ou total (85% dos casos); secundariamente progressiva (EMSP), caracterizada por uma fase inicial remitente-recorrente, seguida de uma fase progressiva, na qual os déficits passam a piorar de forma contínua e pro-

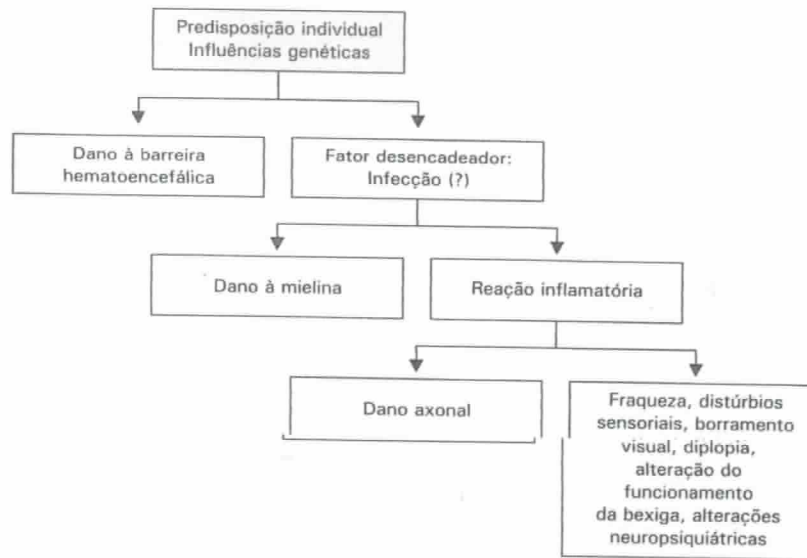


Figura 23.1 Fisiopatologia da esclerose múltipla

gressiva, podendo ou não haver interposição de surtos (80% dos casos após 25 anos de doença); primariamente progressiva (EMPP) em que o padrão progressivo ocorre desde o início do quadro (10% dos casos) e, por fim, progressiva-recorrente (EMPR) também caracterizada desde o início por doença progressiva, porém intercalada por surtos claramente definidos (ocorrência rara).

A síndrome clinicamente isolada (CIS – *clinically isolated syndrome*) é caracterizada pelo primeiro evento neurológico/surto indicativo de desmielinização inflamatória aguda do SNC. Pacientes com CIS não preenchem critérios diagnósticos para EM, pois sendo o quadro isolado, não caracteriza ainda a disseminação temporal das lesões. Grande parte dos pacientes com CIS evolui com novas lesões (clínicas ou radiológicas), caracterizando a conversão para EM.<sup>5</sup> As manifestações mais comuns de CIS são sob a forma de neurite óptica (NO) ou de lesão medular.<sup>6</sup>

Alterações neuropsiquiátricas são descritas como parte integrante do quadro clínico

da EM desde os primeiros relatos da doença, ainda no século XIX. Áreas de desmielinização em regiões subcortical e cortical provavelmente desempenham papel relevante no desencadeamento de sintomas neuropsiquiátricos. Na EM, pode haver desconexão de regiões pré-frontais e áreas como lobo temporal, sistema límbico e redes cerebrais interferindo diretamente nas funções executivas, planejamento, comportamento adaptativo, regulação do humor, comportamento inibitório, motivação e velocidade no processamento da informação. Sintomas neuropsiquiátricos como apatia, sintomas depressivos, ansiedade, riso e choro patológico e transtorno de personalidade podem manifestar-se em pacientes com alterações nessas áreas críticas. Atrofia cortical, redução da atividade cerebral nas áreas frontais e temporais, além do número de placas desmielinizantes podem ocorrer conjuntamente, contribuindo para a gênese dos transtornos neuropsiquiátricos.<sup>7-9</sup>

As alterações neuropsiquiátricas determinam impacto negativo e resultam em pos-

da qualidade de vida, redução da adesão ao tratamento e aumento do risco de suicídio. Entretanto, apesar de sua relevância, ainda são subdiagnosticadas e, conseqüentemente, subtratadas.<sup>10</sup>

Neste capítulo, faremos uma revisão das manifestações neuropsiquiátricas e cognitivas associadas à EM. Serão revisados seus aspectos clínicos, fisiopatológicos, bem como sua abordagem terapêutica.

## TRANSTORNOS DE HUMOR

Cerca de dois terços dos pacientes com EM descrevem a presença de sintomas como mudanças de humor, irritabilidade e ansiedade. As alterações do humor são mais comuns durante períodos de surto e em pacientes com curso progressivo da doença.<sup>11</sup>

### Depressão maior

A depressão maior é um dos quadros psiquiátricos mais comuns na EM. Sua prevalência é em torno de 30%,<sup>12</sup> e a incidência é aproximadamente três vezes maior em comparação à observada na população em geral<sup>13</sup> e nas demais doenças crônicas.<sup>14</sup> Estima-se que um em cada dois pacientes com EM irá apresentar um episódio depressivo ao longo da vida.<sup>15</sup> Essa condição clínica é mais comum no sexo feminino, em pacientes com longo tempo de evolução de doença e na faixa etária entre 18 e 45 anos.<sup>14</sup>

Os sintomas incluem rebaixamento do humor, irritabilidade, desânimo, sentimentos de frustração, medo, insônia, diminuição do apetite, dificuldade de concentração e de memória.<sup>16</sup> Nesse contexto clínico, dificuldades diagnósticas podem ocorrer em virtude da superposição existente entre os sintomas depressivos e outros sintomas da EM, como fadiga e alterações cognitivas. Assim, sintomas como alterações do sono, apetite, libido,

psicomotricidade, concentração, memória e cansaço não indicam, por si só, a presença de depressão, dado que são comuns em pacientes com EM.<sup>17</sup>

O mecanismo fisiopatológico que relaciona a depressão à EM ainda permanece desconhecido. Acredita-se, assim como nas demais alterações neuropsiquiátricas, que a origem da depressão seja de natureza multifatorial. Nesse contexto, são apontados como fatores contribuintes:

- Estressores psicossociais.
- Alterações anatômicas no SNC, particularmente alterações na substância branca suprainular esquerda, em regiões superiores frontais e parietais e atrofia cerebral.<sup>17</sup>
- Alterações imunológicas, caracterizada pela tendência a um estado pró-inflamatório, também observado em quadros depressivos.<sup>18,19</sup>
- Efeitos secundários do tratamento com interferon-beta, que poderia acarretar sintomas depressivos, assim como a exacerbação de quadros depressivos já existentes.<sup>20</sup>

Os transtornos depressivos resultam em relevantes prejuízos aos pacientes com EM e podem determinar menor adesão ao tratamento,<sup>21</sup> piora da qualidade de vida, diminuição de mobilidade, exacerbação dos déficits cognitivos, dificuldades em realizar tarefas relacionadas ao trabalho,<sup>16</sup> além de ser importante fator preditivo de suicídio.<sup>22</sup> A elevada prevalência e potenciais efeitos negativos dos transtornos depressivos na EM ressalta a importância de sua adequada identificação e abordagem terapêutica.

O tratamento da depressão associada à EM envolve o uso de antidepressivos e/ou psicoterapia. Sobre os antidepressivos, dados sobre sua eficácia e segurança nesse contexto clínico ainda são escassos. No estudo

de Mohr et al. (2001),<sup>23</sup> a sertralina demonstrou eficácia equiparável à terapia cognitivo-comportamental. No ensaio conduzido por Edhe et al. (2008),<sup>24</sup> a paroxetina não foi superior ao grupo-placebo no tratamento da depressão associada à EM. Quanto ao uso de desipramina, um antidepressivo tricíclico, há evidências de eficácia terapêutica, mas associada à baixa tolerabilidade dos pacientes com EM devido a seus efeitos anticolinérgicos, exacerbando problemas neurológicos prévios, por exemplo, bexiga neurogênica.<sup>25</sup>

Há alguns estudos indicando que talvez os antidepressivos tenham outros efeitos além do seu papel no humor. Mostert et al. (2008)<sup>26</sup> realizaram um estudo duplo-cego, randomizado, comparando fluoxetina e placebo no qual foram incluídos pacientes com EM, sem episódios depressivos graves. Após 24 semanas, os pacientes em uso de fluoxetina apresentaram tendência à redução do número de novas lesões na ressonância magnética (RM), em comparação ao grupo-placebo. Vollmar et al. (2009)<sup>27</sup> observaram que o uso de venlafaxina em modelos experimentais de encefalite autoimune acarretava redução histopatológica das lesões, melhora clínica dos animais e redução da secreção de citocinas pró-inflamatórias, indicando um papel anti-inflamatório importante dos antidepressivos. Esse papel dos antidepressivos ainda carece de confirmação por meio de novos estudos, não havendo qualquer recomendação para o uso de antidepressivos se não para o tratamento de transtorno de humor.

Não são descritas interações medicamentosas entre os antidepressivos e uso de interferon-beta e acetato de glatiramer, empregados no tratamento da EM. O uso de interferon-beta, em pacientes reconhecidamente deprimidos, pode exacerbar o quadro depressivo. Nos pacientes com depressão grave, pode-se utilizar o acetato de glatiramer como droga imunomoduladora.<sup>28,29</sup>

## TRANSTORNO BIPOLAR

Pacientes com EM têm três vezes mais chances de apresentar transtorno bipolar (TB) em comparação à população em geral.<sup>12</sup>

Pesquisas acerca da fisiopatologia da inter-relação entre transtorno bipolar de humor (TBH) e EM ainda são incipientes. Na literatura, são descritos pacientes com TBH que apresentaram EM como uma comorbidade. Há relatos de sintomas de elevação do humor precedendo outras alterações neurológicas em fases de novos surtos da EM. Há ainda evidências de sintomas de elevação do humor secundários a alterações em circuitos neurais decorrentes de lesões próprias da EM.<sup>30</sup>

As recomendações para o tratamento de episódios maníacos relacionados à EM são os mesmos estabelecidos nas diretrizes psiquiátricas para tratamento dessa condição. As opções farmacológicas preferenciais devem ser os agentes estabilizadores de humor (carbonato de lítio, ácido valproico e carbamazepina), acompanhados pelo uso de antipsicóticos em caso de delírios e alucinações ou agitações psicomotoras. A prescrição de antipsicóticos deve ser cuidadosamente acompanhada devido a possíveis efeitos na motricidade dos pacientes.<sup>17</sup> Não são descritas na literatura interações farmacológicas entre lítio ou anticonvulsivantes com o interferon-beta ou com o acetato de glatiramer. Nesses pacientes, o uso de pulsoterapia com metilprednisolona nos períodos de surto de esclerose múltipla deve ser monitorado cautelosamente, devido a possível desencadeamento ou exacerbação de sintomas psicóticos.

## Riso e choro patológicos

Essa condição se define pela presença de risos e choros involuntários, sem haver alteração sustentada do humor, do afeto, altera-

ções cognitivas ou mudanças nas funções neurovegetativas. Sua prevalência em pacientes com EM é em torno de 10%.<sup>31</sup> O mecanismo fisiopatológico envolvido na alteração desse comportamento ainda não é conhecido. Estudos de neuroimagem com RM relacionaram esses sintomas a alterações no tronco encefálico, regiões frontais médio inferiores bilaterais e regiões inferiores parietais bilaterais.<sup>32</sup> Feinstein (2007)<sup>33</sup> aponta que pacientes com EM associada a risos e choros patológicos apresentam prejuízo cognitivo particularmente em tarefas mediadas pelo córtex frontal. Seu tratamento se baseia no uso de antidepressivos, principalmente os inibidores de recaptção de serotonina e os tricíclicos. A resposta ao tratamento farmacológico tende a ser mais rápida (1 a 7 dias) do que a verificada em pacientes com quadros depressivos.<sup>34</sup> Tem se discutido o uso de dextrometorfano como opção terapêutica.<sup>31</sup>

### TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Cerca de 36% dos indivíduos com EM apresentam um transtorno ansioso ao longo da vida. Desse contingente, pelo menos um terço dos pacientes também apresenta outra comorbidade, particularmente síndrome do pânico e transtorno obsessivo-compulsivo.<sup>35</sup> Transtornos de ansiedade são mais frequentes em mulheres e em pessoas com histórico prévio de depressão maior e abuso de álcool. Em geral, estão associados à presença de estresse, menor suporte social, ideação e tentativas de autoextermínio. A maior parte das explicações que têm sido aventadas para a presença de ansiedade em pacientes com EM têm base em fatores psicológicos. Assim como observado em pacientes com os transtornos de humor, essa condição tende a ser subdiagnosticada e subtratada em pacientes com EM.<sup>35</sup>

Em estudo recente, demonstrou-se diferença significativa nos níveis de ansiedade entre pacientes com EM e controles ao contrário dos pacientes com CIS, que não apresentaram níveis de ansiedade significativamente diferentes dos controles. Uma possível explicação é que pacientes com EM apresentam maiores níveis de ansiedade em função das consequências geradas pelo maior acúmulo de sequelas.<sup>36</sup>

As recomendações para o tratamento de transtornos ansiosos relacionados à EM são os mesmos estabelecidos nos protocolos psiquiátricos, priorizando os ansiolíticos e os antidepressivos.

### OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E COMPORTAMENTAIS

#### Transtornos psicóticos

Transtornos psicóticos são alterações raras em pacientes com EM e se apresentam geralmente como delírios persecutórios. Em geral, essa condição é transitória, ocorre em pacientes com idade avançada e após longo tempo de evolução da doença. Associa-se a lesões nas áreas periventriculares dos lobos temporais, mas pode ser consequência de efeitos colaterais de fármacos como metilprednisolona endovenosa em altas doses para tratamentos de surtos.<sup>37</sup> Seu tratamento envolve o uso de antipsicóticos, típicos ou atípicos.

#### ALTERAÇÕES DE PERSONALIDADE

Alterações de personalidade na EM estão associadas a disfunções do lobo frontal. Acredita-se que essas disfunções estejam relacionadas às lesões da substância branca subcortical causadas pela EM, que resultam no isolamento do córtex pré-frontal de outras

regiões cerebrais. Clinicamente, essas alterações podem ser acompanhadas de comportamento impulsivo, desinibição, deterioração do *insight*, do julgamento e do controle do afeto, sendo causas de prejuízos funcionais e sociais.<sup>38</sup>

## SUICÍDIO

A prevalência ao longo da vida de intenção suicida e de tentativas de suicídio é de 28,6% e 6,4%, respectivamente.<sup>39</sup> A taxa de suicídio é 7,5 vezes maior em pacientes com EM quando comparada à população em geral estratificada por idade.<sup>40</sup> São fatores associados a maior risco de suicídio: jovialidade, sexo masculino e diagnóstico recente de EM. Fatores relacionados a um maior risco de intenção suicida são: morar sozinho, diagnóstico de depressão grave e alcoolismo. É tema de debate se todos os suicídios em pacientes com EM estariam relacionados a quadros depressivos.

## OUTRAS ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS

Alterações comportamentais, como confabulações, ideias paranoides, comportamento beligerante, aumento patológico da libido, síndrome de Kluwer-Bucy, abuso de álcool e de outras substâncias psicoativas, são relatadas na EM.<sup>41</sup> Em geral, estão presentes em pacientes com extensas lesões encefálicas.

## FADIGA

A fadiga é um sintoma caracterizado por uma sensação de exaustão física não proporcional às atividades realizadas, que interfere na maioria das atividades diárias e provoca perda de energia. É essencial sua diferenciação de depressão e da fraqueza muscular. Cerca de 75% dos pacientes com EM apresentam

tal sintoma, não sendo correlacionado com idade, sexo ou grau de acometimento neurológico, porém sua intensidade associa-se a idade avançada, tempo de acometimento da doença e grau de incapacidade funcional. A fadiga gera alterações na qualidade de vida de pacientes com EM. Sua causa não está completamente definida, mas acredita-se que esteja relacionada à extensão das lesões cerebrais, fato que aponta possível envolvimento de disfunções do SNC em sua etiologia.<sup>42</sup> Esse sintoma também se associa a alterações cognitivas, pois é causa de déficits na sustentação da atenção.<sup>43</sup> Demonstrou-se uma significativa correlação inversa entre a gravidade da fadiga e força muscular respiratória e resistência, indicando que a fraqueza dos músculos respiratórios tem um papel na fadiga dos pacientes com EM.<sup>44</sup>

Comorbidades clínicas que podem interferir na fadiga em pacientes com EM são apresentadas na Tabela 23.1.

A abordagem inicial da fadiga requer o tratamento específico de comorbidades. Fármacos apontados para o tratamento da fadiga na EM são: amantadina, pemolina, metilfenidato e modafinil. *Medidas comportamentais* orientadoras, como atividades físicas (de intensidade leve a moderada) intercaladas com períodos de descanso, são essenciais.

## COMPROMETIMENTO COGNITIVO

Os déficits cognitivos são manifestações comuns na EM, já descritas desde Charcot (1877), e sua prevalência é estimada entre 40% e 70%.<sup>9</sup> Podem estar presentes em todas as formas da EM<sup>45</sup> e ser encontradas desde o início da doença.<sup>46</sup> Alterações cognitivas podem já estar presentes em pacientes com CIS.<sup>47</sup>

As principais funções cognitivas afetadas na EM são: memória de longo prazo; velocidade no processamento de informações;

**Tabela 23.1** Comorbidades clínicas na esclerose múltipla (EM) associadas à fadiga

| Comorbidades relacionadas à EM                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alterações do sono secundárias a espasmos musculares</li> <li>■ Alterações do sono secundárias a alterações da bexiga</li> <li>■ Depressão</li> <li>■ Limitação da mobilidade</li> </ul>                                                           |
| Comorbidades concomitantes à EM                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Anemia</li> <li>■ Doenças da tireoide</li> <li>■ Apneia do sono</li> <li>■ Uso de fármacos anti-histamínicos, anti-inflamatórios, anti-hipertensivos, relaxantes musculares, medicações para tratamento de diabetes e doenças cardíacas</li> </ul> |

funções executivas (fluência verbal, planejamento, resolução de novos problemas); atenção; habilidades visuoespaciais (visuoperceptual, visuoespacial e construtiva); conceitualização abstrata.

O declínio das funções cognitivas está relacionado a danos de natureza subcortical causados pelo processo inflamatório típico da EM. Esse processo acarreta perda axonal irreversível do subcórtex, que impossibilita a transmissão de mensagens e informações pelas fibras cruzadas e conexões fasciculares e resulta na desconexão entre regiões cerebrais. O grau de declínio cognitivo parece se correlacionar com a gravidade das lesões cerebrais na RM.<sup>48</sup>

Funções cognitivas de domínio cortical em geral são menos afetadas. Assim, são preservadas funções como atenção "simples" (repetição de dígitos), orientação, recordação imediata, linguagem, praxia e habilidades verbais essenciais (nomeação de palavras e compreensão).<sup>49</sup>

Há divergência na literatura quanto à presença de decréscimos na inteligência geral,<sup>49</sup> Quadros demenciais são raros na EM.<sup>50</sup>

Pouco se sabe sobre a história natural do declínio cognitivo na EM. Estágios iniciais da EM, mesmo sem manifestações motoras observáveis, já podem exibir lesões axonais irreversíveis.<sup>51-53</sup> Potagas e cols. (2008)<sup>54</sup> apontam a presença de comprometimento cognitivo em pacientes com CIS e EM de instalação recente. As alterações cognitivas são mais frequentes em pacientes com EM em estágios mais avançados<sup>43</sup> e, após seu desenvolvimento, não é provável que ocorra sua reversão ou remissão.<sup>55</sup>

Diversos fatores podem associar-se a exacerbação de déficits cognitivos. Dentre eles destacamos a intensificação da incapacidade física, a duração da doença, o início da fase progressiva da EM, fadiga, depressão e distúrbios do sono.<sup>56</sup> Fatores que influenciam o desempenho cognitivo de pacientes com EM são apresentados na Tabela 23.2.

Déficits cognitivos são uma importante causa de incapacidade associada à EM, comprometendo a situação profissional, atividades sociais e a assistência pessoal.<sup>59</sup> Associam-se a piora da qualidade de vida, má

**Tabela 23.2** Fatores que influenciam o desempenho cognitivo de pacientes com EM

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Localização e extensão das lesões patológicas</li> <li>■ Curso progressivo da EM</li> <li>■ Duração da doença</li> <li>■ Imobilidade</li> <li>■ Fadiga<sup>57</sup></li> <li>■ Depressão<sup>57</sup></li> <li>■ Espasticidade</li> <li>■ Dor</li> <li>■ Distúrbios do sono</li> <li>■ Idade avançada</li> <li>■ Baixo quociente de inteligência</li> <li>■ Baixo nível educacional</li> <li>■ Medicamentos que causam sedação, lentificação da atividade cerebral e depressão do SNC<sup>58</sup></li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

EM: esclerose múltipla; SNC: sistema nervoso central.



adesão aos regimes terapêuticos e comprometimento com as funções laborais.<sup>55</sup>

Instrumentos como o Mini-Exame do Estado Mental, entrevistas clínicas, avaliações não estruturadas das funções cognitivas, assim como autorrelato de déficit cognitivo, não apresentam sensibilidade adequada para a avaliação das disfunções cognitivas relacionadas à EM. O método mais sensível para a avaliação e detecção do déficit cognitivo é a avaliação neuropsicológica,<sup>45,60</sup> incluindo testes de memória, velocidade de processamento, habilidades visuoespaciais e funções executivas.

O manejo terapêutico das disfunções cognitivas envolvem inicialmente a abordagem de fatores coexistentes e potencialmente tratáveis que influenciam a performance cognitiva, como depressão, fadiga, espasticidade, dor e distúrbios do sono.<sup>54</sup> Abordagens não farmacológicas consistem na oferta de suporte e melhora das estratégias de enfrentamento. Assistência e esclarecimento dos familiares e/ou cuidadores são estratégias complementares relevantes. Técnicas de reabilitação cognitiva e terapia ocupacional, as quais visam à otimização da performance cognitiva, podem reduzir o impacto das disfunções cognitivas na vida diária dos pacientes com EM.<sup>44</sup> As estratégias farmacológicas envolvem o uso das drogas modificadoras da doença. Evidências recentes demonstraram eficácia no uso de tais medicações para se retardar a deterioração cognitiva quando comparado ao uso de placebo. Entre as drogas modificadoras da EM, a aplicação de interferon-beta demonstrou pequeno efeito na preservação das funções cognitivas, não observado com o uso de acetato de glatiramer.<sup>61,62</sup> Estudos com interferon-beta apontam sua eficácia na preservação de diversos domínios cognitivos, incluindo velocidade de processamento, aprendizagem visuoespacial, memória e funções executivas.<sup>63</sup> Em

ensaio clínico piloto, controlado com placebo, altas doses de interferon-beta demonstraram efeitos positivos na memória visual de pacientes com EM do tipo remitente-recorrente.<sup>64</sup>

Algumas drogas têm sido propostas para o tratamento sintomático das alterações cognitivas. O papel dos inibidores da colinesterase na lentificação do declínio cognitivo associado à EM tem sido investigado. O donepezil é o fármaco mais estudado.<sup>61</sup> Seus resultados mais promissores foram descritos por Krupp et al. (2004),<sup>65</sup> que conduziram ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, de 24 semanas, em pacientes com EM e declínio cognitivo. O donepezil resultou em melhora pequena, estatisticamente significativa e superior ao placebo, na performance da memória. Os efeitos colaterais mais comuns apontados foram distúrbios gastrintestinais e sonhos anormais. Agentes adrenérgicos como o metilfenidato, usados no tratamento da fadiga, podem melhorar funções como a velocidade de processamento e a atenção sustentada. Os estudos com os agentes dopaminérgicos foram negativos e não demonstraram melhora da função cognitiva. Há um estudo promissor em andamento e ainda não publicado, com uma forma de liberação lenta de 4-aminoperidina.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Transtornos neuropsiquiátricos são alterações comuns em pacientes com EM e devem ser precocemente identificados e tratados. De modo geral, contribuem para agravar os sintomas físicos e são causas de incapacidade, sofrimento, piora da qualidade de vida e significativo prejuízo na vida social, familiar e laboral de seus portadores.

O cuidado de pacientes com EM envolve uma equipe multidisciplinar e deve oferecer tratamento individualizado. Terapias indivi-

duais, de grupo ou cognitivo-comportamentais têm como objetivo dotar o paciente de estratégias de enfrentamento. As evidências acerca do manejo farmacológico ainda são limitadas.

Condições psiquiátricas de maior gravidade, como depressões com ideação suicida e/ou tentativas de autoextermínio e sintomas psicóticos exigem pronta intervenção.

Portanto, a abordagem do paciente com EM deve ir além do paradigma clássico, no qual se valoriza as alterações motora, sensitiva e autonômica, considerando também a importância das alterações neuropsiquiátricas.

## REFERÊNCIAS

1. Miller JR. Esclerose múltipla. In: Rowland LP. Merritt tratado de neurologia. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
2. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen Maciel DR, Callegaro D. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2002; 34(4):378-83.
3. McDonald WI, Compston A, Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50(1):121-7.
4. Polman C, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69(2):292-302.
5. Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Montalban X. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol*. 2005; 57(2):210-5.
6. Thrower BW. Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurol*. 2007; 68(5 4):12-5.
7. Barnhill, J. Multiple sclerosis in an individual with intellectual disability. *J Dev Phys Disabil*. 2007.
8. Ralph HB, Bakersmith R, Simon JH, Priore R, Miller C, Munchausen M. Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc*. 2002; 14:44-51.
9. Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev*. 1998; 8(2):43-77.
10. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler*. 2009; 15(3):385-92.
11. Rodgers J, Bland R. Psychiatric manifestations of multiple sclerosis: a review. *Can J Psychiatry* 1996; 41(7):441-5.
12. Galeazzi GM, Ferrari S, Giaroli G, Mackinnon A, Merelli E, Motti L, Rigatelli M. Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy. *Neurol Sci*. 2005; 26:255-62.
13. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Berglund P, Eaton WW, Koretz D, Walters EE. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003; 289(23):3095-105.
14. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*. 2003; 61(11):1524-7
15. Ghaffar O, Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry*. 2007; 20(3):278-85.
16. Gottberg K, Einarsson U, Fredrikson S, von Koch L, Holmqvist LW. A population-based study of depressive symptoms in multiple sclerosis in Stockholm county: association with functioning and sense of coherence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(1):60-5.
17. Feinstein A. The Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. *Can J Psychiatry*. 2004; 49(3):157-63.

18. Gold SM, IMR. Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2006; 24(3):507-19.
19. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27(1):24-31.
20. Loftis JM, Hauser P. The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord.* 2004; 82(2):175-90.
21. Treadaway K, Cutter G, Salter A, Lynch S, Simsarian J, Corboy J, et al. Factors that influence adherence with disease modifying therapy in MS. *J Neurol.* 2009; 256(4):568-76.
22. Turner AP, Williams RM, Bowen JD, Kivlahan DR, Haselkorn JK. Suicidal Ideation in Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006; 87(8):1073-8.
23. Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol.* 2001; 69(6):942-9.
24. Ehde DM, Kraft GH, Chwastiak L, Sullivan MD, Gibbons LE, Bombardier CH, et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008; 30(1):40-8.
25. Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry.* 1990; 147(11):1493-7.
26. Mostert JP, Admiraal-Behloul F, Hoogduin JM, Luyendijk J, Heersema DJ, van Buchem MA, et al. Effects of fluoxetine on disease activity in relapsing multiple sclerosis: a double-blind, placebo-controlled, exploratory study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79(9):1027-31.
27. Vollmar P, Nessler S, Kalluri SR, Hartung HP, Hemmer B. The antidepressant venlafaxine ameliorates murine experimental autoimmune encephalomyelitis by suppression of pro-inflammatory cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009; 12(4):525-36.
28. Patten SB, Williams JV, Metz LM. Anti-depressant use in association with interferon and glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008; 14(3):406-11.
29. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci.* 2009; 277(Suppl 1):S37-41.
30. Ybarra MI, Moreira MA, Araújo CR, Lana-Peixoto MA, Teixeira AL. Bipolar disorder and multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65(4B):1177-80.
31. Schiffer R, Pope LE. Review of pseudobulbar affect including a novel and potential therapy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005; 17(4):447-54.
32. Ghaffar O, Chamelian L, Feinstein A. Neuroanatomy of pseudobulbar affect: a quantitative MRI study in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008; 255(3):406-12.
33. Feinstein, A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis *J Neurol.* 2007; 254(2):73-6.
34. Arciniegas DB, Lauterbach EC, Anderson KE, Chow TW, Flashman LA, Hurley RA, et al. The Differential Diagnosis of Pseudobulbar Affect (PBA): Distinguishing PBA Among Disorders of Mood and Affect. *CNS Spectr.* 2005; 10(5):1-14.
35. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2007; 13(1):67-72.
36. Anhoque CF, Domingues SCA, Carvalho T, Teixeira Jr. AL, Domingues RB. Anxiety and depressive symptoms in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Arq neuropsiq.* 2011 (submetido para publicação).
37. Feinstein A, du Boulay G, Ron MA. Psychotic illness in multiple sclerosis: a clinical and MRI study. *Br J Psychiatry.* 1993; 161:680-5.
38. Arnett PA, Rao SM, Grafman J, Bernardin L, Luchetta T, Binder JR, Lobeck L. Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology.* 1997; 11(4):535-44.
39. Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurol.* 2002; 59(5):674-8.

40. Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, Brønnum-Hansen H, Hyllested K, Jensen K, et al. Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55(7):542-5.
41. José Sá M. Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neur*. 2008; 110(9):868-77.
42. Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, Santos AC, De Stefano N, Lapierre Y, Arnold DL. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2004; 61(2):201-7.
43. Pierson SH, Griffith N. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Behav Neurol*. 2006; 17(1):53-67.
44. Koseoglu BF, Gokkaya NKO, Ergun U, Inan L, Yesiltepe E. Cardiopulmonary and metabolic functions, aerobic capacity, fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2006; 114(4):261-7.
45. Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS? *J Neurol Sci*. 2006a; 245(1-2):183-6.
46. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006; 12(4):549-58.
47. Anhoque CF, Domingues SCA, Teixeira Jr. AL, Domingues RB. Cognitive impairment in clinically isolated syndrome: a systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2010; 4:86-90.
48. Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(4):519-26.
49. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, pattern and prediction. *Neurol*. 1991; 41(5):685-91.
50. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008; 7(12):1139-51.
51. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain*. 2002; 125(10):2202-12.
52. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology*. 2003; 60(7):1157-62.
53. Simon JH, Jacobs LD, Campion MK, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, et al. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurol*. 1999; 53(1):139-48.
54. Potagas C, Giogkarakaki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, Vassilopoulos D. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*. 2008; 15; 267(1-2):100-6.
55. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006b; 245(1-2):41-6.
56. Achiron A, Polliack M, Rao SM, Barak Y, Lavie M, Appelboim N, Harel Y. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(5):744-9.
57. Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007; 13(2):81-6.
58. Oken BS, Flegal K, Zajdel D, Kishiyama SS, Lovera J, Bagert B, et al. Cognition and fatigue in multiple sclerosis: potential effects of medications with central nervous system activity. *J Rehabil Res Dev*. 2006; 43(1):83-90.
59. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurol*. 1991b; 41(5):692-6.
60. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009; 15(1):2-8.

61. Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA, Krupp LB. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? *CNS Drugs*. 2008; 22(2):87-97.
62. Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol*. 1999; 56(3):319.
63. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple sclerosis collaborative research group. *Ann Neurol*. 2000; 48:885.
64. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, Towle VL, Reder AT, Noronha A, Arnason BG. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurol*. 1996; 47(6):1463.
65. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurol*. 2004; 63(9):1579.

### 1.5. Qualidade de Vida na Esclerose Múltipla e na Síndrome Clinicamente Isolada

Qualidade de vida (QoL) relacionada à saúde é definida como “...a percepção do indivíduo quanto à sua situação no contexto da sua cultura e dos valores da sociedade onde vive, e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e interesses...” (WHQOL, 1993). Entende-se assim que o conceito de QoL é multidimensional, e incorpora a percepção do indivíduo sobre diversos aspectos da vida.

As características multidimensionais do conceito de qualidade de vida são abrangentes. Deste modo, os instrumentos que a avaliam numa condição ou doença, por exemplo, a esclerose múltipla, devem conter não só os aspectos que caracterizam a doença como também, todos os outros fatores determinantes na qualidade de vida de qualquer indivíduo. Anteriormente, o interesse por estudo de avaliação do impacto desta doença era limitado às incapacidades e às deficiências (Pais-Ribeiro, 2004).

Gruenewald et al. (2004) numa revisão realizada sobre os instrumentos de qualidade de vida na esclerose múltipla definiram 15 domínios que consideraram relevantes: saúde mental, papel das limitações, vida familiar, alterações das funções sociais, intimidade, sintomas de esclerose múltipla, funções físicas, curso da doença, controle / autonomia, suporte dado pelos outros, perda de dignidade, desejo de ficar na própria casa, acomodação e aceitação, importância da atividade diária, necessidade de acesso aos cuidados. Neste estudo os autores concluíram que o *Functional Assessment Multiple Sclerosis* (FAMS), o *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQol-54) e o *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory* (MSQLI) são os instrumentos que avaliam de uma forma adequada a qualidade de vida na esclerose múltipla.

A escala DEFU (Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida) consiste na versão validada para o português brasileiro do questionário FAMS. Foi validada em 143 pacientes com EM e os autores constataram que a consistência interna (alfa) foi semelhante à observada originalmente tendo

havido consistente correlação entre as subescalas (0,35-0,71) (Mendes et al., 2004).

Em outro estudo desenvolvido por um grupo de pesquisadores italianos, a validação da FAMS para língua italiana também foi obtida com sucesso. Os autores aplicaram o questionário a 344 pacientes com formas evolutivas diferentes. Constataram que pacientes no início da doença obtiveram melhor escore do que aqueles em EMPP, seguido de EMSP. Os autores afirmam que o questionário é uma medida válida para avaliar os interesses de QoL dos pacientes com EM e é igualmente fácil de ser administrado (Patti et al., 2007).

Morales et al. (2007) aplicou questionário de QoL (SF-36) em 23 pacientes com EM e 69 doadores de sangue (controle). Os pacientes com EM apresentaram escores mais baixos que a população geral, principalmente nos domínios de função física. Além disso, pacientes com EDSS  $\leq 3,5$  apresentam escores maiores em quatro domínios do SF-36 quando comparados àqueles com EDSS  $\geq 4,0$ , e menores em todos os domínios em relação ao grupo controle. Concluíram que a EM provoca impacto negativo significativo em todos os domínios do SF-36, comparados à população geral, mesmo nas fases de menor incapacidade.

Goretti et al. (2010) num estudo recente traz o conceito de *coping* aplicados também aos pacientes com EM. Os autores mostram que lidar com o impacto psicológico é crucial para ajustar-se às demandas das doenças crônicas, como é caso da EM. Os autores avaliaram 63 pacientes com EM e os aspectos cognitivos não influenciaram no tipo de enfrentamento utilizado. Entretanto, sujeitos com dificuldades na atenção sustentada e funções executivas adotaram menos estratégias positivas de enfrentamento.

McCabe e McKern (2002) mostram que os domínios físico e psicossocial da QoL de pacientes com EM estão rebaixados. Por outro lado, Pittock et al. (2004), observaram que 77% dos pacientes com EM estavam satisfeitos com a sua qualidade de vida mesmo na vigência da dificuldade física. Alguns estudos mostram que a evolução clínica da doença influencia nos escores de qualidade de vida, ou seja, pacientes com a forma secundariamente progressiva apresentam pior qualidade de vida (Janardhan e Bakshi, 2002). Mas, esta

correlação ainda é controversa. A depressão e a ansiedade foram apontadas como fatores agravantes negativamente da QoL de pacientes com EM (Janardhan e Bakshi, 2002). Além disso, a deficiência cognitiva foi detectada como um dos principais preditores de queda na qualidade de vida.

Montel e Bungener (2007) avaliaram 135 pacientes com EMRR, EMPS e EMSP com protocolos neuropsicológicos (*Frontal Assessment Battery - FAB*), de  *coping* (*Ways of Coping Checklist - WCC*, *Coping with Health, Injuries and Problems Scale - CHIP* e de Qualidade de Vida (SEP59). Concluíram que as dimensões psicológicas, sociais e de saúde mental (depressão e ansiedade) estavam pouco afetadas. Entretanto, houve forte correlação entre queda da qualidade de vida e formas progressivas da doença.

Através destes estudos conclui-se que a EM afeta significativamente a QoL. Este comprometimento pode ocorrer ainda em estágios iniciais, mesmo após o primeiro surto em pacientes com CIS. Entretanto, há ainda muitas controvérsias sobre a evolução da QoL desde a CIS até a EM. Não há nenhum estudo brasileiro avaliando a QoL de pacientes com CIS.

#### **1.6. Tomografia de Coerência Óptica na Esclerose Múltipla e na Síndrome Clinicamente Isolada**

A Tomografia de Coerência Óptica (*Optical Coherence Tomography – OCT*) é uma técnica não invasiva recentemente introduzida para monitorar espessura e injúria axonal associada à neurite óptica (NO). Na NO ocorre redução expressiva da espessura da fibra nervosa, mesmo na ausência de manifestação visuais da doença (Parisi et al., 1999; Costello et al., 2006).

Estudos atuais demonstram redução na espessura das fibras nervosas do nervo óptico em pacientes com esclerose múltipla e NO (Gordon-Lipkin et al., 2007; Albrecht et al., 2007; Zaveri et al., 2008; Siger et al., 2008).

Albrecht et al. (2007), em estudo com 24 pacientes com esclerose múltipla (subdivididos de acordo com classificação da doença) e 11 controles,



observou redução da espessura da fibra do nervo óptico no grupo estudado, porém sem diferenças estatísticas quando comparou pacientes com ou sem história de NO. Este estudo demonstrou que há correlação da diminuição da espessura da fibra com queda na escala EDSS em pacientes sem histórico de NO. Em outro estudo, Sepulcre et al. (2007) identificaram pacientes com EM e sem histórico de NO com redução da espessura do nervo óptico quando comparados ao grupo controle. Gordon-Lipkin et al. (2007), em estudo do tipo coorte com 40 pacientes com EM, correlacionaram a redução da espessura da fibra do nervo óptico com atrofia cerebral global e com queda no EDSS. Outros estudos confirmam os dados acima, apontando haver redução da espessura do fibra do nervo óptico na EM e na NO, havendo correlação entre esta perda com a atrofia cerebral (Zaveri et al., 2008, Petzold et al., 2010). Com base nestes resultados, a OCT tem sido considerada um recurso para o acompanhamento de atrofia cerebral na EM (Sepulcre et al., 2007; Gordon-Lipkin et al., 2007; Siger et al., 2008).

Toledo et al. (2008) compararam dados da OCT e tomografia de retina de Heidelberg (*Heidelberg retinal tomography – HRT*) em 52 pacientes com esclerose múltipla e 18 sujeitos como grupo controle e investigaram a relação das alterações das fibras nervosas ópticas com déficits físicos e cognitivos. Neste estudo utilizaram equipamentos de OCT, HRT, exame neurológico e bateria neuropsicológica (*Brief Repetitive Battery-Neuropsychology*). Os autores constatarem que o grau de atrofia das fibras nervosas está diretamente relacionado com o prejuízo cognitivo, principalmente no teste de modalidade de dígitos ( $p < 0,001$ ). Concluem que, tanto a OCT como HRT parecem ser as técnicas capazes de avaliar a evolução da doença, correlacionando-se com aspectos cognitivos.

Portanto, na EM a OCT pode ser considerada um método que indica o grau de degeneração axonal em pacientes com EM, correlacionando-se com atrofia cerebral e prejuízo cognitivo. Entretanto, não há estudos correlacionando, em pacientes com CIS, a espessura de nervo óptico com alterações cognitivas, depressão, ansiedade e QoL.

## 2 OBJETIVOS

---

### 2.1 Objetivos Gerais

- Investigar os prejuízos cognitivos, psiquiátricos e de qualidade de vida em pacientes com Síndrome Clinicamente Isolada.
- Investigar espessura do nervo óptico de pacientes com Síndrome Clinicamente Isolada.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Determinar se as habilidades cognitivas estão comprometidas na Síndrome Clinicamente Isolada e com qual frequência e intensidade isto acontece;
- Analisar a espessura de fibras nervosas do nervo óptico e correlacionar estes dados com as manifestações cognitivas na Síndrome Clinicamente Isolada;
- Avaliar sintomas de ansiedade e depressão, qualidade de vida em pacientes com Síndrome Clinicamente Isolada, correlacionando estes dados com os achados neuropsicológicos;
- Correlacionar a espessura do nervo óptico com alterações cognitivas de pacientes com CIS.

## 3 MÉTODOS

---

### 3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo do tipo transversal e caso-controle, em adultos selecionados no Ambulatório do Projeto de Extensão de Esclerose Múltipla da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM (Vitória – ES). Os pacientes foram selecionados a partir dos critérios de inclusão e exclusão definidos a seguir.

### 3.2 Casuística

Este estudo incluiu 36 sujeitos divididos em dois grupos descritos abaixo.

\_ **Grupo amostral G1 - Grupo CIS:** composto por 18 indivíduos adultos com diagnóstico de CIS, de ambos os gêneros, procedentes do Projeto de Extensão em Esclerose Múltipla da EMESCAM, no período de 2009 e 2010. O diagnóstico e seleção dos sujeitos foram realizados pelo médico neurologista responsável pelo ambulatório. Após seleção, os pacientes foram encaminhados para seguimento do protocolo.

\_ **Grupo amostral G2 - Grupo Controle:** composto também por 18 sujeitos adultos, sem qualquer histórico de alterações neurológicas, provenientes de busca ativa no período de 2009 e 2010 pela pesquisadora e com aceitação voluntária do participante. O grupo controle foi constituído por pareamento de idade, gênero, escolaridade, dominância-mão (destros, canhotos ou

ambidestros) e nível de escolaridade, ou seja, cada sujeito do grupo CIS foi pareado com um sujeito do grupo controle com estas características semelhantes.

### **3.2.1 Critérios de inclusão**

1. Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
2. Adultos de ambos os gêneros, com idade entre 18 e 50 anos inclusive, com graus de escolaridade médio, superior e/ou pós-graduação.
3. Escore menor que 1,5 na escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*).
4. Nível intelectual médio ou superior à média, avaliado pela Escala Wechsler de Inteligência para adultos (WAIS III, Forma Reduzida – Silverstein, 1985).
5. Não preenchimento dos critérios de Poser (1983) e McDonald (2001) revisados por Polman (2005) de disseminação no tempo para EM, preenchendo critérios tão somente de disseminação no espaço.
6. Ter CIS caracterizada por um evento neurológico único, agudo, indicativo de desmielinização do SNC, e presença de pelo menos uma lesão assintomática (não relacionada à clínica do surto) à RM do encéfalo.

### **3.2.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os pacientes com os estados fisiológicos ou condições médicas concomitantes descritas a seguir:

1. Preencher os critérios de Poser (1983) e McDonald (2001) de disseminação no tempo para EM.
2. Diagnóstico de outras doenças neurológicas e oftalmológicas potencialmente associadas ao quadro clínico.
3. Pacientes em uso de corticoesteróide.

4. Apresentar doenças crônicas cardiovasculares, endócrinas, hepáticas, renais e pulmonares.
5. Nível intelectual inferior à média (Escala Wechsler de Inteligência para adultos (WAIS III, Forma Reduzida – Silverstein, 1985).
6. Score do Mini Exame do Estado Mental abaixo de 24 pontos (Folstein et al., 1975).
7. Abuso e dependência de substâncias psicoativas (álcool e outras drogas, incluindo benzodiazepínicos e anticonvulsivantes, exceto cafeína e nicotina).
8. Ausência de letramento (analfabetismo).
9. Dificuldade motora, visual ou auditiva que interfira na execução dos testes.
10. Não assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **3.3 Etapas do Estudo**

#### **1ª Etapa: Entrevista e Contato Inicial**

O diagnóstico foi realizado pelo médico neurologista com base na história clínica, exame neurológico, incluindo pontuação na escala EDSS, avaliação neurodiagnóstica com RM do encéfalo (nervos ópticos e medula quando indicado) e exames de sangue (Hemograma, VHS, Proteína C Reativa, VDRL, Anti-HTLV-1, FTA-Abs, Anti-HIV, FAN, Anti-Ro e Anti-La).

Após seleção e distribuição nos grupos amostrais citados, foi agendado um primeiro contato com a pesquisadora, em sessão individual, com esclarecimentos do estudo, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e entrevista com dados demográficos, de escolaridade e saúde geral.

Nesta primeira etapa, foram aplicados o Mini Exame do Estado Mental (Folstein et al., 1975), os Inventários de Ansiedade (Beck et al., 1988) e de Depressão de Beck (Beck et al., 1961) validados para português brasileiro por

Gorestein e Andrade (1998), Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida – DEFU (Mendes et al., 2004), Escala de Incapacidade Neurológica de Guy - *Guy's Neurological Disability Scale - GNDS* (Araújo et al., 2007).

### **\_ Mini Exame do Estado Mental**

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) proposto por Folstein (1975) avalia orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). É uma ferramenta recomendada para rastreio para perda cognitiva.

O escore do MEEM pode variar de 0 pontos, o qual indica o maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos, até máximo de 30 pontos que corresponde a melhor capacidade cognitiva. Este exame foi realizado para critério de inclusão e exclusão de sujeitos no estudo.

### **\_ Inventário de Ansiedade de Beck – BAI**

Para a avaliação da ansiedade foi usado o Inventário de Ansiedade de Beck (Beck et al., 1988; Gorestein e Andrade, 1998), que avalia sintomas característicos de ansiedade.

O inventário é composto de 21 itens relacionados à presença de sintomas ansiosos. Para cada item o sujeito deve escolher um ponto (marcar um "X") numa escala de quatro pontos de níveis de ansiedade, variando de 0 a 3, que evoluem quanto ao grau de intensidade dos sintomas, sendo 0 correspondente a "ausente"; 1 correspondente a "suave, não me incomoda muito"; 2 correspondente a "moderado, é desagradável, mas consigo suportar"; e 3 correspondente a "severo, quase não consigo suportar". No caso do sujeito escolher mais de um nível, deve ser registrado sempre o de maior intensidade.

A soma dos escores obtidos em cada item resulta em um escore total, variando de 0 a 63 pontos. Um escore total de até 09 pontos indica ausência de sintomas ansiosos ou grau mínimo; um escore variando entre 10 e 16 pontos indica ansiedade leve; entre 17 e 29 pontos, ansiedade moderada; e, entre 30 e 63 pontos, ansiedade grave, sendo considerado o escore de 21 pontos como indicativo da existência de sintomas clinicamente significativa.

### **\_ Inventário de Depressão de Beck – BDI**

O Inventário de Depressão de Beck foi desenvolvido por Beck et al. (1961) e seus colaboradores para avaliar a intensidade da depressão. Revelou-se um instrumento com alta confiabilidade (0,86) e boa validade quando comparado com o diagnóstico realizado por profissionais, também sendo validado no Brasil em 1998 por Gorenstein e Andrade. Este inventário discrimina indivíduos normais de deprimidos ou ansiosos e é composto de 21 grupos de afirmações cada um contendo 4 afirmações variando entre 0-3 pontos que expressam níveis de gravidade dos sintomas depressivos.

O resultado é baseado na contagem da pontuação total sendo que escore menor de 15 pontos representa ausência de depressão; entre 15 e 20 pontos - disforia; de 20 a 30 pontos - depressão moderada a grave e entre 30 e 63 - depressão grave.

### **\_ Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida**

A escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida em pacientes com Esclerose Múltipla – DEFU utilizada no presente estudo foi traduzida e validada para língua portuguesa (Mendes et al., 2004) a partir da *Functional Assessment of Multiple Sclerosis* (FAMS) desenvolvida por Cella et al. (1996). DEFU é composta por 6 subitens: mobilidade (7 itens), sintomas (7

itens), estado emocional (7 itens), satisfação pessoal (7 itens), pensamento e fadiga (9 itens) e situação social e familiar (7 itens).

O formato das respostas permite escores de 0 a 4 para cada item (nunca, um pouco, às vezes, muitas vezes e sempre), sendo que os escores maiores refletem melhor qualidade de vida. As cinco subescalas com 7 itens permitem escores de 0 a 28 e a subescala com 9 itens (pensamento e fadiga) tem seus escores variando de 0 a 36. O escore total varia de 0 a 176 [5(28)+1(36)].

### **\_ Escala de Incapacidade Neurológica de Guy - *Guy's Neurological Disability Scale - GNDS***

A GNDS é composta por um questionário de auto-preenchimento e multidimensional que avalia a dificuldade apresentada pelos pacientes nos últimos 30 dias. É composta por 12 domínios funcionais (cognição, humor, visão, fala e comunicação, deglutição, membros superiores e inferiores, controle de bexiga e intestino, sexual, fadiga e 'outros') graduados de acordo com sua severidade e impacto. Os escores variam de 0 (normal) a 5 (perda completa da função ou auxílio máximo), sendo escore total igual a 0 (zero) considerado sem dificuldade neurológica e, 60 pontos considerado dificuldade máxima possível a ser atingido.

### **2ª Etapa: Exame Neuropsicológico**



A avaliação neuropsicológica foi realizada na segunda etapa do estudo, em sessões individuais, previamente agendadas (data e horário), com aplicação dos testes em uma sessão, podendo se estender para duas sessões, se necessário (dia 01 e dia 02) com duração aproximada de 50 minutos a 01 hora cada.

A seleção dos testes foi baseada em dados da literatura e os padrões de aplicação e correção seguiram as normas estabelecidas nos manuais com padronização para população brasileira. A sequência de aplicação priorizou alternância entre testes motores, auditivos/verbais e visuais para evitar fadiga do examinando. Os testes estão dispostos resumidamente na tabela 3 e detalhados em seguida.

**Tabela 3.** Testes selecionados para avaliação de funções cognitivas específicas e ordem sequencial de aplicação, função avaliada, autor e ano.

|   | Teste                                                                                               | Função avaliada                                                                                                          | Autor/ano                                         |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 1 | Memória lógica ( <i>Wechsler memory scale revised</i> ) Forma "A"                                   | Memória verbal imediata para dados dentro de um contexto                                                                 | Wechsler, 2004                                    |
| 2 | Escala de Inteligência para Adulto – WAIS III (forma abreviada – subtestes de vocabulário e figura) | Eficiência intelectual                                                                                                   | Wechsler, 2004                                    |
| 3 | Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada ( <i>Paced Auditory Serial Addition Task - PASAT</i> )  | Velocidade e flexibilidade de processamento da informação auditiva e habilidade para cálculos                            | Gronwall et al., 1977                             |
| 4 | Teste de fluência verbal ("S" e animais)                                                            | Funções executivas (rapidez, inibição de resposta, geração de palavras)                                                  | Tombaugh et al., 1996 apud Spreen e Strauss, 1998 |
| 5 | Teste de Cores de Stroop                                                                            | Função executiva (flexibilidade cognitiva, rapidez, inibição de resposta frente estímulo competitivo – atenção seletiva) | Stroop, 1935 apud Spreen e Strauss, 1998          |
|   | Após 30 minutos - Recuperação Memória Lógica Forma "A"                                              | Memória verbal de curto prazo para dados dentro de um contexto                                                           | Wechsler, 2004                                    |
| 6 | Rey Auditory Verbal Learning Test (Lista de Palavras)                                               | Memória de curto prazo (estratégias de aprendizagem para novas informações verbais, efeitos de recência e primazia)      | Rey, 1958 apud Spreen e Strauss, 1998             |
| 7 | Figura Complexa de Rey                                                                              | Funções executivas (solução de problemas, planejamento, organização). Habilidade visuo-espacial, visuo-motora e memória  | Rey, 1941 apud Spreen e Strauss, 1998             |

|    |                                                                                                                           | visual                                                                                    |                                       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 8  | Códigos ( <i>Digit Symbol - WAIS III</i> )                                                                                | Destreza visuo-motora, velocidade de resposta, atenção sustentada, organização perceptual | Wechsler, 2004                        |
| 9  | Teste de Repetição de Dígitos em ordem direta e inversa ( <i>Digit Span Test, Wechsler memory scale revised - WMS-R</i> ) | Memória de curta duração, atenção dirigida, memória operacional                           | Wechsler, 2004                        |
| 10 | Teste de Cancelamento D2                                                                                                  | Atenção seletiva e concentrada                                                            | Brickekamp, 2000                      |
|    | Após 30 minutos – Recuperação da lista de palavras                                                                        | Memória de longo prazo (estratégias de aprendizagem, efeitos de recência e primazia)      | Rey, 1958 apud Spreen e Strauss, 1998 |

### **\_ Teste Memória lógica (*Wechsler memory scale revised*)**

Este sub-teste da escala Wechsler de Memória e Inteligência consiste na recuperação de informações de uma história contada pelo examinador (em voz alta), que deverá ser evocada imediatamente pelo examinado com os fatos que lembrar. Pontua-se pelas evocações realizadas em cada sentença. Cada fato lembrado corresponde a um ponto.

Após 30 minutos, é solicitada recuperação tardia dos fatos para avaliação de memória tardia com mesmo critério de pontuação.

Esta atividade tem por objetivo verificar a capacidade de memorizar dados verbais dentro de um contexto.

### **\_ Escala de Inteligência para Adulto**

A Escala de Inteligência para Adulto (*Wechsler Adult Intelligence Scale – WAIS III*) inclui 14 subtestes que permitem calcular dois tipos de escores: os tradicionais QI's (Verbal, de Realização e da Escala Completa) e quatro Índices Fatoriais (Compreensão Verbal, Organização Perceptiva, Memória de Trabalho e Velocidade de Processamento).

Pelas características da escala, WAIS-III é considerada um bom instrumento de avaliação da inteligência e compreende um dos instrumentos mais usados na prática clínica. A sua aplicabilidade abrange vários contextos como o diagnóstico de déficits neurológicos e a avaliação do funcionamento intelectual.

Uma forma reduzida foi empregada no presente estudo como proposto por Silverstein (1985) contendo dois subtestes, vocabulário (verbal) e completar figuras (execução), para obtenção do valor do quociente de inteligência (QI). O uso da forma reduzida tem sido amplamente utilizado, principalmente quando se objetiva uma estimativa rápida do funcionamento intelectual ou triagem intelectual geral (Silverstein, 1985).

No subteste vocabulário, 33 palavras são apresentadas sob a forma oral, devendo ser definidas também oralmente pelo examinando. No subteste completar figuras são apresentadas figuras coloridas representando objetos e ambientes comuns. Em cada figura falta uma parte importante que deve ser identificada pelo examinando. Este exame foi realizado para critério de inclusão e exclusão de sujeitos no estudo.

### ***\_Teste Auditivo Compassado de Adição Seriada (Paced Auditory Serial Addition Task - PASAT)***

O *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT versão 3 segundos e 2 segundos) é um teste que avalia principalmente a velocidade do processamento da informação auditiva, assim como a habilidade de calcular. Em sua versão original os dígitos eram apresentados em 4 velocidades 2.4, 2.0, 1.6 e 1.2 segundos.

Entretanto, para reduzir a complexidade da tarefa e o tempo de aplicação, foi desenvolvida uma versão com somente duas velocidades de apresentação dos estímulos (3 e 2 segundos) elaborada na versão original da *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC). O PASAT é apresentado em

CD para controlar a sequência de estímulos apresentados. Primeiro, é aplicada a versão de 3 segundos, e depois a de 2 segundos. Dígitos simples (variando de 1 a 9) em sequência pseudo-aleatorizada são apresentados a cada 3 segundos, e o sujeito deve somar cada novo dígito ao imediatamente anterior. Para aplicação do PASAT neste estudo, foi utilizado sempre mesmo equipamento de som para padronização do som calibrado pelo sujeito no momento do teste. Utilizamos a Forma “A” do teste.

As recomendações fornecidas por Gronwall (1977) e contidas no manual de aplicação da MSFC foram seguidas durante avaliação dos participantes e são descritas abaixo:

Instrução: *“Você irá ouvir uma sequência de números que serão ditos de 3 em 3 segundos. Ouça os dois primeiros números e diga a soma entre eles em voz alta. Quando você ouvir o próximo número, some-o ao número imediatamente anterior que você acabou de ouvir. Continue a somar os números que você ouvir aos seus antecessores dizendo a soma em voz alta. Lembre-se que você não deve somar os números seguintes à sua resposta (de forma cumulativa), mas sim ao número imediatamente anterior como se fossem elos de uma corrente. Por exemplo, se você ouvir 9 e depois ouvir 2 você deverá dizer ... (Nesse momento o aplicador esperava que o participante completasse a soma) se depois do número 2 você ouvir 5 você deverá dizer... (O aplicador espera que o participante completasse a soma novamente)”*.

Quando necessário o pesquisador escrevia sobre o papel alguns números, para descrever com mais detalhe a tarefa a ser desempenhada, a fim de facilitar a compreensão do participante. A informação que a tarefa era difícil e que ele deveria continuar respondendo do ponto em que perdia a sequência foi fornecida seguindo as especificações do teste.

Continuação da instrução: *“Lembre-se que essa é uma tarefa difícil e é muito provável que você perca a sequência dos números. Quando isso acontecer continue a soma do ponto em que parou”*. Após o aplicador ter certeza de que o participante havia entendido as instruções, eram apresentados 10 itens de prática na fase de treino, para que ele ficasse ainda mais familiarizado com a tarefa.

Continuação da instrução: *“Você vai ouvir agora os itens de prática para treinar e tirar as dúvidas antes de começar a tarefa”*.

Se o participante falasse a soma cumulativa dos números, o teste era interrompido e nova explicação era fornecida quantas vezes fossem necessárias. O critério para proceder a testagem é obter pelo menos dois acertos consecutivos na fase de treino do PASAT-3. O participante poderia realizar a fase de treino por no máximo 5 vezes. Se, após ouvir as instruções e esclarecer as dúvidas, o participante não obtivesse o mínimo de 2 acertos consecutivos em nenhuma das 5 fases de treino, a fase de teste não era realizada.

Após ter certeza de que o indivíduo havia entendido a tarefa, o aplicador seguiu outras instruções:

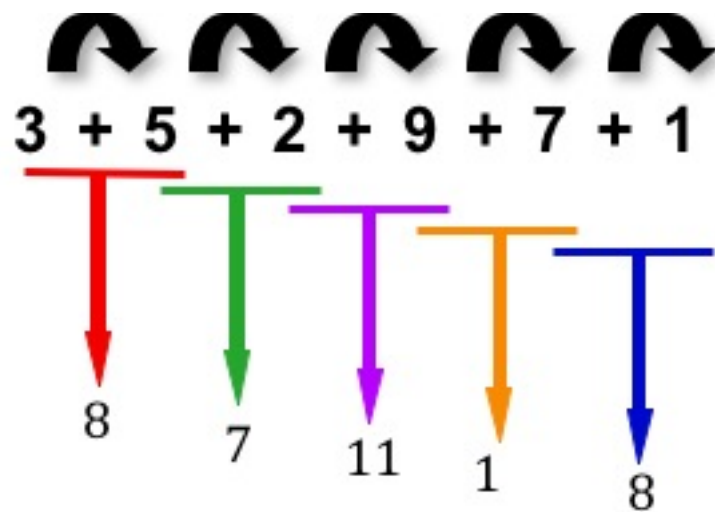
Continuação da instrução: *“Agora vamos começar a tarefa. Ela possui uma sequência bem mais longa. Não vou poder interromper mais o CD. Não se preocupe se você cometer um erro. Se você perder a sequência lembre-se de continuar do ponto em que parou”.*

Se, durante a fase de teste, o participante deixar de responder 5 somas consecutivas, o aplicador motivou-o a continuar: *“Vamos, continue do ponto em que parou!”*. Após a realização do PASAT-3, inicia-se a aplicação do PASAT-2.

Continuação da instrução: *“Agora vamos começar a segunda parte da tarefa. Ela é igual à tarefa que você acabou de realizar mas é um pouco mais difícil porque os números aparecem mais rapidamente, de dois em dois segundos. Lembre-se que é importante você continuar do ponto em que parou se você perder a sequência”.*

A fase de treino do PASAT-2, foi iniciada logo em seguida. A fase de teste do PASAT-2 foi realizada mesmo se ele não conseguisse atingir o mínimo de dois acertos consecutivos nas 5 apresentações dos itens de prática do PASAT-2.

Os escores do teste foram obtidos pelo número de somas realizadas corretamente (respostas corretas), número de ausência de respostas, respostas erradas e autocorrekções. O PASAT envolve o processamento simultâneo, e possui um componente de atenção operante, uma vez que o participante precisa manter o último dígito escutado na memória de trabalho, pois precisará dele para executar a soma posterior (figura 2).



**Figura 2.** Sequência ilustrativa com formato de apresentação sonora dos números para o participante a cada 3 ou 2 segundos, assim como as possíveis respostas a cada dois estímulos apresentados. O sujeito não deve somar o número apresentado com a sua resposta, mas sim com o número apresentado anteriormente pelo teste (estímulo auditivo).

### \_ Teste de Fluência Verbal

Este teste avalia a produtividade verbal a partir de demandas de ordem semântica e fonológica. O teste de fluência verbal semântica consiste na reprodução oral de tantas palavras (animais) quanto possíveis durante um período de um minuto. Tem por objetivo verificar a associação semântica (categoria) na produção verbal (fluência verbal semântica).

Também foi solicitado ao examinado falar palavras que se iniciem com a letra “S” e não foi aceito nomes próprios (fluência verbal fonêmica).

### \_ Teste de Cores Stroop

Este teste é composto por 3 cartões de 21,5 x 14 cm cada um com 4 colunas e 6 linhas. O primeiro cartão é composto por pequenos retângulos coloridos, usando-se as cores: verde, rosa, azul e marrom. O segundo cartão é

composto pelas palavras *cada, hoje, nunca e tudo*, que designam preposições ou advérbios que são palavras de pouco conteúdo/carga semântica, coloridas aleatoriamente nas cores acima descritas. O terceiro cartão consiste de palavras *verde, rosa, azul e marrom*, impressas em cores diferentes das que designam.

Cada cartão é apresentado isoladamente ao examinando. No primeiro cartão o examinando deve nomear, o mais rapidamente possível, a cor dos 24 pequenos retângulos. No segundo, deve nomear as cores das palavras e no terceiro, e último cartão, é necessário que o indivíduo iniba a resposta automática de leitura e que nomeie o maior número de cores corretamente.

O tempo utilizado é mensurado, bem como o número de erros e perdas de *set*. Este teste verifica atenção seletiva e flexibilidade cognitiva.

### **\_ Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT – Lista de Palavras)**

Este teste é composto por 2 listas (A e B) contendo 15 palavras diferentes cada. O examinador lê em voz alta as palavras da lista “A” e, posteriormente, é solicitado ao sujeito para repetir tantas palavras quantas ele possa lembrar imediatamente após a leitura, sendo que o examinando não precisa evocá-las na ordem da apresentação. O mesmo procedimento é realizado cinco vezes. Em seguida é introduzida uma lista B (outras palavras) e recuperada imediatamente, cujo objetivo é interferir na aprendizagem da lista A. Recupera-se a lista A imediatamente após a recuperação da lista B.

Após 30 minutos, é solicitada a recuperação (memória tardia) do maior número de palavras contidas na lista A.

Esta tarefa tem por objetivo avaliar a capacidade para aprendizagem verbal, verificando o benefício através da repetição para processos de memorização e, ainda, estabelecer a interferência de estímulos neste processo. Revela também estratégias de aprendizagem e os efeitos de recência (tendência do sujeito de recordar-se melhor das últimas palavras da lista) e primazia (tendência do sujeito de recordar-se melhor das primeiras

palavras da lista). A recordação mais acentuada das primeiras palavras (efeito de primazia) reflete a memória de longo prazo, já a recência é frequentemente usada como uma medida de memória de curto prazo.

### **\_ Figura Complexa de Rey**

O Teste de Figuras Complexa de Rey é um instrumento composto de uma figura complexa, geométrica e abstrata com várias partes. A aplicação ocorre em dois momentos: no primeiro momento pede-se ao examinando que copie a figura com o maior número de detalhes possíveis.

A segunda etapa acontece após três minutos e pede-se ao examinando que desenhe a mesma figura sem a presença do estímulo visual.

Este teste investiga a memória visual, a habilidade visuo-espacial, planejamento e execução de ações, organização, habilidades de resolução de problemas e memória imediata.

### **\_ Códigos (*Digit Symbol* - WAIS III)**

Este é um subteste da bateria de inteligência de Wechsler (WAIS III). Consiste num pareamento de números e símbolos correspondentes que são visíveis ao participante em pequenos quadrados. Cada quadrado deve ser pareado com um número randomicamente alocado de 1 a 9.

Após um treino nos primeiros sete quadrados, o examinando é orientado a preencher os quadrados em branco com símbolos que estão pareados com os números correspondentes, acima exposto na legenda, o mais rápido possível num tempo de dois minutos. Os escores são os números de quadrados preenchidos corretamente. Este teste avalia a destreza visuo-motora, velocidade de resposta, atenção sustentada e organização perceptual.



### **\_ Teste de Repetição de Dígitos em Ordem Direta e Inversa (*Digit Span Test*)**

Este teste faz parte da bateria Wechsler de memória e inteligência (WAIS III) e é dividido em duas partes, dígitos direto e inverso.

O paciente deve reproduzir oralmente uma sequência de dígitos que tem uma ordem crescente de dificuldades pela ampliação da quantidade de dígitos. Na primeira parte, ordem direta, é apresentada pelo examinador uma sequência de números que variam de 3 a 8 dígitos, e solicitado ao indivíduo que repita cada série. Permite avaliar aprendizagem e memória.

Na segunda parte, ordem inversa, novamente o examinador lê a sequência de números que varia de 2 a 8 dígitos na ordem direta, no entanto, o sujeito deve evocar a sequência inversamente. Mensura-se a quantidade de dígitos evocados corretamente nas sequências direta e inversa e o teste tem por objetivo avaliar a atenção dirigida, memória operacional e de curta duração.

### **\_ Teste de Cancelamento D2**

Este teste é utilizado para avaliação de atenção concentrada visual e de sustentação da atenção. É composto por 14 linhas com um total de 47 letras (d, p) em cada linha. O alvo é a letra **d** com duas marcas — acima ou abaixo — ou uma marca acima e outra abaixo. Estímulos distratores são as letras **p** com uma a quatro marcas e as letras **d** com uma, três ou quatro marcas. A tarefa do examinando é marcar o maior número possível de estímulos alvo por linha. O limite de tempo por linha é de 20 segundos.

O número total de sinais marcados é chamado de Resultado Bruto (RB). Subtraindo-se do Resultado Bruto (RB) o Total de Erros (TE), teremos o Resultado Líquido (RL), que nos fornece o total de sinais examinados corretamente. Dois tipos de erros podem ser registrados: erros de omissão (E1), que se referem às letras **d** com duas marcas, esquecidas de marcar, e erros de adição (E2), correspondendo a cada letra **d** com menos ou mais de

duas marcas, ou letras **p** marcadas. O Total de Erros (TE) é convertido na Porcentagem de Erros (E%). Finalmente, a diferença entre o desempenho máximo e mínimo, nas linhas do teste, dará a Amplitude de Oscilação (AO). Para RB, RL, E% e AO, existem normas em percentis, obtendo-se assim um escore que caracteriza o desempenho do examinando em relação a valores normativos.

### **3ª Etapa: Tomografia de Coerência Óptica (OCT)**

Como terceira etapa do estudo, foi realizada a OCT de domínio espectral (*Spectral Domain Optical Coherence Tomography* - SD-OCT) utilizando um Tomógrafo de Coerência Óptica espectral de alta resolução (*High Definition-OCT Cirrus*) da Carl Zeiss Meditec - Dublin - CA (EUA), ano de fabricação 2008 (Classe II 10332030057, 8049 registro de equipamento ANVISA - BR) com data base própria, resolução axial de 5 $\mu$ m e transversal de 20 $\mu$ m; computador com sistema operacional Windows<sup>®</sup> XP Pro, drive CD-RW e DVD-RW; *software* Adobe Acrobat e impressora laser colorida para registro dos exames.

Foi realizado preparo prévio com dilatação pupilar com 3 doses de Tropicamida tópica (MydriaCyl<sup>®</sup>) por técnicos treinados, tonometria para medição da pressão interna do globo ocular, paquimetria para medir espessura corneana e fundoscopia para excluir lesões de fundo de olho. A OCT foi realizada nos dois olhos, com o paciente na posição sentada, com duração total aproximada de 40 minutos (30 minutos para dilatação pupilar e 05 minutos para teste em cada olho). Os aspectos analisados foram espessura e distribuição de fibras nervosas circundiscais do nervo óptico.

### 3.4 Análise dos Resultados

Os resultados dos testes neuropsicológicos e das escalas aplicadas nos pacientes com CIS foram considerados comparados com os dados obtidos no grupo controle. A distribuição de normalidade foi averiguada pelo teste Shapiro Wilk. Os dados contínuos foram comparados utilizando-se o teste de Mann-Whitney e as proporções foram comparadas através de tabelas de contingência utilizando-se o teste Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

O teste Kruskal-Wallis seguido do teste de comparação múltipla de Dunn foram utilizados para comparar média de idade, BAI e BDI entre os grupos controle CIS e EM.

A OCT foi considerada alterada quando detectado perda axonal de nervo óptico quanto à espessura e distribuição de fibras nervosas do nervo óptico em comparação com os dados normativos do equipamento. As correlações entre espessura de nervo óptico, dados cognitivos, escores de ansiedade e depressão e QoL foram analisadas com o teste de Spearman.

Para as análises estatísticas foi empregado um nível mínimo de significância com o valor de  $p < 0,05$ . Foi utilizado pacote estatístico *GraphPad Prism* versão 4.00 (San Diego, CA, USA) e o software “R”, versão 2.8.0 para análise estatística e representação gráfica.

## 4 RESULTADOS

---

### 4.1. AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO:

Dados referentes ao eixo de avaliação neuropsiquiátrica de pacientes com EM e CIS encontram-se no artigo 2:

**Artigo 2 – “Anxiety and Depressive Symptoms in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis”. [Anhoque et al., 2011]**

### 4.2. AVALIAÇÃO COGNITIVA:

Os dados referentes à avaliação neuropsicológica encontram-se no artigo 3:

**Artigo 3 – “Cognitive Impairment in Patients with Clinically Isolated Syndrome”. [no prelo - Anhoque et al., 2012]**

### 4.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E DOS DETERMINANTES DE QUALIDADE DE VIDA:

Os dados comparativos de qualidade de vida entre pacientes e controles, bem como as correlações encontradas são apresentadas no artigo 4:

**Artigo 4 – “Cognitive Impairment Is Correlated With Reduced Quality Of Life In Patients With Clinically Isolated Syndrome”. [no prelo, Anhoque et al., 2012]**

#### **4.4. AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DO NERVO ÓPTICO PELA OCT:**

Os achados de avaliação no nervo óptico em pacientes em comparação com dados normativos, a comparação dos olhos com e sem antecedente de NO, bem como a avaliação de correlação entre espessura do nervo óptico com parâmetros cognitivos encontram-se no artigo 5:

**Artigo 5 – “Cognitive Impairment and Optic Nerve Axonal Loss in Patients with Clinically Isolated Syndrome”. [no prelo, Anhoque et al., 2012]**

**4.5. Resultados Adicionais:** nesta seção apresentamos os achados de OCT em alguns casos, exemplificando a ocorrência de redução de espessura de nervo óptico mesmo em olhos sem antecedente clínico de NO.

**ARTIGO 2**

**“ANXIETY AND DEPRESSIVE SYMPTOMS IN CLINICALLY ISOLATED  
SYNDROME AND MULTIPLE SCLEROSIS”**

Arq Neuropsiquiatr 2011;69(6):882-886

Autores: Carolina Fiorin Anhoque, Simone Cristina Aires Domingues, Thiago Carvalho, Antônio Lúcio Teixeira, Renan Barros Domingues

# Anxiety and depressive symptoms in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis

Carolina Fiorin Anhoque<sup>1</sup>, Simone Cristina Aires Domingues<sup>2</sup>,  
Thiago Carvalho<sup>3</sup>, Antônio Lúcio Teixeira<sup>4</sup>, Renan Barros Domingues<sup>5</sup>

## ABSTRACT

Depression and anxiety have been reported in patients with multiple sclerosis (MS) and in patients with clinically isolated syndrome (CIS). However, the precise mechanisms that lead to depressive and anxiety symptoms in these patients are still unclear. In this study we evaluated with the Beck Depression Inventory (BDI) and the Beck Anxiety Inventory (BAI) patients with MS and CIS and compared them to controls. We also correlated BDI and BAI scores with clinical parameters. Kruskal-Wallis followed by Dunn's Multiple Comparison Test, Chi-square and Spearman test were used. Patients with MS had higher depressive and anxiety scores than controls. The BDI and BAI scores of patients with CIS were not significantly different from controls. There was a positive correlation between BDI, BAI and EDSS. Our results corroborate the view that MS patients have higher depression and anxiety levels than control subjects. Anxiety and depressive symptoms also seem to progress according to the severity of the disease.

**Key words:** clinically isolated syndrome, multiple sclerosis, anxiety, depression.

## Ansiedade e depressão em pacientes com síndrome clínica isolada e esclerose múltipla

## RESUMO

A depressão e a ansiedade têm sido descritas em pacientes com esclerose múltipla (EM) e síndrome clinicamente isolada (CIS). Entretanto, os mecanismos precisos que determinam o surgimento de depressão e ansiedade ainda não estão elucidados. No presente estudo, foram utilizadas as escalas de Beck para depressão (BDI) e ansiedade (BAI) em pacientes com EM, CIS e controles. O grau de comprometimento funcional dos pacientes e o tempo de doença foram correlacionados com parâmetros clínicos. Foram utilizados os testes de Kruskal-Wallis seguido do teste de múltiplas comparações (Dunn's Test), qui-quadrado e o teste de Spearman. Pacientes com EM apresentam escores mais elevados de depressão e ansiedade do que controles. Houve correlação positiva entre os escores do BDI e do BAI com o grau de comprometimento funcional avaliado pela EDSS. Nossos resultados corroboram a visão de que pacientes com EM exibem mais ansiedade e depressão que controles. Sintomas ansiosos e depressivos parecem progredir com a gravidade da doença.

**Palavras-Chave:** síndrome clínica isolada, esclerose múltipla, ansiedade, depressão.

## Correspondence

Renan Barros Domingues  
Rua Prof. Almeida Cousin 125 / sala 1310  
29055-565 Vitória ES - Brasil  
E-mail: contato@renandomingues.med.br

## Conflict of interest

The authors report no conflicts of interest

Received 22 December 2010  
Received in final form 22 June 2011  
Accepted 30 June 2011

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating central nervous system disease with time and space disseminated le-

sions. MS lesions usually have a relapsing remitting course and affect periventricular region, optical nerves, and spinal cord<sup>1</sup>.

Multiple Sclerosis Clinic – Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória ES, Brazil. Neuroscience Postgraduation Program of the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brazil; <sup>1</sup>Neuroscience Postgraduation Program, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brazil; <sup>2</sup>Ph.D., Neuropsychologist, Vitória ES, Brazil; <sup>3</sup>M.D., Neuroscience Postgraduation Program, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brazil; <sup>4</sup>M.D., Ph.D., Professor of Neurology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, and Neuroscience Postgraduation Program, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brazil; <sup>5</sup>M.D., Ph.D., Professor, Department of Pathology, Santa Casa School of Health Sciences, Vitória ES, Brazil and Neuroscience Postgraduation Program, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brazil.

Clinically isolated syndrome (CIS) represents the first neurological demyelinating event. CIS patients may convert to MS, representing, in most cases, the first manifestation of MS<sup>2</sup>.

Until recently, the MS impact was measured only taken into account motor, visual, sensitive, and autonomic symptoms. In recent years a large number of studies involving neuropsychological and neuropsychiatric manifestations in MS and CIS has been performed<sup>3-6</sup>. Depression was found in up to 40% of MS patients<sup>3,6</sup>. Anxiety was also frequently reported in MS<sup>6-8</sup>. It was shown that the presence of such psychiatric comorbidities has a great impact in general health status and quality of life of MS patients<sup>9-11</sup>. However, little is known about these neuropsychiatric comorbidities in patients with CIS<sup>12</sup>.

Some studies have found that neuropsychiatric symptoms in MS are related with the degree of functional disability and with disease duration<sup>13,14</sup>. If depression and anxiety are related with the degree of functional impairment and with disease duration it is possible that patients with MS have more depression and anxiety than patients with CIS. In this study we compared anxiety and depression symptoms in patients with CIS and in patients with MS. We also correlated anxiety and depression symptoms with clinical parameters such as EDSS.

## METHOD

### Subjects

The patients were recruited in the Multiple Sclerosis Clinic of Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES. The control group was composed of randomly selected healthy subjects paired by age and gender, with no neurological disease. Patients and controls with evidence of severe cognitive impairment or using psychotropic drugs were not included.

The study received full approval by the Ethics Committee on Research of the Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Vitória (EMESCAM), Vitória ES, Brazil and informed consent was obtained from each participant.

### Data collection

The diagnosis of MS and CIS were all done by a neurologist and were based on revised McDonald criteria<sup>15</sup>. The neurologic evaluation included clinical history, neurologic evaluation including Expanded Disability Status Scale (EDSS), and magnetic resonance imaging.

Anxiety was evaluated with Beck Anxiety Inventory (BAI)<sup>16,17</sup>. BAI contains 21 items related with anxiety symptoms. The respondent is asked to rate how much he or she has been bothered by each symptom over the past week on a 4-point scale ranging from 0 to 3. The items are summed to obtain a total score that can range from 0 to 63. If the score is up to nine points there is no indi-

cation of anxiety. Mild anxiety is suggested if the score is between 10 to 16 points. BAI suggests moderate anxiety symptoms if the score is between 17 and 29 and severe anxiety symptoms if the score is between 30 and 63<sup>16,17</sup>.

The Beck Depression Inventory (BDI)<sup>18</sup> is a 21-question, multiple-choice, self-report inventory for depression symptoms. It consists of 21 questions about how the subject has been feeling in the last week. Each question has a set of at least four possible answer choices, ranging in intensity. When the test is scored a value of 0 to 3 is assigned for each answer and then the total score is compared to a key to determine the severity of depression symptoms. The standard cut-offs are: 0-9 indicates no depression symptoms, 10-18 indicates mild depression, 19-29 indicates moderate depression, and 30-63 indicates severe depression<sup>18,19</sup>.

### Statistics

The Kruskal-Wallis test followed by Dunn's Multiple Comparison Test was used for the comparison of mean age, BAI, and BDI among the three groups (control, CIS, and MS). The Chi-square test was used to compare the proportion of individuals in each of the three groups for the following variables: gender, BAI groups, BDI groups. Spearman test was used to assess the correlation between the degree of functional disability of EDSS and the BDI and BAI scores. All the calculations were performed using GraphPad Prism version 4.00 for Windows software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). The level of significance was set at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Nineteen patients with MS were evaluated. Fifteen (78.9%) were women. The mean age was  $37 \pm 12.7$  years. In the group of patients with MS 14 (73.7%) had relapsing remitting disease, 3 (15.8%) had secondary progressive disease, and 2 (10.5%) had primary progressive disease. The mean EDSS was  $4.7 \pm 2.9$ . The mean time of disease was  $7 \pm 3.9$  years. Fifteen (78.8%) MS patients were using disease modifying drugs (DMDs), fourteen were using beta interferons and one was using azathioprine. Fourteen patients with CIS were included. Ten (71.4%) patients were women. The mean EDSS was  $1 \pm 0.6$ . The mean age was  $36 \pm 8.4$  years. The CIS clinical manifestations were: optic neuritis, 8 patients (57.1%); myelopathy, 5 patients (35.7%); and lobar, 1 patient (7.2%). The mean time of disease of CIS patients was  $0.5 \pm 2.9$  years. Six (42.8%) CIS patients were using disease modifying drugs (DMDs), four were using beta interferons and two were using glatiramer acetate. Twenty nine subjects were included in the control group. The mean age was  $38 \pm 7.3$  years. There were not significant differences in age and gender distribution in the three groups.



**Table 1.** Proportion of individuals in the different BAI groups.

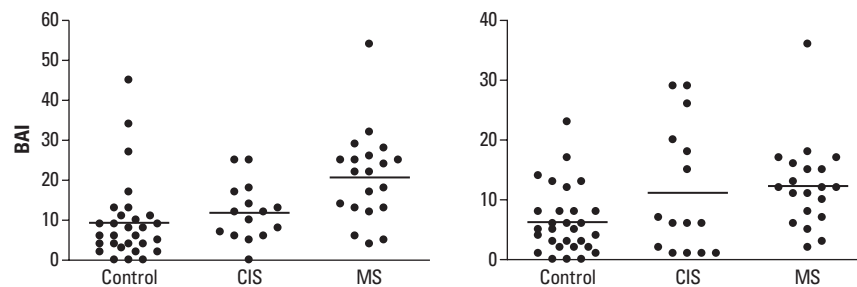
|         | CIS (n %) | MS (n %)  | Control (n %) |
|---------|-----------|-----------|---------------|
| BAI     |           |           |               |
| <10     | 6 (42.8)  | 3 (15.8)  | 20 (68.9)     |
| 10-16   | 5 (35.7)  | 4 (21)    | 5 (17.2)      |
| 17-29   | 3 (21.5)  | 10 (52.6) | 2 (6.9)       |
| >29     | 0         | 2 (10.6)  | 2 (6.9)       |
| p value | 0.09*     | 0.0005**  |               |

MS: multiple sclerosis; CIS: clinically isolated syndrome; BAI: Beck anxiety inventory; \*CIS versus control (not significant); \*\*MS versus control (significant).

**Table 2.** Proportion of individuals in the different BDI groups.

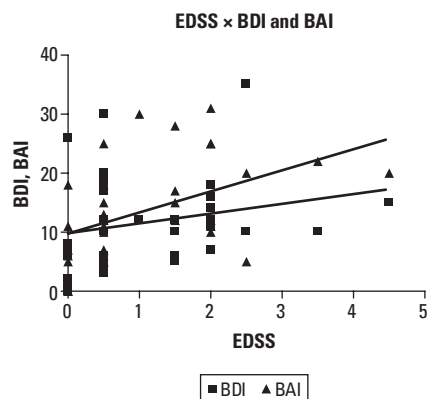
|         | CIS (n %) | MS (n %)  | Control (n %) |
|---------|-----------|-----------|---------------|
| BDI     |           |           |               |
| <10     | 9 (64.3)  | 6 (31.6)  | 23 (79.3)     |
| 10-18   | 2 (14.3)  | 12 (63.1) | 5 (17.2)      |
| 19-29   | 3 (21.4)  | 0         | 1 (3.5)       |
| >29     | 0         | 1 (5.3)   | 0             |
| p value | 0.16*     | 0.004**   |               |

MS: multiple sclerosis; CIS: clinically isolated syndrome; BDI: Beck depression inventory; \*CIS versus control (not significant); \*\*MS versus control (significant).



MS: multiple sclerosis; CIS: clinically isolated syndrome; BAI: Beck anxiety inventory; CIS versus controls - not significant; CIS versus MS - not significant; MS versus controls -  $p < 0.001$ .

**Fig 1.** [A] BAI scores in the three groups ( $p=0.0003$ ). [B] BDI scores in the three groups ( $p=0.01$ ).



MS: multiple sclerosis; CIS: clinically isolated syndrome; BAI: beck anxiety inventory; BDI: beck depression inventory; EDSS: expanded disability status scale.

**Fig 2.** Correlation between EDSS of patients with CIS and MS with BAI ( $p=0.002$ ) and BDI ( $p=0.04$ ).

There was a significant difference in the proportion of subjects in the four BAI cutoffs when comparing the three groups (control, CIS, and MS) ( $p=0.003$ ). When comparing controls versus CIS, controls versus MS, and CIS versus MS the only significant difference was found between control and MS patients ( $p=0.0005$ ). There was not a significant difference between CIS and controls ( $p=0.09$ ) (Table 1).

The mean BAI scores were: controls  $6 \pm 10.2$ , CIS  $12 \pm 7.14$ , and MS  $22 \pm 11.3$ . There was also a significant difference in the mean BAI scores in the three groups ( $p=0.0003$ ). In post-hoc analysis the only mean BAI significant difference was found between controls and MS patients ( $p < 0.001$ ) (Fig 1A). There was a significant correlation between EDSS and BAI ( $p=0.002$ ) (Fig 2).

There was a significant difference in the proportion of subjects in the four BDI cutoffs when comparing the three groups (control, CIS, and MS) ( $p=0.0001$ ). In post-hoc analysis controls versus MS showed significant difference ( $p=0.004$ ) but there was not a significant difference between CIS and MS ( $p=0.16$ ) and between CIS and controls ( $p=0.07$ ) (Table 2). The mean BDI scores were: controls  $5 \pm 5.56$ , CIS  $6 \pm 10.65$ , and MS  $12 \pm 7.28$ . There was a significant difference in the mean BDI scores in the three groups ( $p=0.01$ ). In post-hoc analysis the only mean BDI significant difference was between controls and MS patients ( $p < 0.01$ ) (Fig 1B). There was a positive correlation between EDSS and BDI ( $p=0.04$ ) (Fig 2).

## DISCUSSION

Our data are in line with previous reports showing higher prevalence of depressive symptoms in MS patients in comparison with controls<sup>20-22</sup>. The precise explanation of depression in MS patients has not been fully

established. A previous study showed that depression is more frequent in MS than in other chronic diseases<sup>6</sup>. Therefore the explanation may not rely only on psychological consequences of having a chronic disease<sup>21,22</sup>. It is possible that neuroinflammatory changes are involved in the pathogenesis of depression in MS<sup>23</sup>. It was shown that the burden of demyelinating lesions is related with the severity of depression<sup>24</sup>. Another possibility is that the use of disease modifying drugs (DMDs), especially interferon- $\beta$ , may determine depression<sup>25</sup>. Some studies have suggested that depression severity is related with the progression of the disease while other studies have described depression since the early stages of the disease<sup>20,26</sup>. In our study the BDI score was not related with the time of the disease or EDSS suggesting that the progression of depressive symptoms occurs independently of the functional disability but further and prospective studies are necessary to better understand the evolution of depressive symptoms in MS.

We found significant difference in BAI scores in MS patients when comparing to controls. The mean BAI score was  $22 \pm 11.3$  and most MS patients had moderate anxiety BAI scores. In fact anxiety symptoms have been frequently found in MS patients, with a prevalence ranging from 14% to 41%<sup>6-8</sup>. It was shown that the severity of anxiety symptoms are related with the EDSS score, suggesting that anxiety worsens as the disease progresses<sup>27</sup>. Our data are in accordance with this view since there was a significant correlation of BAI scores, time of the disease, and EDSS. Most of the explanations of anxiety in MS patients has relied on psychological aspects<sup>28</sup>. It is possible that the increased anxiety level in more advanced disease is related with the psychological consequences resulting from progressive neurologic deficits and, hence, limitations imposed by MS.

Some studies have reported depression and anxiety in patients with CIS<sup>6,7</sup>. Di Legge et al. reported anxiety and depression in CIS patients with a tendency towards normalization after a relapse free period. These authors suggested that besides psychological aspects, organic features may be involved in the pathogenesis psychiatric disorders in CIS since they found a correlation between temporal lobe lesion load and depressive scores<sup>29</sup>. In our study depressive and anxiety scores in CIS patients were not significantly different from controls. One possible explanation is that the low number of CIS patients in our study did not allow that a significant difference between CIS and controls was shown. But it is also possible that the lower functional impact of CIS when comparing to MS may explain the lower anxiety and depressive scores in CIS than in MS. The positive correlation between anxiety and scores and EDSS supports this hypothesis.

Our study has some limitations. The sample size may

be considered small. However, this sample is representative of the state population, which is one of the smallest in the country. There are no official figures but it is estimated that less than one hundred patients are on MS and CIS treatment with disease modifying drugs (DMDs) in Espírito Santo. The diagnoses of anxiety and depression were not based on psychiatric clinical evaluation. However, Beck inventories for anxiety and depression are largely used both in clinical practice and research.

In conclusion, our data confirm that anxiety and depressive symptoms are more frequent in MS patients than in healthy controls. As depression and anxiety may negatively impact quality of life and reduce the compliance of the patients to the treatment<sup>30</sup>, the recognition and treatment of these neuropsychiatric syndromes are of paramount importance for a better MS outcome and an improved quality of life.

## REFERENCES

1. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen Maciel DR, Callegaro D. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2002;34:378-383.
2. Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005;57:210-215.
3. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, Sullivan M, Bowen JD, Kraft GH. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002;159:1862-1868.
4. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:124-127.
5. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267:100-106.
6. Beiske AG, Svenssonb EC, Sandanger I, et al. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2008;15:239-245.
7. Janssens ACJW, van Doorn PA, de Boer JB, van der Meche FGA, Passchier J, Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurol Scand* 2003;108:389-395.
8. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007;13:67-72.
9. Fruehwald S, Loeffler-Stastka H, Eher R, Saletu B, Baumhackl U. Depression and quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001;104:257-261.
10. Leste K, Stepleman L, Hughes M. The association of illness severity, self-reported cognitive impairment, and perceived illness management with depression and anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *J Behav Med* 2007;30:177-186.
11. Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci* 2006;245:63-66.
12. Anhoque CF, Domingues SCA, Teixeira-Júnior AL, Domingues RB. Cognitive impairment in clinically isolated syndrome: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 2010;4:86-90.
13. Moller A, Wiedemann G, Rohde U, Backmund H, Sonntag AC. Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:117-121.
14. Janssens ACJW, Buljevac D, van Doorn PA, et al. Prediction of anxiety and distress following diagnosis of multiple sclerosis: a two-year longitudinal study. *Mult Scler* 2006;12:794-801.
15. Polmann C, Reingold S, Edan G, et al. Diagnostic criteria for MS: 2005 revisions to the 2001 criteria. *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
16. Beck AT, Brown G, Epstein N, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-897.
17. Feinstein C, Andrade L. Inventário de Depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clin* 1998;25:245-250.

18. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh G. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psych* 1961;4:53-63.
19. Gorenstein C, Andrade L, Zanelo E, Artes R. Expression of depressive symptoms in a nonclinical Brazilian adolescent sample. *Can J Psychiatry* 2005;50:129-136.
20. Kern S, Schrepf W, Schneider H, Schultheiss T, Reichmann H, Ziemssen T. Neurological disability, psychological distress and health-related quality of life in MS patients within the first three years after diagnosis. *Mult Scler* 2009;15:752-758.
21. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology* 2003;61:1524-1527.
22. Cassem EH. Depressive disorders in the medically ill: an overview. *Psychosomatics* 1995;36:2-10.
23. Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58:1081-1086.
24. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004;62:586-590.
25. Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garre JB. Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry* 2006;21:186-193.
26. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci* 2009;277(Suppl 1):S37-S41.
27. Siepman TAM, Janssens ACJW, Koning I, Polman CH, Boringa JB, Hintzen RQ. The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol* 2008;255:910-916.
28. Sá MJ. Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:868-877.
29. Di Legge S, Piatella MC, Pozzilli C, et al. Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:302-306.
30. Mohr DC, Goodkin DE, Gatto N, Wende V. Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997;3:254-258.

**ARTIGO 3****“COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CLINICALLY ISOLATED  
SYNDROME”**

Dement Neuropsychol, 2012 [no prelo]

Autores: Carolina Fiorin Anhoque, Laurentino Biccas Neto, Simone Cristina Aires Domingues, Antônio Lúcio Teixeira, Renan Barros Domingues

**Subject:** Re: Dementia & Neuropsychologia

**Date:** quarta-feira, 21 de novembro de 2012 08:11:03 Horário de Verão de Brasília

**From:** ALAIR MARIANA DOS SANTOS SILVA

**To:** Carolina Anhoque

Prezada Carolina, bom dia!

Informamos que o manuscrito "Cognitive Impairment in Patients with Clinically Isolated Syndrome" foi aceito e será publicado na edição de dezembro.

Por favor, nos envie os nomes completos de todos os autores.

Muito obrigada,

--

Atenciosamente,

Alair Mariana

Biblioteca Enjolras Vampré - HCFMUSP

E-mail: [alair.mariana@hc.fm.usp.br](mailto:alair.mariana@hc.fm.usp.br)

Fone: [55-11-2661-7206](tel:55-11-2661-7206)

**TITLE: COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CLINICALLY ISOLATED SYNDROME**  
**TÍTULO: COMPROMETIMENTO COGNITIVO EM PACIENTES COM SÍNDROME CLINICAMENTE ISOLADA**

**Abstract:** Cognitive abnormalities have been largely studied in Multiple Sclerosis (MS). However, little is known about the cognitive involvement in patients with Clinically Isolated Syndrome (CIS). **Objectives:** This study aimed to investigate cognitive impairment in patients with CIS compared with healthy subjects. **Methods:** 18 CIS patients and 18 controls were subjected to Wechsler memory scale, Rey Auditory Verbal Learning, Rey Complex Figure, Paced Auditory Serial Addition, Digit Span, verbal fluency, Stroop color card test, D2, and Digit Symbol tests. **Results:** CIS patients had significant worse performance in Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) 2 seconds ( $P=0.009$ ) and verbal fluency tests ( $P=0.0038$ ) than controls. **Conclusions:** CIS patients had worse cognitive performance than controls in neuropsychological tests evaluating executive functioning.

**Keywords:** Cognition, Clinically Isolated Syndrome, Neuropsychological Tests.

**Resumo:** As alterações cognitivas na Esclerose Múltipla (EM) têm sido bastante estudadas. No entanto, ainda são poucos os estudos acerca do comprometimento cognitivo em pacientes com Síndrome Clinicamente Isolada (SCI). **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi o de investigar funções cognitivas em pacientes com SCI em relação a um grupo controle. **Métodos:** Dezoito pacientes com SCI e 18 controles saudáveis foram submetidos à avaliação neuropsicológica, incluindo os seguintes testes: Escala Wechsler de Memória, "Rey Auditory Verbal Learning Test", Figura Complexa de Rey, "Paced Auditory Serial Addition (PASAT) 2 e 3 segundos", "Digit Span", fluência verbal, teste de Stroop, D2 e "Digit Symbol Test". **Resultados:** Pacientes com SCI tiveram desempenho significativamente inferior nos testes PASAT 2 segundos ( $P=0.009$ ) e fluência verbal ( $P=0.0038$ ) quando comparados ao grupo controle. **Conclusão:** Pacientes com síndrome clinicamente isolada apresentaram pior desempenho cognitivo em testes relacionados a funções executivas. **Palavras-chave:** Cognição, Síndrome Clínica Isolada, testes neuropsicológicos.

## **BACKGROUND:**

The Clinically Isolated Syndrome (CIS) is defined as the first episode of a demyelinating and an inflammatory disease of the central nervous system (CNS). Several patients with CIS will convert to Multiple Sclerosis (MS), a chronic demyelinating disorder characterized by CNS lesions disseminated in time and space<sup>1</sup>.

Recent studies have demonstrated that cognitive dysfunction has a negative impact on the quality of life of such MS patients<sup>2,3</sup>. Consequently the study of cognitive function in MS has gained great importance. Cognitive dysfunction is found in 40 to 65% of MS patients<sup>4</sup> and seems to be related with the number and the localization of the demyelinating lesions, axonal loss, and brain atrophy typically found in MS<sup>5</sup>. Considering that these pathological features are progressive, it is important to establish in which phase of the disease the cognitive dysfunction begins. In this regard, there are some studies assessing cognitive functions in early MS and also in patients with CIS<sup>3,4,6-9</sup>. Some recent studies have shown that CIS patients may present mild cognitive impairment, especially in executive functions<sup>7,8,10</sup>.

The aim of the present study was to investigate a series of cognitive domains in Brazilian patients with CIS compared to healthy subjects.

## **MATERIALS AND METHODS**

### *Subjects*

Subjects aged 19 – 48 with CIS were recruited during two years in the Multiple Sclerosis Clinic of the Santa Casa School of Health Sciences, Vitória, Espírito Santo – Brazil. The control group was composed of healthy subjects paired by age, gender, and education level. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, and Santa Casa School of Health Sciences, Vitória, Brazil, and informed consent was obtained from each participant. The diagnosis of CIS was done

according to the following criteria: one isolated neurological episode lasting at least 24 hours compatible with demyelination of the CNS and magnetic resonance imaging showing at least two lesions similar to those seen in MS<sup>1</sup>. Patients with the first demyelinating episode with gadolinium-enhancing and non-enhancing lesions on the baseline magnetic resonance imaging (MRI) were excluded according to the recent MS diagnostic criteria<sup>12</sup>. Patients with severe cognitive impairment defined as score below 24 points in the Mini-Mental State Examination<sup>11</sup> or using psychotropic drugs were not included. All patients were not using corticosteroids for at least last three months of the time of evaluation.

#### *Neurologic and neuropsychological evaluation*

The clinical evaluation included neurologic examination and determination of current disability using the *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)<sup>13</sup>.

CIS subjects and control group were subjected to neuropsychological evaluation comprising: verbal learning (Rey Auditory Verbal Learning Test); verbal memory (logical memory subtest from Wechsler memory scale-revised); constructional ability and visual memory (Rey Complex Figure); and attention and executive function tests: speed of information processing, sustained and divided attention (Paced Auditory Serial Addition Test 3 and 2 seconds); working memory (Digit Span Test from the Wechsler memory scale revised), category restricted verbal fluency (letter and animals); selective attention and cognitive flexibility (Stroop Color test); concentration (D2 test); visual scanning, tracking, and motoric speed (Digit Symbol Test). The cognitive evaluation was performed in an air conditioned environment with the same temperature.

#### *Statistical analysis:*



Analyses were performed using 'R' software, version 2.8.0. The normality of data distribution was assessed with the Shapiro Wilk test. As data presented non-normal distribution, Mann-Whitney test was used to compare neuropsychological parameters between CIS patients and controls. The level of significance was set at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

The mean  $\pm$  SD time between demyelinating episode and cognitive assessment was  $17.7 \pm 18.2$  months. Demographical and clinical data of patients and controls are shown in **Table 1**. Eighteen CIS patients were included, 13 female and 5 male. The mean  $\pm$  SD age was  $35.5 \pm 9.1$  years. The mean  $\pm$  SD EDSS score of patients with CIS was  $0.8 \pm 0.5$ . The mean  $\pm$  SD MEEM score and Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) of patients with CIS was  $28.4 \pm 1.3$  and  $113.3 \pm 10.1$  and control group was  $29.1 \pm 0.9$  and  $115.0 \pm 9.1$ , respectively.

In **Table 2** the median scores on each neuropsychological test of patients and controls are shown. The performance of CIS patients in PASAT 2 seconds (correct answer), PASAT 2 seconds (no responses) and Fluency (with letter "S") was significantly lower than controls.

## DISCUSSION

To our knowledge this was the first work evaluating cognitive functions in a series of CIS brazilian patients. Previous studies showed differences in cognitive performance between CIS patients and controls. Reduced semantic verbal fluency and delayed spatial recall<sup>7</sup>, reduced information processing speed<sup>3,15-17</sup>, changes in executive function<sup>3</sup>, abnormalities in working and verbal memory<sup>6</sup> have been shown in CIS patients. Our results are in line with previous studies showing executive dysfunction in CIS<sup>7,8,14,15,17</sup>. Specifically we found abnormalities in speed of information processing, sustained and divided attention, and category

restricted verbal fluency; however, there was no difference in other executive functions such as working memory, selective attention and cognitive flexibility, concentration, and visual scanning, tracking, and motoric speed. Therefore, the present study confirms that CIS may lead to mild cognitive impairment with variable executive dysfunction. This may have clinical implications. Since CIS is the first clinical manifestation of MS and that cognitive abnormalities can be found in CIS our data suggest that neuropsychological evaluation as well neuropsychological follow up should be carried out just after the first clinical episode of demyelination. This neuropsychological follow up will allow a better understanding of the progression of cognitive findings in CIS and in MS.

Our study has some clear limitations. The sample size may be considered small and may have underestimated the differences between groups. Another limitation is the lack of systematic neuroimaging evaluation preventing any correlation between cognitive findings and neuroimaging parameters. Future studies should evaluate the correlation between cognition, topography of MRI lesions and lesion load in patients with CIS. We were not able to evaluate the impact of psychiatric comorbidities such as depression and anxiety on the cognition. We did not evaluate fatigue symptoms and did not evaluate the impact of fatigue symptoms on cognition. Only future and larger studies will be able to assess with multivariate analysis the potential interference of psychiatric syndromes on the performance of cognitive tests in CIS patients.

In conclusion, our study confirmed that mild executive dysfunction occurs in CIS. Future studies are needed to address whether this cognitive compromise is long lasting and/or associated with significant impact on daily activities.

#### **DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS**

The authors declare that they have no conflict of interest.

## **Acknowledgments**

**ALT receives a CNPq scholarship.**

## **REFERENCES**

1. Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? **Ann Neurol.** 2005; 57(2): 210-5.
2. Simioni S, Ruffieux C, Bruggimann L, Annoni JM, Schluemp M. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. **Swiss Med Wkly.** 2007; 137(35-36): 496-501.
3. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric and MRI follow up study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 1992; 55: 869-876.
4. Achiron, A, Barak, Y. Cognitive changes in early MS: A call for a common framework. **Journal of the Neurological Sciences.** 2006; 245: 47-51.
5. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. **Arch Neurol.** 2001; 58: 65-70.
6. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. **Mult Scler.** 2007; 13: 1004-1010.
7. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. **J Neurol Sci.** 2008; 267: 100-106.

8. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. **Mult Scler.** 2007; 13: 124-127.
9. Anhoque CF, Domingues SCA, Carvalho, T, Teixeira AL, Domingues RB. Anxiety and depressive symptoms in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. **Arq Neuropsiquiatr.** 2011; 69(6): 882-886.
10. Anhoque CF, Domingues SCA, Teixeira AL, Domingues RB. Cognitive impairment in clinically isolated syndrome: A systematic review. **Dement Neuropsychol.** 2010; 4(2): 86-90.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatric Res.** 1975; 12: 189-98.
12. Polman CH, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. **Ann Neurol.** 2011; 69: 292-302.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology.** 1983; 33:1444-52.
14. Amato, MP, Zipoli, V, Goretti, B, et al. Benign multiple sclerosis Cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. **J Neurol.** 2006; 253: 1054-1059.
15. Summers M, Swanton J, Fernando K, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2008; 79(8): 955-8.
16. Audoin B, Au Duong MV, Ranjeva JP, et al. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. **Hum Brain Mapp.** 2005; 24(3): 216-28.
17. Nilsson P, Rorsman I, Larsson EM, Norrving B, Sandberg-Wollheim M. Cognitive dysfunction 24-31 years after isolated optic neuritis. **Mult Scler.** 2008; 14(7): 913-8.

**Table 1. Demographic and clinical data of patients with clinically isolated syndrome (CIS) and controls.**

|                                          | <i>Groups</i>         | <b>N</b> | <b>Mean (<math>\pm</math> SD)</b> | <b>p-value</b> |
|------------------------------------------|-----------------------|----------|-----------------------------------|----------------|
| Age                                      | <i>Patients</i>       | 18       | 35.6 (9.3)                        |                |
|                                          | <i>Controls</i>       | 18       | 35.5 (9.2)                        |                |
| Gender                                   | Female                | 13       |                                   |                |
|                                          | Male                  | 5        |                                   |                |
| EDSS                                     | <i>Patients</i>       | 18       | 0.8 (0.5)                         |                |
| Education (years)                        | <i>Patients</i>       | 18       | 14.1 (4.3)                        |                |
|                                          | <i>Controls</i>       | 18       | 14.2 (4.2)                        |                |
| MEEM                                     | <i>Patients</i>       | 18       | 28.4 (1.3)                        | 0.18           |
|                                          | <i>Controls</i>       | 18       | 29.1 (0.9)                        |                |
| Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) | <i>Patients</i>       | 18       | 113.3 (10.1)                      | 0.36           |
|                                          | <i>Controls</i>       | 18       | 115.0 (9.1)                       |                |
| CIS symptom localization                 | <i>Lobar</i>          | 2        |                                   |                |
|                                          | <i>Brainstem</i>      | 1        |                                   |                |
|                                          | <i>Spinal cord</i>    | 5        |                                   |                |
|                                          | <i>Optic neuritis</i> | 10       |                                   |                |

SD – Standard Deviation

**Table 2. Cognitive results of patients with clinically isolated syndrome (CIS) and controls.**

|                                      | Median   |          | P-value        |
|--------------------------------------|----------|----------|----------------|
|                                      | Patients | Controls |                |
| Logical Memory (Immediate Recall)    | 11       | 15       | 0.692          |
| Logical Memory (Delayed Recall)      | 11.5     | 12       | 0.924          |
| PASAT 3 Seconds (Corrects responses) | 40       | 54.5     | 0.222          |
| PASAT 3 Seconds (False responses)    | 2.5      | 1        | 0.220          |
| PASAT 3 Seconds (Absence)            | 14       | 4        | 0.188          |
| PASAT 2 Seconds (Corrects responses) | 18       | 46,5     | <b>0.0216*</b> |
| PASAT 2 Seconds (False responses)    | 2        | 2,5      | 0.721          |
| PASAT 2 Seconds (Absence)            | 41       | 9,5      | <b>0.009*</b>  |
| Fluency (Letter)                     | 12.5     | 15       | <b>0.0038*</b> |
| Fluency (Animals)                    | 19       | 20,5     | 0.899          |
| STROOP (Time) (Card3)                | 22.5     | 20       | 0.366          |
| RALVT (Immediate Recall)             | 9.5      | 10       | 0.975          |
| RALVT (Delayed Recall 30')           | 10       | 10       | 0.898          |
| RALVT (Total)                        | 69       | 73       | 0.751          |
| Rey Figure (Copy)                    | 36       | 36       | 0.771          |
| Rey Figure (Delayed 3')              | 21       | 20       | 0.691          |
| Digit Symbol (Score)                 | 61.5     | 62.5     | 0.837          |
| Digit Span (Forward)                 | 6.5      | 7.5      | 0.185          |
| Digit Span (Backward)                | 5        | 6        | 0.109          |
| Digit Span (Total)                   | 11.5     | 14       | 0.127          |
| D2 (Gross)                           | 446      | 434.5    | 0.805          |
| D2 (Total Error)                     | 15       | 14       | 0.754          |
| D2 (Net)                             | 434      | 413      | 0.717          |
| D2 (Amplitude Oscillation)           | 12       | 12       | 0.716          |

\*Significant

**ARTIGO 4****“COGNITIVE IMPAIRMENT IS CORRELATED WITH REDUCED QUALITY  
OF LIFE IN PATIENTS WITH CLINICALLY ISOLATED SYNDROME”**

Arq Neuropsiquiatr 2012 [no prelo]

Autores: Carolina Fiorin Anhoque, Laurentino Biccas Neto, Simone Cristina Aires Domingues, Antônio Lúcio Teixeira, Renan Barros Domingues

**Subject:** [ANP] Decisão editorial

**Date:** quarta-feira, 3 de outubro de 2012 13:54:04 Horário de Brasília

**From:** Sistema SciELO de Publicação

**To:** Carolina Fiorin Anhoque

**CC:** Laurentino Biccas-Neto, Simone Cristina Aires Domingues, Antônio Lázio Teixeira, Renan Barros Domingues

Carolina Fiorin Anhoque,

Foi tomada uma decisão sobre o artigo submetido à revista Arquivos de Neuro-Psiquiatria, "QUALITY OF LIFE AND ITS DETERMINANTS IN PATIENTS WITH CLINICALLY ISOLATED SYNDROME".

A nossa decisão é aceitar o manuscrito.

Luis dos Ramos Machado

Fone 5511-3149-6605

Fax 5511-3884-2042

[luismachado@globocom.com](mailto:luismachado@globocom.com)

Dr. Luís dos Ramos Machado e Dr. José Antonio Livramento

Editores

Arquivos de Neuro-Psiquiatria

<http://submission.scielo.br/index.php/anp>



## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate quality of life (QoL) and potential QoL determinants in patients with clinically syndrome isolated (CIS). **Methods:** Eighteen CIS patients and eighteen controls were submitted to QoL evaluation with Functional Assessment of Multiple Sclerosis QoL instrument (FAMS). Cognition was evaluated with specific battery tests; Anxiety and depression with Beck Anxiety (BAI) and Depression (BDI) Inventories and Neurological disability with Guy's Neurological Disability Scale (GNDS). **Results:** There was a significant difference in QoL between CIS patients and controls. CIS patients had worse performance in Paced Auditory Serial Addition 2 seconds ( $p=0.009$ ) and fluency tests ( $p=0.0038$ ). There was a significant difference in BAI ( $p=0.003$ ), but no significant difference in BDI between patients and controls. There were significant correlations between QoL measure and verbal fluency and stroop test. **Conclusions:** Cognition, but not anxiety, depression and disability, was associated with reduced quality of life.

**Key words:** clinically isolated syndrome, quality of life, cognition, depression, anxiety.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida (QoL) e seus potenciais determinantes em pacientes com síndrome clinicamente isolada (SCI). **Métodos:** Dezoito pacientes com SCI e 18 controles realizaram avaliação da QoL com Escala de Determinação da QoL na Esclerose Múltipla; cognição foi avaliada com bateria de testes específica; ansiedade e depressão com os Inventários de Beck de ansiedade (BAI) e de depressão (BDI) e a incapacidade neurológica com a Guy's Neurological Disability Scale. **Resultados:** Houve diferença significativa na QoL avaliada entre pacientes com SCI e controles. Pacientes com SCI apresentaram pior desempenho no Pased Auditory Serial Addition 2 segundos ( $p = 0,009$ ) e na fluência verbal ( $p = 0,0038$ ). Houve diferença no BAI ( $p = 0,003$ ), entretanto sem diferença do BDI entre pacientes e controles. Houve correlações significativas entre QoL, fluência verbal e Stroop. **Conclusões:** Alterações cognitivas tiveram correlação com diminuição da QoL, o que não ocorreu com a depressão, ansiedade e incapacidade neurológica.

**Palavras-Chave:** síndrome clinicamente isolada, qualidade de vida, cognição, depressão, ansiedade.

Clinically isolated syndrome (CIS) is defined as the first episode of a demyelinating and inflammatory disease of the central nervous system (CNS) and most patients with CIS will convert to multiple sclerosis (MS)<sup>1,2</sup>. The most common CIS manifestations are optic neuritis, myelitis, brainstem, and/or cerebellar syndromes<sup>2</sup>. Patients with the first clinical episode of demyelination may already be diagnosed as having MS if both gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions on the baseline magnetic resonance imaging (MRI) are found<sup>3</sup>.

Some recent studies have shown that CIS patients may present mild cognitive impairment, especially in processing speed and executive functions<sup>4-6</sup>. Depression and anxiety have also been found in patients with CIS but their precise prevalence in this population is still unknown<sup>6-9</sup>. Quality of life has been studied in patients with multiple sclerosis (MS) but there are no previous studies evaluating quality of life in patients with CIS.

Several studies have showed that cognitive dysfunction, anxiety, and depression have a significant impact on the quality of life in MS<sup>10-12</sup>. Considering that CIS is associated with cognitive dysfunction, depression and anxiety, it is possible that it can affect quality of life in patients with CIS. However, quality of life in patients with CIS is still poorly understood<sup>6,9,13-15</sup>. The present study aimed to evaluate quality of life in patients with CIS and to evaluate potential determinants of quality of life such as cognition, depression and anxiety in patients with CIS.

## **METHODS**

### *Subjects*

Subjects aged 19 – 48 with CIS were recruited in the Multiple Sclerosis Clinic of Santa Casa School of Health Sciences, Vitória, Espírito Santo – Brazil. The control group was composed of randomly selected healthy subjects paired by age, gender, and education level. The study was approved by the ethics committees of Federal University of Minas Gerais and School of Health Sciences of Santa Casa, Vitoria. Informed consent was obtained from each participant. The diagnosis of CIS was done according to the following criteria: one isolated neurological episode lasting at least 24 hours compatible with demyelination of the central nervous system and magnetic resonance imaging showing at least two lesions similar to those seen in MS<sup>1,3</sup>. Patients fulfilling diagnostic criteria of dissemination in time with baseline MRI

were excluded<sup>3</sup>. Patients with severe cognitive impairment defined as score below 24 points in the Mini-Mental State Examination<sup>16</sup> or using psychotropic drugs were not included.

#### *Quality of life, neurologic, neuropsychological, neuropsychiatric evaluation*

All patients and control subjects completed the Functional Assessment of Multiple Sclerosis quality of life instrument (FAMS)<sup>17</sup> which is validated in Portuguese language.

The neurologic evaluation included a complete history and determination of current disability using the Expanded Disability Status Scale (EDSS)<sup>18</sup>. Disability and activity limitations were assessed with Guy's Neurological Disability Scale (GNDS)<sup>19</sup>. Anxiety was evaluated with Beck Anxiety Inventory (BAI)<sup>20,21</sup>. The Beck Depression Inventory (BDI)<sup>22</sup> was used to evaluate depression.

CIS subjects and control group were submitted to neuropsychological evaluation which included: verbal learning and verbal retention (logical memory subtest from Wechsler memory scale-revised; Rey Auditory Verbal Learning Test); visuo-spatial ability (Rey Complex Figure), information processing speed (Paced Auditory Serial Addition Test 3 and 2 seconds), working memory (Digit Span Test, Wechsler memory scale revised), executive functions (verbal fluency 'animals' and 'letter S' and stroop color test), and attention (D2 test; Digit Symbol).

#### *Data analysis:*

Analyses were performed using 'R' software, version 2.8.0. The normality of data distribution was assessed with the Shapiro Wilk test. Mann-Whitney test was used to compare the results of quality of life, cognitive tests, anxiety and depression symptoms between CIS patients and controls. The correlations between quality of life parameters and potential quality of life determinants including neurological disability, depression, anxiety, and cognition were evaluated in patients with CIS with Spearman correlation test. The level of significance was set at  $p < 0.05$ .

## **RESULTS**

Eighteen CIS patients were included, 13 female. The clinical and demographical data of CIS as well as the mean  $\pm$  SD EDSS score of patients with

CIS was  $0.8 \pm 0.5$  patients are shown in **Table 1**. **Table 2** shows the comparison of quality of life, disability, depression and anxiety between patients and controls. The cognitive evaluation showed significant differences between patients and controls in the following tests: PASAT 2 ( $P=0.0216$ ) and verbal fluency with letters ( $p=0.0038$ ). No differences between CIS and controls were found in the other neuropsychological tests.

In patients with CIS, there are correlations between quality of life evaluated by FAMS with cognitive tests (verbal fluency with letters and stroop card test) (**Table 3**). FAMS is not correlated with neurological disability, activity limitations, depression and anxiety (**Table 3**).

## DISCUSSION

Our study demonstrated reduction in the quality of life of patients with CIS. Reduced quality of life was previously demonstrated in patients with MS<sup>23</sup>. Considering that CIS may be the first manifestation of MS and that the neuropathological abnormalities are the same only differing in intensity and distribution it seems reasonable that CIS may affect quality of life. It is possible that the impact of MS on quality of life is higher than in CIS since MS patients usually have higher neurological disability and higher rates of depression and anxiety<sup>9</sup>; however, future studies are still needed to compare the reduction in quality of life in CIS and in MS.

Previous studies showed that CIS patients may have impairment in memory, information processing speed, attention, semantic verbal memory, and working memory. Our findings are in line with previous studies showing neuropsychological impairment in patients with CIS<sup>4-6,24</sup>. All previous studies of cognition in CIS as well as the present study showed changes in executive function evaluation, such as speed of information processing and verbal fluency<sup>5,6,24-26</sup>.

There was no significant difference between BDI score of patients and controls in the present study. Previous studies have reported depression in patients with CIS<sup>8,11</sup>. Di Legge et al.<sup>27</sup> reported depression in CIS patients with a tendency towards normalization after a relapse free period. A correlation between temporal lobe lesion load and depressive scores was previously found<sup>27</sup>. A possible explanation for the lack of significant reduction of CIS BDI scores compared to

controls in the present study might be the low number of CIS patients not allowing a significant difference to be statistically demonstrated. Also, it was not possible to evaluate the MRI lesion sites and lesion load, and therefore it is not possible to rule out that the distribution of the lesions in this group of patients has not favored the emergence of depressive symptoms. It is also not possible to rule out that the low mean EDSS score of the CIS group explain the low depressive scores. In fact, previous studies have a trend of correlation between depression and disability<sup>9</sup>.

There were higher anxiety scores in CIS patients when compared with control group. Few studies explored anxiety in CIS patients. It was shown that the severity of anxiety symptoms are related with the EDSS score and time of disease, suggesting that anxiety worsens as the disease progresses<sup>28</sup>. Psychological aspects have been suggested as determinants of anxiety symptoms in patients with demyelinating diseases<sup>29</sup>, but there is not a conclusive explanation for the cause of anxiety in CIS.

No previous studies explored quality of life determinants in CIS. In the present study we sought if neurological disability, activity limitations, cognition, depressive symptoms and anxiety had correlation with quality of life scores. Significant correlations were found between FAMS and verbal fluency with letters and Stroop card test. Quality of life was not correlated with depression, anxiety, neurological disability and activity limitations. It has been previously shown that cognitive impairment affects quality of life in MS<sup>12</sup> but this is the first report showing that this occurs in CIS.

Our study has some limitations. The sample size may be considered small not allowing a definitive conclusions about the determinants of quality of life. Also, the diagnoses of anxiety and depression were not based on a strict and formal psychiatric evaluation. However, Beck inventories for anxiety and depression have been used in all patients. These instruments are largely used, both in clinical practice and research.

It was not possible to correlate quality of life, cognition and neuropsychiatric findings with MRI evaluation and current treatment.

In conclusion, this study found reduced quality of life in patients with CIS. Our study suggests that cognitive impairment may be a more important determinant of impaired quality of life in CIS than neurological disability, depressive symptoms and anxiety.

## REFERENCES

1. Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005;57:210-215.
2. Thrower BW. Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(Suppl 4):S12-S15.
3. Polman CH, Reingeold SC, Banwell B, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302
4. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:124-127.
5. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267:100-106.
6. Anhoque CF, Domingues SCA, Teixeira AL, Domingues RB. Cognitive impairment in clinically isolated syndrome: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 2010;4:86-90.
7. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, Sullivan M, Bowen JD, Kraft GH. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002;159:1862-1868.
8. Beiskea AG, Svenssonb EC, Sandangerd I, et al. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2008;15:239-245.
9. Anhoque CF, Domingues SCA, Carvalho, T, Teixeira AL, Domingues RB. Anxiety and depressive symptoms in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:882-886
10. Wang JL, Reimer MA, Metz LM, Patten SB. Major depression and quality of life in individuals with multiple sclerosis. *Int J Psychiatry Med* 2000;30:309-317.
11. Janssens ACJW, Van Doorn PA, De Boer JB, et al . Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:397-403.
12. Benedict RHB, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004;14:36-45.

13. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolate lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:869-876.
14. Mohr DC, Goodkin DE, Gatto N, Wende V. Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997;3:254-258.
15. Simioni S, Ruffieux C, Bruggimann L, Annoni JM, Schlupe M. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly* 2007;137:496-501.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975;12:189-198.
17. Mendes, MF, Balsimelli S, Stangehaus G, Tilbery CP. Validação de escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla para a língua portuguesa. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:108-113.
18. Kurtzek JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
19. Araujo CR, Simão LM, Ybarra MI, Faria NVMG, Botelho CM, Moreira MA, Teixeira AL, Lana-Peixoto MA. Validation of the Brazilian version of Guy's Neurological Disability Scale. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:615-618.
20. Beck, AT, Brown, G, Epstein, N, Steer, RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consul Clin Psychol* 1988;56:893-897.
21. Gorestein, C, Andrade, L. Inventário de Depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clín* 1998;25:245-250.
22. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Morck J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psych* 1961; 4:53-63.
23. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41:692-696.
24. Amato MP, Zipoli V, Goretti B, et al. Benign multiple sclerosis cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 2006;253:1054-1059.
25. Nilsson P, Rorsman I, Larsson EM, Norrving B, Sandberg-Wollheim M. Cognitive dysfunction 24-31 years after isolated optic neuritis. *Mult Scler* 2008;14:913-918.

26. Summers M, Swanton J, Fernando K, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:955-958.
27. Di Legge S, Piatella MC, Pozzilli C, et al. Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:302-306.
28. Siepmann TAM, Janssens ACJW, Koning I, Polman CH, Boringa JB, Hintzen RQ. The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol* 2008;255:910-916.
29. Sá MJ. Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:868-877.



**Table 1.** Demographic and clinical data of CIS patients and controls.

|                                                   | "n" and Mean ( $\pm$ SD) |                | P-value |
|---------------------------------------------------|--------------------------|----------------|---------|
|                                                   | Controls                 | Patients       |         |
| Age                                               | 18; 35.5 (9.2)           | 18; 35.6 (9.3) | 0.9747  |
| Female                                            | 13                       | 13             | -       |
| Male                                              | 5                        | 5              | -       |
| EDSS                                              | -                        | 18; 0.8 (0.5)  | -       |
| Time between symptom and first assessment (years) | -                        | 18; 2.09 (2.6) | -       |
| Education (years)                                 | 18; 14.2 (4.2)           | 18; 14.1 (4.3) | 0.9747  |
| CIS symptom localization                          |                          |                |         |
| <i>Lobar</i>                                      | -                        | 2              | -       |
| <i>Brainstem</i>                                  | -                        | 1              | -       |
| <i>Spinal Cord</i>                                | -                        | 5              | -       |
| <i>Optic neuritis</i>                             | -                        | 10             | -       |

SD: standart deviation; CIS: clinically isolated syndrome; EDSS: Expanded Disability Status Scale.

**Table 2.** GNDS and FAMS scale results and depression and anxiety scores of CIS patients and controls.

|                                 | Median   |          | P-value       |
|---------------------------------|----------|----------|---------------|
|                                 | Controls | Patients |               |
| FAMS (total score)              | 168      | 149      | <b>0.000*</b> |
| GNDS (total score)              | 0        | 2        | <b>0.000*</b> |
| Depression symptoms (score BDI) | 5.0      | 6.5      | 0.198         |
| Anxiety symptoms (score BAI)    | 5.5      | 11.0     | <b>0.003*</b> |

\*Significant; GNDS: Guy's Neurological Disability Scale; FAMS: Functional Assessment of Multiple Sclerosis QoL instrument; CIS: clinically isolated syndrome; BDI: beck depression inventory; BAI: beck anxiety inventory.

**Table 3.** Correlation between quality of life (FAMS) with neurological disability (EDSS), activity limitations (GNDS), cognition, depression (BDI) and anxiety (BAI) correlations.

|                                      | FAMS          |
|--------------------------------------|---------------|
|                                      | P-value       |
| EDSS                                 | 0.159         |
| GNDS                                 | 0.444         |
| BDI                                  | 0.324         |
| BAI                                  | 0.451         |
| COGNITION                            |               |
| PASAT 3 Seconds (Corrects responses) | 0.102         |
| PASAT 2 Seconds (Corrects responses) | 0.214         |
| Fluency (Letter)                     | <b>0.014*</b> |
| Fluency (Animals)                    | 0.153         |
| Stroop (Time) (Card3)                | <b>0.020*</b> |

|                      |       |
|----------------------|-------|
| RALVT (Total)        | 0.272 |
| Digit Symbol (Score) | 0.414 |
| Digit Span (Total)   | 0.050 |
| D2 (Gross)           | 0.055 |

---

\*Significant; FAMS: Functional Assessment of Multiple Sclerosis QoL instrument  
EDSS: Expanded Disability Status Scale; GNDS: Guy's Neurological Disability Scale;  
BDI: beck depression inventory; BAI: beck anxiety inventory; PASAT: Paced  
Auditory Serial Addition; RALVT: Rey auditory Verbal Learning.

**ARTIGO 5****“COGNITIVE IMPAIRMENT AND OPTIC NERVE AXONAL LOSS IN  
PATIENTS WITH CLINICALLY ISOLATED SYNDROME”**

Clinical Neurology and Neurosurgery 2012 [no prelo]

Autores: Carolina Fiorin Anhoque, Laurentino Biccás Neto, Simone Cristina Aires Domingues, Antônio Lúcio Teixeira, Renan Barros Domingues

**Subject:** CNN-D-12-479R1 - accepted

**Date:** sexta-feira, 26 de outubro de 2012 10:56:35 Horário de Verão de Brasília

**From:** Clinical Neurology and Neurosurgery (sent by  
<ees.cnn.0.1cce6b.dcf82e41@eesmail.elsevier.com>)

**To:** CFIORIN@TERRA.COM.BR

Ms. Ref. No.: CNN-D-12-479R1

Title: COGNITIVE IMPAIRMENT AND OPTIC NERVE AXONAL LOSS IN PATIENTS WITH CLINICALLY ISOLATED SYNDROME

Clinical Neurology and Neurosurgery

Dear MRS ANHOQUE,

We are pleased to inform you that your work has now been accepted for publication in Clinical Neurology and Neurosurgery.

Please note that you will receive a second confirmation once your files have been sent to production.

Thank you for submitting your work to our journal.

Yours sincerely,

Editorial Office  
Clinical Neurology and Neurosurgery  
-----

Comments from the Editors and Reviewers:

Dear Colleague

Your revised manuscript has significantly improved and is accepted now in its present form. Congratulations with this publication in CNN, an important clinical neurology journal with a 2011 impact factor of 1.581.

Please do not forget to reference your article in the future and to also include other significant papers of CNN in your future publications.

Sincerely Yours

Prof Dr P.P. De Deyn  
Editor in Chief CNN

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate cognitive impairment, to assess optical nerve axonal loss, and to determine whether there is correlation between optical nerve axonal loss and cognition impairment in Clinically Isolated Syndrome (CIS). **Methods:** 15 CIS patients and 15 controls were submitted to Wechsler memory scale, Rey Auditory Verbal Learning, Rey Complex Figure, Paced Auditory Serial Addition, Digit Span, verbal fluency, stroop color, D2, and Digit Symbol tests. CIS patients were evaluated by optical coherence tomography (OCT) (23 eyes). **Results:** CIS patients had worse performance in Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) 2 seconds ( $P=0.009$ ) and fluency tests ( $P=0.0038$ ). Optical nerve axonal loss was found more frequently in eyes with previous optic neuritis (ON) (85.7%) than in those without previous ON (21.7%) ( $P = 0.0146$ ). There were no significant correlations between optical nerve axonal loss and cognitive findings. **Conclusions:** CIS patients had worse cognitive performance than controls. OCT can detect axonal loss resulting from optical neuritis and subclinical axonal loss in eyes without previous optical neuritis. Optical nerve axonal loss was not correlated with cognition.

## INTRODUCTION

Cognitive impairment is present in 40–65% of patients with multiple sclerosis (MS)<sup>1</sup> and it is correlated with the number and localization of the demyelinating plaques, axonal loss, and brain atrophy<sup>2</sup>. Clinically isolated syndrome (CIS) is defined as the first episode of a demyelinating and inflammatory disease of the central nervous system (CNS) and most patients with CIS will convert to multiple sclerosis (MS)<sup>3,4</sup>. Patients with the first demyelinating episode may already be diagnosed as having MS if both gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions on the baseline magnetic resonance imaging (MRI) are found<sup>5</sup>. Some studies have shown that cognitive deficits may be detected in patients with CIS<sup>1,6-10</sup>.

Progressive brain atrophy is a well-known feature of MS and is considered as a marker of irreversible tissue damage of both gray matter and white matter<sup>11</sup>. Brain damage and brain atrophy reflect axonal loss and are correlated with cognitive outcome in multiple sclerosis<sup>12,13</sup>. Recently, measures of retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) by optical coherence tomography (OCT) showed to be a potentially reliable predictor outcome in MS and optic neuritis<sup>14-16</sup>. Some studies have demonstrated correlation between optical nerve atrophy measured by RNFL and the degree of brain atrophy in patients with MS<sup>16</sup>. However, there are still concerns about the use of OCT for measuring global axonal injury in MS<sup>18</sup>.

Taking into account the correlation between cognitive impairment and brain atrophy and the correlation between brain atrophy and optical nerve atrophy it is reasonable to hypothesize a correlation between cognitive decline and optical nerve atrophy measured by OCT. In fact, a correlation between optical nerve atrophy measured by OCT and cognitive impairment was shown in patients with MS<sup>19</sup>. However, it is not known whether such correlation occurs at all stages of disease and if it can already be observed in patients with CIS. The aim of the present

study was to investigate the presence and frequency of cognitive impairment, to assess optical nerve atrophy with OCT, and to assess the correlation between optical nerve atrophy and cognitive deficits in patients with CIS.

## **MATERIALS AND METHODS**

### *Subjects*

Subjects aged 19 – 48 with CIS were recruited during two years in the Multiple Sclerosis Clinic of Santa Casa School of Health Sciences, Vitória, Espírito Santo – Brazil. The control group was composed of selected healthy subjects paired by age, gender, and education level. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, and informed consent was obtained from each participant. CIS patients were submitted to neurologic examination, neuropsychological evaluation, magnetic resonance imaging (MRI), and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT). Patients with severe cognitive impairment defined as score below 24 points in the Mini-Mental State Examination<sup>20</sup>, severe psychiatric illness, or using psychotropic drugs were not included.

### *Neurologic and neuropsychological evaluation*

The diagnosis of CIS was done according to the following criteria: one isolated neurological episode lasting at least 24 hours compatible with demyelination of the central nervous system and magnetic resonance imaging showing at least two lesions similar to those seen in MS<sup>3</sup>. Patients fulfilling diagnostic criteria of dissemination in time with baseline MRI were excluded. The neurologic evaluation included neurologic examination and determination of current disability using the *Expanded Disability Status Scale (EDSS)*<sup>21</sup>.



CIS subjects and control group were submitted to neuropsychological evaluation which included: verbal learning and verbal retention (logical memory subtest from Wechsler memory scale-revised; Rey Auditory Verbal Learning Test); visuo-spatial ability (Rey Complex Figure), information processing speed (Paced Auditory Serial Addition Test 3 and 2 seconds), working memory (Digit Span Test, Wechsler memory scale revised), executive functions (verbal fluency 'animals' and 'letter S' and stroop color test), and attention (D2 test; Digit Symbol).

#### *Optical coherence tomography*

CIS subjects, with or without optic neuritis history, underwent measurement of RNFL thickness for both eyes by Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) using High Definition optical coherence tomography (HD-OCT) (Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

For each eye, the OCT software used an automated, computerized algorithm to determine retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness. The RNFL values were compared with normative values derived from the database of age-matched controls (internal Cirrus normative database, according to the manufacturer's recommendations), so that these measurements were designated into the following categories: normal (5–95th percentile), below normal (<5th percentile), markedly below normal (<1% percentile) or supra-normal (>95th percentile).

SD-OCT scanning was performed by trained technicians, who monitored scans to ensure fixation was reliable. Mydriatic drops were administered for scan acquisition with 3 doses of topical tropicamide (MydriaCyl®). OCT images were obtained with the Optic Disc Cube 200 x 200 protocol, which consists of 200 horizontal scan lines (each composed of 200 A-scans) that form a 6 x 6 x 2mm volume cube. Segmentation software determines the location of the inner limiting membrane and the outer boundary of the RNFL at each A-scan to create a 2D map of the

thickness of the RNFL in this peripapillary region. Software automatically determines the centre of the optic disc and samples the RNFL thickness in a circumpapillary circle of 1.73mm radius around the optic disc.

Each CIS patient had both eyes examined. The eyes were divided in two categories: symptomatic and non-symptomatic. Symptomatic eyes were those with history of optic neuritis (ON) and non-symptomatic eyes those without history of ON. The time between ON symptoms and OCT was at least three months. Patients in whom another ocular abnormality was found were excluded from the OCT analysis. The average RNFL thickness of symptomatic eyes was compared with RNFL thickness of asymptomatic eyes.

We measured the intraocular pressure using the Goldmann applanation tonometry through a Haag-Streit tonometer (Haag-Streit, Bern). We excluded patients with personal history of glaucoma or whose single tonometry values were above 20 mmHg. To rule out normal tension glaucoma, patients whose cup-to-disc excavation ratios were above the normal threshold determined by the Cirrus normative database were also excluded.

*Data analysis:* Analyses were performed using 'R' software, version 2.8.0. The normality of data distribution was assessed with the Shapiro Wilk test. Mann-Whitney test was used to compare the results of cognitive tests between CIS patients and controls. Mann-Whitney test was used to compare the RNFL thickness of symptomatic and non-symptomatic eyes. The correlation between retinal fiber thickness and cognition was evaluated with Spearman correlation test. The proportions of impaired and not impaired cognitive tests were compared with Fisher's exact two tailed test. The level of significance was set at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Demographical and clinical data of patients and controls are shown in **Table 1**. Eighteen CIS patients were included, 13 female and 5 male. The mean  $\pm$  SD age was  $35.5 \pm 9.1$  years. The mean  $\pm$  SD EDSS score of patients with CIS was  $0.8 \pm 0.5$ . In **Table 2** the median scores on each neuropsychological test of patients and controls are shown. The performance of CIS patients in PASAT 2 seconds (correct answer), PASAT 2 seconds (no responses) and Fluency (with letter "S") was significantly lower than with controls.

Fifteen CIS patients were submitted to Optical Coherence Tomography (OCT). One patient was excluded due to nystagmus potentially influencing the OCT results and two patients refused to be submitted to OCT. Twenty three of the examined eyes were asymptomatic (with no previous ON) and seven were symptomatic (with previous ON). Eighteen of the asymptomatic eyes showed no reduction in RNFL thickness and five (21.7%) had reduced RNFL thickness. Six of the symptomatic eyes had reduced RNFL thickness (85.7%). The average RNFL thickness, upper quadrant RNFL thickness, and temporal quadrant thickness were significantly lower in symptomatic than in non-symptomatic eyes ( $p=0.015$ ,  $0.015$  and  $0.0039$ , respectively) (**Table 3**).

There was no significant correlation of RNLF thickness with any of the cognitive tests.

## DISCUSSION

This is the first study evaluating the correlation between optic nerve axonal loss and cognition in patients with CIS. We found that patients with CIS had cognitive differences in executive function (PASAT and verbal fluency) when compared to controls. Both verbal fluency and speed of information processing, in which we found CIS patients abnormalities, are cognitive

processes related with executive functions (Feuillet et al.<sup>9</sup> and Schulz et al.<sup>31</sup>). Previous studies have evaluated neuropsychological performance in patients with CIS<sup>8-10</sup>. Feuillet et al.<sup>9</sup> found impairment in memory, information processing speed, attention, and executive functions in patients with CIS when compared to the controls. Potagas et al.<sup>8</sup> showed reduced semantic verbal fluency and delayed spatial recall. Feinstein et al.<sup>7</sup>, Summer et al.<sup>22</sup>, and Audoin et al.<sup>23</sup> found reduced information processing speed in CIS. Nilsson et al.<sup>24</sup> and Summers et al.<sup>22</sup> found changes in executive function and processing speed performance. Glanz et al.<sup>6</sup> found impairment in working memory, processing speed, and verbal memory. Our results are in line with most of the previous findings in this area by identifying differences of cognitive performance between CIS patients and controls. We found cognitive impairment in speed of information processing as described in the previous studies above mentioned. Therefore, the present study confirms the existence of mild cognitive impairment especially related to executive functions in patients with CIS.

The OCT evaluation is a noninvasive technique that allow to detect a reduction in the RNFL thickness, even in the absence of visual symptoms<sup>14,25</sup>. Our data showed that the eyes with optical neuritis history had reduced RNFL thickness when compared with non-symptomatic eyes. Green et al.<sup>26</sup> reported that OCT provides anatomical-histological data of the optic nerve axonal integrity, and is an important tool for clinical evaluation of the disease. The correlation between previous optical neuritis and optical nerve atrophy in the present study supports the potential clinical utility of this test in patients with optical neuritis as the manifestation of CIS.

We found that some CIS patients eyes had optical nerve atrophy without previous optical neuritis history. Sepulcre et al. (2007)<sup>16</sup>, reported that MS patients without optical neuritis had decreased RFNL compared to the control group. Other studies have also demonstrated OCT abnormalities in eyes without previous optical neuritis, including a study in CIS patients<sup>27</sup>,

suggesting that this method may be an effective biomarker of global axonal loss and not only reflects the changes caused by optic neuritis<sup>16,25,26,28,29</sup>. Since the RNFL reduction in an eye without history of optic neuritis may suggest the presence of axonal degeneration, our findings suggests that, as well as others<sup>16,28,29</sup>, OCT is a potential biomarker of global axonal loss in patients with CIS.

It has been shown that OCT correlates with cognition in patients with MS<sup>30</sup>. The possible explanation for the correlation between OCT findings and cognition is that optical nerve axonal loss reflects global axonal loss and correlates with brain atrophy which are related with cognitive impairment in MS<sup>17,19</sup>. In our study, no association was found between neuropsychological performance and OCT findings. One explanation is that patients with CIS are in the early stages of disease progression in which the degree of axonal degeneration is expected to be still low. Studies in MS populations include not only patients at early stages but also patients with long duration of disease and patients with progressive forms, in which axonal degeneration and cognitive abnormalities are more pronounced thus making this correlation more evident. Another possible explanation for this lack of correlation may be the small sample size in the present study; however, we believe that the use of rigid inclusion criteria offset the small sample size. Another limitation of the present study is that controls were not submitted to OCT; however, this option was due to the existence of standardized normative data. However, it is not possible to exclude that potential limitation of OCT in assessing global axonal degeneration is the cause of the absence of correlation in this study. In fact, recent studies have suggested a poor correlation between disease activity and OCT findings and suggested caution when using OCT for monitoring global axonal injury<sup>18</sup>.

Our study has some clear limitations. The sample size may be considered small; however, this sample is representative of the state population, which is one of the smallest in the

country. There are not detailed data comparing ophthalmological evaluation between patients and controls and therefore it could be argued that decreased visual acuity influenced the performance in cognitive tests among patients. However, this is probably not the case since the only cognitive tests in which significant differences occurred between patients and controls (PASAT and verbal fluency) do not depend on visual acuity.

In conclusion, this study confirms the presence of mild cognitive abnormalities in CIS. OCT is possibly an effective tool to evaluate the integrity of optic nerve in CIS not only optical neuritis related damage but also being able to detect subclinical optic nerve axonal loss possibly reflecting global axonal loss. A correlation of axonal loss and cognitive impairment in CIS patients was not found in this study and future larger studies should reassess this association.

## **DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS**

The authors declares that there is no conflict of interest

## **Acknowledgments**

**ALT receives a CNPq scholarship.**

## **REFERENCES**

1. Achiron A, Barak Y. Cognitive changes in early MS: a call for common framework. *J Neurol Sci* 2006;245:47-55.
2. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Amaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001;58:65-70.

3. Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005;57:210-215.
4. Thrower BW. Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(24 Suppl 4):12-15.
5. Polman CH, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
6. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:1004-1010.
7. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolate lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:869-876.
8. Potagas C, Giogkarakaki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267:100-106.
9. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:124-127.
10. Anhoque CF, Domingues SCA, Teixeira AL, Domingues RB. Cognitive impairment in clinically isolated syndrome: A systematic review. *Dement Neuropsychol* 2010; 4(2):86-90.
11. Pirko I, Johnson AJ, Chen Y, Lindquist DM, Lohrey AK, Ying J, Dunn RS. Brain atrophy correlates with functional outcome in a murine model of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2011;54(2):802-6.
12. Deloire MS, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Dousset V, Brochet B. MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76(13):1161-7.
13. Lanz M, Hahn HK, Hildebrandt H. Brain atrophy and cognitive impairment im multiple sclerosis: a review. *J Neurol* 2007;254(2):43-48.

14. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11):2520-2527.
15. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113 (2):324-334.
16. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, et al. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007; 68(18):1488-1494.
17. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69(16):1603-1609.
18. Serbecic N, Aboul-Enein F, Beutelspacher SC, Vass C, Kristoferitsch W, Lassmann H, Reitner A, Schmidt-Erfurth U. High resolution spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in multiple sclerosis: the first follow up study over two years. *PLoS ONE* 2011;6(5):e19843.
19. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, Villoslada P. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(7):906-12.
20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975;12:189-98.
21. Kurtzek JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-52.
22. Summers M, Swanton J, Fernando K, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(8):955-8.
23. Audoin B, Au Duong MV, Ranjeva JP, et al. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2005;24(3):216-28.



24. Nilsson P, Rorsman I, Larsson EM, Norrving B, Sandberg-Wollheim M. Cognitive dysfunction 24-31 years after isolated optic neuritis. *Mult Scler* 2008;14(7):913-8.
25. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, Freedman MS, Zackon DH, Kardon RH. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006;59:963-9.
26. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain* 2010;133:1591-1601.
27. Noval S, Contreras I, Muñoz S, Oreja-Guevara C, Manzano B, Rebolleda G. Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica: An Update. *Multiple Sclerosis International* 2011;1-11.
28. Frohman E, Costello F, Zivadinov R, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006;5:853-863.
29. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:324-332.
30. Siger M, Dziegielewski K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, Selmaj K. Optical coherence tomography in multiple sclerosis thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol* 2008;255:1555-60.
31. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JA. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253:1002–1010.

## TABLES

Table 1. Demographic and clinical data of CIS patients and controls.

|                                                   | <i>Groups</i>                                    | <b>N</b> | <b>Mean (<math>\pm</math> SD)</b> | <b>p-value</b> |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------|-----------------------------------|----------------|
| Age                                               | <i>Patients</i>                                  | 18       | 35.6 (9.3)                        |                |
|                                                   | <i>Controls</i>                                  | 18       | 35.5 (9.2)                        |                |
| Female                                            | <i>Patients [age 37.5 <math>\pm</math> 7.7]</i>  | 13       |                                   |                |
|                                                   | <i>Controls [age 37.4 <math>\pm</math> 7.4]</i>  | 13       |                                   |                |
| Male                                              | <i>Patients [age 30.6 <math>\pm</math> 12.3]</i> | 5        |                                   |                |
|                                                   | <i>Controls [age 30.6 <math>\pm</math> 12.4]</i> | 5        |                                   |                |
| EDSS                                              | <i>Patients</i>                                  | 18       | 0.8 (0.5)                         |                |
| Time between symptom and first assessment (years) | <i>Patients</i>                                  | 18       | 2.09 (2.6)                        |                |
| Education (years)                                 | <i>Patients</i>                                  | 18       | 14.1 (4.3)                        |                |
|                                                   | <i>Controls</i>                                  | 18       | 14.2 (4.2)                        |                |
| MEEM                                              | <i>Patients</i>                                  | 18       | 28.4 (1.3)                        | 0.18           |
|                                                   | <i>Controls</i>                                  | 18       | 29.1 (0.9)                        |                |
| Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)          | <i>Patients</i>                                  | 18       | 113.3 (10.1)                      | 0.36           |
|                                                   | <i>Controls</i>                                  | 18       | 115. (9.1)                        |                |
| CIS symptom localization                          | <i>Lobar</i>                                     | 2        |                                   |                |
|                                                   | <i>Brainstem</i>                                 | 1        |                                   |                |
|                                                   | <i>Spinal cord</i>                               | 5        |                                   |                |
|                                                   | <i>Optic neuritis</i>                            | 10       |                                   |                |

SD – Standard Deviation

Table 2. Cognitive results of CIS patients and controls.

|                                      | Median   |          | P-value        |
|--------------------------------------|----------|----------|----------------|
|                                      | Patients | Controls |                |
| Logical Memory (Immediate Recall)    | 11       | 15       | 0.692          |
| Logical Memory (Delayed Recall)      | 11.5     | 12       | 0.924          |
| PASAT 3 Seconds (Corrects responses) | 40       | 54.5     | 0.222          |
| PASAT 3 Seconds (False responses)    | 2,5      | 1        | 0.220          |
| PASAT 3 Seconds (Absence)            | 14       | 4        | 0.188          |
| PASAT 2 Seconds (Corrects responses) | 18       | 46.5     | <b>0.0216*</b> |
| PASAT 2 Seconds (False responses)    | 2        | 2.5      | 0.721          |
| PASAT 2 Seconds (Absence)            | 41       | 9.5      | <b>0.009*</b>  |
| Fluency (Letter)                     | 12.5     | 15       | <b>0.0038*</b> |
| Fluency (Animals)                    | 19       | 20.5     | 0.899          |
| STROOP (Time) (Card3)                | 22.5     | 20       | 0.366          |
| RALVT (Immediate Recall)             | 9.5      | 10       | 0.975          |
| RALVT (Delayed Recall 30')           | 10       | 10       | 0.898          |
| RALVT (Total)                        | 69       | 73       | 0.751          |
| Rey Figure (Copy)                    | 36       | 36       | 0.771          |
| Rey Figure (Delayed 3')              | 21       | 20       | 0.691          |
| Digit Symbol (Score)                 | 61.5     | 62.5     | 0.837          |
| Digit Span (Forward)                 | 6.5      | 7.5      | 0.185          |
| Digit Span (Backward)                | 5        | 6        | 0.109          |
| Digit Span (Total)                   | 11.5     | 14       | 0.127          |
| D2 (Gross)                           | 446      | 434.5    | 0.805          |
| D2 (Total Error)                     | 15       | 14       | 0.754          |
| D2 (Net)                             | 434      | 413      | 0.717          |
| D2 (Amplitude Oscillation)           | 12       | 12       | 0.716          |

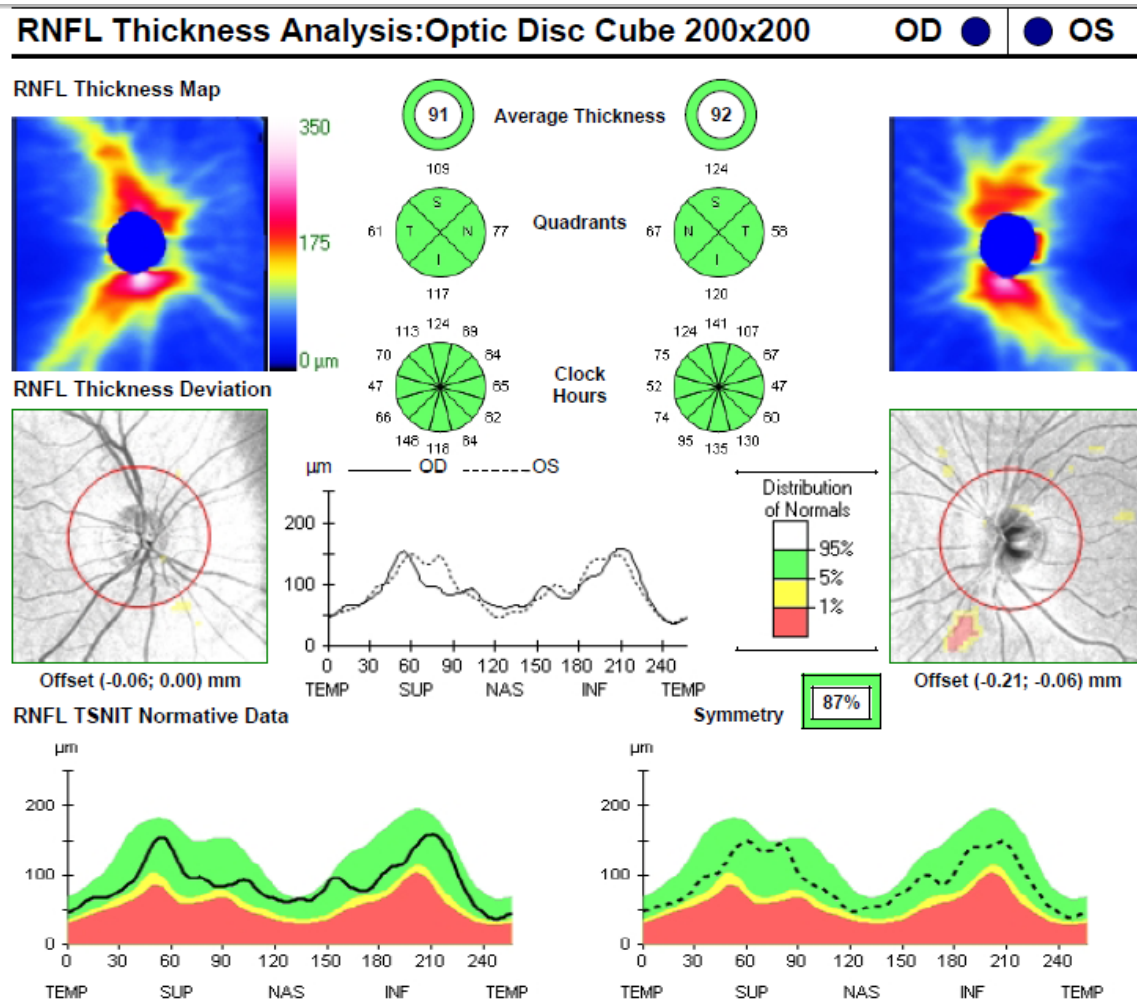
\*Significant

Table 3. RNFL of *symptomatic* and *non-symptomatic* eyes.

|                            | Median ( $\mu\text{m}$ ) |                  | P-value        |
|----------------------------|--------------------------|------------------|----------------|
|                            | Non-Symptomatic eyes     | Symptomatic eyes |                |
| Average thickness          | 96                       | 78               | <b>0.0146*</b> |
| Upper quadrant thickness   | 117.5                    | 95               | <b>0.0148*</b> |
| Nasal quadrante thickness  | 71                       | 66               | 0.369          |
| Temporal quadrant thicknes | 67                       | 45               | <b>0.0039*</b> |
| Lower quadrant thickness   | 124                      | 114.5            | 0.178          |

\*Significant

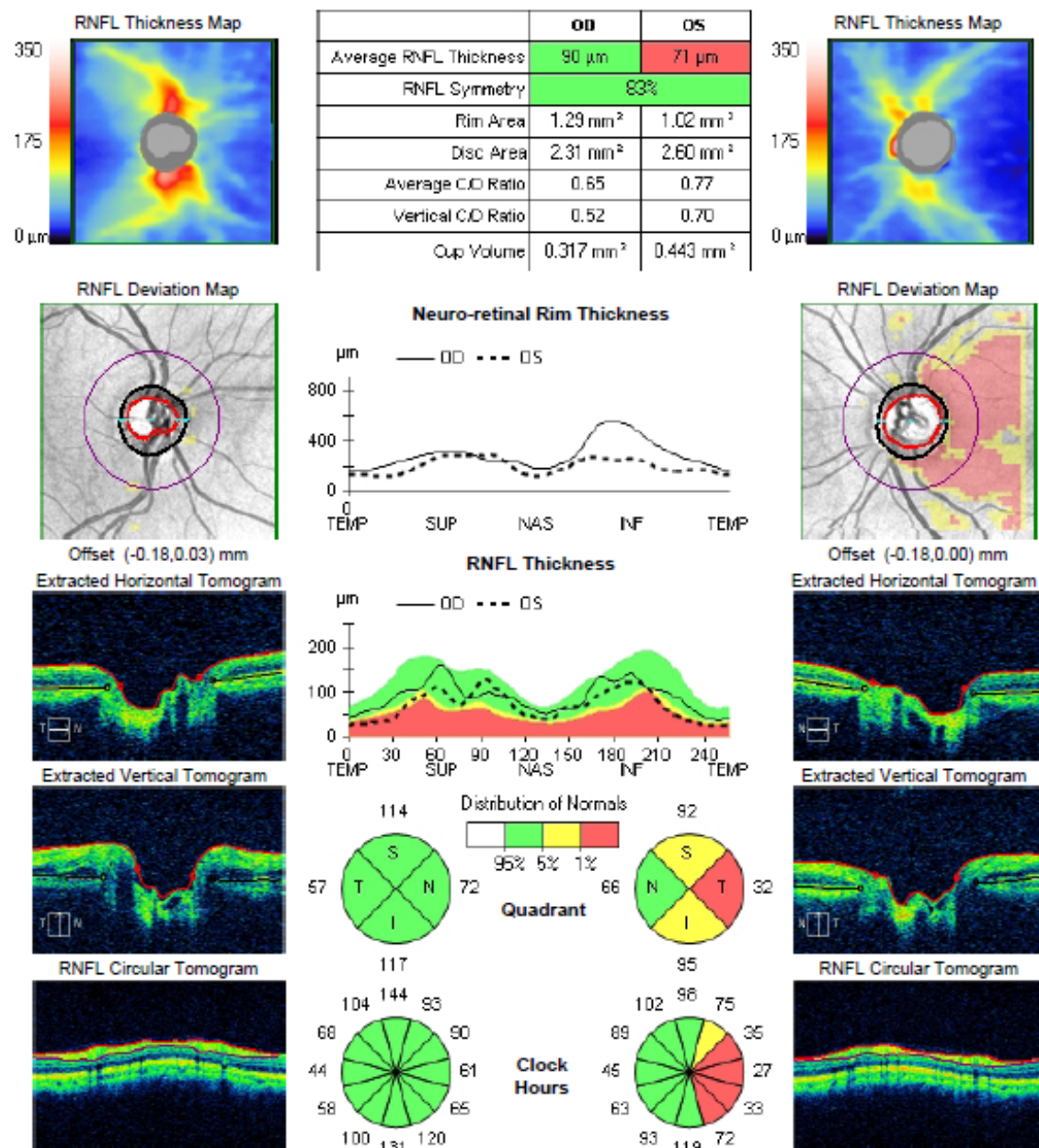
## 4.5 Resultados Adicionais: ilustrações de casos



**Figura 3.** Paciente do gênero masculino, 31 anos, EDSS = 1, surto clínico lobar, sem história de neurite óptica. Exame OCT normal em ambos os olhos.

## RNFL and ONH: Optic Disc Cube 200x200

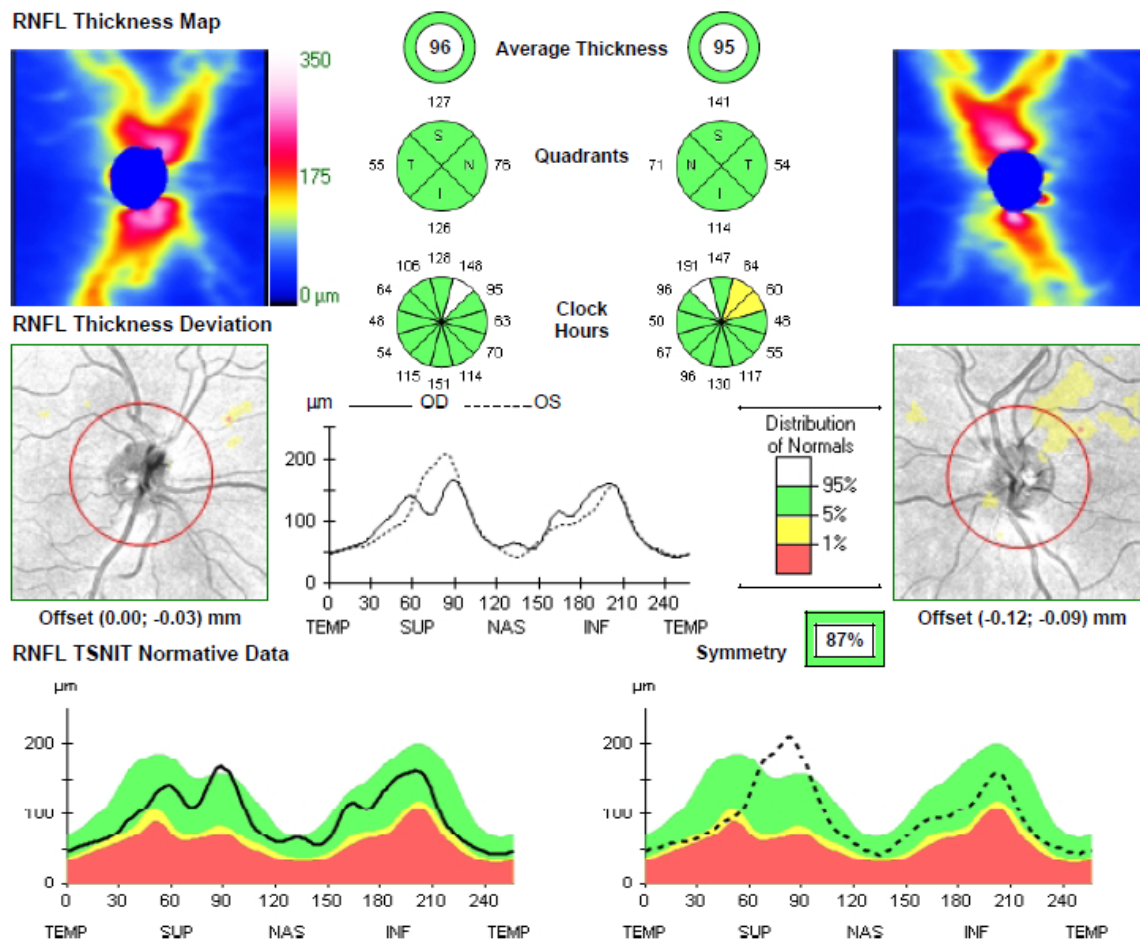
OD ● OS



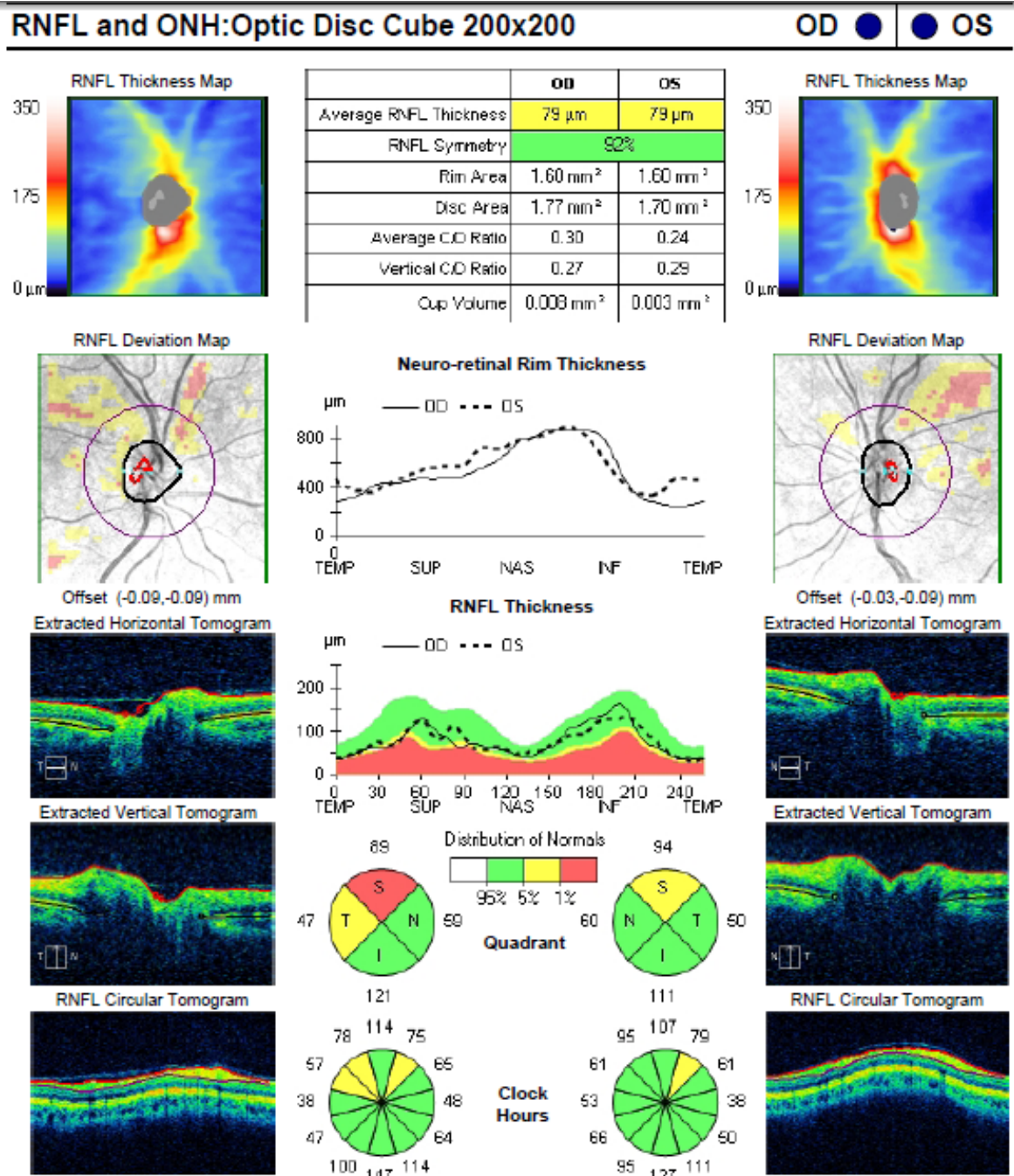
**Figura 4.** Paciente do gênero feminino, 38 anos, EDSS = 1, com história de neurite óptica em olho esquerdo. Exame OCT normal em olho não sintomático (olho direito) e alterado em olho afetado (esquerdo).

## RNFL Thickness Analysis: Optic Disc Cube 200x200

OD ● | ● OS



**Figura 5.** Paciente do gênero masculino, 19 anos, EDSS = 0, surto clínico medular, sem história de neurite óptica. Exame OCT normal em olho direito e alterado (limítrofe) em olho esquerdo.



**Figura 6.** Paciente do gênero feminino, 36 anos, EDSS = 1,5, com história de neurite óptica em olho direito. Exame OCT alterado bilateralmente (em olho não sintomático - olho esquerdo; olho sintomático - direito).

## 5 DISCUSSÃO

---

Nossos dados confirmam achados prévios de literatura que mostraram a presença de prejuízo cognitivo em pacientes com CIS (Amato et al., 2006; Feillet et al., 2007; Glanz et al., 2007; Potagas, et al 2008; Kappos et al., 2009; Anhoque et al., 2010). De maneira similar ao que outros autores encontraram, identificamos em nossa amostra que tal prejuízo caracteriza-se principalmente por um déficit de funções executivas, verificado através dos testes de atenção sustentada e dividida e no teste de fluência verbal restrita categoria. Tal como ocorreu nos estudos citados, o prejuízo cognitivo por nós encontrado entre os portadores de CIS é de intensidade leve. Considerando que CIS é a primeira manifestação clínica de um quadro que frequentemente evolui para a EM, sugere-se que pacientes com CIS devem ser acompanhados do ponto de vista cognitivo.

Os mecanismos sobre o aparecimento do prejuízo cognitivo em pacientes com EM e CIS ainda não é bem elucidado. A atrofia cerebral e a perda axonal podem estar entre os determinantes do prejuízo cognitivo (Sepulcre et al., 2006). Episódios desmielinizantes silentes podem interferir no funcionamento de circuitos cerebrais relacionados à cognição (Simioni et al., 2007).

Um segundo eixo temático que foi explorado no nosso estudo foi presença de sintomas neuropsiquiátricos e sua relação com evolução da doença. Conforme mostrado no estudo 3, comparamos os dados de três grupos de pacientes: controles, pacientes com diagnóstico de CIS e pacientes com EM. Em nosso estudo os escores de depressão foram maiores em pacientes com EM. Houve correlação entre o BDI e o EDSS, sugerindo que a sintomas de depressão são mais frequentes após a conversão de CIS para EM e intensificam-se com o agravamento do comprometimento funcional. Estes dados estão de acordo com achados prévios (Beck, 1988; Summers et al.,



2008). Não se sabe precisamente a fisiopatologia da depressão na EM; alguns autores propõem que alterações neuroinflamatórias presentes na doença podem justificar a gênese da depressão na EM (Rao et al., 1991). No estudo de Amato et al. (2006), a quantidade de lesões desmielinizantes está relacionada com a severidade da depressão. Outra possível explicação é o uso de drogas modificadoras da doença, especialmente o interferon- $\beta$  (Nilsson et al., 2008), que potencialmente podem acarretar estes sintomas.

Com relação aos sintomas de ansiedade, nosso estudo mostrou diferença nos pacientes com CIS e EM comparados ao controle. Houve correlação entre o EDSS e os escores de ansiedade. Assim como ocorreu com os escores de depressão, os escores de ansiedade parecem aumentar após a conversão de CIS para EM e correlacionar-se com o grau de comprometimento funcional. A prevalência de ansiedade na EM tem variado de 14% a 41% dependendo do estudo (Janssens et al., 2003; Korostil et al., 2007; Beiske et al., 2008). Os estudos prévios também demonstraram que o grau de severidade dos sintomas relaciona-se com o escore do EDSS, sugerindo que a ansiedade piora com progressão da doença (Di Legge et al., 2003), dado este que foi corroborado pelos nossos resultados.

Alguns estudos mostram que depressão e ansiedade estão presentes em pacientes com CIS (Chwastiak et al., 2002; Anhoque et al., 2010). De fato, nosso estudo mostrou que os pacientes com CIS apresentaram maiores escores de ansiedade comparados com controle (Anhoque et al., 2012). Devemos considerar que o pequeno número de pacientes da nossa primeira amostra, bem como o baixo índice de incapacidade funcional possam explicar os baixos escores de ansiedade e de depressão em pacientes com CIS no primeiro estudo (Anhoque et al., 2011). Cabe destacar ainda que nossa avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão não foi realizada por meio de avaliação clínica psiquiátrica, mas sim por escalas. Entretanto, os inventários de ansiedade e depressão de Beck são amplamente utilizados na prática clínica e em pesquisas.

Outro eixo de estudo foi a avaliação da qualidade de vida em pacientes com CIS. Nossos dados mostram que há redução da qualidade de vida em

pacientes com CIS, tal como já foi bem documentado em pacientes com EM (Rao et al., 2001). Considerando que pacientes com EM apresentam maior grau de incapacidade neurológica e ansiedade, é possível que o impacto negativo na qualidade de vida seja percebido ainda mais nestes pacientes. Nosso estudo não comparou a redução da qualidade de vida entre pacientes com CIS e EM, sendo esta uma sugestão para estudos futuros.

Na correlação de incapacidade neurológica, limitação de atividades, cognição, sintomas de depressão e de ansiedade com a qualidade de vida dos pacientes com CIS, foi observado que há correlação entre fluência verbal e atenção seletiva com escores de determinação de qualidade de vida (DEFU). Assim, podemos inferir que o prejuízo cognitivo, especialmente das funções executivas, impacta negativamente na qualidade de vida de pacientes com CIS. Em contrapartida, depressão, ansiedade, incapacidade neurológica e limitação de atividades não impactaram na qualidade de vida dos pacientes avaliados. Rao et al. (2001) já haviam mostrado previamente que o comprometimento cognitivo é o maior determinante de queda da qualidade de vida em pacientes com EM. Nossos dados sugerem que o mesmo ocorre com os pacientes com CIS.

O último eixo de nosso estudo foi a avaliação da espessura do nervo óptico e sua correlação com cognição. Como já exposto, pacientes com CIS apresentam pior desempenho cognitivo na fluência verbal e velocidade no processamento da informação que são processos cognitivos relacionados com as funções executivas (Schulz et al., 2006; Feuillet et al., 2007). Pacientes com EM apresentam correlação entre cognição, atrofia cerebral e redução de espessura de nervo óptico. Não se sabe se há esta correlação já a partir da CIS.

A avaliação da espessura do nervo óptico realizada pela OCT é uma técnica não invasiva que detecta redução da fibra, independente de história de sintomas visuais (Parisi et al., 1999; Costello et al., 2006). Green et al. (2010) relata que a OCT fornece dados anátomo-histológicos da integridade axonal do nervo óptico, sendo portanto, uma importante ferramenta de avaliação clínica da doença. Nossos resultados mostram que olhos já acometidos por sintomas

de NO apresentam espessura da fibra do nervo reduzida quando comparados com olhos não acometidos por tais sintomas. Além disso, alguns pacientes com CIS sem história prévia de neurite óptica apresentaram atrofia do nervo óptico. Estes achados assemelham-se aos encontrados por Sepulcre et al. (2007), em que pacientes com EM sem história de NO apresentam redução da espessura da fibra do nervo óptico comparados com controle. Nossos dados concordam também com outro estudo que incluiu pacientes com CIS e detectaram alterações na OCT de olhos sem NO prévia (Noval et al., 2011). Considerando que a redução da espessura da fibra do nervo óptico em olhos sem história de neurite óptica pode ser um marcador de degeneração axonal, os nossos resultados mostram que a OCT é um potencial biomarcador de perda axonal global em pacientes com CIS, corroborando estudos previamente publicados (Frohman et al., 2006; Fisher et al., 2006; Sepulcre et al., 2007).

Em estudos prévios, foi demonstrado que dados da OCT correlacionam-se com aspectos cognitivos de pacientes com EM (Siger et al., 2008). Isto se deve ao fato de que a perda axonal do nervo óptico relacionar-se com perda axonal global e atrofia cerebral, que estão diretamente relacionadas com prejuízo cognitivo na EM (Gordon-Lipkin et al., 2007; Toledo et al., 2008). Em nosso estudo não foi encontrada correlação entre desempenho neuropsicológico e achados da OCT. Tal ausência de correlação talvez se deva ao fato de pacientes com CIS encontrarem-se num estágio inicial da progressão da doença em que a degeneração axonal ainda é provavelmente de pequena intensidade. Além disso, devemos considerar que nossa amostra estudada é pequena devido ao rigoroso critério de inclusão de pacientes no estudo. Por fim, não podemos excluir a potencial limitação da OCT para avaliar a degeneração axonal global. De fato, um recente estudo sugeriu que há pouca correlação entre a doença e achados da OCT, sugerindo cautela no uso da OCT para monitorar injúria axonal global (Serbecic et al., 2011).

É importante ressaltar algumas limitações e perspectivas do nosso estudo. Diferentes formas de CIS e diferença no tempo de evolução da doença entre os pacientes, bem como a constituição pequena do grupo devem ser

consideradas neste estudo. É interessante realizar uma correlação precisa entre neuroimagem, tomografia de coerência óptica e cognição dos pacientes.

Além disso, avaliar grupos maiores e mais homogêneos são perspectivas importantes e estudos longitudinais e de acompanhamento dos pacientes são necessários.

## 6 CONCLUSÕES

---

- Pacientes com síndrome clinicamente isolada apresentaram pior desempenho cognitivo em testes relacionados à funções executivas.
- O prejuízo cognitivo apresentado gera impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, entretanto, o mesmo não aconteceu com a depressão, ansiedade e a incapacidade neurológica.
- A OCT é uma técnica eficaz para detecção de perda axonal decorrente de neurite óptica e de perda axonal subclínica na ausência de NO prévia. Entretanto, a redução axonal observada não se correlacionou com desempenho cognitivo em pacientes com CIS.

## 7 REFERÊNCIAS

---

Albrecht P, Fröhlich R, Hartung HP, Kieseier BC, Methner A. Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis. **J Neurol** 2007;254:1595-6.

Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. **Arch Neurol** 2001;58:1602-6.

Amato MP, Zipoli V, Goretti B, et al. Benign multiple sclerosis cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. **J Neurol** 2006;253:1054-1059.

Anhoque CF, Domingues SCA, Teixeira AL, Domingues RB. Cognitive impairment in clinically isolated syndrome: A systematic review. **Dement Neuropsychol** 2010; 4(2): 86-90.

Araujo CR, Simão LM, Ybarra MI, Faria NVMG, Botelho CM, Moreira MA, Teixeira AL, Lana-Peixoto MA. Validation of the Brazilian version of Guy's Neurological Disability Scale. **Arq Neuropsiquiatr** 2007;65(3-A):615-618.

Barnhill J. Multiple Sclerosis in an Individual with Intellectual Disability. **J Dev Phys Disabil** 2007.

Beck AT, Brown G, Epstein N, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. **Journal Consulting and Clinical Psychology** 1988;56(6),893-897.

Beck AT, et al. An inventory for measuring depression. **Arch Gen Psych** 1961;4: 53-63.

Beiskea AG, Svenssonb EC, Sandangerd I, Czujkoe B, Pedersena ED, Aarsethf H, Myhrf KM. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. **European Journal of Neurology** 2008;15:239-245.

Bertrando P, Maffei C, Ghezzi A. A study of neuropsychological alterations in multiple sclerosis. **Acta Psychiatr Belg** 1983;83(1):13-21.

Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. **Neuropsychol Rev** 1998;8:43-77.

Brickekamp, R. **Teste D2 - Atenção Concentrada: Manual, instruções, avaliação e interpretação**. 2ed. Centro editor de testes e pesquisa em neuropsicologia : São Paulo, 2000.

Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, Morra A, Romualdi C, Rinaldi L, McAuliffe MJ, Barachino L, Perini P, Fischl B, Battistin L, Gallo P. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. **J Neurol** 2007b;54(9):1212-1220.

Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L, Morra A, Rinaldi L, Romualdi C, Perini P, Battistin L, Gallo PA. Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. **Arch Neurol** 2007a;64(10):1416-22.

Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis: An overview. **J Neurol** 2006;253(1):10-15.

Callegaro D, Goldbaum M, Morais L. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil. **Acta Neurol Scand** 2001;104:208-213.

Cella DF, Dineen K, Arnason B. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instruments. **Neurology** 1996;47:129-139.

Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, Sullivan M, Bowen JD, Kraft GH. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. **American Journal of Psychiatry** 2002;159:1862-1868.

Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, Freedman MS, Zackon DH, Kardon RH. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. **Ann Neurol** 2006; 59:963-9.

Di Legge S, Piatella MC, Pozzilli C, Pantano P, Caramia F, Pestalozza IF, Paolillo A, Lenzi GL. Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. **Mult Scler** 2003;9:302-6.

Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, Pelletier J. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. **Mult Scler** 2007;13(1):124-7.

Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. **Ophthalmology** 2006;113 (2):324-334.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatric Res** 1975;12:189-98.

Freedman MS. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: current and future aspects. **Expert Opin Pharmacother** 2006;7(Suppl1):1-9.

Frohman E, Costello F, Zivadinov R, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. **Lancet Neurol** 2006;5:853-863.

Gallo A, Rovaris M, Benedetti B, Sormani MP, Riva R, Ghezzi A, Martinelli V, Falini A, Comi G, Filippi M. A brain magnetization transfer MRI study with a clinical follow up of about four years in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. **J Neurol** 2007;254(1):78-83.

Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. **Mult Scler** 2007;13(8):1004-10.

Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, Frohman EM, Cutter G, Calabresi PA. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. **Neurology** 2007;69:1603-9.

Gorestein C e Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. **Revista de Psiquiatria Clínica** 1998;25(5) [p-].

Goretti B, Portaccio E, Zipoli V, Razzolini L, Amato MP. Coping strategies, cognitive impairment, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. **Neurol Sci** 2010 [p-].

Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. **Brain** 2010;133:1591-1601.

Gronwall, D. Paced auditory serial addition task: A measure of recovery from concussion. **Perceptual and Motor Skills** 1977;44:363-373

Gruenewald D, Higginson I, Vivat B, Edmonds P, Burman R. Quality of life measures for the palliative care of people severely affected by multiple sclerosis: a systematic review. **Multiple Sclerosis** 2004;10:690-704.

Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. **J Neurol Sci** 2002;205:51-58.

Janssens ACJW, Van Doorn PA, de Boer JB, van der Meche FGA, Passchier J, Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. **Acta Neurologica Scandinavica** 2003;108:389-395.

Kappos, L, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. **Lancet Neurol** 2009;8:987-997.

Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. **Mult Scler** 2007;13(1):67-72.

Kurtzke, J. F. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one and two. **Acta Neurologica Scandinavica** 1975;51(2):110-157.

Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology** 1983;33(11):1444-1452.

Lana-Peixoto MA, Frota E, Campos GB, Botelho CM, Aragão AL. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. **Multiple Sclerosis** 2002;8(Suppl):38.

Lanz M, Hahn HK, Hildebrandt H. Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review. **Neurol** 2007;254(Suppl 2):43-8.

McCabe MP, McKern S. Quality of life and multiple sclerosis: comparison between people with multiple sclerosis and people from the general population. **J Clin Psychol Med Settings** 2002;9:287-95.



McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, Diamond ID, McLellan DL, Martin JP, Spackman AJ. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. **Br J Clin Psychol** 1991;30(4):333-48.

Mendes, MF, Balsimelli S, Stangehaus G, Tilbery CP. Validação de escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla para a língua portuguesa. **Arq Neuropsiquiatr** 2004;62(1):108-113.

Miller JR. Esclerose Múltipla. In Rowland LP. **Merritt Tratado de Neurologia**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

Montel SR, Bungener C. Coping and quality of life in one hundred and thirty five subjects with multiple sclerosis. **Mult Scler** 2007;13:393-401.

Morales RR, Morales NMO, Rocha FCG, Fenelon SB, Pinto RMC, Silva CHM. Qualidade de Vida em Portadores de Esclerose Múltipla. **Arq Neuropsiquiatr** 2007;65(2-B):454-460.

Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen Maciel DR, Callegaro D. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. **Rev Neurol** 2002;34(4):378-383.

Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen SR, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. **J Neurol** 2009;256(7):1061-6.

Nielsen JM, Moraal B, Polman CH, Poppe PVM, Freedman MS, Kappos L, Barkhof F, Bauer L, Pohl C, Sandbrink R, Hartung HP, Uitdehaag BM. Classification of patients with a clinically isolated syndrome based on signs and symptoms is supported by magnetic resonance imaging results. **Mult Scler** 2007;13(6):717-21.

Nilsson P, Rorsman I, Larsson EM, Norrving B, Sandberg-Wollheim M. Cognitive dysfunction 24-31 years after isolated optic neuritis. **Mult Scler** 2008;14(7):913-8.  
O'Connor, P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. Na overview. *Neurology* 2002;59(6 Supl 3),1-33.

Noval S, Contreras I, Muñoz S, Oreja-Guevara C, Manzano B, Rebolleda G. Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica: An Update. **Multiple Sclerosis International** 2011;1-11.

O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. **Brain** 1998;121(Pt 3):495-503.

OPTIC NEURITIS STUDY GROUP (ONTT) Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. **Archives of Neurology** 2008;65(6):727-732.

Pais-Ribeiro, JL. Quality of life is a primary end-point in clinical settings. **Clinical Nutrition** 2004;23:121-130.

Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino, G, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG, Pierelli F. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1999;40:2520-7.

Patti F, Russo P, Pappalardo A, Macchia F, Civalleri L, Paolillo A, and FAMS study group. Predictors of quality of life among patients with multiple sclerosis: An Italian cross-sectional study. **Journal of the Neurological Sciences** 2007;252:121-129.

Pelayo R, Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Comabella M, Montalban X. Polyregional and hemispheric syndromes: a study of these uncommon first attacks in a CIS cohort. **Mult Scler** 2007;13(6):731-6.

Petzold A, Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, Calabresi PA, Polman, C. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Neurol** 2010;9:921-32.

Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH et al. Quality of life is favorable for most patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. **Arch Neurol** 2004;61:679-86.

Polman CH, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. **Ann Neurol** 2011;69:292–302.

Polman CH, Reingold S, Edan G, et al. Diagnostic criteria for MS: 2005 revisions to the 2001 criteria. **Ann Neurol** 2005;58:840-6.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. **Ann Neurol** 1983;13:227-231.

Potagas C, Giogkarakaki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, Vassilopoulos D. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. **J Neurol Sci** 2008;15;267(1-2):100-6.

Prosiegel M, Michael C. Neuropsychology and multiple sclerosis: diagnostic and rehabilitative approaches. **J Neurol Sci** 1993;115:51-4.

Ralph HB, Bakersmith R, Simon J H, Priore R, Miller C, Munchauser M. Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences** 2002;14,44-51.

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, pattern and prediction. **Neurology** 1991;41(5):685-91.

Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis II. Impact on employment and social functioning. **Neurology** 1991a;41(5):692-6.

Rao SM. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. In: Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW (eds) **Multiple Sclerosis: Clinical and Pathogenetic Basis**. Chapman & Hall London; 1997. p. 357-362.

Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, Soulier E, Viout P, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B. Frequency of cognitive impairment dramatically

increases during the first 5 years of multiple sclerosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2011;82(10):1157-9.

Rocha, F.; Herreira, L.; Morales, R. R. Multiple Sclerosis in Botucatu, Brazil - a population study. **Multiple Sclerosis** 2002;8(supl1):41.

Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JA. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. **J Neurol** 2006;253:1002–1010.

Sepulcre J, Fernandez MM, Salinas-Alaman A. Diagnosis accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. **Neurology** 2007;68:1488-1494.

Serbecic N, Aboul-Enein F, Beutelspacher SC, Vass C, Kristoferitsch W, Lassmann H, Reitner A, Schmidt-Erfurth U. High resolution spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in multiple sclerosis: the first follow up study over two years. **PLoS ONE** 2011;6(5):e19843.

Siger M, Dziegielewski K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, Selmaj K. Optical coherence tomography in multiple sclerosis Thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. **J Neurol** 2008;[p-].

Silverstein AB. An appraisal of three criteria for evaluating the usefulness of WAIS-R short forms. **Journal of Clinical Psychology** 1985;41:676-680.

Simioni S, Ruffieux C, Bruggimann L, Annoni JM, Schlupe M. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. **Swiss Med Wkly** 2007;137(35-36):496-501.

Simon JH, Zhang S, Laidlaw DH, Miller DE, Brown M, Corboy J, Bennett J. Identification of fibers at risk for degeneration by diffusion tractography in patients at high risk for MS after a clinically isolated syndrome. **J Magn Reson Imaging** 2006;24(5):983-8.

Spreen O, Strauss E. **A compendium of neuropsychological tests**. 2 ed. New York: Oxford University Press; 1998.

Summers M, Swanton J, Fernando K, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2008;79(8):955-8.

Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, Huerga E, Mischkiel KA, Plant GT, Polman C, Rovaris M, Thompson AJ, Montalban X, Miller DH. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. **Lancet Neurol** 2007;6(8):677-86.

Thrower BW. Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. **Neurology** 2007;68(24 Suppl 4):12-5.

Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Montalban X. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? **Ann Neurol** 2005;57(2):210-5.

Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. **Neurology** 2006;67(6):968-72.

Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, Villoslada P. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. **Mult Scler** 2008;14(7):906-12.

Trapp BD, Bö L, Mörk S, Chang A. et al. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. **J Neuroimmunol** 1999b;98(1):49-56.

Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability **Curr Opin Neurol** 1999a;12(3):295-302.

Wechsler D. **WAIS III: Escala de Inteligência Wechsler para adultos: Manual/David Wechsler**. Adap e Padr Brasil por Elizabeth do Nascimento [Trad Maria Cecília de Vilhena Moares Silva] 1a Ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

WHQOL Study Protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of life assessment instrument. **Quality of Life Res** 1993;2:153-159.

Zaveri MS, Conger A, Salter A, Frohman TC, Galetta SL, Markowitz CE, Jacobs DA, Cutter GR, Ying GS, Maguire MG; Calabresi PA, Balcer LJ, Frohman EM. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. **Arch Neurol** 2008;65(7):924-8.