

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – UFMG

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

PATRICIA SEMIONATO ANDRADE

**DESEMPENHO COGNITIVO DE PACIENTES COM
ESCLEROSE MÚLTIPLA:**

Influência de sintomas depressivos

BELO HORIZONTE - MG

2018

PATRICIA SEMIONATO ANDRADE

**DESEMPENHO COGNITIVO DE PACIENTES COM
ESCLEROSE MÚLTIPLA:**

Influência de sintomas depressivos

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

Área de concentração: Neurociências Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior

Co-orientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza

BELO HORIZONTE - MG

2018

Dedico este trabalho a minha querida família e a todos os pacientes que padecem do comprometimento cognitivo causado pela esclerose múltipla.

Em memória da minha irmã e melhor amiga, Caroline. Saudades eternas.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar forças e coragem para nunca desistir dos meus objetivos.

Ao meus pais, por sempre acreditarem no meu potencial e me apoiarem nas minhas escolhas. Sem vocês eu nunca teria chegado até aqui.

Ao meu marido Renato, pelo carinho, companheirismo e paciência, principalmente nos períodos mais turbulentos desse percurso.

As minhas amigas Fernanda, Priscila e Sabrina, pela amizade sincera, pelas experiências compartilhadas e pelo incentivo constante, apesar da distância.

Às amigadas que a Suécia me presenteou. Meninas, obrigada por ouvirem minhas angústias e estarem presentes nos momentos mais difíceis dessa caminhada.

Ao meu orientador, Prof. Antônio Lúcio, por acreditar no meu projeto e apoiá-lo apesar da distância.

Ao meu co-orientador, Prof. Leonardo Cruz, pelos ensinamentos, direcionamentos e incentivos; e por auxiliar no desenvolvimento do meu espírito científico crítico.

Ao Prof. Marcelo Bezerra, por viabilizar a realização desse projeto.

Ao Prof. Godoy pela amizade, apoio profissional e aprendizado ao longo da minha formação como neurologista.

À Dra. Ana Cláudia pela parceria indispensável em tornar o projeto uma realidade, apesar de todas as dificuldades.

Ao Prof. Benito Damasceno, pela disponibilização e treinamento acerca da testagem neuropsicológica.

À Ana Carolina pela disponibilidade e auxílio na avaliação neuropsicológica.

Aos funcionários do serviço de neurologia do HUPE, em especial Ana e Sheila, por estarem dispostas a me ajudar em todos os momentos que precisei.

Aos pacientes e voluntários, por doarem seu tempo e disposição para participação na pesquisa.

Enfim, a todas as pessoas que contribuíram para essa conquista, os meus sinceros agradecimentos!

“Ninguém que é curioso é idiota. As pessoas que não fazem perguntas permanecem ignorantes para o resto de suas vidas.”

Neil deGrasse Tyson

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – PERFIL CLÍNICO E SOCIODEMOGRÁFICO DA AMOSTRA ESTUDADA	74
TABELA 2 – RESULTADOS DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS DA AMOSTRA ESTUDADA	75
TABELA 3 – COMPARAÇÃO ENTRE SUBGRUPOS DE PACIENTES EM RELAÇÃO À FUNÇÃO COGNITIVA	77
TABELA 4 – COMPARAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DEPRESSIVO E DADOS CLÍNICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS	78
TABELA 5 – COMPARAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DEPRESSIVO E TESTES NEUROPSICOLÓGICOS	79
TABELA 6 – CORRELAÇÃO ENTRE OS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS E AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM DISFUNÇÃO COGNITIVA	80
TABELA 7 – COMPARAÇÃO DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS ENTRE OS SEXOS	98
TABELA 8 – COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS ENTRE OS SEXOS	99

LISTA DE QUADROS

<i>QUADRO 1 – CRITÉRIOS DE MCDONALD REVISADOS DE 2017 PARA O DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA</i>	<i>40</i>
<i>QUADRO 2 – CRITÉRIOS BASEADOS NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA O DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA</i>	<i>40</i>
<i>QUADRO 3 – DROGAS MODIFICADORAS DA DOENÇA DISPONÍVEIS ATUALMENTE</i>	<i>42</i>

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEM	Associação Brasileira de Esclerose Múltipla
ACTRIMS	<i>American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
AFFIRM	<i>Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis</i>
AMH	Anticorpos Monoclonais Humanizados
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
BCTRIMS	<i>Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
BECR	<i>Buschke Enhanced Cued Recall Test</i>
BHE	Barreira Hematoencefálica
BICAMS	<i>Brief International Cognitive Assessment for MS</i>
BO	Bandas Oligoclonais
BRB-N	<i>Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests</i>
BVMTR	<i>Brief Visuospatial Memory Test–Revised</i>
CIS	<i>Clinical Isolated Syndrome</i>
COGIMUS	<i>Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Study</i>
COWAT	<i>Controlled Oral Word Association Test</i>
CVLT-II	<i>California Verbal Learning Test-II</i>
DMD	Drogas Modificadoras da Doença
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EAE	Encefalite Alérgica Experimental
EBV	<i>Epstein-Barr vírus</i>
ECTRIMS	<i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerose Múltipla
EMPP	Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva
EMRR	Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente
EMSP	Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva

GT	Grupo de Trabalho
GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i>
HLA	<i>Human Histocompatibility Leukocyte Antigen</i>
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IgG	Imunoglobulina G
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
IVM	<i>IVM (Immediate Visual Memory)</i>
LACTRIMS	<i>Latin America Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LEMP	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
MACFIMS	<i>Minimal Assessment of Cognitive Function in MS</i>
MAC-Q	<i>Memory Complaint Questionnaire</i>
MAG	<i>Mielin Associated Glicoprotein</i>
MCST	<i>Modified Card Sorting Test</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MG	Minas Gerais
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
MOG	<i>Mielin Oligodendrocyte Glicoprotein</i>
MSFC	<i>MS Functional Composite Measure</i>
NMO	Neuromielite Óptica
PASAT	<i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>
PBM	Proteína Básica da Mielina
PLP	Proteína Lipoproteica
RALVT	<i>Rey Auditory-Verbal Learning Test</i>
RELACCEM	<i>Estudio Multicentrico Latinoamericano Para Evaluar Los Deficits Cognitivos y Psiquiatricos Em Esclerosis Multiple</i>
RIS	<i>Radiological Isolated Syndrome</i>
RJ	Rio de Janeiro
RM	Ressonância Magnética
SC	Subcutâneo

SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
SF	Sistemas Funcionais
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	São Paulo
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNP	Testes Neuropsicológicos
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VO	Via Oral
VPI	Velocidade do Processamento de Informações
WLGT	<i>Word List Generation Task</i>

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é a doença desmielinizante mais comum do sistema nervoso central. De caráter autoimune, ela apresenta como um de seus principais sintomas a disfunção cognitiva, a qual não é comumente acessada no exame neurológico de rotina. A cognição, ao influenciar as atividades funcionais, laborativas e sociais, é preditora da qualidade de vida dos pacientes. O perfil cognitivo da população brasileira com EM é desconhecido, pois os estudos ainda são escassos.

Objetivo: Descrever o perfil cognitivo de pacientes com EM, comparando-os a um grupo controle, e avaliar a influência de características clínicas e psiquiátricas (sintomas de depressão) no desempenho cognitivo.

Métodos: Dados clínicos (idade, escolaridade, duração da doença e tratamento) e exame neurológico (EDSS - *Expanded Disability Status Scale*) foram coletados de pacientes com EM acompanhados em um hospital terciário do Rio de Janeiro. Após avaliação de transtorno depressivo (MINI - *Mini International Neuropsychiatric Interview* e BDI - *Beck Depression Inventory*), a amostra foi submetida à avaliação neuropsicológica. Esta continha os testes PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*), SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*), RALVT (*Rey Auditory Verbal Learning Test*), Span de dígitos e Teste de fluência verbal (letras F, A e S e categoria animais).

Resultados: Os pacientes (n=35) apresentaram desempenho significativamente pior, em relação aos controles (n=33), em quase todos os testes aplicados. A frequência de disfunção cognitiva no grupo dos pacientes foi de 68,6%. O domínio cognitivo mais afetado foi a memória episódica (45,7%), seguido da fluência verbal (42,8%) e da velocidade do processamento de informações – VPI (22,8%). Ao comparar os pacientes com e sem alteração cognitiva, em relação às variáveis clínicas, psiquiátricas e sociodemográficas, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos. A EDSS apresentou correlação inversa com o SDMT.

Conclusões: A disfunção cognitiva é frequente entre os pacientes com EM. Foi demonstrado comprometimento da memória episódica e da função executiva. O transtorno depressivo não interferiu no desempenho dos pacientes nos testes, embora a incapacidade física tenha exercido influência sobre a VPI.

Palavras-chave: Esclerose múltipla. Avaliação neuropsicológica. Disfunção cognitiva. Depressão. Memória.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is the most common demyelinating disease of the central nervous system. Cognitive impairment (CI) is one of its core symptoms. Cognition is not commonly assessed in routine neurological examination. It influences functional, work and social activities and is a predictor for quality of life of MS patients. The cognitive profile of Brazilian MS population is unknown as studies are still scarce.

Objective: To describe cognitive profile of MS patients, by comparing them to a control group, and evaluate the influence of clinical and psychiatric characteristics (depression symptoms) on cognitive performance.

Methods: Clinical (age, education, disease duration and treatment) and neurological examination (EDSS - Expanded Disability Status Scale) data were collected from MS patients monitored at a tertiary hospital in Rio de Janeiro. Individuals were submitted to Depression screening (MINI - Mini International Neuropsychiatric Interview and BDI - Beck Depression Inventory) and neuropsychological assessment using the following tests: Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Rey Auditory Verbal Learning Test (RALVT), Digit Span and Verbal Fluency Test (FAS and animal category).

Results: Patients (n=35) performed worse than controls (n=33) in almost all tests. CI frequency among patients was 68.6%. The most affected cognitive domain was episodic memory (45.7%), followed by verbal fluency (42.8%) and information processing speed - IPS (22.8%). No statistically significant difference was found between patients' cognitive status and clinical, psychiatric and sociodemographic variables. EDSS had an inverse correlation with SDMT.

Conclusions: CI is common among MS patients. It was shown that episodic memory and executive function were affected. Depression did not interfere in patients' test performance, although physical disability influenced IPS.

Keywords: Multiple sclerosis. Neuropsychological assessment. Cognitive dysfunction. Depression. Memory.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1	A ESCLEROSE MÚLTIPLA	21
2.1.1	HISTÓRICO	21
2.1.2	FISIOPATOLOGIA	24
2.1.3	PATOGENIA	26
2.1.4	EPIDEMIOLOGIA	30
2.1.5	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO	34
2.1.6	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	37
2.1.7	TRATAMENTO	41
2.2	COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA	43
2.2.1	PRINCIPAIS DOMÍNIOS COGNITIVOS AFETADOS E SUAS BASES NEURAIS	43
2.2.2	AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA	55
2.2.3	FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO DO DECLÍNIO COGNITIVO	58
2.2.4	TRATAMENTO	62
3	OBJETIVOS	65
3.1	OBJETIVO GERAL	65
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	65
4	MÉTODOS	66
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	66
4.1.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO-INCLUSÃO	67
4.2	PROCEDIMENTOS	68
4.3	INSTRUMENTOS NEUROPSICOLÓGICOS	69
4.3.1	<i>MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW (MINI)</i>	69
4.3.2	INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)	69

4.3.3	<i>MEMORY COMPLAINT QUESTIONNAIRE (MAC-Q)</i>	69
4.3.4	MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)	70
4.3.5	<i>PACED AUDITORY SERIAL ADDITION TEST (PASAT)</i>	70
4.3.6	<i>SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST (SDMT)</i>	70
4.3.7	<i>REY AUDITORY VERBAL LEARNING TEST (RALVT)</i>	71
4.3.8	SPAN DE DÍGITOS	71
4.3.9	TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL	71
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	72
4.4.1	ANÁLISES DESCRITIVAS	72
4.4.2	ANÁLISES DE COMPARAÇÃO	72
4.4.3	ANÁLISES DE CORRELAÇÃO	72
5	RESULTADOS	73
5.1	ANÁLISES DESCRITIVAS	73
5.1.1	PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DA AMOSTRA ESTUDADA	73
5.1.2	PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES	73
5.1.3	TESTES NEUROPSICOLÓGICOS	74
5.2	ANÁLISES DE COMPARAÇÃO	75
5.2.1	COMPARAÇÕES ENTRE OS PACIENTES E O GRUPO CONTROLE	75
5.2.2	COMPARAÇÕES ENTRE SUBGRUPOS DE PACIENTES	76
5.3	ANÁLISES DE CORRELAÇÃO	80
5.3.1	CORRELAÇÃO ENTRE OS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS E AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM DISFUNÇÃO COGNITIVA	80
6	DISCUSSÃO	81
6.1	LIMITES DO ESTUDO	85
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
	REFERÊNCIAS	88
	ANEXOS	95

ANEXO I: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	95
ANEXO II: TABELA 7	98
ANEXO III: TABELA 8	99
ANEXO IV: ARTIGO PARA SUBMISSÃO	100

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM), uma doença crônica e autoimune do sistema nervoso central (SNC), é decorrente da interação entre fatores genéticos e ambientais, e apresenta, como mecanismos fisiopatológicos, inflamação, desmielinização e degeneração axonal (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014). É a enfermidade desmielinizante mais comum do SNC e afeta aproximadamente 2,5 milhões de pessoas no mundo. Com um pico de incidência entre 20 e 40 anos, a EM acomete majoritariamente mulheres, numa proporção de 2:1 em relação ao sexo masculino, como também observado em outros distúrbios autoimunes. Possivelmente, corresponde à causa mais comum de incapacidade neurológica não-traumática em adultos jovens, culminando na redução em 7-10 anos da expectativa de vida dos pacientes (COMPSTON e COLES, 2002; KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014).

Devido ao caráter difuso e imprevisível das lesões no SNC, a EM pode resultar em sintomas motores, sensitivos, visuais, urinários, cognitivos ou psiquiátricos. O comprometimento cognitivo ocorre em torno de 40 a 70% dos casos, independentemente dos sintomas físicos (CHIARAVALLLOTI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011). Pesquisas realizadas em centros brasileiros, encontraram uma frequência de disfunção cognitiva em pacientes com EM entre 15 e 73% (NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ, *et al.*, 2011; RODRIGUES, ALVES PAES, *et al.*, 2011; DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015; A. G. DE CANEDA e A. DE VECINO, 2016). Essa extensa variação pode ser justificada pela composição da amostra e pelas diferenças metodológicas empregadas nos estudos, conforme observações feitas por Ferreira, Benedict e Zivadínov (FERREIRA, 2010; H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011).

Presente já nas primeiras descrições da doença por Charcot há mais de um século, o distúrbio cognitivo na EM somente obteve sua importância reconhecida a partir da década de 1980. O surgimento de baterias psicométricas permitiu a mensuração confiável das habilidades cognitivas e o aprimoramento das técnicas de neuroimagem possibilitou maior precisão da quantificação das lesões no SNC. Juntamente com os eficazes resultados obtidos pelos tratamentos validados nos anos 90, os quais propiciaram o controle dos sintomas físicos causados pela doença, deslocaram o interesse da neurociência rumo à função cognitiva na EM (CALABRESE, 2006; PATTI,

2009; H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011; F. SUMOWSKI, BENEDICT, *et al.*, 2018).

O declínio cognitivo tem sido detectado em todos os subtipos e estágios da EM, inclusive nas manifestações iniciais, como na síndrome clínica isolada (CIS) (FIORIN ANHOQUE, AIRES DOMINGUES, *et al.*, 2010; LANGDON, 2011). Nesta, quando presente, constitui um importante preditor de conversão para EM (LANGDON, 2011). Entretanto, estudos longitudinais demonstraram que ele é mais severo nas fases progressivas da doença (LANGDON, 2011; JOHNNEN, C. LANDMEYER, *et al.*, 2017; F. SUMOWSKI, BENEDICT, *et al.*, 2018). Segundo revisão sistemática publicada em 2017 por Johnen e colaboradores, em comparação com os outros fenótipos, o progressivo primário exibe comprometimento cognitivo mais significativo em todas as áreas da cognição (JOHNNEN, C. LANDMEYER, *et al.*, 2017). Embora a natureza e a gravidade da disfunção cognitiva variem consideravelmente entre os indivíduos, o perfil típico de acometimento envolve os domínios relacionados a atenção, memória e funções executivas (principalmente a velocidade do processamento de informações (VPI)) (CHIARAVALLLOTI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013).

Alguns aspectos da cognição, como a memória e as funções executivas, podem ser afetados pelo transtorno depressivo, quando grave (CHIARAVALLLOTI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013). Com uma prevalência em torno de 50% (LANGDON, 2011; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013), a Depressão Maior é mais comumente observada na EM do que na população geral e, até mesmo, em outras doenças neurológicas (LANGDON, 2011). Além de comprometer a qualidade de vida dos pacientes, essa comorbidade, quando associada à EM, apresenta uma taxa de suicídio duas vezes maior em comparação aos dados populacionais (FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013).

O transtorno cognitivo é devastador na EM e uma prioridade para os pacientes (LANGDON, 2011). Ele influencia significativamente o funcionamento da vida cotidiana e contribui para a má qualidade de vida dos pacientes afetados, além de promover a redução da aderência ao tratamento e à potencial reabilitação (PATTI, 2009; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013). Fiorin e colaboradores sugeriram em um estudo brasileiro que, em indivíduos com CIS, a disfunção cognitiva pode ser um

importante fator preditivo de baixa qualidade de vida já nas primeiras manifestações da EM (FIORIN ANHOQUE, BICCAS-NETO, *et al.*, 2013).

O comprometimento cognitivo está intimamente vinculado ao estado funcional na doença (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008). As atividades simples do dia a dia são profundamente afetadas. Os pacientes apresentam dificuldades na administração de afazeres domésticos, ao fazer compras e utilizar transportes públicos, para dirigir e usufruir das relações sociais e familiares (LANGDON, 2011; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013). Um dos aspectos mais preocupantes é a capacidade laborativa. Distúrbios relacionados à memória e à função executiva estão associados a altos índices de desemprego nos pacientes com EM. Em torno de 40-80% dos pacientes com déficit cognitivo estão desempregados, ao passo que menos de 14% daqueles com incapacidade física, ou devido a causas demográficas, encontram-se nessa situação (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008).

A despeito da alta prevalência de distúrbios cognitivos na EM e de estudos apontarem que o declínio intelectual pode refletir dano ao cérebro e progressão da doença, independente da estabilidade dos sintomas físicos, a função cognitiva não é rotineiramente acessada no exame neurológico habitual do paciente com EM. Conseqüentemente, o déficit cognitivo é presumivelmente subdiagnosticado na doença (PATTI, 2009; LANGDON, 2011; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013). Uma das justificativas para tal é o fato de que a avaliação neuropsicológica não é necessária para o diagnóstico da EM (H.B. BENEDICT, S. FISCHER, *et al.*, 2002). Paralelamente, os testes neuropsicológicos, melhores instrumentos para analisar os domínios da cognição, não são corriqueiramente utilizados, pois são comumente reputados como demorados e complexos na aplicação e interpretação (H.B. BENEDICT, S. FISCHER, *et al.*, 2002; PATTI, 2009; LANGDON, 2011; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013).

No Brasil, há carência de estudos epidemiológicos com abrangência nacional que forneçam informações sobre a EM (VASCONCELOS, THULER, *et al.*, 2016). Paralelamente, dados sobre disfunção cognitiva na população brasileira também são escassos, apesar de haver, recentemente, maior cautela prestada em relação ao diagnóstico precoce do comprometimento cognitivo (NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ, *et al.*, 2011; VASCONCELOS, THULER, *et al.*, 2016). A maioria das publicações advém da região sudeste. Aquelas relacionadas à cognição na EM

enfocam a validação e padronização de escalas psicométricas (GERALDI HAASE, DE PAULA LIMA, *et al.*, 2004; P. TILBERY, MENDES, *et al.*, 2005; BIDIN BROOKS, COSSI MONSEFF BORELA e DADALTI FRAGOSO, 2011; T. SPEDO, E. FRNDAK, *et al.*, 2015), estudos caso-controle (M. ANDRADE, F.A. BUENO, *et al.*, 1999; BALSIMELLI, MENDES, *et al.*, 2007; FREITAS FUSO, CALLEGARO, *et al.*, 2010; NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ , *et al.*, 2011; RODRIGUES, ALVES PAES, *et al.*, 2011) e a avaliação de fatores preditivos de distúrbio cognitivo na doença (DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015; A. G. DE CANEDA e A. DE VECINO, 2016).

A expansão no Brasil das pesquisas em cognição na EM é de suma importância para a descrição do perfil cognitivo dos pacientes brasileiros afetados pela doença, bem como a demonstração dos principais fatores que influenciam a progressão da disfunção cognitiva nessa população. Conjuntamente, incentivam a incorporação da avaliação cognitiva no exame neurológico de rotina do paciente com EM, para permitir a intervenção terapêutica precoce e a prevenção do declínio cognitivo adicional, reduzindo o impacto deste na qualidade de vida dos pacientes.

Desse modo, o objetivo deste trabalho foi descrever o estado cognitivo de uma amostra de pacientes brasileiros com EM, comparando-os a indivíduos saudáveis.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A ESCLEROSE MÚLTIPLA

2.1.1 Histórico

Considerado “pai da neurologia”, Jean-Martin Charcot (1825-1893) foi um ilustre estudioso das enfermidades neurológicas no século XIX. Professor de neurologia na Universidade de Paris e uma das principais autoridades em “paralisia” na Europa naquela época, é também dado a ele o mérito da descrição da EM (MOREIRA, TILBERY, *et al.*, 2002; A. ROLAK , 2003; JOCK MURRAY, 2009).

O termo “paralisia” representava qualquer distúrbio neurológico progressivo que acarretasse prejuízo da função motora. Charcot foi pioneiro ao identificar a doença como uma entidade clínico-patológica distinta dentre as demais “paralisias”, embora tenham sido descobertos relatos de casos com sintomas compatíveis com o diagnóstico de EM desde a Idade Média. Em parceria com Edmé Félix Alfred Vulpian, ele expôs detalhadamente as características clínicas e anatômicas da “*sclérose en plaques*”, como foi denominada a esclerose múltipla, em 1868, durante as famosas palestras realizadas no *Hôpital de la Salpêtrière* (MOREIRA, TILBERY, *et al.*, 2002; JOCK MURRAY, 2009).

Graças ao renome de Charcot, suas conferências atraíam médicos e também o público não-médico de diversos países – por exemplo, o então Imperador do Brasil, D. Pedro II, era frequentador das *leçons du mardi* – o que favoreceu a propagação mundial do conhecimento acerca da enfermidade recém descoberta (MOREIRA, TILBERY, *et al.*, 2002; A. ROLAK , 2003; JOCK MURRAY, 2009). Há registro de relatos na Inglaterra pelo Dr. William Moxon em 1873, e nos Estados Unidos, em 1878, pelo Dr. Edward Seguin (A. ROLAK , 2003).

Conforme o entendimento sobre a EM avançou, começaram a surgir teorias acerca de sua etiologia. A possibilidade de uma origem infecciosa ganhou espaço numa época dominada pela sífilis e outras doenças infecciosas. Diversos tipos de tratamento foram testados, sem sucesso. Porém, foi graças às descobertas de Dawson, Rivers e Kabat que a possibilidade de um componente autoimune se estabeleceu. Na Universidade de Edimburgo, em 1916, Dr. James Dawson observou ao microscópio a

presença de infiltrado inflamatório perivascular e danos à mielina em amostras de cérebros de pacientes que faleceram com diagnóstico de esclerose múltipla. Em 1935, Thomas Rivers, no Instituto Rockefeller de Nova Iorque, criou o que veio a ser o modelo animal mais adequado e utilizado laboratorialmente para a compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da EM. A Encefalite alérgica experimental (EAE) (RIVERS e SCHWENTKER, 1935), como foi chamado, consistia na indução de uma resposta imune por inoculação de antígenos neurais em macacos. Vários modelos animais foram desenvolvidos posteriormente com o intuito de estudar os aspectos fisiopatológicos e histopatológicos (inflamação, desmielinização e degeneração) da doença. Rivers inspirou futuras pesquisas acerca da autoimunidade, ao evidenciar a capacidade do organismo de promover um ataque imunológico contra si mesmo. Elvin Kabat e colaboradores corroboraram em 1942 a hipótese de atuação do sistema imunológico na EM. Eles relacionaram proteínas anormais encontradas no líquido cefalorraquidiano (LCR) das pessoas diagnosticadas com a doença, com padrões conhecidos como bandas oligoclonais (BO), as quais constituem indícios da síntese intratecal de autoanticorpos (MOREIRA, TILBERY, *et al.*, 2002; A. ROLAK, 2003; MIX, MEYER-RIENECKER, *et al.*, 2010).

Após o reconhecimento da natureza inflamatória da EM, iniciaram-se as investigações terapêuticas utilizando os corticosteroides a partir da década de 50. Os primeiros ensaios clínicos foram realizados por Henry Miller na Inglaterra e Augustus Rose nos Estados Unidos, com sucesso. Esses medicamentos proporcionaram melhora clínica aos pacientes e são utilizados até hoje para o tratamento dos surtos de EM. Entretanto, falharam ao não impedir a progressão da doença. Com o avanço das pesquisas, surgiu a necessidade da criação de regras mais rígidas para manejo dos futuros ensaios clínicos na EM. Assim, Brown e outros renomados neurologistas publicaram em 1979 a diretriz: “O desenho de estudos clínicos para avaliar a eficácia terapêutica na esclerose múltipla”. A nova regulamentação deu início à era das pesquisas com os imunomoduladores. A publicação inaugural de um ensaio duplo cego randomizado ocorreu em 1993, envolvendo o uso do Interferon beta-1b (THE IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP, 1993). Chamados de agentes modificadores da doença, essa nova classe de medicamentos comprovou reduzir a gravidade e a frequência dos surtos, mudando a história natural da doença

(NOSEWORTHY, SELAND e EBERS, 1984; MOREIRA, TILBERY, *et al.*, 2002; JOCK MURRAY, 2009).

Sem dúvida alguma, a aquisição de imagens pela ressonância magnética (RM), introduzida em 1981 por Ian Young na Inglaterra, revolucionou o diagnóstico, a assistência e as pesquisas envolvendo a EM. O exame proporcionou a visualização *in vivo* das lesões provocadas pela doença no SNC, as quais, previamente, eram acessadas somente através de autópsias. A RM possibilitou, conseqüentemente, o aprimoramento da acurácia diagnóstica, o acompanhamento da evolução da EM ao longo do tempo e a avaliação das respostas às intervenções terapêuticas (JOCK MURRAY, 2009; FILIPPI, A ROCCA, *et al.*, 2012).

O avanço na estruturação da metodologia das pesquisas tornou-se possível a partir do aperfeiçoamento das escalas de classificação e incapacidade da EM, desenvolvidas na segunda metade do século XX. Kurtzke elaborou em 1955 e aprimorou em 1983 uma escala para quantificar o comprometimento neurológico dos pacientes portadores de EM (JF, 1955; JF, 1983). A escala expandida do estado de incapacidade (EDSS) de Kurtzke é reconhecida mundialmente e amplamente utilizada. Em 1996, um comitê internacional definiu os subtipos clínicos da EM, categorizando os fenótipos observados de acordo com sua evolução, em remitente-recorrente, progressivo primário e progressivo secundário. Houve diversas propostas para melhoria dos critérios diagnósticos da doença desde a sua descrição por Charcot em 1868. Começando por Marburg em 1906, passando por Poser e colaboradores em 1983 (POSER, PATY, *et al.*, 1983), evoluindo até os critérios mais atuais, de McDonald, os quais foram revisados recentemente (J THOMPSON, L BANWELL, *et al.*, 2018). Toda essa padronização possibilitou uma melhor comunicação entre os pesquisadores. Além de ter criado uma linguagem universal entre eles, facilitou a homogeneização das populações a serem incluídas nos estudos e conseqüente melhor organização e interpretação dos ensaios clínicos (MOREIRA, TILBERY, *et al.*, 2002; JOCK MURRAY, 2009).

Com o objetivo de facilitar a troca de informações e experiências entre os diversos centros de investigação em EM no mundo, foram instituídos vários comitês para tratamento e pesquisa em EM: ECTRIMS (Europeu em 1982), ACTRIMS (Americano em 1996), LACTRIMS (Latino-Americano em 1999) e BCTRIMS (Brasileiro em 1999) (MOREIRA, TILBERY, *et al.*, 2002). No Brasil, foi individualizado um grupo de trabalho

(GT) dedicado à doença, o GT de Neuroimunologia, criado em 1990 pelos membros da Academia Brasileira de Neurologia (DA MOTA GOMES e A.G. TEIVE, 2012).

Paralelamente, com o propósito de promover o intercâmbio entre especialistas e pacientes, Sylvia Lawry fundou nos Estados Unidos, em 1946, a Sociedade Nacional de Esclerose Múltipla. O exemplo foi seguido ao redor do mundo, gerando frutos: Em 1967, a Federação de Sociedades de Esclerose Múltipla, composta por mais de 30 nações; o Consórcio de Centros de Esclerose Múltipla em 1986 (MOREIRA, TILBERY, *et al.*, 2002; JOCK MURRAY, 2009) e no Brasil, a Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM) em 1984 com sede em São Paulo (Disponível em: <<http://abem.org.br>>. Acesso em: 6 Novembro 2017). Essa iniciativa ajudou no financiamento e avanço das pesquisas, além de promover educação e apoio aos familiares e pacientes portadores da doença (MOREIRA, TILBERY, *et al.*, 2002; JOCK MURRAY, 2009).

2.1.2 Fisiopatologia

Durante as últimas décadas, ocorreram diversos avanços no entendimento da fisiopatologia da EM; entretanto, ainda resta muito a ser compreendido. Trata-se de um processo complexo, mediado por células CD4+ Th1, conforme demonstrado pelo modelo de EAE, porém outros componentes do sistema imune inato e adaptativo, como linfócitos T CD8+ e anticorpos, contribuem para o dano tecidual (SOSPEDRA e MARTIN, 2005).

Linfócitos autoreativos atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) e se infiltram nas substâncias branca e cinzenta do SNC, formando áreas confluentes de desmielinização, conhecidas como placas de esclerose, as quais são o marcador da doença (A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015). A inflamação está presente em todas as fases da EM, porém é mais marcante nos estágios iniciais. Durante a fase inflamatória aguda, devido à presença de citocinas e fatores de crescimento liberados pela ativação de astrócitos e micróglia no SNC, as placas de esclerose são parcialmente remielinizadas. Entretanto, com a progressão da doença, o processo inflamatório crônico gera cicatrizes conhecidas como gliose, criando uma barreira física para a remielinização e, conseqüentemente, acarretando neurodegeneração e

atrofia tecidual pronunciada (COMPSTON e COLES, 2002; A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015).

Linfócitos T CD4⁺ são ativados no sangue periférico ou nos órgãos linfáticos e tornam-se capazes de se expandir clonalmente, liberar citocinas e expor proteínas e moléculas em sua superfície. Essas alterações externas permitem a interação com moléculas de adesão presentes nas células da parede das veias, como VCAM-1 e ICAM-1, permitindo a migração dos linfócitos CD4⁺ através do endotélio para posterior infiltração no parênquima cerebral. Esse processo é facilitado pela quimioatração promovida por quimiocinas, como MIP-1a, MCP-1 e MIP-1b, e finalizado com o rompimento da BHE pelas metaloproteinases, as quais são enzimas proteolíticas produzidas pelas próprias células imunes autoativadas (H. NOSEWORTHY, LUCCHINETTI, *et al.*, 2000; SOSPEDRA e MARTIN, 2005).

Ao penetrar no SNC, esses linfócitos patogênicos são reativados por autoantígenos acoplados ao complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de classe II presente nas células apresentadoras de antígenos do SNC (astrócitos ou células da micróglia). Os autoantígenos são o alvo da resposta autoimune observada na doença. Eles são proteínas componentes da bainha de mielina, como proteína básica da mielina (PBM), proteína lipoproteica (PLP), glicoproteína da mielina do oligodendrócito (MOG) e glicoproteína associada com a mielina (MAG) (H. NOSEWORTHY, LUCCHINETTI, *et al.*, 2000; SOSPEDRA e MARTIN, 2005; A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015).

A reativação linfocitária desencadeia a proliferação de linfócitos e produção de diversas citocinas e mediadores inflamatórios. As citocinas estimulam a diferenciação dos linfócitos auxiliares nos fenótipos Th1, Th2, Th17 e T reguladores. Essas células possuem funções específicas que se dividem em pró e anti-inflamatórias. Os linfócitos Th1, Th17 e seus produtos (IL-2, IL-17, TNF, IFN- γ , por exemplo) são responsáveis pelo início e amplificação da cascata inflamatória. Através da ativação de astrócitos e células da micróglia, e recrutamento de células fagocitárias, linfócitos citotóxicos (CD8⁺) e outras células imunes do sangue periférico, sobrevém dano direto à mielina e formação das placas de esclerose. A fase inflamatória aguda costuma durar desde dias até duas semanas. Contrariamente, Th2 e T reguladores, bem como as substâncias por eles secretadas (IL-4, IL-6, IL-10 e TGF- β , dentre outras), atuam inibindo ou regulando a resposta imune. Há produção de diversos fatores de

crescimento, como o fator neurotrófico derivado de cérebro (BDNF), e ativação de percussores de oligodendrócitos, auxiliando no processo de remielinização (H. NOSEWORTHY, LUCCHINETTI, *et al.*, 2000; SOSPEDRA e MARTIN, 2005; A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015).

As células auxiliares também se diferenciam em linfócitos B, os quais dão origem aos plasmócitos, que são células produtoras de anticorpos. A destruição da bainha de mielina pode ocorrer através da opsonização ou ativação do sistema do complemento. Clones de linfócitos B podem migrar para o parênquima, as meninges e o LCR; nesse último, estimulando a produção intratecal de anticorpos que possuem valor diagnóstico (detecção das BO). Folículos linfóides foram observados nas meninges durante a fase progressiva secundária da doença, o que favorece a desmielinização do córtex e consequente atrofia nas etapas tardias. Os anticorpos, contudo, possuem uma função benéfica na fisiopatologia da doença. Eles têm a capacidade de modificar o padrão das citocinas para uma resposta Th2, bem como propiciar o reparo da bainha de mielina. Em vista disso, infusões intravenosas de imunoglobulina são alternativamente usadas no tratamento dos surtos da EM (H. NOSEWORTHY, LUCCHINETTI, *et al.*, 2000; SOSPEDRA e MARTIN, 2005; A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015).

Outros mecanismos contribuem para o dano tecidual na EM. Durante a cascata inflamatória são gerados subprodutos tóxicos como radicais livres de oxigênio, óxido nítrico e glutamato. Essas substâncias perpetuam a lesão de oligodendrócitos e axônios, acarretando morte neuronal e atrofia do parênquima (SOSPEDRA e MARTIN, 2005).

2.1.3 Patogenia

A etiologia exata da EM permanece desconhecida; bem como o porquê da diversidade de perfis da doença entre os pacientes (A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015). Todavia, estudos epidemiológicos sugerem que essa sequência de eventos envolvendo lesão inflamatória aguda de axônios e células da glia, restauração estrutural, gliose pós-inflamatória e dano neuronal é desencadeada pela interação entre susceptibilidade genética e exposição ambiental (COMPSTON e COLES, 2002;

KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014; A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015).

Fatores genéticos exercem influência na predisposição à EM, apesar da doença não apresentar caráter hereditário (H. NOSEWORTHY, LUCCHINETTI, *et al.*, 2000; KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014). Estudos envolvendo gêmeos e famílias com indivíduos portadores de EM contribuíram para a premissa de que a herança familiar e origem racial interferem na probabilidade de uma pessoa vir a desenvolver a enfermidade. Embora a maioria dos casos seja esporádica, 20% apresentam caráter familiar (A. HOLLENBACH e R. OKSENBERG, 2015).

O risco de desenvolvimento da enfermidade em parentes de primeiro grau de pacientes diagnosticados com EM é 20 a 40 vezes maior em relação à população geral. Similarmente, observou-se que a taxa de concordância entre gêmeos bivitelinos é de 5%, enquanto entre univitelinos é de 31% (6 vezes maior). O risco também é consideravelmente aumentado em populações que apresentam elevada frequência do gene *HLA-DR2*, como nos caucasianos (H. NOSEWORTHY, LUCCHINETTI, *et al.*, 2000).

Estudos de associação genômica ampla (*Genome-Wide Association Studies - GWAS*) identificaram mais de 100 *loci* associados à EM, sugerindo um caráter poligênico da doença (A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015; A. HOLLENBACH e R. OKSENBERG, 2015). O gene mais fortemente implicado na susceptibilidade à EM localiza-se no braço curto do cromossomo 6p21, mais precisamente na região de classe II do MHC, chamado antígeno leucocitário de histocompatibilidade humano (HLA). A maioria desses genes está comprometida com a regulação do sistema imune e o *HLA-DR2* é reconhecido desde 1973 como o principal subtipo envolvido no risco de desenvolver EM (H. NOSEWORTHY, LUCCHINETTI, *et al.*, 2000; A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015; A. HOLLENBACH e R. OKSENBERG, 2015).

O gene *HLA-DRB1*, mais especificamente o alelo *DRB1*15:01* (parte do haplótipo *DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602*), foi observado profusamente nos países do norte da Europa, mas também está presente em outras populações estudadas (COMPSTON e COLES, 2008; A. HOLLENBACH e R. OKSENBERG, 2015). Ele foi encontrado tanto em pacientes com doença remitente-recorrente como na forma progressiva primária. Nos indivíduos afro-americanos a associação da EM com o

*DRB1*15:01* similarmente é evidenciada, porém é mais fraca. O alelo *DR2* predominante nesta população é o **15:03*, acompanhado do **15:04* (A. HOLLENBACH e R. OKSENBORG, 2015).

Fatores genéticos também podem interferir na evolução e na gravidade da EM (H. NOSEWORTHY, LUCCHINETTI, *et al.*, 2000; A. HOLLENBACH e R. OKSENBORG, 2015). O alelo *DRB1*15:01* tem sido considerado um importante marcador de gravidade. Foram atribuídos a ele associação ao sexo feminino e início precoce da doença. Concomitantemente, pacientes que o carregam costumam evidenciar BO e níveis de imunoglobulina G (IgG) no LCR (A. HOLLENBACH e R. OKSENBORG, 2015).

De modo contrário, há alelos de classe II que apresentam caráter protetor contra a EM. O mais comum nas populações europeias é o *DRB1*14:01*, o qual sugere perfil dominante, anulando a susceptibilidade ao *DRB1*15:01*. Em coortes envolvendo amostras menores, como no Brasil, o *DRB1*11* também conferiu efeito protetor (A. HOLLENBACH e R. OKSENBORG, 2015).

O HLA de classe I também está implicado na patogênese da EM. Em relação aos alelos que possuem associação com a doença, os alelos *HLA-A*02:01* e *HLA*B44* apresentaram características protetoras, enquanto o *HLA-A3* confere aumento do risco de susceptibilidade à EM (A. HOLLENBACH e R. OKSENBORG, 2015).

O ambiente interfere na penetrância e expressividade da EM nos indivíduos geneticamente susceptíveis (A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015). A infância e a adolescência são as épocas mais determinantes para exposição aos fatores de risco. Estudos migracionais entre áreas com alta e baixa prevalência de EM apontam que indivíduos que imigram antes da adolescência adquirem o risco da nova localidade, ao passo que aqueles que o fazem após a adolescência mantêm o risco correspondente ao seu território de origem (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014).

Diversos fatores de risco ambientais já foram observados e estudados. Entretanto, poucos foram capazes de demonstrar fortes evidências científicas. Deficiência de vitamina D, exposição ao vírus Epstein-Barr e tabagismo foram os fatores que apresentaram maior confiabilidade estatística segundo a revisão publicada por Belbasis e colaboradores em 2015 (BELBASIS, BELLOU, *et al.*, 2015).

A prevalência da EM é inversamente proporcional à exposição solar e aos níveis de vitamina D, a qual é considerada um fator de proteção (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014). A doença é menos frequente em regiões próximas ao Equador e, quanto maior a latitude, maiores são as taxas de incidência e prevalência. Observou-se, em estudos realizados no hemisfério norte, que bebês que nasceram na primavera apresentavam um risco maior para desenvolver EM do que os nascidos no outono. A gravidez no inverno sugeriu menor exposição à radiação ultravioleta e consequentemente baixos níveis maternos de vitamina D (MILO e KAHANA, 2010; KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014; BELBASIS, BELLOU, *et al.*, 2015).

A luz solar juntamente com o 1,25-dihidroxicálciferol (vitamina D ativa) exercem ação anti-inflamatória na EM. Atuam atenuando as respostas imunes mediadas por Th1, regulando a liberação de citocinas na cascata inflamatória e reforçando a auto-tolerância imunológica (MILO e KAHANA, 2010; INGELEIV LØKEN-AMSRUD, LOSSIUS, *et al.*, 2015). Paralelamente, altos níveis de vitamina D sugerem associação com menor carga lesional na ressonância magnética, menor frequência de surtos e menor risco de transição da CIS em EM (INGELEIV LØKEN-AMSRUD, LOSSIUS, *et al.*, 2015).

Vários microorganismos de natureza bacteriana e viral foram associados à EM. A associação com o vírus Epstein-Barr (EBV) destacou-se como a mais evidente e mais intimamente implicada na ativação dos linfócitos autoreativos (A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015; BELBASIS, BELLOU, *et al.*, 2015). O mimetismo molecular é considerado o provável mecanismo de atuação (MILO e KAHANA, 2010; A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015). Quase 100% dos pacientes com diagnóstico de EM apresentam sorologia positiva para o EBV (INGELEIV LØKEN-AMSRUD, LOSSIUS, *et al.*, 2015). Indivíduos infectados pelo vírus durante a infância apresentam um risco 15 vezes maior de desenvolver a doença, ao compará-los com aqueles que nunca tiveram contato com o EBV. O risco dobra de valor quando a infecção ocorre na adolescência (BELBASIS, BELLOU, *et al.*, 2015).

O tabagismo, além de aumentar o risco de desenvolvimento da EM, exerce influência na gravidade e no curso da doença. Pacientes fumantes apresentam um pior prognóstico. A associação pode antecipar a conversão de CIS para EM, bem como acelerar a progressão de incapacidades (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014;

INGELEIV LØKEN-AMSRUD, LOSSIUS, *et al.*, 2015). A neurotoxicidade foi sugerida como mecanismo de ação (INGELEIV LØKEN-AMSRUD, LOSSIUS, *et al.*, 2015).

2.1.4 Epidemiologia

A EM é conhecida por acometer preferencialmente mulheres jovens, brancas e de ascendência europeia. Esse paradigma é parcialmente justificado pela distribuição característica da doença pelo globo. Diversidades étnicas e geográficas determinam grandes variações na prevalência da EM (A. HOLLENBACH e R. OKSENBERG, 2015). Atualmente, estima-se que 2 a 2,5 milhões de pessoas no mundo apresentam o diagnóstico de EM. Estudos epidemiológicos apontam que a incidência de casos vem aumentando nos últimos anos, em maior escala nos países localizados em altas latitudes (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014).

A incidência da EM é baixa na infância, aumenta durante a adolescência e atinge um pico em torno dos 30 anos. Após os 50 anos, torna-se rara. As mulheres são mais acometidas que os homens, numa proporção aproximada de 2:1, além de serem afetadas em idades mais jovens (MILO e KAHANA, 2010; KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014).

A EM mostra-se mais prevalente em brancos caucasianos, originários do norte europeu. Por outro lado, a doença é quase inexistente em negros africanos e populações nativas das Américas e da Oceania (A. HOLLENBACH e R. OKSENBERG, 2015).

A distribuição da EM apresenta um padrão geográfico desigual, com os mais altos índices de prevalência encontrados em regiões de alta latitude, mais precisamente entre 45 e 65°, tanto no hemisfério norte como no sul. As taxas vão diminuindo ao se aproximar de regiões equatoriais, onde a doença é rara (MILO e KAHANA, 2010; SIMPSON JR, BLIZZARD, *et al.*, 2011; WADE, 2014).

A taxa de prevalência da EM varia de 60-200 casos por 100.000 pessoas no norte da Europa, América do Norte e Nova Zelândia, localizados em regiões de clima temperado, a 6-20 casos por 100.000 pessoas em países de baixo risco e clima tropical presentes na África e na Ásia (SOSPEDRA e MARTIN, 2005; MILO e KAHANA, 2010; SIMPSON JR, BLIZZARD, *et al.*, 2011). Contrariando os padrões de temperatura/latitude esperados, há notáveis exceções. Enquanto a região italiana da

Sardenha apresenta alto risco de EM, na população Sami do extremo norte da Escandinávia a doença é rara (MILO e KAHANA, 2010; SIMPSON JR, BLIZZARD, *et al.*, 2011).

A primeira publicação acerca da distribuição irregular da EM pelo mundo foi feita por Charcot em 1877. Todavia, foi Kurtzke quem observou a existência do gradiente norte-sul de prevalência da doença no hemisfério norte. Em 1980, ele sugeriu a classificação das regiões globais em zonas de alta, média e baixa prevalência da EM. Definiu como alta a taxa de casos entre 30-80/100.000 habitantes, a qual incluía a região norte da Europa e dos Estados Unidos, a porção sul do Canadá e da Austrália, até a Nova Zelândia; média, 5-29/100.000, correspondente ao sul da Europa e dos Estados Unidos, além de parte da Austrália; e baixa, <5/100.000, que engloba América Latina, China e Japão (WADE, 2014).

Estudos longitudinais recentes demonstraram que a prevalência da EM vem apresentando um aumento contínuo. Essa ascensão pode ser um reflexo da melhoria na expectativa de vida dos pacientes, bem como do aumento simultâneo da incidência da doença. Acredita-se que esse crescimento seja decorrente dos avanços nas técnicas de ressonância magnética, nos critérios diagnósticos e nas drogas usadas para o tratamento da EM (V. RAMAGOPALAN e DESSA SADOVNICK, 2011; BROWNE, CHANDRARATNA, *et al.*, 2014; KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014).

O aumento da incidência da EM foi notificado principalmente em regiões tradicionalmente reconhecidas como de baixo risco para a doença, como nos países do sul da Europa, da África e da Ásia. Esses novos dados contribuíram para o questionamento do gradiente norte-sul, bem como da escala global de prevalência de EM definidas por Kurtzke. Países com perfis diferentes estavam englobados numa mesma categoria. Em vista disso, tem sido proposta uma ampliação das zonas de prevalência para cinco categorias: muito alta, de 170 a 350; alta, de 70 a 170; média, de 38 a 70; baixa, de 13 a 38; e muito baixa, de 0 a 13 por 100.000 habitantes (V. RAMAGOPALAN e DESSA SADOVNICK, 2011; WADE, 2014; A. HOLLENBACH e R. OKSENBERG, 2015).

2.1.4.1. Principais estudos epidemiológicos no Brasil

Na época em que Kurtzke classificou os países em zonas de prevalência da EM, a América Latina correspondia a uma área com pressuposta baixa prevalência. Apesar

do escasso conhecimento acerca da epidemiologia da EM nessa região, estudos regionais evidenciaram que a doença é irregularmente distribuída étnica e geograficamente. Conforme revisão sistemática publicada em 2017, a prevalência de EM na América Latina varia de 0,75 a 38,2 casos por 100.000 habitantes. A subnotificação da doença e a intensa miscigenação racial da população latino-americana parecem justificar essa diversidade de índices (CRISTIANO e ROJAS, 2017).

O Brasil não apresenta estudos populacionais com dados nacionais acerca dos portadores de EM. Todo o conhecimento que se tem da doença no país advém de série de casos regionais, os quais nem sempre são representativos do perfil da EM na população brasileira (CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA, SAMPAIO LACATIVA, *et al.*, 2015; VASCONCELOS, THULER, *et al.*, 2016). O Brasil possui extensão continental, grande diversidade regional e um povo originado de uma complexa interação entre genes europeus, asiáticos, africanos e indígenas, que ocorreu durante séculos. Apesar de todas essas diferenças, o perfil de prevalência da EM no país é semelhante ao dos países de alto risco. Observa-se, inclusive, a presença de um gradiente norte-sul de prevalência, onde as maiores taxas encontram-se nas regiões sul e sudeste (CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA, SAMPAIO LACATIVA, *et al.*, 2015; COMINI FROTA, MENDES e FERREIRA VASCONCELOS, 2016; VASCONCELOS, THULER, *et al.*, 2016).

O primeiro estudo epidemiológico acerca da EM no Brasil foi realizado em São Paulo, no ano 1990. Callegaro e colaboradores descreveram uma prevalência na capital de 4,27 casos/100.000 habitantes (CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA, SAMPAIO LACATIVA, *et al.*, 2015). Há escassez desse tipo de pesquisa no país, sendo que a maior contribuição advém dos Estados do sudeste. A região norte não possui estudos nessa área (CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA, SAMPAIO LACATIVA, *et al.*, 2015; VASCONCELOS, THULER, *et al.*, 2016). Baseada nas poucas publicações existentes, uma revisão sistemática realizada em 2015 estimou a prevalência média da EM no Brasil de 8,69 casos/100.000 habitantes (CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA, SAMPAIO LACATIVA, *et al.*, 2015).

A região sudeste possui clima tropical e a maioria da população, cerca de 60%, considera-se branca (CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA, SAMPAIO LACATIVA, *et al.*, 2015). A literatura evidencia estudos de prevalência da EM nos

Estados de Minas Gerais (MG), Rio de Janeiro (RJ) e São Paulo (SP). Em Belo Horizonte (MG), Lana-Peixoto e colaboradores encontraram uma taxa de prevalência da doença de 18,1 casos/100.000 habitantes em 2001 (LANA-PEIXOTO, C. FROTA, *et al.*, 2012). No LACTRIMS de 2012, Lacativa e colegas reportaram uma taxa de 20/100.000 na capital do RJ (SAMPAIO LACATIVA, NAYLOR, *et al.*, 2012). O Estado de SP, representado pelas cidades de São Paulo e Santos, demonstrou índices de 15/100.000 em 1997, e 15,5/100.000 em 2010, respectivamente (CALLEGARO, GOLDBAUM, *et al.*, 2001; DADALTI FRAGOSO e BIDIN BROOKS, 2012).

Igualmente detentora de um clima tropical, porém com uma população autoproclamada parda em sua maioria, 50,6%, a região centro-oeste foi estudada por Portela e colaboradores em 2003 e por Grzesiuk e colegas em 2007 (CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA, SAMPAIO LACATIVA, *et al.*, 2015). O primeiro autor descreveu a prevalência da EM no Distrito Federal de 5,85, e o segundo, de 4,41 casos por 100.000 habitantes em Cuiabá (Mato Grosso) (PORTELA, ANDRADE, *et al.*, 2004; KUNTZ GRZESIUK, DE FIGUEIREDO SIQUEIRA, *et al.*, 2008).

O clima tropical equatorial é típico da região nordeste do país, onde 62,7% da população diz-se parda (CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA, SAMPAIO LACATIVA, *et al.*, 2015). Os estudos nessa região apresentam metodologias diferentes, com consequentes resultados contraditórios. A prevalência da EM em João Pessoa (Paraíba) é de 12/100.000, na qual a maioria dos pacientes foi considerada pertencente à raça branca (LEMONS VIDAL DE NEGREIROS, LOPES DE SOUSA-MUNÕZ, *et al.*, 2015). Por outro lado, a taxa no Estado de Pernambuco (PE) é a menor do país, 1,36/100.000 (CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA, SAMPAIO LACATIVA, *et al.*, 2015). Ferreira e colaboradores relataram que 93,2% da amostra estudada em PE foi classificada como mulata, além de ser composta, também, por pacientes residentes em estados vizinhos (BRITO FERREIRA, MORAES MACHADO, *et al.*, 2004;).

Por fim, o sul do Brasil possui a maior taxa de prevalência da EM do país (FINKELSZTEJN, SILVA LOPES, *et al.*, 2014; CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA, SAMPAIO LACATIVA, *et al.*, 2015). Essa se encontra em Santa Maria, no Rio Grande do Sul, e corresponde a 27,2 casos por 100.000 habitantes (FINKELSZTEJN, SILVA LOPES, *et al.*, 2014). Outros trabalhos nessa região foram realizados em Londrina (Paraná) e Florianópolis (Santa Catarina). As prevalências da

doença nessas cidades foram de 14,84 e 12,2/100.000, respectivamente (PERUCHI, LIN, *et al.*, 2004; LOPES, KAIMEN-MACIEL, *et al.*, 2005). A região sul é uma área de clima temperado, situada entre o trópico de Capricórnio e o círculo polar, e possui uma população predominantemente branca, aproximadamente 80% (CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA, SAMPAIO LACATIVA, *et al.*, 2015).

2.1.5 Manifestações clínicas, evolução e prognóstico

As manifestações clínicas da EM são determinadas pela extensão e localização das áreas de inflamação e desmielinização no SNC (A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015). As queixas iniciais mais comumente relatadas são motoras, sensitivas e visuais (VASCONCELOS, THULER, *et al.*, 2016). A EM, contudo, possui uma constelação de sinais e sintomas bastante heterogênea, incluindo também distúrbios esfínterianos e genitais, psiquiátricos, fadiga e dor, além de alterações no equilíbrio e na cognição (PRAKASH, SNOOK, *et al.*, 2008; A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015).

Axônios parcialmente desmielinizados demonstram hipersensibilidade aos estímulos mecânicos e térmicos, gerando descargas espontâneas e falhas de condução, dando origem a características clínicas peculiares à doença. Exemplos comuns são o sinal de Lhermitte (sensação elétrica descendente, iniciada na região cervical, estendendo-se até os membros ao fletir o pescoço) e o fenômeno de Uhthoff (piora transitória de sinais e sintomas devido ao aumento da temperatura corporal, externa ou internamente, como nas seguintes situações: banho quente, exposição ao sol, sauna, exercício físico e febre) (H. NOSEWORTHY, LUCCHINETTI, *et al.*, 2000; COMPSTON e COLES, 2008; A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015).

Com o intuito de quantificar o comprometimento neurológico dos pacientes e facilitar o acompanhamento da deterioração clínica e evolução da doença ao longo do tempo, utilizamos a EDSS de Kurtzke. A EDSS é baseada no exame neurológico padrão, em que suas funções são representadas por 8 sistemas funcionais (SF): Piramidal, cerebelar, tronco encefálico, sensitivo, excretor (intestino e bexiga), visual, cerebral ou mental e uma categoria para miscelâneas (outros achados). Os SF são avaliados segundo sua gravidade e depois categorizados em uma gradação que varia de 0

(normal) a 10 (morte devido à EM). A partir do EDSS 5, o paciente já apresenta incapacidade suficiente para afetar as atividades de vida diária. No nível 7, há necessidade imprescindível de cadeira de rodas, e no 9, restrição ao leito e dependência de terceiros (JF, 1983).

A heterogeneidade da doença também se reflete no seu curso clínico. Conforme o padrão de evolução, a EM pode ser classificada em quatro subtipos ou fases, os quais foram definidos por um comitê de especialistas da Sociedade Norte-Americana de Esclerose Múltipla em 1996. Essa diferenciação e a correta identificação da forma clínica, ou fenótipo, é de suma importância para o estabelecimento de condutas, avaliação de prognóstico, bem como padronização de estudos clínicos (D. LUBLIN, C. REINGOLD, *et al.*, 2014).

Remitente-recorrente (EMRR) ou surto-remissão é o fenótipo mais comum da EM, observado em 80-85% dos pacientes. Ele é caracterizado por episódios cíclicos e bem definidos de comprometimento neurológico seguidos de recuperação. Inicialmente, a capacidade de reparação tende a ser completa, porém diminui a cada recidiva, acarretando o acúmulo de sequelas (COMPSTON e COLES, 2002; KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014; A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015).

Aproximadamente 10 a 20 anos após o diagnóstico, cerca de 80% dos pacientes convergem para a fase progressiva secundária (EMSP). Este subtipo cursa com deterioração neurológica persistente e gradual, acompanhada de exacerbações sobrepostas em 40% dos pacientes, principalmente no início da conversão (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014; A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015).

Outros 15-20% são diagnosticados com a forma progressiva primária (EMPP), a qual é identificada por declínio neurológico gradativo e irreversível desde o início da doença. Manifesta-se geralmente em torno dos 40 anos, apresentando a mesma incidência entre os sexos (H. NOSEWORTHY, LUCCHINETTI, *et al.*, 2000; COMPSTON e COLES, 2002; KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014).

Cerca de 40% desses pacientes (6-8% do total), são acometidos por exacerbações sobrepostas ao curso progressivo inicial. Essa fase rara é denominada progressiva recidivante (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014). Outros fenótipos esporádicos compreendem a EM pediátrica e formas tumefativas como Marburg (A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015).

Em 2013, Lublin e colaboradores, em conjunto com oECTRIMS, atualizaram as definições de 1996 e apresentaram novas resoluções. Foi incluída a CIS como um elemento do espectro de fenótipo da EM; reconhecida a síndrome radiológica isolada (RIS); e introduzidos os conceitos de atividade e progressão de doença, os quais exercem influência nas decisões terapêuticas e no prognóstico dos pacientes (D. LUBLIN, C. REINGOLD, *et al.*, 2014).

A CIS é considerada a primeira manifestação neurológica de uma doença com característica inflamatória desmielinizante, que apresenta a possibilidade de evoluir ou não para EM (D. LUBLIN, C. REINGOLD, *et al.*, 2014). As manifestações clínicas mais frequentemente observadas na CIS são a neurite óptica unilateral, a mielite transversa (principalmente incompleta) e as síndromes de cerebelo e tronco encefálico (como a oftalmoplegia internuclear). O diagnóstico de EM pode ser constatado posteriormente (5-10 anos) em 30 a 70% dos casos, através de novos sinais e sintomas ou do aparecimento de lesões em outras áreas do SNC na RM (COMINI FROTA, MENDES e FERREIRA VASCONCELOS, 2016). O seguimento clínico e radiológico desses pacientes deve ser realizado anualmente (D. LUBLIN, C. REINGOLD, *et al.*, 2014).

Por outro lado, a RIS não deve ser associada aos fenótipos da EM, uma vez que não é evidenciada clinicamente. Ela é um achado incidental de imagens na RM que sugerem lesões desmielinizantes no SNC. Todavia, os pacientes que apresentam RIS devem ser acompanhados prospectivamente pois possuem uma possibilidade aumentada de desenvolvimento da doença (D. LUBLIN, C. REINGOLD, *et al.*, 2014). Aproximadamente 1/3 dos pacientes com RIS convertem para EM em 2-5 anos, segundo uma revisão de 2012 (GRANBERG, MARTOLA, *et al.*, 2012).

O termo “atividade de doença” significa que a inflamação/desmielinização está ocorrendo no SNC e manifestando-se clínica (taxa de surtos) ou radiologicamente (expansão, captação de contraste ou aparecimento de novas lesões na RM). A introdução desse conceito levou à eliminação da fase progressiva recidivante e sua substituição pelo fenótipo progressivo primário com atividade de doença. Já “progressão de doença” corresponde ao processo neurodegenerativo, o qual pode ser observado pela piora clínica confirmada ao longo do tempo (evidenciada pela EDSS), ou alterações na RM, como perda de volume cerebral. As formas progressivas podem,

assim, ser caracterizadas em com ou sem progressão (D. LUBLIN, C. REINGOLD, *et al.*, 2014).

A EM pode oscilar entre uma evolução benigna até uma doença fulminante e incapacitante. O prognóstico costuma ser promissor, principalmente em adultos jovens do sexo feminino, quando no curso da EM há predomínio de sintomas sensitivos ou visuais, bem como reparação integral desses após os surtos. Em contrapartida, aspectos como meia idade, sexo masculino e afro-descendência conferem pior prognóstico. Um panorama desfavorável também é esperado quando há comprometimento motor, da coordenação e do equilíbrio, associado a alta frequência e duração das exacerbações no primeiro ano da doença, acompanhadas de recuperação incompleta (COMPSTON e COLES, 2002; VASCONCELOS, THULER , *et al.*, 2016).

A EM acarreta um considerável prejuízo pessoal e socioeconômico ao se manifestar em torno dos 30 anos, época em que os indivíduos mais se dedicam à vida profissional e reprodutiva (A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015). Aproximadamente 50% dos pacientes necessitarão de ajuda para se locomover no decorrer de 15 anos do diagnóstico, cedendo à utilização permanente de cadeira de rodas em torno de 25 anos (H. NOSEWORTHY, LUCCHINETTI, *et al.*, 2000; A. DENDROU, FUGGER e A. FRIESE, 2015). A expectativa de vida é estimada em cerca de 25-30 anos após o início da doença, sendo que a causa da morte é vinculada a eventos adversos à EM (COMPSTON e COLES, 2002; COMPSTON e COLES, 2008).

2.1.6 Critérios diagnósticos

Na década de 50, Allison e Millar formularam os primeiros critérios clínicos a serem reconhecidos para o diagnóstico da EM. Eles eram baseados na anamnese e em alterações no exame físico que comprovassem a disseminação da doença no tempo e no espaço, ou seja, afetando diferentes locais do SNC, em ocasiões distintas (GAFSON, GIOVANNONI e H. HAWKES, 2012). Desde então, vários estudiosos vêm contribuindo para o aperfeiçoamento e a melhoria desses critérios.

Pioneiros na adição dos testes paraclínicos aos critérios clínicos, Broman e Mc Donald foram responsáveis pela inclusão da análise do LCR e dos potenciais evocados,

respectivamente (GAFSON, GIOVANNONI e H. HAWKES, 2012). A detecção das BO ou o aumento do índice de IgG no LCR (LCR positivo), por exemplo, são relevantes ao confirmar a natureza inflamatória da EM, além do exame possibilitar a exclusão de diagnósticos alternativos (COMPSTON e COLES, 2002; POLMAN, REINGOLD, *et al.*, 2011).

Um comitê liderado por Poser, em 1983, reiterou o valor dos testes paraclínicos, acrescentando a eles os exames de imagem do SNC, inclusive a RM. Os critérios de Poser propuseram o conceito diagnóstico, amplamente difundido, de EM clinicamente definida. Este era baseado na ocorrência de 2 surtos, associados a duas evidências clínicas de lesões ao SNC (alterações no exame neurológico); ou 1 evidência clínica acrescida de 1 paraclínica (POSER, PATY, *et al.*, 1983; GAFSON, GIOVANNONI e H. HAWKES, 2012).

Os critérios de McDonald de 2001 e sua revisão de 2005 (MCDONALD, COMPSTON, *et al.*, 2001; POLMAN, REINGOLD, *et al.*, 2005) reforçaram a importância da RM como ferramenta diagnóstica. Ao possibilitar o estabelecimento de critérios de dissociação temporal e espacial, exames de neuroimagem subsequentes permitiram o diagnóstico da EM após um único ataque. Os novos critérios também enfatizaram e reafirmaram que a avaliação clínica do paciente se mantinha imprescindível (GAFSON, GIOVANNONI e H. HAWKES, 2012). A correta interpretação da anamnese e do exame físico era essencial, assim como o reconhecimento dos surtos ou exacerbações. Esses se caracterizavam pelo surgimento de sinais ou sintomas neurológicos novos ou agravamento de pré-existentes, com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de febre ou infecção. A recuperação, quando ocorria, dava-se em dias ou semanas (COMPSTON e COLES, 2002; POLMAN, REINGOLD, *et al.*, 2011; KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014). Paralelamente, foi criado o esquema diagnóstico para a forma progressiva primária da EM, o qual era bem semelhante ao atual (GAFSON, GIOVANNONI e H. HAWKES, 2012).

Em 2010, foi proposta uma nova revisão dos critérios de McDonald. Essa atualização simplificou os critérios de imagem que determinam disseminação da doença no tempo e no espaço, bem como facilitou o diagnóstico de EM definida num caso de CIS. Para tanto, é necessária, diante de um surto, a visualização na RM de lesões assintomáticas captantes e não-captantes de contraste (disseminação temporal), e localizadas em locais típicos do SNC (disseminação espacial). Se os critérios

sugeridos forem atendidos e não houver uma melhor explicação para a apresentação clínica, tem-se o diagnóstico de "EM"; se houver suspeita de EM, porém os critérios não forem preenchidos por completo, o diagnóstico é "EM possível"; se outro diagnóstico que melhor explique a manifestação clínica surgir durante a avaliação, então o diagnóstico é "não EM" (POLMAN, REINGOLD, *et al.*, 2011).

A revisão mais atual dos critérios de McDonald foi publicada em janeiro de 2018 (QUADRO 1 – CRITÉRIOS DE MCDONALD REVISADOS DE 2017 PARA O DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA. Foram realizadas algumas modificações e adicionadas recomendações aos critérios já bem estabelecidos de 2010. A análise do LCR retomou seu papel de importância no diagnóstico da EM. A presença de resultado positivo de BO no LCR, em caso de CIS típica já com critérios de disseminação espacial, pode substituir o critério de disseminação temporal, caso ausente, para diagnóstico da doença. As lesões sintomáticas corticais, medulares e localizadas no tronco encefálico foram reconsideradas e incluídas nos critérios de disseminação espacial. Paralelamente, com o objetivo de reduzir a frequência de diagnósticos errôneos com consequentes prejuízos aos pacientes, maior ênfase foi dada ao diagnóstico diferencial. Foi proposta atenção especial ao principal diagnóstico diferencial da EM, as síndromes do espectro NMO (Neuromielite Óptica), nas quais são contraindicadas algumas medicações utilizadas para o tratamento da EM (J THOMPSON, L BANWELL, *et al.*, 2018).

Os critérios diagnósticos têm sido adaptados ao longo dos anos com o intuito promover o diagnóstico precoce da EM, com alto grau de sensibilidade e especificidade (POLMAN, REINGOLD, *et al.*, 2011; KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014; J THOMPSON, L BANWELL, *et al.*, 2018). As imagens do SNC obtidas por RM ganharam destaque ao corroborar, complementar ou até substituir os achados clínicos no diagnóstico da EM (QUADRO 2). Porém, devemos lembrar que esses por si só podem ser suficientes para a identificação da doença, desde que sejam excluídos diagnósticos alternativos (POLMAN, REINGOLD, *et al.*, 2011; KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014). Ainda não existe nenhum marcador clínico ou paraclínico patognomônico da EM. Portanto, seu diagnóstico se mantém dependente da correta identificação e interpretação de sinais e sintomas clínicos, neuroimagem e exames laboratoriais (J THOMPSON, L BANWELL, *et al.*, 2018).

QUADRO 1 – CRITÉRIOS DE MCDONALD REVISADOS DE 2017 PARA O DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DADOS ADICIONAIS PARA O DIAGNÓSTICO
≥ 2 surtos + evidência clínica objetiva de ≥ 2 lesões ou de 1 lesão com história consistente de surto prévio	Nenhum, desde que diagnósticos alternativos sejam excluídos
≥ 2 surtos + evidência clínica objetiva de 1 lesão	<u>Disseminação no espaço</u> : baseada na RM (QUADRO 2) ou um novo ataque clínico com lesão em um local diferente do SNC
1 surto + evidência clínica objetiva de ≥ 2 lesões	<u>Disseminação no tempo</u> : baseada na RM (QUADRO 2) ou um segundo ataque clínico ou presença de BO no LCR
1 surto + evidência clínica objetiva de 1 lesão (CIS)	<u>Disseminação no espaço</u> : baseada na RM (QUADRO 2) ou um novo ataque clínico com lesão em um local diferente do SNC e <u>Disseminação no tempo</u> : baseada na RM (QUADRO 2) ou um segundo ataque clínico ou presença de BO no LCR
Progressão neurológica insidiosa, sugestiva da forma progressiva primária da EM	1 ano de progressão da doença (retrospectiva ou prospectivamente) + 2 dos seguintes critérios: 1. Disseminação no espaço: ≥ 1 lesão em T2 nas áreas típicas do cérebro (Periventricular, Cortical, Justacortical ou Infratentorial) 2. Disseminação no espaço: ≥ 2 lesões em T2 na medula espinhal 3. LCR positivo (presença de BO ou aumento do índice de IgG)

Referência: (J THOMPSON, L BANWELL, *et al.*, 2018)

QUADRO 2 – CRITÉRIOS BASEADOS NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA O DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

CRITÉRIOS DE DISSEMINAÇÃO BASEADOS NA RM	
NO TEMPO	NO ESPAÇO
Nova lesão em T2 e/ou lesão captante de contraste em RM subsequente, independentemente do tempo decorrido do primeiro exame ou Presença simultânea de lesões com e sem impregnação pelo gadolínio, independentemente do momento de realização da RM	≥ 1 lesão em T2 em pelo menos 2 dessas 4 áreas típicas do SNC: Periventricular Cortical ou Justacortical Infratentorial Medula espinhal

Referência: (J THOMPSON, L BANWELL, *et al.*, 2018)

2.1.7 Tratamento

A EM não tem cura, porém há tratamento disponível. As recaídas são tratadas com administração oral ou venosa de fármacos corticosteroides, de acordo com a sua gravidade. O glicocorticoide é o medicamento mais eficaz e de rápida ação na remissão de surtos na EM, porém seus efeitos colaterais impedem seu uso a longo prazo (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014; COMINI FROTA, MENDES e FERREIRA VASCONCELOS, 2016). As chamadas drogas modificadoras da doença (DMD) são as responsáveis pela terapia de manutenção, com o objetivo de reduzir duração, gravidade e frequência das exacerbações; atenuar sintomas e evitar o acúmulo de incapacidades e a progressão da doença (COMPSTON e COLES, 2002; KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014).

Desde 1993, o Interferon- β vem sendo usado para tratamento da forma remitente-recorrente da EM. Juntamente com o Acetado de Glatirâmer, era indicado como terapia de primeira linha até pouco tempo. Concomitantemente, o Fingolimode e o Natalizumabe eram as únicas drogas de segunda linha disponíveis para escalonamento do tratamento, quando necessário. Entretanto, a partir de 2009, com a aprovação dos medicamentos orais e dos novos Anticorpos Monoclonais Humanizados (AMH), a escolha da melhor terapia para a EM se tornou mais complexa (PER SOELBERG, 2014). Esta deve ser individualizada, levando-se em consideração a história clínica e os dados de neuroimagem de cada paciente, bem como o risco x benefício de cada medicação (COMINI FROTA, MENDES e FERREIRA VASCONCELOS, 2016). As DMD disponíveis atualmente para tratamento da EM e suas particularidades se encontram no QUADRO 3.

Em relação às formas progressivas da doença, as DMD não são recomendadas, caso não haja atividade de doença (COMINI FROTA, MENDES e FERREIRA VASCONCELOS, 2016). Alternativamente, são indicados medicamentos imunossupressores, como por exemplo, a Azatioprina, a Ciclofosfamida e o Mitoxantrone (SOSPEDRA e MARTIN, 2005). Entretanto, recentemente foi aprovado o uso do Ocrelizumabe para a forma progressiva primária da EM. O AMH anti-CD-20 mostrou-se eficaz, ainda que de maneira modesta, nos estudos iniciais, correspondendo a um marco histórico no tratamento das fases progressivas da doença (J. THOMPSON, 2017; S. REICH, F. LUCCHINETTI e A. CALABRESI, 2018).

QUADRO 3 – DROGAS MODIFICADORAS DA DOENÇA DISPONÍVEIS ATUALMENTE

DROGAS	NOME COMERCIAL	VIA	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS ADVERSOS
INTERFERON-β	Avonex® Rebif® Betaferon® Extavia® Plegridy®	IM SC SC SC SC	Apoptose dos linfócitos autorreativos, bloqueio da BHE e estimulação da resposta Th2	Reações cutâneas locais e síndrome <i>flu-like</i> *
ACETATO DE GLATIRÂMÉR	Copaxone®	SC	Proteção da PBM e estimulação da resposta Th2	Reações cutâneas locais e sintomas respiratórios
TERIFLUNOMIDA	Aubagio®	VO	Inibidor da síntese da pirimidina. Inibe a proliferação dos linfócitos autorreativos	Complicações gastrointestinais e linfopenia
FINGOLIMODE	Gilenya®	VO	Modulação do receptor da esfingosina. Mantém os linfócitos ativados nos nódulos linfáticos	Complicações cardíacas e risco de Herpes Zoster disseminado
FUMARATO DE DIMETILA	Tecfidera®	VO	Bloqueio da BHE e estimulação da resposta Th2	Complicações gastrointestinais e rash cutâneo
MITOXANTRONE	Novatrone®	IV	Inibe a proliferação de linfócitos e macrófagos e reduz as citocinas Th1	Complicações cardíacas e mielossupressão
Anticorpos Monoclonais Humanizados				
NATALIZUMAB	Tysabri®	IV	Anti-integrina-α4 dos linfócitos. Impede sua migração ao SNC pela BHE	Risco de LEMP
OCRELIZUMAB	Ocrevus®	IV	Anti – CD20	Infecções oportunistas e aumento do risco de câncer de mama
ALEMTUZUMAB	Lemtrada®	IV	Anti – CD52	Infecções oportunistas e doenças autoimunes
DACLIZUMABE	Zinbryta®	SC	Anti – CD25	Infecções e complicações hepáticas

Referências: (PER SOELBERG, 2014; COMINI FROTA, MENDES e FERREIRA VASCONCELOS, 2016; DARGAHI, KATSARA, *et al.*, 2017). Abreviações: IM: Intramuscular, SC: Subcutâneo, VO: Via oral, IV: Intravenoso, BHE: Barreira Hematoencefálica, PBM: Proteína Básica da Mielina, SNC: Sistema Nervoso Central, LEMP: Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (infecção pelo vírus JC). *Síndrome gripal similar: mialgia, calafrios, fadiga

O transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas e as imunoterapias contra antígenos e peptídeos específicos podem ser alternativas promissoras no tratamento da EM. Essas terapias visam a restaurar a tolerância imunológica, garantindo segurança e eficácia terapêutica a longo prazo, porém ainda são necessários estudos sistematizados e com um maior número de pacientes (DARGAHI, KATSARA, *et al.*, 2017; S. REICH, F. LUCCHINETTI e A. CALABRESI, 2018).

As incapacidades adquiridas requerem abordagem particularizada, bem como o tratamento das comorbidades associadas, como o transtorno depressivo. As queixas mais frequentes incluem distúrbios da marcha e do equilíbrio, espasticidade, fadiga e alterações cognitivas (FEINSTEIN, FREEMAN e C LO, 2015). A estratégia terapêutica mais efetiva é alcançada com a combinação de medicamentos sintomáticos e acompanhamento multiprofissional. Fisioterapia, fonoaudiologia, atendimento psicológico e terapia ocupacional são imprescindíveis para minimizar sintomas e proporcionar a manutenção da funcionalidade e melhora da qualidade de vida dos pacientes (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014; FEINSTEIN, FREEMAN e C LO, 2015).

2.2 COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

2.2.1 Principais domínios cognitivos afetados e suas bases neurais

2.2.1.1 Atenção

Atenção é a habilidade de manter a concentração em uma determinada atividade, apesar da presença de estímulos que promovem distração e desvio do foco. Refere-se, assim, à capacidade de direcionar e manter o esforço cognitivo em determinado estímulo. Atenção sustentada, focalizada, alternada, seletiva e dividida constituem componentes dessa capacidade, a qual possui grande importância ao interferir nos outros processos cognitivos (GROSSMAN e J. IRWIN, 2016). A capacidade atencional é dependente de estruturas corticais e subcorticais do cérebro, com destaque para os córtex pré-frontal e parietal superior (W. CAMPBELL, 2014).

A atenção está muito associada à memória de trabalho (ou operacional) e à VPI. Essa interligação torna complexa e difícil a avaliação isolada desse domínio cognitivo. Uma

das tarefas básicas que permitem avaliá-lo consiste na repetição de sequências de dígitos, na mesma ordem em que foram pronunciados pelo examinador. Normalmente, não está alterada nos pacientes com EM. Nesses, é comum a deficiência na atenção sustentada e dividida, que são exigidas em atividades que requerem a realização de várias tarefas simultaneamente, como na repetição dos dígitos em ordem inversa. Por se tratar de um processo mental mais complexo, para sua efetivação é imprescindível o uso conjunto da memória de trabalho, uma das funções executivas (L. M. DE FIGUEIREDO e DO NASCIMENTO, 2007; CHIARAVALLI e DELUCA, 2008; GROSSMAN e J. IRWIN, 2016).

Um estudo brasileiro com objetivo de avaliar a atenção na EM foi publicado por Balsimelli e colaboradores em 2007 (BALSIMELLI, MENDES, *et al.*, 2007). Os autores abordaram o domínio, em 115 pacientes com EMRR (EDSS $\leq 3,5$) comparados a 40 controles, através dos testes Span de dígitos, Trilhas, Teste de cancelamento e Stroop. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao teste Span de dígitos, ambas as versões. Em relação aos testes restantes, observaram que havia uma lentificação na resposta e um maior tempo para execução das tarefas no grupo dos pacientes. Concluíram que as funções executivas como VPI e memória operacional exerceram um maior impacto no desempenho dos testes do que a atenção isolada.

Os testes mais utilizados para avaliar atenção e VPI na EM são o PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*) e o SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*) (LANGDON, AMATO, *et al.*, 2012). A influência exercida pela doença no desempenho nesses instrumentos será discutida no subitem relativo às funções executivas.

2.2.1.2 Memória Episódica

A memória é um conjunto de processos mentais que nos permite aprender novas informações, armazená-las e poder lembrá-las futuramente. Há diversos processos de memória, que são classicamente subdivididos em dois grandes sistemas: memória de curta duração e memória de longa duração. A memória de longa duração abrange a memória episódica, a memória semântica e a memória autobiográfica. De acordo com Tulving, a memória episódica é classificada como o sistema envolvido na

recordação de experiências relacionadas a um contexto de tempo e lugar específicos (E. KRUEGER e H. KRAMER, 2010).

Do ponto de vista cognitivo, a memória episódica pode ser decomposta em diferentes subprocessos. A primeira etapa é o registro da informação, a segunda é o seu armazenamento e a terceira é a evocação (recuperação) da informação. O reconhecimento é também um componente da memória episódica. Esses subprocessos dependem de estruturas cerebrais distintas. Diversas estruturas cerebrais compõem as bases neurais da memória episódica. Dentre essas, tem proeminente importância o circuito de Papez, que é formado por hipocampo, fórnix, corpos mamilares, núcleo anterior do tálamo e cíngulo anterior (HORNBERGER, WONG, *et al.*, 2012). O hipocampo ocupa proeminente função no armazenamento a longo prazo de informações. A compreensão do papel hipocampal na memória episódica foi expandida por meio do estudo do célebre paciente H.M., o qual foi submetido à hipocampectomia bilateral nos anos 1950, para tratamento de epilepsia refratária. Nas décadas subsequentes, estudos experimentais com H.M. – o mais famoso paciente da história das neurociências – reforçou o papel de estruturas temporais internas na memória episódica. Posteriormente, estudos com pacientes com acometimento hipocampal, como na doença de Alzheimer e na amnésia global transitória, demonstraram a proeminência do hipocampo para o funcionamento da memória episódica. Porém, o hipocampo não é a única estrutura envolvida. De modo muito simplificado, considera-se que o registro de informação dependa do córtex pré-frontal dorsolateral, assim como a evocação. O armazenamento de informações tem como topografia neuroanatômica principal o hipocampo. Por sua vez, o reconhecimento depende do córtex perirrinal. Trata-se de um complexo sistema, com diversos níveis de especialização, inclusive intrahipocampal e no seio do córtex pré-frontal (MOSCOVITCH, CABEZA, *et al.*, 2016)

A memória de longa duração, um dos principais domínios cognitivos afetados na EM, está prejudicada em 40-65% dos pacientes com o diagnóstico da doença, tanto a esfera verbal quanto a visual (CHIARAVALLIOTTI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011). Os processos de aprendizagem inicial de informações e recordação tardia são considerados os mais comprometidos na EM (CHIARAVALLIOTTI e DELUCA, 2008). O método mais utilizado para a avaliação da memória verbal consiste na realização de tarefas que envolvam aprendizagem de uma lista de palavras e sua posterior

recordação e reconhecimento (LANGDON, 2011; GROSSMAN e J. IRWIN, 2016). Exemplos de testes amplamente utilizados para esse propósito são o CVLT-II (*California Verbal Learning Test-II*) e o RALVT (*Rey Auditory-Verbal Learning Test*) (FERNANDES MALLOY-DINIZ, ANTUNES PARREIRA, *et al.*, 2007; LANGDON, 2011). Já para a abordagem da memória visual, um exemplo de instrumento bastante difundido é o Teste de Recuperação Espacial (LANGDON, 2011).

Em 2006, Nocentini e colaboradores (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006) publicaram um estudo multicêntrico, na Itália, com objetivo de estudar o estado cognitivo de 461 pacientes com EMRR. Foram utilizados os testes RALVT e IVM (*Immediate Visual Memory*) para acessar memória verbal e visual, respectivamente. 25% dos pacientes apresentaram comprometimento no processo de aprendizagem e 23% na recordação tardia do RALVT. No IVM, 3% obtiveram déficit na evocação. Segundo os autores, o baixo índice no último teste se deve, provavelmente, ao fato de que aborda a memória visual de curta duração, a qual não é classicamente afetada na EM. A memória episódica foi considerada um dos domínios mais acometidos na amostra, a qual apresentou aproximadamente 39% de disfunção cognitiva. Foi observada correlação (fraca) entre a maioria dos TNP e o BDI, a qual foi justificada como provável efeito do tamanho da amostra.

Outro estudo multicêntrico, envolvendo vários países da América Latina, foi realizado pelo GT RELACCEM (*Estudio Multicentrico Latinoamericano Para Evaluar Los Deficits Cognitivos y Psiquiatricos Em Esclerosis Multiple*) (CACERES, VANOTTI, *et al.*, 2014) e obteve resultados semelhantes. O GT analisou a disfunção cognitiva em 110 pacientes com EMRR, encontrando 23,6/33,6% (recordação tardia/aprendizado) de prejuízo na memória verbal através do SRT (*Selective Reminding Test*) e 5,5/3,6% nos índices relativos a memória visual testada pelo Teste de Recuperação Espacial 7/24. O teste BVMTR (*Brief Visuospatial Memory Test–Revised*) também foi utilizado para avaliação da esfera visual da memória, com valores de 30,9 e 27,3%. Foram selecionados somente pacientes com tempo de doença inferior a 5 anos, os quais 29% apresentavam diagnóstico de distúrbio depressivo (BDI) e 35% encontravam-se cognitivamente comprometidos. Não foi analisada a influência da depressão no desempenho dos pacientes nos testes de memória.

Um estudo brasileiro de 2010, organizado por Fuso e colaboradores na cidade de São Paulo (FREITAS FUSO, CALLEGARO, *et al.*, 2010), observou déficit na memória

episódica (recordação tardia) em aproximadamente 50% dos 32 pacientes com EMRR avaliados. Houve comprometimento em pelo menos dois dos três testes utilizados na abordagem desse domínio: RALVT (esfera verbal) e *Wechsler Memory Scale Revised* (competências verbal e visual). A pesquisa comparou as disfunções nas memórias episódica e operacional da amostra. Conjuntamente, foi observado pior desempenho nas tarefas de aprendizado e reconhecimento dos pacientes cognitivamente comprometidos em relação àqueles com a cognição preservada. Este último estágio prejudicado da memória episódica não é comumente relatado em outros estudos.

Outra pesquisa analisou a memória episódica verbal de 54 pacientes brasileiros com EMRR, comparados ao mesmo número de controles, também utilizando o RALVT, acrescido do *Buschke Enhanced Cued Recall Test* (BECR). No Rio de Janeiro, Negreiros e colegas (NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ, *et al.*, 2011) encontraram alteração (18,5-29,6% dos pacientes) em 3 componentes da memória episódica: aprendizagem, recordação e reconhecimento. Ressaltam-se os déficits na recordação, 30-35% em ambos os testes, e no reconhecimento, 22 e 35%, no BECR e RALVT respectivamente. O prejuízo nesta última etapa corrobora os achados descritos anteriormente por Fuso e equipe. O estudo revelou aproximadamente 60% de disfunção cognitiva nos pacientes da amostra.

Damjanovic e colaboradores, pertencentes a um projeto que englobou sete centros europeus de pesquisa em EM, sugeriram que a redução do volume cerebral global seria o melhor preditor de déficit de memória visual (DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017). O projeto correlacionou variáveis de neuroimagem (volumetria cerebral, de lesões em T1 e T2, da substância branca e de estruturas compostas por substância cinzenta, como o córtex cerebral e os núcleos profundos) ao comprometimento cognitivo presente em 62 pacientes com EMRR. Desses, 27% apresentaram deficiência na memória verbal e 21%, na visual, abordadas pelos testes SRT e Teste de Recuperação Espacial 10/36, respectivamente. Não houve correlação estatisticamente significativa entre memória verbal e variáveis de RM. Atrofia do hipocampo e dos núcleos da substância cinzenta profunda foram considerados os melhores preditores de déficit cognitivo global, o qual foi detectado em 38% dos pacientes da amostra. Paralelamente, os pacientes com disfunção cognitiva apresentaram lesões em T1 e T2 mais volumosas e um maior número de lesões corticais em comparação àqueles com cognição preservada.

Em suma, prejuízos de memória episódica são comuns em pacientes com EM, com disfunção das três principais etapas cognitivas da memória episódica (registro, armazenamento e evocação). Contudo, ainda não está clara a relevância de fatores emocionais e psiquiátricos na disfunção de memória episódica desses pacientes, visto que a maior parte dos estudos não controlou o desempenho de memória pela presença e intensidade de sintomas de ansiedade e depressão, por exemplo.

2.2.1.3 Funções executivas

As funções executivas representam um conjunto de capacidades cognitivas que possibilitam a realização de tarefas complexas. São caracterizadas por processos intrincados que propiciam a organização e o planejamento de ações (planificação), a manipulação mental de informações, a tomada de decisões, o pensamento abstrato, a adaptação comportamental, flexibilidade mental e controle inibitório, dentre outras (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008; E. KRUEGER e H. KRAMER, 2010; GROSSMAN e J. IRWIN, 2016).

O córtex pré-frontal dorsolateral é um dos componentes principais da rede neural responsável pela organização de tarefas autodeterminadas. Juntamente com suas conexões (núcleos da base e córtex parietal, por exemplo), são estruturas importantes para o controle das funções executivas. A disfunção executiva pode resultar de lesão em qualquer uma dessas regiões, bem como às fibras de associação responsáveis pela sua interligação. De maneira semelhante à memória episódica, dois pacientes foram muito emblemáticos nos estudos do funcionamento executivo: Phineas Gage e o paciente E.V.R. de Eslinger e Damasio. Gage sofreu uma lobotomia frontal acidental ao ter seu crânio atravessado por uma barra de metal. Além das mudanças de caráter e personalidade, principais sequelas observadas, ele apresentava ações e estratégias desorganizadas para tarefas cotidianas (síndrome disexecutiva). E.V.R. foi submetido à retirada de um grande meningioma orbitofrontal. Após a cirurgia, evoluiu com prejuízos no julgamento, na tomada de decisões e na planificação, tendo sido demitido de vários empregos devido a impontualidade e desorganização (W. CAMPBELL, 2014).

As principais áreas do funcionamento executivo afetadas na EM são a memória de trabalho, a velocidade do processamento de informações (VPI) e a fluência verbal

(CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008; E. KRUEGER e H. KRAMER, 2010; GROSSMAN e J. IRWIN, 2016). A integridade dessas habilidades é de extrema importância pelo fato de serem fundamentais para a realização das atividades instrumentais de vida diária e manutenção da capacidade de trabalho dos pacientes (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013).

Memória de trabalho é a habilidade responsável por registrar, recordar e manipular dados por um curto período de tempo. Costuma ser muito requisitada em atividades que exigem múltiplas tarefas, como repetição de sequência de dígitos em ordem inversa a qual foram pronunciados (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008; E. KRUEGER e H. KRAMER, 2010; GROSSMAN e J. IRWIN, 2016). A velocidade com que esse processo é realizado corresponde à chamada VPI. Sua capacidade reduzida constitui o déficit cognitivo mais comumente observado em pacientes portadores de EM (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008). Como dito anteriormente, o PASAT e o SDMT são os testes mais amplamente utilizados para avaliar a eficiência e a velocidade do processamento de informações na EM (LANGDON, 2011; LANGDON, AMATO, *et al.*, 2012). Com uma sensibilidade de 74% e especificidade de 65%, o PASAT constitui um teste significativo para demonstrar o comprometimento cognitivo na EM, visto que foi desenvolvido exclusivamente para ela (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008). Entretanto, o SDMT foi considerado o teste mais sensível para avaliar essa habilidade, conforme revisão recente sobre a cognição na doença, publicada por Sumowski e equipe (F. SUMOWSKI, BENEDICT, *et al.*, 2018).

Outro componente do funcionamento executivo que está alterado na EM é a fluência, a qual requer estratégias organizadas de busca e recuperação. Ela se divide em fonêmica (ou lexical) e semântica. A primeira é uma competência da região pré-frontal, ao exigir um esforço de busca mais avançado, ao utilizar dados fonéticos e/ou gráficos na recuperação. É solicitada a produção espontânea de palavras com regras restritas, por determinado tempo, comumente vocábulos iniciados com determinada letra (F, A e S, por exemplo). A fluência categórica ou semântica depende de conexões temporais, responsáveis pela percepção, reconhecimento, visualização e nomeação de objetos (W. CAMPBELL, 2014). O teste mais utilizado para sua mensuração é a nomeação por categoria, solicitando-se ao paciente a produção de palavras

pertencentes a uma categoria específica (como animais e frutas) (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008; E. KRUEGER e H. KRAMER, 2010; GROSSMAN e J. IRWIN, 2016).

O estudo multicêntrico realizado por Nocentini e colaboradores (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006), mencionado de antemão, utilizou os instrumentos SDMT, soma FAS e *Modified Card Sorting Test* (MCST) para avaliação da função executiva. As seguintes frequências de comprometimento foram descritas: 43% na VPI, 19% na fluência verbal e 20% na função frontal. Os autores consideraram as seguintes habilidades, acessadas pelo MCST, como competências da função frontal: planificação, raciocínio e controle inibitório. A VPI foi considerada a área mais afetada na pesquisa.

O GT RELACCEM (CACERES, VANOTTI, *et al.*, 2014), já citado anteriormente, abordou as funções executivas da população latino-americana através da VPI e da fluência verbal. Obteve déficits aproximados de 22% no SDMT, 13% no PASAT (3 segundos) e 17% no *Word List Generation Task* (WLGST).

Negreiros e equipe (NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ, *et al.*, 2011), cujo trabalho foi descrito no domínio da memória, também fizeram uso do SDMT no Brasil, acrescido do teste de fluência verbal, utilizando as letras FAS e as categorias animais e frutas, para acessar a função executiva. O pensamento abstrato foi avaliado através das séries A e C do teste *Raven Progressive Matrices*. A fluência verbal foi o domínio mais prejudicado na amostra. A letra S e a categoria frutas alcançaram aproximadamente 40% de comprometimento. Em torno de 22% dos pacientes falharam no SDMT e 28% no *Raven Progressive Matrices*. De maneira semelhante a equipe de Caceres, a VPI não foi a principal função afetada na amostra, conforme classicamente descrito na literatura.

Um estudo brasileiro avaliou a contribuição das lesões captantes de contraste assintomáticas (atividade de doença subclínica), do dano à substância cinzenta e da atrofia do corpo caloso à disfunção cognitiva na EM (DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015). Damasceno e colaboradores compararam o estado cognitivo de 42 pacientes com EMRR a dados de neuroimagem (volumetria do corpo caloso, das lesões corticais e da substância branca, da substância cinzenta cortical e nuclear profunda – caudado/putâmen/tálamo, além do número de lesões captantes de gadolínio). Observaram que pacientes que continham lesões assintomáticas

captantes de contraste na RM (15%) obtiveram um escore mais baixo no SDMT. Conjuntamente, a atrofia do estriado revelou-se um preditor independente de pior desempenho no PASAT. Em torno de 45% da amostra apresentou disfunção cognitiva e 28% foi diagnosticada com transtorno depressivo. Os melhores preditores de déficit cognitivo encontrados foram alta carga de lesões corticais, atrofia do corpo caloso e a presença de atividade de doença subclínica.

O volume dos núcleos profundos da substância cinzenta também foi relevante no estudo de Damjanovic e equipe, já reportado previamente, além do volume cerebral global (DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017). Eles se mostraram como melhores preditores da performance dos pacientes em tarefas de atenção e VPI. Essas foram acessadas pelo PASAT e SDMT. Não houve influência das variáveis de neuroimagem nas outras funções executivas avaliadas pelo *Wisconsin Card Sorting Test* (precursor do MCST, que inclui principalmente capacidade de planificação, raciocínio e controle inibitório), o qual revelou 24% de prejuízo na amostra. A pesquisa revelou déficit de 43% na VPI e 16% na fluência verbal abordada pelo WLGT.

Com o objetivo de investigar se a atrofia do tálamo e dos núcleos da base contribuem, independentemente da influência da redução do volume do neocórtex, para o mau desempenho na VPI na EM, Batista e colaboradores avaliaram 86 pacientes com a doença (59 com EMRR e 27 com EMSP) (BATISTA, ZIVADINOV, *et al.*, 2012). Eles utilizaram o PASAT e o SDMT, bem como medidas de volumetria da RM, e fizeram comparações com os mesmos dados obtidos de 25 controles. Constataram que os pacientes possuíam significativa redução da VPI, em relação aos controles, além do volume do córtex cerebral e da substância cinzenta profunda. Esta compreendia os núcleos caudado, putâmen, globo pálido, tálamo e acumbens. Essas estruturas se mostraram significativamente correlacionadas, após controle da idade, com o desempenho nos testes, principalmente o tálamo (SDMT) e o putâmen (PASAT e SDMT). Após controle da idade e da influência da atrofia do neocórtex sobre a VPI, a qual é bem evidente na literatura, o volume do putâmen foi considerado o melhor preditor de performance no SDMT e no PASAT. Segundo os autores, apesar da desconexão entre as redes neurais da substância branca cerebral (síndrome de desconexão) ser reconhecida como fator de contribuição para a redução da VPI, o estudo não mostrou diferenças significativas acerca da patologia dessa estrutura entre os grupos.

Por fim, observamos que as funções executivas, em especial a VPI, são profundamente afetadas na EM. Juntamente com a memória episódica, constituem os domínios cognitivos mais prejudicados na doença e exercem importante impacto nas atividades funcionais e sociais dos pacientes. De maneira semelhante à memória episódica, ainda não está clara a influência de comorbidades neuropsiquiátricas na disfunção executiva desses pacientes, visto que a maior parte dos estudos não controlou o desempenho da função executiva pela presença e intensidade de sintomas de ansiedade e depressão, por exemplo.

2.2.1.4 Habilidades visuoespaciais

Também chamadas de visuoconstrutivas, as habilidades visuoespaciais são competências cognitivas complexas que dependem da integração de funções não verbais. Estas correspondem ao processamento visual e à percepção do ambiente e seus elementos, recorrendo também ao funcionamento executivo. Essa capacidade depende de uma rede de conexões envolvendo múltiplas regiões cerebrais, incluindo principalmente os córtex parietal e occipital. (E. KRUEGER e H. KRAMER, 2010).

Cópias de desenhos, como pentágonos interligados, figuras complexas ou um simples relógio de ponteiros são comumente utilizados para explorar essa capacidade. O teste de cópia da figura complexa de Rey-Osterrieth é um dos testes mais consagrados na avaliação dessas habilidades. (E. KRUEGER e H. KRAMER, 2010). O comprometimento executivo em tarefas de construção é demonstrado por erros de organização e omissão de elementos presentes na ilustração, ao passo que distorções e mudanças espaciais são característicos da disfunção visuoconstrutiva (GROSSMAN e J. IRWIN, 2016).

Déficits nesse domínio cognitivo podem ocorrer na EM, porém os raros estudos disponíveis na literatura apresentam resultados controversos (LAATU, REVONSUO, *et al.*, 2001). Um fator complicador consiste na realização e interpretação dos testes, já que sequelas visuais primárias e motoras são frequentemente encontradas em pacientes portadores da doença (LAATU, REVONSUO, *et al.*, 2001 ; CALABRESE, 2006).

O trabalho de Nocentini e colaboradores (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006), mencionado nos outros domínios cognitivos, abordou essa habilidade nos 461 pacientes com EMRR através da cópia livre de desenhos específicos (estrela, cubo e casa). Déficit na execução destes foi observado em 16% da amostra.

2.2.1.5 Linguagem

A linguagem é a comunicação realizada através do uso de símbolos. É composta por diversos componentes como evocação espontânea, repetição, nomeação, compreensão, leitura e escrita (W. CAMPBELL, 2014; J. GILL e M. DAMANN, 2015). Os distúrbios da linguagem, chamados de afasias, são causados por lesões em estruturas específicas (centros da linguagem) e/ou suas conexões, que se encontram distribuídas no encéfalo ao longo da fissura de Sylvius. Afasias comuns correspondem as de expressão ou de Broca, a qual afeta a região primária da fala ou área de Broca, localizada no giro frontal inferior do hemisfério dominante (geralmente esquerdo), e de compreensão ou de Wernicke, que acomete o mesmo lado do hemisfério cerebral, na área de Wernicke (giro temporal superior) (W. CAMPBELL, 2014).

Apesar da existência desses centros, muitas vezes não é possível a localização precisa das lesões correspondentes aos déficits observados ao exame clínico (W. CAMPBELL, 2014; J. GILL e M. DAMANN, 2015). As habilidades linguísticas são acessadas através de tarefas de linguagem expressa (oral e escrita) e receptiva (compreensão - realização de comandos simples e leitura), baterias de instrumentos que avaliam afasia, testes de fluência verbal e de nomeação, como o conhecido Teste de Nomeação de Boston (J. GILL e M. DAMANN, 2015).

A função linguística geralmente se mantém intacta nos pacientes com EM. Entretanto, há relato de casos de afasia, além de déficits discretos relacionados à nomeação e à compreensão, principalmente. Quando presente, o comprometimento nesses últimos foi associado a outros domínios cognitivos, em particular ao funcionamento executivo (fluência verbal e VPI, por exemplo), do que à linguagem propriamente dita (LANGDON, 2011; RENAULD, MOHAMED-SAÏD e MACOIR, 2016).

Poucos estudos têm investigado a função da linguagem. Um deles, publicado por Nocentini e equipe (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006), avaliou esse domínio, dentre outros já reportados anteriormente, através da Construção de frases. Dos 461 pacientes italianos com EMRR testados, somente 3% obtiveram falha no teste.

2.2.1.6 Cognição social

A cognição social compõe-se de processos mentais que estruturam o funcionamento social, modulando e adequando o comportamento entre os indivíduos. Trata-se de um amplo conjunto de habilidades relacionadas à percepção e processamento de estímulos socialmente relevantes, além da capacidade do indivíduo reagir adequadamente a esses estímulos sociais (DICKERSON, 2015; COTTER, FIRTH, *et al.*, 2016). A amígdala e o córtex pré-frontal ventromedial e órbito-frontal, bem como suas conexões, são as principais estruturas cerebrais implicadas no desempenho dessa função cognitiva (W. CAMPBELL, 2014).

A teoria da mente e a percepção de emoções faciais são componentes da cognição social que vêm sendo recentemente estudados na EM. A teoria da mente é a capacidade de deduzir pensamentos, intenções, sentimentos e crenças do outro, distintos dos de si próprio, com a intenção de entender e prever seu comportamento. Já a percepção de emoções faciais é a habilidade em identificar e reconhecer as emoções de um indivíduo de acordo com suas expressões faciais (DICKERSON, 2015; COTTER, FIRTH, *et al.*, 2016).

De acordo com revisão sistemática e metanálise organizada por Cotter e colaboradores (COTTER, FIRTH, *et al.*, 2016), ambas as competências podem estar alteradas na EM, mesmo em sua fase inicial, e correspondem a importantes preditores de qualidade de vida entre os pacientes portadores da doença. Eles analisaram 21 trabalhos originais publicados sobre o tema, constituindo 722 pacientes e 635 controles. Observaram que os déficits mais abundantes estavam relacionados a tarefas visuais que abordam a Teoria da mente e ao reconhecimento de expressões faciais com emoções negativas. O incremento da idade revelou-se preditor do déficit de reconhecimento de emoções. Por fim, a associação do comprometimento na cognição social com o baixo desempenho em outros domínios cognitivos se mostrou inconclusiva.

2.2.2 Avaliação neuropsicológica na esclerose múltipla

Os Testes Neuropsicológicos (TNP) constituem o método mais sensível para acessar a função cognitiva (PATTI, 2009). Algumas ferramentas amplamente utilizadas no rastreio de síndromes demenciais, como o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), não apresentam a mesma sensibilidade em relação aos domínios cognitivos mais frequentemente alterados na EM. Por outro lado, a EDSS, ao quantificar as incapacidades neurológicas dos pacientes portadores da doença, não aborda adequadamente as habilidades cognitivas (PATTI, 2009; LANGDON, AMATO, *et al.*, 2012; A ROCCA, P AMATO, *et al.*, 2015). Em vista disso, diversos testes e baterias neuropsicológicas vêm sendo testados para utilização na EM, levando em consideração a importância de selecionar instrumentos que sejam apropriados à doença, confiáveis e validados (CHIARAVALLLOTI e DELUCA, 2008; C. DELUCA, L. YATES, *et al.*, 2015).

Os pacientes com diagnóstico de EM habitualmente apresentam sequelas motoras, visuais e relativas à fala (disartria), as quais podem interferir na realização e interpretação dos TNP. Portanto, preconiza-se que estes devam ser aplicados por profissionais qualificados e com expertise na doença. Outro fator que merece atenção é a associação existente entre EM e transtornos depressivos. As queixas cognitivas, quando relatadas pelos próprios pacientes, muitas vezes podem estar associadas à depressão. Entretanto, quando evocadas por familiares ou pessoas próximas a eles, costumam ser mais condizentes com o desempenho observado nos TNP (LANGDON, 2011).

Rao e colaboradores (RAO , LEO , *et al.*, 1991) foram responsáveis por uma das mais influentes pesquisas sobre cognição em EM. Eles testaram diversos TNP em pacientes com a doença e observaram disfunção cognitiva em 43% da amostra, em particular nas áreas relacionadas a memória recente, atenção, fluência, raciocínio e percepção visuoespacial. Baseados nesses achados, desenvolveram uma bateria neuropsicológica que incluía as ferramentas mais sensíveis para detectar o comprometimento cognitivo na EM. A *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRB-N) foi publicada em 1991 e continha os seguintes TNP: SRT, *7/24 Spatial Recall Test*, *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT) e o PASAT. Posteriormente, foram feitas modificações em alguns testes e incluído o SDMT,

estendendo o tempo de aplicação de 15 para 40-45 minutos (H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011; C. DELUCA, L. YATES, *et al.*, 2015). Brooks e colaboradores validaram a BRB-N no Brasil em 2011 (BIDIN BROOKS, COSSI MONSEFF BORELA e DADALTI FRAGOSO, 2011).

Em 2001, um comitê organizado pelo Consórcio de Centros de Esclerose Múltipla revisou as ferramentas psicométricas existentes para avaliação cognitiva na EM e formulou a *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS* (MACFIMS) (H.B. BENEDICT, S. FISCHER, *et al.*, 2002). A bateria compreendia um conjunto mínimo de TNP que assegurava uma abordagem cognitiva completa da doença. Baseado na BRB-N, foram mantidos COWAT, SDMT e PASAT e acrescentados CVLT-II, BVMTR, *Delis–Kaplan Executive Functioning System Sorting Test* e *Judgment of Line Orientation Test*, com o objetivo de aperfeiçoar o acesso às funções executivas (H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011; C. DELUCA, L. YATES, *et al.*, 2015). A MACFIMS foi bastante criticada pelo longo tempo requerido para sua administração (90 minutos), pela necessidade de neuropsicólogos para sua aplicação e pela restrição de uso devido à ausência de tradução para outros idiomas (H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011; C. DELUCA, L. YATES, *et al.*, 2015; LANGDON, 2015).

A *Brief International Cognitive Assessment for MS* (BICAMS) (LANGDON, AMATO, *et al.*, 2012) foi criada em resposta a essas críticas. Ela tinha como intenção possibilitar sua aplicação por qualquer profissional treinado da área de saúde e de maneira breve (15 minutos), incorporando seu uso na rotina de acompanhamento dos pacientes com EM. Os domínios cognitivos preconizados foram a memória e a velocidade de processamento de informações, principais domínios cognitivos alterados na doença, através dos TNP SDMT, CVLT-II e BVMT-R. A BICAMS foi considerada um instrumento para monitoramento regular e contínuo da função cognitiva na EM e não poderia substituir uma avaliação neuropsicológica completa. Outro objetivo de seus criadores era difundir o uso da bateria internacionalmente, com intuito de conduzir futuros estudos de comparações entre os pacientes portadores de EM de vários países. Para tal, tem sido desenvolvido um protocolo internacional de tradução, adaptação e validação da BICAMS (A ROCCA, P AMATO, *et al.*, 2015; LANGDON, 2015). Em 2015, a bateria neuropsicológica foi validada no Brasil por Spedo e colaboradores (T. SPEDO, E. FRNDAK, *et al.*, 2015) e utilizada satisfatoriamente em

um estudo, no sul do país, por Caneda e Vecino em 2016 (A. G. DE CANEDA e A. DE VECINO, 2016).

Outra ferramenta bastante utilizada para mensurar o comprometimento cognitivo na EM é a *MS Functional Composite Measure* (MSFC) (FISCHER, RUDICK, *et al.*, 1999). Formulada pela Sociedade Americana de Esclerose Múltipla e com a possibilidade de avaliar concomitantemente os sintomas clínicos, como velocidade de marcha e destreza manual, a MSFC contém os TNP SDMT e PASAT (H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011). Apesar do baixo custo e da objetividade em abordar três importantes funções neurológicas comprometidas na EM, ela não analisa outros domínios cognitivos afetados pela doença, como a memória episódica (H.B. BENEDICT, S. FISCHER, *et al.*, 2002). A MSFC foi validada no Brasil, em 2004, por Haase e equipe (GERALDI HAASE, DE PAULA LIMA, *et al.*, 2004) e padronizada para a população brasileira por Tilbery e colaboradores no ano seguinte (P. TILBERY, MENDES, *et al.*, 2005). Em 2015, foi utilizada, juntamente com a BRB-N, por Damasceno e colegas em um estudo envolvendo pacientes com EM e neuroimagem (DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015).

Em 2010, Ferreira publicou uma revisão sistemática sobre o comprometimento cognitivo na EM, com objetivo de discutir as baterias neuropsicológicas empregadas nos estudos. A autora analisou 40 artigos indexados entre 1997 e 2009 e observou que em 26 deles havia referências a 23 baterias e 74 TNP diferentes. Dentre estes, alguns dos testes mais mencionados foram SDMT, PASAT e CVLT-II (FERREIRA, 2010). Concluiu que a dependência da validação de TNP e baterias internacionais, bem como os efeitos de aprendizagem (melhoria no desempenho das tarefas devido à exposição prévia aos mesmos estímulos (H.B. BENEDICT, S. FISCHER, *et al.*, 2002)) têm dificultado a padronização de uma ferramenta única e eficiente para avaliação do comprometimento cognitivo na EM (FERREIRA, 2010).

Uma promessa para o futuro é a validação de TNP computadorizados, os quais são uma alternativa rápida, prática e econômica ao acesso convencional aos domínios cognitivos. Todavia, ainda são necessários estudos para comprovação de sua eficácia, bem como padronização para as diferentes populações (F. SUMOWSKI, BENEDICT, *et al.*, 2018).

2.2.3 Fatores de risco e proteção do declínio cognitivo

Até o momento, não se tem pleno conhecimento acerca dos fatores de risco que influenciam a função cognitiva na EM (DE MEDEIROS RIMKUS, D. STEENWIJK e BARKHOF, 2016). Concomitantemente, há escassez de estudos longitudinais duradouros (superior a 4-5 anos) envolvendo o acompanhamento de pacientes com comprometimento cognitivo associado à doença (AMATO, PONZIANI, *et al.*, 2001; SMESTAD, SANDVIK, *et al.*, 2010). Entretanto, sugere-se que alguns aspectos relacionados às características clínicas e sociodemográficas dos pacientes, às comorbidades neuropsiquiátricas associadas à EM e aos parâmetros de neuroimagem interferem no desempenho cognitivo nos TNP (PATTI, 2009; H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011). Por outro lado, a reserva cognitiva, modulada principalmente pelos anos de educação formal, parece atenuar os efeitos da neurodegeneração na função cognitiva dos pacientes com a doença, atuando como um fator protetor (H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011; LANGDON, 2011; A ROCCA, P AMATO, *et al.*, 2015).

Sexo masculino, baixa escolaridade, longo tempo de doença e elevado grau de incapacidade neurológica podem estar relacionados ao déficit cognitivo na EM, apesar das pesquisas mostrarem resultados divergentes (H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011; DE MEDEIROS RIMKUS, D. STEENWIJK e BARKHOF, 2016). Com objetivo de investigar a correlação entre o comprometimento cognitivo na EM, mensurado pela bateria BICAMS, e a EDSS, Caneda e colegas (A. G. DE CANEDA e A. DE VECINO, 2016) avaliaram 40 pacientes brasileiros com EMRR. As correlações foram significativas e inversas em relação a todos os testes aplicados, ou seja, quanto maior a pontuação na EDSS, pior o desempenho cognitivo medido na BICAMS. Somente o SDMT mostrou associação com duração da doença. Não houve impacto da idade no desempenho dos TNP, ao contrário da escolaridade, a qual influenciou positivamente o SDMT e o CVLT.

Nocentini e equipe (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006) constataram associação inversa, apesar de fraca, entre o tempo de doença e o SDMT, bem como entre este e a recordação tardia no RALVT com a EDSS. Outro importante estudo italiano, o COGIMUS (Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Study) (PATTI , AMATO, *et al.*, 2009), observou que os pacientes cognitivamente alterados

apresentaram pontuação na EDSS significativamente elevada em comparação àqueles com a cognição preservada. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação à duração da doença e à escolaridade. Todavia, o quociente de inteligência e a idade foram considerados preditores significativos de comprometimento cognitivo nessa população. Patti e colegas compararam 550 pacientes com EMRR (EDSS \leq 4) ao mesmo número de controles através da BRB-N, verificando um índice em torno de 20% de disfunção cognitiva.

Dois estudos longitudinais também mostraram resultados relevantes. O primeiro, publicado em 2001 por Amato e colaboradores (AMATO, PONZIANI, *et al.*, 2001), acompanhou 45 pacientes com EM por 10 anos. Concluiu que o grau de incapacidade física e o incremento da idade foram preditores do declínio cognitivo. O segundo, com um maior número de pacientes (n=123), realizou o seguimento durante 30 anos. Smestad e colegas (SMESTAD, SANDVIK, *et al.*, 2010) constataram que o início precoce da doença apresentou associação significativa com o comprometimento cognitivo da amostra. O mesmo não foi observado em relação ao sexo, duração da doença e EDSS.

Os resultados de investigações envolvendo fatores genéticos na EM, como o alelo APOE ϵ 4, também são controversos (H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011). Uma revisão publicada por Ghaffar e Feinstein em 2010 (GHAFFAR e FEINSTEIN, 2010) sugeriu uma possível ligação entre a presença do alelo APOE ϵ 4 e um maior déficit da função cognitiva na EM. Porém, os autores alertam para o fato de que há importantes diferenças metodológicas (definição de falha nos TNP e de comprometimento cognitivo) entre os estudos avaliados e que, em alguns deles, a associação só se tornou evidente após análises estatísticas secundárias e ajustes no critério original de disfunção cognitiva.

A evolução da doença parece ser um importante fator de risco. Pacientes com formas progressivas da EM apresentam um comprometimento cognitivo mais severo do que aqueles com EMRR ou CIS (DE MEDEIROS RIMKUS, D. STEENWIJK e BARKHOF, 2016). Uma meta-análise organizada por Johnen e colaboradores (JOHNEN, C. LANDMEYER, *et al.*, 2017), publicada em 2017, avaliou 47 artigos originais que compararam o desempenho cognitivo entre pacientes com EMRR (3456) e EMPP (1004). Eles concluíram que o subgrupo com EMPP revelou piores resultados, tanto na função cognitiva global, quanto em cada uma das áreas individualizadas, em

relação ao EMRR. Aprendizado/memória episódica verbal foi considerado o domínio com a diferença mais significativa entre os fenótipos. A heterogeneidade das variáveis EDSS e idade (médias maiores no grupo EMPP), por si só, não foram suficientes para explicar plenamente esses achados. A frequência de fadiga e ansiedade/depressão mostraram-se semelhantes entre os grupos, bem como os índices relativos a sexo, escolaridade e duração da doença.

Um estudo brasileiro, desenvolvido por Rodrigues e colegas (RODRIGUES, ALVES PAES, *et al.*, 2011) no Rio de Janeiro, também comparou o perfil cognitivo de pacientes com EMRR (50) e EMPP (16). Através dos testes RALVT, SDMT, Fluência verbal (FAS e categorias animais e frutas) e *Hooper Visual Organization Test*, encontraram uma frequência de disfunção cognitiva de 46% no primeiro grupo e 73% no segundo. As taxas de falha em cada teste foram igualmente maiores na forma clínica EMPP. Esta apresentou o pior desempenho no teste de fluência verbal (letra F), enquanto o SDMT foi o mais afetado na EMRR. Os índices de ansiedade se mostraram mais elevados no fenótipo EMRR, enquanto no EMPP, os de depressão foram superiores.

Planche e equipe (PLANCHE, GIBELIN, *et al.*, 2016) publicaram em 2015 um estudo populacional comparativo envolvendo o comprometimento cognitivo nas 3 fases da EM: EMRR (mais de 10 anos de doença), EMSP e EMPP. Os grupos continham 41, 37 e 23 pacientes respectivamente e eram semelhantes em relação à idade, à escolaridade e ao sexo. A investigação foi realizada na França e englobou as seguintes habilidades: VPI, memória verbal episódica, fluência verbal, outras funções executivas, linguagem, memória operacional e capacidade visuoespaciais. A frequência de déficit no fenótipo EMSP foi 2 a 10 vezes maior em relação ao EMRR no tocante à função executiva, à memória episódica verbal e às habilidades visuoespaciais. Os pacientes com EMPP obtiveram pior desempenho na fluência verbal do que aqueles com EMRR. Ao comparar EMSP e EMPP, somente as habilidades visuoespaciais alcançaram pior escore no primeiro grupo. Os pesquisadores concluíram que os pacientes com subtipos progressivos da doença apresentaram maior frequência e gravidade de disfunção cognitiva quando comparados ao fenótipo EMRR, mesmo após longo tempo de doença. O grupo que obteve o maior impacto no estado cognitivo foi o EMSP (86,1%). A pesquisa também

sugeriu que o nível educacional mais elevado pode estar associado a uma deficiência cognitiva menos severa na EM.

A fadiga é uma das queixas mais relatadas pelos pacientes com EM, com taxas de 90% (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008). Sugere-se que o sintoma influencie o desempenho em tarefas que exigem esforço mental prolongado (LANGDON, 2011). O transtorno depressivo, com uma prevalência em torno de 50% na doença (LANGDON, 2011; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013), quando grave, pode afetar alguns aspectos da cognição, como a memória e as funções executivas (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013). Todavia, pacientes com diagnóstico de Depressão Maior muitas vezes são excluídos de estudos que abordam a cognição na EM (PATTI, AMATO, *et al.*, 2009; BATISTA, ZIVADINOV, *et al.*, 2012; PLANCHE, GIBELIN, *et al.*, 2016; DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017), dificultando a avaliação da real influência exercida por essa comorbidade neuropsiquiátrica no desempenho nos TNP.

No estudo de Nocentini e colaboradores (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006) foi encontrada associação inversa, apesar de fraca, entre o desempenho nos TNP e os escores de depressão (BDI) e fadiga. Patel e colegas (P PATEL, AS WALKER e FEINSTEIN, 2018) publicaram recentemente um trabalho em que investigaram a relação entre reserva cognitiva, atividades de lazer e depressão. Aplicaram a bateria MACFIMS em 115 pacientes com EM e quantificaram o transtorno depressivo pela *Hospital Anxiety and Depression Scale*. Observaram que a depressão se mostrou como importante preditor da memória e da função executiva, em especial, a VPI.

Estudos recentes relacionaram alguns achados de neuroimagem a um maior risco de declínio cognitivo na EM, como o volume das lesões em T2, atrofia cerebral, dano microestrutural e lesões corticais (F. SUMOWSKI, BENEDICT, *et al.*, 2018). No estudo COGIMUS (PATTI, AMATO, *et al.*, 2009), o volume de lesões em T2 foi considerado importante preditor de comprometimento cognitivo na população italiana com EM. Entretanto, não houve diferenças significativas entre pacientes com e sem déficit cognitivo em relação ao volume das lesões captantes de contraste, cerebral global, bem como das substâncias branca e cinzenta. É importante ressaltar que EDSS >4 consistia em critério de não-inclusão na pesquisa. Já Damjanovic (DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017) e colaboradores encontraram diferenças significativas nos subgrupos em relação à atrofia de todas as estruturas cerebrais mensuradas. O

volume da substância cinzenta profunda e do hipocampo foram considerados como biomarcadores confiáveis de déficit cognitivo na EM. Damasceno e equipe (DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015) observaram em sua pesquisa que pacientes com disfunção cognitiva apresentavam mais lesões corticais e maior redução do volume da substância cinzenta e do corpo caloso. Conjuntamente, relataram que alta carga de lesões corticais e o número de lesões captantes de gadolínio eram os principais preditores independentes de comprometimento cognitivo na doença.

Interessantemente, pacientes com montantes de lesões cerebrais semelhantes à neuroimagem, sofrem níveis diferentes de impacto na cognição. Uma das explicações para tal é a influência da reserva cognitiva. Esta é definida como a capacidade do cérebro em se adaptar e tolerar alterações causadas por processos patológicos sem exibir sinais e sintomas. Ou seja, indivíduos com uma maior reserva cognitiva, requerem um maior grau de comprometimento cerebral para manifestar incapacidades do que aqueles com menor reserva (H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011; C. DELUCA, L. YATES, *et al.*, 2015).

Em suma, podemos observar que algumas variáveis, em particular, parecem exercer influência no comprometimento cognitivo dos pacientes com EM. Os fatores de risco em destaque são a magnitude da incapacidade neurológica medida pela EDSS, o curso progressivo da doença, o transtorno depressivo associado e o dano a regiões específicas do cérebro, demonstrado pela neuroimagem. Fatores de proteção relevantes constituem o quociente de inteligência e a reserva cognitiva, ambos influenciados pela escolaridade.

2.2.4 Tratamento

As DMDs foram revolucionárias no tratamento da EM. Elas proporcionaram pela primeira vez, desde a descrição da doença por Charcot no século XIX, a redução na frequência dos surtos e na velocidade de progressão dos sinais e sintomas (MÜCKSCHEL, BESTE e ZIEMSEN, 2016). Entretanto, o mesmo impacto ainda não foi alcançado em relação aos déficits na função cognitiva. Uma justificativa para tal seria o fato de que a cognição não foi incluída como variável desfecho na maior parte

dos ensaios (MÜCKSCHEL, BESTE e ZIEMSEN, 2016; F. SUMOWSKI, BENEDICT, *et al.*, 2018).

Há carência de trabalhos científicos nessa área, bem como conclusões precisas acerca da eficácia das DMD no tratamento do transtorno cognitivo provocado pela EM (GRZEGORSKI e LOSY, 2017). Apesar de alguns estudos demonstrarem indícios de estabilização ou até melhoria da disfunção cognitiva (WEINSTOCK-GUTTMAN, L. GALETTA, *et al.*, 2012; PATTI, BRESCIA MORRA, *et al.*, 2013) o número de pacientes envolvidos na maioria deles ainda é pequeno. Problemas metodológicos (carência de randomização e manejo duplo-cego por exemplo) conjuntamente limitam a qualidade e o nível de evidência (MÜCKSCHEL, BESTE e ZIEMSEN, 2016; F. SUMOWSKI, BENEDICT, *et al.*, 2018).

O estudo italiano COGIMUS (PATTI, BRESCIA MORRA, *et al.*, 2013) avaliou o efeito do Interferon β 1a na cognição de 201 pacientes com EMRR (EDSS \leq 4) durante 5 anos. Patti e equipe observaram que o medicamento (dose dependente) estabilizou ou retardou o comprometimento cognitivo da maioria dos pacientes ao longo do período de seguimento. Todavia, o trabalho incluiu somente o fenótipo EMRR e indivíduos com incapacidade leve.

Os benefícios terapêuticos adicionais do Natalizumabe, um AMH bastante utilizado para tratamento da EM com elevada atividade de doença, foram discutidos no artigo publicado por Weinstock-Guttman e colegas (WEINSTOCK-GUTTMAN, L. GALETTA, *et al.*, 2012). Os autores fizeram uma reanálise do estudo AFFIRM (*Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*) (H. POLMAN, W. O'CONNOR, *et al.*, 2006), o qual consistiu num ensaio randomizado, controlado por placebo, envolvendo 942 pacientes com EMRR. Abordou-se a cognição através do PASAT. Foi observada que a terapia com Natalizumabe reduziu o risco de progressão de déficit cognitivo em 43% em comparação ao placebo. Entretanto, além da exclusão de outras formas clínicas da EM, outros domínios cognitivos, como a memória episódica, não foram testados na investigação.

Os benefícios das DMD na função cognitiva dos pacientes com EM relatados pelos estudos ainda são modestos e não se aplicam a todos os fenótipos da doença. Paralelamente, trabalhos envolvendo medicações classicamente utilizadas em demências degenerativas, como os inibidores da colinesterase e a memantina,

também não obtiveram sucesso na EM (LOVERA e KOVNER, 2012 ; GRZEGORSKI e LOSY, 2017). Um tratamento alternativo, a reabilitação cognitiva, é uma promessa para o futuro, em que a abordagem ideal englobaria os aspectos cognitivos, emocionais e psicossociais característicos de cada paciente. Outra questão importante constitui a prevenção primária do déficit cognitivo, a qual pode ser alcançada através da promoção de hábitos de vida saudáveis, que promovam a manutenção e aprimoramento da reserva cognitiva. Hábitos modificáveis incluem prática de exercícios físicos e atividades cognitivas (leitura, por exemplo), gerenciamento do estresse e combate ao tabagismo (GRZEGORSKI e LOSY, 2017; F. SUMOWSKI, BENEDICT, *et al.*, 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo teve como objetivo avaliar o estado cognitivo de uma amostra de pacientes com EM e compará-la com um grupo controle, composto por indivíduos saudáveis, pareado por sexo, idade e escolaridade.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência de disfunção cognitiva na amostra estudada;
- Avaliar a frequência de transtorno depressivo na amostra estudada;
- Avaliar a influência do transtorno depressivo no desempenho cognitivo da amostra estudada;
- Avaliar a influência do grau de incapacidade e da duração da doença na cognição da amostra estudada.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Realizou-se um estudo observacional e transversal numa amostra de conveniência. Esta foi composta por pacientes diagnosticados com esclerose múltipla, forma remitente-recorrente, acompanhados no ambulatório de Neuroimunologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE).

O HUPE é um hospital terciário vinculado à Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Ele atende gratuitamente pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde, encaminhados de cidades de todo o estado do Rio de Janeiro.

O ambulatório de Neuroimunologia é um centro de referência destinado ao diagnóstico e acompanhamento de EM e CIS, síndromes do complexo NMO e vasculites. A equipe médica é formada por neurologistas e residentes de neurologia. Trabalhos envolvendo a associação entre EM e transtornos psiquiátricos, em amostra de conveniência desse ambulatório, foram publicados recentemente por Cerqueira e colaboradores (DE CERQUEIRA, SEMIONATO DE ANDRADE, *et al.*, 2015; DE CERQUEIRA, SEMIONATO ANDRADE, *et al.*, 2015).

A coleta dos dados dos pacientes foi realizada no período entre fevereiro de 2015 e fevereiro de 2016. Eles foram convidados a participar durante consulta regular de seguimento no HUPE.

O grupo controle formou-se por funcionários do hospital, familiares dos pacientes e pessoas próximas aos pesquisadores. Os indivíduos foram convidados e submetidos às mesmas avaliações que os pacientes no período entre março de 2016 e julho de 2017.

O estudo foi previamente aprovado, em 2014, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE/UERJ. Número do parecer: 536.526 (Anexo I).

4.1.1 Critérios de Inclusão e Não-inclusão

4.1.1.1 Pacientes

Os pacientes foram incluídos no estudo de acordo com os seguintes critérios:

- Diagnóstico de esclerose múltipla, forma remitente-recorrente, de acordo com os critérios revisados de McDonald de 2010 (POLMAN, REINGOLD, *et al.*, 2011);
- Idade entre 18 - 65 anos;
- Estar de acordo com a pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os seguintes critérios de não-inclusão de pacientes foram adotados no estudo:

- EDSS >7,5;
- Pacientes que se encontravam em surto da doença ou que haviam sido submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona nos últimos 2 meses;
- Escolaridade inferior a quatro anos;
- Pacientes portadores de outras condições clínicas que potencialmente pudessem interferir na avaliação neuropsicológica, tais como: abuso de álcool e drogas ilícitas, epilepsia e acidente vascular encefálico.
- Pacientes com antecedentes neurocirúrgicos ou de traumatismo cranioencefálico grave

4.1.1.2 Controles

Os voluntários foram incluídos no estudo de acordo com os seguintes critérios:

- Idade entre 18 - 65 anos;
- Escolaridade superior a quatro anos;
- Estar de acordo com a pesquisa e assinar o TCLE.

Os seguintes critérios de não-inclusão de controles foram adotados no presente estudo:

- Quadro depressivo atual sugerido pelo Módulo Episódio Depressivo Maior da versão brasileira do MINI 5.0 (*Mini International Neuropsychiatric Interview*);

- Presença de queixas mnésicas identificadas pelo Questionário de Queixas de Memória (*Memory Complaint Questionnaire – MAC-Q*) com score ≥ 25 ;
- MEEM alterado para escolaridade;
- Componente A7 do RALVT (recordação tardia) alterado;
- Indivíduos portadores de outras condições clínicas ou com antecedentes médicos que potencialmente pudessem interferir na avaliação neuropsicológica, tais como: abuso de álcool e drogas ilícitas, traumatismo cranioencefálico grave, acidente vascular encefálico, uso de medicamentos depressores do SNC e história de epilepsia ou neurocirurgia.

4.2 PROCEDIMENTOS

Após verificação dos critérios de inclusão e não-inclusão, os pacientes que aceitaram participar do estudo e que assinaram o TCLE foram primeiramente submetidos à avaliação clínica. Foram colhidos dados sociodemográficos (idade, sexo, escolaridade) e realizada anamnese dirigida à EM (idade de início dos sintomas, duração da doença, tratamento atual). Em seguida, foi conduzido exame neurológico a fim de quantificar o grau de incapacidade por meio da EDSS.

A existência de Depressão foi pesquisada através do Módulo Episódio Depressivo Maior da versão brasileira do MINI. A mensuração da gravidade dos sintomas depressivos foi realizada com o Inventário de Depressão de Beck (BDI).

Posteriormente, foi efetuada avaliação cognitiva através da aplicação de uma bateria de TNP, a qual é abaixo descrita. Os instrumentos foram testados na seguinte ordem: PASAT, SDMT, RALVT (exceto recordação tardia e reconhecimento), Span de dígitos, Fluência verbal e tarefas tardias do RALVT (recordação e reconhecimento). Foram considerados alterados os escores abaixo de 1,5 desvio padrão da média em relação aos dados normativos para a população brasileira estabelecidos para cada teste. Disfunção cognitiva foi definida como comprometimento em pelo menos um dos três seguintes testes: Componente A7 do RALVT, PASAT e SDMT, conforme critérios semelhantes empregados em outros estudos (A. G. DE CANEDA e A. DE VECINO, 2016; DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017). A partir desse critério para definição de déficit cognitivo, o grupo de pacientes com EM foi separado em dois subgrupos: um com déficit cognitivo (cognição alterada) e outro sem déficit (cognição preservada).

Esses grupos foram posteriormente comparados em relação às variáveis demográficas, clínicas, psiquiátricas e cognitivas.

O grupo controle foi submetido ao mesmo processo de avaliação neuropsicológica, após sua inclusão no estudo.

4.3 INSTRUMENTOS NEUROPSICOLÓGICOS

4.3.1 *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)*

O MINI é um questionário diagnóstico estruturado, de administração breve, que aborda os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) da APA (*American Psychiatric Association*). Foi criado com o objetivo de facilitar a seleção de pacientes para ensaios clínicos, bem como auxiliar na prática clínica em psiquiatria. É composto por questões acerca da presença de sintomas psiquiátricos com respostas dicotômicas (sim e não), que levam à confirmação ou exclusão de diagnósticos psiquiátricos específicos de acordo com o módulo aplicado (AMORIM, 2000).

4.3.2 Inventário de Depressão de Beck (BDI)

O BDI consiste numa escala de auto-avaliação composta por 21 questões que mensuram atitudes características e sintomas de depressão. Cada alternativa apresenta valores de resposta correspondentes a 0 – 4, de acordo com a gravidade. Quanto maior a pontuação, pior a gravidade depressiva (BECK, WARD, *et al.*, 1961).

4.3.3 *Memory Complaint Questionnaire (MAC-Q)*

Ao sugerir a comparação do momento presente com o período de vida entre 18-20 anos, o MAC-Q avalia o comprometimento subjetivo da memória. Corresponde a um questionário simples e rápido de ser aplicado, em que 5 questões abordam as atividades diárias e uma questão aborda o funcionamento da memória em geral. A pontuação varia de 1 a 5 para cada quesito e o escore máximo é de 30 pontos. A soma total ≥ 25 sugere comprometimento subjetivo de memória (CROOK, FEHER e LARRABEE, 1992).

4.3.4 Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

O MEEM é um instrumento de rastreio cognitivo objetivo e de grande utilidade na prática clínica. Ele permite avaliar alguns dos principais domínios cognitivos, como orientação temporal e espacial, memória episódica, atenção e cálculo, linguagem, além da habilidade visuoespacial. Seu escore pode variar de 0-30, em que o resultado é interpretado de acordo com a escolaridade do indivíduo testado. Quanto mais baixa a pontuação, pior o desempenho cognitivo (F. FOLSTEIN, E. FOLSTEIN e R. MCHUGH, 1975).

4.3.5 Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

PASAT é um teste neuropsicológico destinado à avaliação da atenção e das funções executivas, principalmente a memória de trabalho e a VPI. O teste é uma medida sensível da disfunção cognitiva na EM e tem uma sensibilidade e especificidade de 74% e 65%, respectivamente. Foi desenvolvido especificamente para os pacientes portadores de EM (CHIARAVALLLOTI e DELUCA, 2008). O teste consiste na audição de uma série aleatória de algarismos de 1 a 9, que são pronunciados a cada 3 segundos. Há uma versão que utiliza 2 segundos, porém essa não foi utilizada no estudo. A tarefa consiste em somar esses dígitos de dois em dois sucessivamente, desconsiderando o resultado do cálculo. O escore é determinado pelo número de respostas corretas. A pontuação máxima é 60 e os dados normativos são dependentes da escolaridade (P. TILBERY, MENDES, *et al.*, 2005).

4.3.6 Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

De maneira semelhante ao PASAT, o SDMT avalia a atenção e a VPI. Entretanto, é um teste visual, além de ser rápido e fácil de ser realizado. Em um painel são apresentados números de 1 a 9 pareados a símbolos gráficos, como por exemplo, ">" e "+". Inferiormente, há fileiras desses símbolos distribuídos aleatoriamente em que o indivíduo deve verbalizar os números correspondentes a cada símbolo. O teste tem duração de 90 segundos. O escore corresponde ao somatório de respostas corretas (H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011). Os dados normativos para a população brasileira foram definidos por Spedo e colaboradores (T. SPEDO, E. FRNDAK, *et al.*, 2015).

4.3.7 Rey Auditory Verbal Learning Test (RALVT)

O RALVT é um teste de avaliação da memória episódica verbal. De ampla utilização, ele consiste na recordação imediata de uma lista “A” composta de 15 substantivos. A recordação imediata é medida em cinco momentos consecutivos, imediatamente após o examinador ler a lista em voz alta para o examinando. Em seguida, o examinador lê outra lista – “B”, que é lida apenas uma vez, consistindo em material de interferência, que deve ser imediatamente evocada pelo examinando. A soma das pontuações nos escores A1-A5 permite uma estimativa do aprendizado do indivíduo. A seguir, é solicitada a repetição da lista “A” logo após a lista “B” e novamente após 20 minutos (recordação tardia); porém, nesses momentos, a lista A não é lida previamente pelo examinador. Adicionalmente, é mostrada ao paciente uma relação de palavras composta pelas palavras das listas A e B, bem como outras palavras semelhantes fonética e/ou semanticamente, em que o examinando é solicitado a reconhecer as palavras pertencentes somente à lista A (tarefa de reconhecimento). Os dados normativos são dependentes da faixa etária (FERNANDES MALLOY-DINIZ, ANTUNES PARREIRA, *et al.*, 2007; SALGADO, FERNANDES MALLOY-DINIZ, *et al.*, 2011).

4.3.8 Span de dígitos

O Teste de Dígitos tem como função avaliar a atenção e a memória de trabalho. É composto por duas tarefas. Na primeira, o indivíduo é solicitado a repetir séries de dígitos, de 1 a 9, na mesma ordem em que foi dita (span direto). Na segunda parte, a repetição deverá ocorrer de maneira inversa (span indireto). São apresentadas oito séries para ordem direta e sete para inversa, havendo um aumento gradual da quantidade de algarismos em cada série. Cada série é formada por dois conjuntos de dígitos. O teste é finalizado quando o paciente erra os dois conjuntos da mesma série. O escore é dado pela soma de acertos, em que o máximo atingido é 30 pontos. O teste foi validado e padronizado no Brasil por Figueiredo e Nascimento (L. M. DE FIGUEIREDO e DO NASCIMENTO, 2007).

4.3.9 Teste de fluência verbal

Com objetivo de avaliar memória e funções executivas, o teste de fluência verbal se divide em duas categorias: fonêmica e semântica. Na forma fonêmica, o indivíduo é

solicitado a enumerar o máximo de palavras que se recordar, num período de um minuto, com determinada letra. Neste estudo, utilizamos as fluências para F, A e S. Na forma semântica, o procedimento é semelhante, porém devem ser lembrados nomes de animais, iniciados com qualquer letra do alfabeto. O escore é a soma das palavras emitidas. Os componentes fonêmico e semântico foram normatizados para a população brasileira por Romano e Brucki, bem como suas equipes, respectivamente (M. DOZZIBRUCKI , M. FLEURY MALHEIROS, *et al.*, 1997; ROMANO OPASSO, DOS SANTOS BARRETO e ZAZO ORTIZ , 2016).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os bancos de dados e as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 19.0. O nível de significância adotado foi de 5%.

4.4.1 Análises descritivas

Foram utilizadas frequências e porcentagens para descrever as variáveis qualitativas. Em relação às variáveis quantitativas, foram empregadas a média e o desvio padrão para descrever as variáveis gaussianas (normais); e a mediana, para as não-gaussianas. A normalidade das variáveis quantitativas foi verificada com o teste de Kolmogorov-Smirnov, após inspeção visual dos histogramas.

4.4.2 Análises de Comparação

Considerando-se a distribuição não-normal da amostra, nas análises comparativas incluindo variáveis quantitativas, optou-se por utilizar o teste de Mann-Whitney. As comparações entre as variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste Qui-quadrado.

4.4.3 Análises de Correlação

Também devido à distribuição não-normal da amostra, as correlações entre as variáveis foram analisadas pelo teste Spearman.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISES DESCRITIVAS

Durante o período do estudo, foram convidados um total de 52 pacientes durante as consultas de seguimento no HUPE. Destes, somente 35 preencheram os critérios de inclusão. Os motivos de não-inclusão dos 17 pacientes foram: diagnóstico de formas progressivas da EM (5), idade superior a 65 anos (2), recusa em participar do estudo (3), EDSS > 7,5 (1), escolaridade < 4 anos (1), uso de drogas ilícitas (1), doença de Parkinson (1), quadro demencial (1), transtorno psicótico (1) e história de traumatismo cranioencefálico grave (1). Posteriormente, foram selecionados 33 voluntários para compor o grupo controle, pareado por idade, sexo e escolaridade.

5.1.1 Perfil Sociodemográfico da amostra estudada

A TABELA 1 expõe o perfil sociodemográfico da amostra estudada. Essa era composta predominantemente por mulheres jovens e com nível educacional até o ensino médio. Embora a mediana da escolaridade tenha sido superior nos controles em relação aos pacientes, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

5.1.2 Perfil Clínico dos pacientes

Os dados clínicos dos pacientes são exibidos na TABELA 1. Esses dados revelam uma preponderância de pacientes que apresentaram os primeiros sintomas da EM em torno dos 30 anos de idade, convivem com a doença há menos de 10 anos e possuem incapacidade neurológica leve. A medicação mais frequentemente utilizada pelos pacientes foi o Interferon- β . Aproximadamente 30% da amostra apresenta transtorno depressivo, caracterizada por sintomas leves em sua maioria.

TABELA 1 – PERFIL CLÍNICO E SOCIODEMOGRÁFICO DA AMOSTRA ESTUDADA

VARIÁVEL		CONTROLES (N=33)	PACIENTES (N=35)	p
IDADE (anos)	Média ± DP (mín - máx)	38,82 ± 12,6 (21 - 63)	37,91 ± 11,44 (18 - 61)	0,94*
ESCOLARIDADE (anos)	Mediana	14	11	0,06*
SEXO (%)	Feminino Masculino	63,6% 36,4%	65,7% 34,3%	0,85**
EDSS	Média ± DP (mín - máx)	NA	2,7 ± 1,9 (6,5 - 0)	NA
IDADE INÍCIO DOS SINTOMAS (anos)	Média ± DP (mín - máx)	NA	29,7 ± 10,3 (13 - 60)	NA
TEMPO DE DOENÇA (anos)	Média ± DP (mín - máx)	NA	8,2 ± 5,3 (1 - 22)	NA
MEDICAÇÃO EM USO (%)	Interferon-β Glatirâmer Fingolimode Natalizumabe Azatioprina Sem medicação	NA	57,1 22,9 2,9 2,9 2,9 11,4	NA
TRANSTORNO DEPRESSIVO (MINI) (%)	Com depressão Sem depressão	0 100	28,6 71,4	0,001**
BDI	Média ± DP (mín - máx)	8 ± 5,6 (0 - 28)	11,8 ± 9,2 (0 - 39)	0,10*

Testes utilizados: *Mann-Whitney e **Qui-Quadrado. Abreviações: EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; BDI: *Beck Depression Inventory*; MINI: *Mini International Neuropsychiatric Interview*; DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; N: tamanho da amostra; NA: não se aplica; p: significância estatística

5.1.3 Testes Neuropsicológicos

A TABELA 2 contém os resultados dos TNP realizados na amostra estudada.

TABELA 2 – RESULTADOS DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS DA AMOSTRA ESTUDADA

TESTE		CONTROLES (N=33)	PACIENTES (N=35)	p
PASAT	Média ± DP (mín - máx)	39,6 ± 13,3 (11-60)	31,4 ± 12,1 (6-54)	0,008
SDMT	Média ± DP (mín - máx)	56,3 ± 13,5 (17-80)	45 ± 16 (17-73)	0,003
SPAN DIRETO	Média ± DP (mín - máx)	8,1 ± 2,7 (4-14)	8,2 ± 2,3 (4-14)	0,69
SPAN INVERSO	Mediana	4	5	0,30
FLUÊNCIA - F	Média ± DP (mín - máx)	14,9 ± 4,2 (5-26)	11,9 ± 5 (4-24)	0,007
FLUÊNCIA - A	Média ± DP (mín - máx)	13,1 ± 4,2 (3-22)	10,7 ± 4,5 (3-21)	0,015
FLUÊNCIA - S	Média ± DP (mín - máx)	12,8 ± 4,2 (3-19)	10,6 ± 4,1 (3-19)	0,03
SOMA FAS	Média ± DP (mín - máx)	40,8 ± 11,1 (13-63)	33,2 ± 11,6 (15-61)	0,008
FLUÊNCIA ANIMAIS	Média ± DP (mín - máx)	21,9 ± 5,9 (12-35)	17 ± 4,3 (9-28)	0,001
RALVT - A1	Média ± DP (mín - máx)	6,2 ± 1,9 (1-10)	5,4 ± 1,5 (2-8)	0,72
RALVT - A2	Média ± DP (mín - máx)	9,7 ± 2 (5-13)	7,9 ± 1,9 (4-12)	0,001
RALVT - A3	Média ± DP (mín - máx)	11,2 ± 1,9 (8-14)	9,4 ± 2,2 (4-13)	0,003
RALVT - A4	Média ± DP (mín - máx)	12,2 ± 1,6 (9-15)	10,1 ± 2,3 (6-15)	0,000
RALVT - A5	Média ± DP (mín - máx)	12,7 ± 1,8 (10-15)	11 ± 2,5 (6-15)	0,004
SOMA A1 - A5	Média ± DP (mín - máx)	52,2 ± 7,4 (40-65)	44 ± 9,1 (25-62)	0,000
RALVT - B1 (Interferência)	Média ± DP (mín - máx)	5,9 ± 2,2 (3-12)	5,1 ± 1,6 (1-8)	0,20
RALVT - A6	Média ± DP (mín - máx)	10,6 ± 2,5 (6-15)	8,4 ± 3,4 (1-15)	0,007
RALVT - A7 (Recordação tardia)	Média ± DP (mín - máx)	10,8 ± 2,7 (6-15)	7,6 ± 3,4 (1-14)	0,000
RALVT (Reconhecimento)	Mediana	29	28	0,018

Teste utilizado: Mann-Whitney. Abreviações: PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; RALVT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; N: tamanho da amostra; p: significância estatística

5.2 ANÁLISES DE COMPARAÇÃO

5.2.1 Comparações entre os pacientes e o grupo controle

De acordo com os dados da TABELA 2, podemos perceber que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em quase todos os TNP aplicados. As exceções foram relacionadas ao teste Span de Dígitos, ambas as versões, e às variáveis A1 e B1 do RALVT. Destacam-se os resultados muito significativos ($p \leq 0,01$) encontrados ao se analisarem os seguintes testes: PASAT, SDMT, Teste de Fluência

Verbal (letra F, soma FAS e categoria animais) e RALVT (A2 – A6, soma A1 – A5 e recordação tardia).

Na TABELA 1, pode-se observar pelos dados que não ocorreu diferença estatisticamente significativa de gravidade dos sintomas depressivos, medidos pelo BDI, entre os grupos. É importante salientar que a presença de transtorno depressivo, constatada pelo MINI, consistia em critério de não-inclusão dos controles no estudo. Portanto, nenhum controle apresentava depressão, apesar da verificação de sintomas depressivos.

5.2.2 Comparações entre subgrupos de pacientes

5.2.2.1 Comparações entre subgrupos de pacientes em relação à função cognitiva

A frequência de disfunção cognitiva detectada no grupo dos pacientes correspondeu a 68,6%. Foram determinados como alterados os escores abaixo de 1,5 desvio padrão da média em relação aos dados normativos para a população brasileira estabelecidos para cada teste ou subteste considerados (PASAT: 17,1%, SDMT: 11,4%, RALVT - A7: 45,7%, soma FAS: 40% e Animais: 11,4%). Disfunção cognitiva ou global foi definida como comprometimento em pelo menos um dos seguintes testes: Componente A7 do RALVT, PASAT e SDMT.

Em relação aos domínios cognitivos, também foram feitas análises de frequência, encontrando-se as seguintes porcentagens de pacientes comprometidos: Memória episódica (evocação): 45,7%; VPI (falha em pelo menos 1 teste): 22,8%; fluência verbal (prejuízo na soma FAS ou categoria animais): 42,8% e função executiva (pelo menos 2 testes alterados): 14,2%.

Ao comparar o estado cognitivo dos pacientes em relação às variáveis clínicas e sociodemográficas, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos (TABELA 3).

TABELA 3 – COMPARAÇÃO ENTRE SUBGRUPOS DE PACIENTES EM RELAÇÃO À FUNÇÃO COGNITIVA

TESTE		COGNIÇÃO PRESERVADA (N = 11 – 31,4%)	COGNIÇÃO ALTERADA (N = 24 – 68,6%)	p
IDADE (anos)	Média ± DP	36 ± 11	38,7 ± 11,7	0,70*
ESCOLARIDADE (anos)	Mediana	11	11,5	0,40*
EDSS	Média ± DP	2,9 ± 2	2,7 ± 1,9	0,84*
TEMPO DE DOENÇA (anos)	Média ± DP	7,1 ± 4,9	8,6 ± 5,4	0,50*
DEPRESSÃO (MINI)	N - %	2 - 18%	8 - 33%	0,35**
BDI	Média ± DP	12,2 ± 8,8	11,6 ± 9,8	0,64*
SEXO (N - %)	Feminino Masculino	8 - 35% 3 - 25%	15 - 65% 9 - 75%	0,55**
MEDICAÇÕES EM USO (N - %)	Interferon-β Glatirâmer Fingolimode Natalizumabe Azatioprina Sem medicação	5 - 46% 3 - 27% 1 - 9% 0 - 0% 0 - 0% 2 - 18%	15 - 63% 5 - 21% 0 - 0% 1 - 4% 1 - 4% 2 - 8%	0,51**

Teste utilizado: *Mann-Whitney e **Qui-Quadrado. Abreviações: EDSS: Expanded Disability Status Scale; MINI: *Mini International Neuropsychiatric Interview*; BDI: *Beck Depression Inventory*; DP: desvio padrão; N: tamanho da amostra; p: significância estatística

5.2.2.2 Comparações entre subgrupos de pacientes em relação ao transtorno depressivo

O perfil dos pacientes com transtorno depressivo, segundo o MINI, correspondeu a mulheres de meia-idade (após 40 anos); com incapacidade neurológica moderada; mais de 10 anos de doença; e portadoras de sintomas depressivos caracterizados como moderados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à escolaridade, à idade de início dos sintomas, às medicações utilizadas para tratamento da EM e ao desempenho nos TNP. Os dados apresentados nas TABELA 4 TABELA 5 corroboram essas afirmações.

TABELA 4 – COMPARAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DEPRESSIVO E DADOS CLÍNICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS

VARIÁVEL		MINI - COM DEPRESSÃO (N = 10)	MINI - SEM DEPRESSÃO (N = 25)	p
IDADE (anos)	Média ± DP	43,9 ± 10,4	35,5 ± 11,1	0,02*
EDSS	Média ± DP	3,9 ± 1,8	2,3 ± 1,7	0,01*
IDADE INÍCIO DOS SINTOMAS (anos)	Média ± DP	32,9 ± 12,2	28,4 ± 9,4	0,36*
TEMPO DE DOENÇA (anos)	Média ± DP	11 ± 5,9	7 ± 4,6	0,03*
ESCOLARIDADE (anos)	Mediana	12	11	0,46*
SEXO (N - %)	Feminino Masculino	10 – 43% 0 – 0%	13 – 57% 12 – 100%	0,007**
BDI	Média ± DP	22,7 ± 8,2	7,4 ± 5,1	0,000*
MEDICAÇÕES EM USO (N - %)	Interferon-β Glatirâmer Fingolimode Natalizumabe Azatioprina Sem medicação	5 – 50% 3 – 30% 0 – 0% 0 – 0% 0 – 0% 2 – 20%	15 – 60% 5 – 20% 1 – 4% 1 – 4% 1 – 4% 2 – 8%	0,77**

Testes utilizados: *Mann-Whitney e **Qui-Quadrado. Abreviações: EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; BDI: *Beck Depression Inventory*; MINI: *Mini International Neuropsychiatric Interview*; DP: desvio padrão; N: tamanho da amostra; p: significância estatística

TABELA 5 – COMPARAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DEPRESSIVO E TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

TESTE		MINI - COM DEPRESSÃO (N = 10)	MINI - SEM DEPRESSÃO (N = 25)	p
PASAT	Média ± DP	27 ± 12	33,2 ± 12	0,10
SDMT	Média ± DP	39,2 ± 19,3	47,4 ± 14,3	0,10
SPAN DIRETO	Média ± DP	8,2 ± 2,8	8,24 ± 2,2	0,73
SPAN INVERSO	Média ± DP	4,4 ± 2	5,4 ± 2,1	0,22
FLUÊNCIA - F	Média ± DP	11,3 ± 5,3	12,24 ± 5	0,52
FLUÊNCIA - A	Média ± DP	10,1 ± 5	10,9 ± 4,4	0,50
FLUÊNCIA - S	Média ± DP	10,7 ± 3,4	10,5 ± 4,4	0,84
SOMA FAS	Média ± DP	32,1 ± 11,2	33,7 ± 12	0,66
FLUÊNCIA ANIMAIS	Média ± DP	16,4 ± 5,7	17,3 ± 3,7	0,62
RALVT - A1	Média ± DP	4,6 ± 0,9	5,8 ± 1,6	0,26
RALVT - A2	Média ± DP	7,5 ± 1	8,1 ± 2,1	0,60
RALVT - A3	Média ± DP	8,8 ± 2,4	9,7 ± 2	0,45
RALVT - A4	Média ± DP	9,6 ± 2,2	10,3 ± 2,4	0,47
RALVT - A5	Média ± DP	11,1 ± 2,6	11 ± 2,5	0,82
SOMA A1 – A5	Média ± DP	41,6 ± 7,8	45 ± 9,5	0,57
RALVT - B1 (Interferência)	Média ± DP	4,5 ± 1	5,4 ± 1,7	0,08
RALVT - A6	Média ± DP	7,4 ± 3,6	8,8 ± 3,2	0,41
RALVT - A7 (Recordação tardia)	Média ± DP	6,4 ± 3,1	8 ± 3,4	0,31
RALVT (Reconhecimento)	Mediana	27	28	0,08

Teste utilizado: Mann-Whitney. Abreviações: MINI: *Mini International Neuropsychiatric Interview*; PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; RALVT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; DP: desvio padrão; N: tamanho da amostra; p: significância estatística

5.2.2.3 Comparações entre os sexos

Não foi observada diferença estatisticamente significativa ao comparar as características sociodemográficas e clínicas entre os sexos, no grupo dos pacientes (Anexo II); exceto em relação ao transtorno depressivo (TABELA 4). Aproximadamente 60% das mulheres apresentou diagnóstico de depressão, ao passo que nenhum homem o obteve, apesar da presença de sintomas depressivos, demonstrados no BDI. A gravidade desses também foi maior no sexo feminino em relação ao masculino.

O único TNP a apresentar diferença estatisticamente significativa entre os sexos foi o PASAT, com indivíduos do sexo masculino obtendo pontuação superior ao sexo feminino (ANEXO III).

5.3 ANÁLISES DE CORRELAÇÃO

5.3.1 Correlação entre os Testes Neuropsicológicos e as características clínicas dos pacientes com disfunção cognitiva

A única correlação estatisticamente significativa entre as características clínicas dos pacientes com disfunção cognitiva e os TNP ocorreu entre o valor da EDSS e o SDMT (TABELA 6). Verificou-se uma associação inversa, na qual quanto maior a incapacidade neurológica do paciente, menos o escore alcançado no SDMT.

TABELA 6 – CORRELAÇÃO ENTRE OS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS E AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM DISFUNÇÃO COGNITIVA

TESTES	EDSS	TEMPO DE DOENÇA	BDI
PASAT	r = - 0,26 p = 0,20	r = - 0,16 p = 0,45	r = - 0,15 p = 0,47
SDMT	r = - 0,58 p = 0,003	r = - 0,28 p = 0,17	r = - 0,16 p = 0,43
RALVT (Recordação tardia)	r = - 0,36 p = 0,07	r = 0,05 p = 0,78	r = - 0,15 p = 0,46

Teste utilizado: Spearman. Abreviações: PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; RALVT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; BDI: *Beck Depression Inventory*; r: coeficiente de correlação; p: significância estatística

6 DISCUSSÃO

O transtorno cognitivo vem sendo reconhecido como uma das principais manifestações clínicas da EM. Ao afetar as atividades de vida diária, a capacidade laborativa e as relações sociais, ele exerce relevante impacto na qualidade de vida dos pacientes. Em vista disso, é de suma importância seu reconhecimento e abordagem precoces, bem como o controle das condições que influenciam sua deterioração. No Brasil, há carência de pesquisas que contribuam para a definição do perfil cognitivo dos pacientes brasileiros diagnosticados com a doença. Assim, o principal objetivo desse estudo foi caracterizar o estado cognitivo de uma amostra de pacientes com EM, comparada a controles saudáveis (pareados quanto a idade, escolaridade e sexo), e, secundariamente, avaliar quais fatores exerceram influência na disfunção cognitiva nessa população.

Os pacientes apresentaram pior desempenho, em relação aos controles, em praticamente todos os instrumentos neuropsicológicos aplicados. As exceções corresponderam aos testes Span de dígitos (ambas as versões) e componentes A1 e B1 do RALVT. Em relação ao primeiro teste, os mesmos achados foram relatados por um estudo realizado em São Paulo (BALSIMELLI, MENDES, *et al.*, 2007). Porém, no Rio de Janeiro, os grupos de pacientes e controles avaliados por Negreiros e colaboradores (NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ, *et al.*, 2011) apresentaram diferença estatística tanto nos escores do componente direto quanto no inverso. Classicamente, a versão direta não está alterada na EM. Nesta, é mais comum déficit na versão indireta (L. M. DE FIGUEIREDO e DO NASCIMENTO, 2007; CHIARAVALLI e DELUCA, 2008; GROSSMAN e J. IRWIN, 2016), que é a que afere mais propriamente a capacidade de memória de trabalho (comumente afetada na doença), ao passo que o Span direto é uma medida de recursos atencionais, que podem não estar tão afetados quanto a memória operacional. As variáveis A1 e B1 do RALVT mensuram a memória imediata, a qual geralmente se mantém preservada na EM (CHIARAVALLI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011).

Outro achado pouco usual na literatura consistiu na diferença significativa entre a pontuação dos grupos no componente reconhecimento do RALVT. Curiosamente, outros dois estudos brasileiros (FREITAS FUSO, CALLEGARO, *et al.*, 2010; NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ, *et al.*, 2011) corroboraram esse resultado.

A etapa de reconhecimento do RAVLT depende da integridade anatômica e funcional dos hipocampos. Assim, os dados aqui reportados sugerem disfunção hipocampal na população estudada. Estudos de neuroimagem estrutural seriam necessários para explorar os déficits de reconhecimento na nossa população.

Destacaram-se os índices muito significativos ($p \leq 0,01$) encontrados ao se analisarem os seguintes testes: PASAT, SDMT, Teste de Fluência Verbal (soma FAS e categoria animais) e RALVT (aprendizado e recordação tardia). Esses resultados corroboram que a VPI e a memória episódica/aprendizado são os domínios cognitivos mais afetados na EM (CHIARAVALLLOTI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013).

A frequência de disfunção cognitiva entre os pacientes foi de 68%. Apesar de alta, encontra-se em conformidade com dados da literatura internacional (CHIARAVALLLOTI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011) e nacional (BIDIN BROOKS, COSSI MONSEFF BORELA e DADALTI FRAGOSO, 2011; NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ, *et al.*, 2011). Foram determinados como alterados os escores abaixo de 1,5 desvio padrão da média em relação aos dados normativos para a população brasileira estabelecidos para cada teste ou subteste considerados. Disfunção cognitiva ou global foi definida como comprometimento em pelo menos um dos seguintes testes: Componente A7 do RALVT, PASAT e SDMT.

A definição de “déficit cognitivo” na EM é um tema controverso na literatura. A ausência de um consenso que define os critérios de comprometimento cognitivo na doença tem dificultado a interpretação e a comparação dos resultados dos trabalhos. A maioria dos autores considera como disfunção cognitiva o prejuízo em pelo menos dois ou três dos diversos testes/subtestes aplicados (F. SUMOWSKI, BENEDICT, *et al.*, 2018), independente da função cognitiva afetada. As baterias neuropsicológicas também variam entre os estudos. Conseqüentemente, determinam-se grupos heterogêneos de pacientes classificados como cognitivamente alterados, os quais são compostos tanto por indivíduos com déficit em um domínio isolado, bem como comprometimento simultâneo em duas ou mais funções cognitivas.

Um desafio semelhante tem ocorrido em relação ao critério de falha nos testes. Geralmente, o prejuízo em determinada tarefa é determinado por desempenho inferior a um limiar escolhido pelos autores (desvio padrão abaixo da média dos dados

normativos da população ou dos controles). Todavia, essa escolha tem variado entre os estudos: desde 1 desvio padrão (PATTI , AMATO, *et al.*, 2009; FREITAS FUSO, CALLEGARO, *et al.*, 2010), a 1,5 (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006; BIDIN BROOKS, COSSI MONSEFF BORELA e DADALTI FRAGOSO, 2011), até 2 (DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015; DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017) desvios padrão abaixo da média. Por conseguinte, as prevalências de disfunção tornam-se afetadas e apresentam extensas variações.

A função cognitiva mais afetada na amostra foi a memória episódica (evocação), com índice de 45,7%. O estudo multicêntrico realizado por Caceres e colaboradores (CACERES , VANOTTI, *et al.*, 2014), envolvendo indivíduos latino-americanos, averiguaram achados semelhantes, embora a VPI seja reconhecida como o domínio cognitivo mais alterado na EM (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008; F. SUMOWSKI, BENEDICT, *et al.*, 2018). Apesar da diferença altamente significativa encontrada em relação aos escores relativos ao aprendizado (soma A1 – A5) entre os grupos, não foi possível calcular a taxa de falha dos pacientes. O motivo é o fato de não haver dados normativos dessa variável disponíveis para a população brasileira abaixo de 60 anos (SALGADO, FERNANDES MALLOY-DINIZ, *et al.*, 2011).

A VPI esteve comprometida em 22,8% dos pacientes, os quais apresentaram falha em pelo menos um dos seguintes testes, PASAT (17,1%) e/ou SDMT (11,4%). Valores equivalentes foram descritos em outros trabalhos latino-americanos: 22,5% de prejuízo no SDMT, segundo Negreiros e equipe (NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ , *et al.*, 2011); 12,7 e 21,8% no PASAT e SDMT, respectivamente, de acordo com Caceres e colegas (CACERES , VANOTTI, *et al.*, 2014). Estudos em que a VPI foi a função cognitiva mais alterada na amostra (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006; DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017), revelaram taxa de déficit de 43%.

Ao se analisar a fluência verbal, 42,8% de frequência de comprometimento foi observado na amostra, caracterizado por prejuízo na soma FAS e/ou categoria animais. Negreiros e colegas (NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ , *et al.*, 2011) encontraram frequência semelhante, 40,7%. Em contraposição, outros trabalhos relataram índices menores, em torno de 16-19% (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006; CACERES , VANOTTI, *et al.*, 2014; DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017).

Ao comparar os subgrupos de pacientes em relação à função cognitiva, foi observado que as características clínicas e sociodemográficas não exerceram influência no déficit cognitivo. O pequeno número de pacientes avaliados na pesquisa poderia justificar esses achados. Apesar da possibilidade de interferência tanto das diferenças metodológicas, como da composição da amostra, na interpretação e comparação dos resultados dos estudos (FERREIRA, 2010; H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011), faremos algumas observações.

Aproximadamente 30% dos pacientes foram diagnosticados com transtorno depressivo, conforme averiguado em estudos prévios (PATTI , AMATO, *et al.*, 2009; CACERES , VANOTTI, *et al.*, 2014; DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015). Particularmente em relação à depressão, tivemos o cuidado de controlar essa variável ao comparar o desempenho dos subgrupos de pacientes nos TNP, apesar de não ser uma conduta frequente na maioria dos trabalhos. Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre as médias dos testes entre o grupo de pacientes com e sem diagnóstico de transtorno depressivo, de acordo com o MINI. Conjuntamente, não houve correlação significativa entre o BDI e os escores dos instrumentos testados, achado condizente com o estudo COGIMUS (PATTI , AMATO, *et al.*, 2009). Entretanto, alguns autores obtiveram significância, apesar de fraca, nessa correlação (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006; RODRIGUES, ALVES PAES, *et al.*, 2011). Concluímos que o transtorno depressivo não exerceu influência no desempenho cognitivo da amostra avaliada. Ou seja, a disfunção cognitiva dos pacientes é possivelmente consequência dos danos cerebrais causados pela doença.

Verificamos uma correlação forte e inversa entre o SDMT e a EDSS. Esta variável também apresentou correlação estatisticamente significativa com o desempenho nos TNP em outros estudos (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006; PATTI , AMATO, *et al.*, 2009; BIDIN BROOKS, COSSI MONSEFF BORELA e DADALTI FRAGOSO, 2011; A. G. DE CANEDA e A. DE VECINO, 2016). Entretanto, esse não é um achado unânime, pois outros trabalhos não obtiveram nível de significância confiável ao correlacionar a incapacidade neurológica dos pacientes e os escores nos TNP (NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ , *et al.*, 2011; DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015; DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017).

De maneira contrária, o tempo de doença não exerceu influência no desempenho cognitivo dos pacientes com EM, em conformidade com outros trabalhos publicados (PATTI, AMATO, *et al.*, 2009; DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017). Ao passo que alguns estudos (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006; A. G. DE CANEDA e A. DE VECINO, 2016) relataram correlação inversa entre a duração da enfermidade e os escores dos TNP, em especial do SDMT. Apesar da disfunção cognitiva estar presente mesmo nas fases iniciais da EM, acreditamos que a não inclusão de pacientes com EDSS > 7,5, os quais podem apresentar também maior tempo de doença, seja uma possível justificativa para esse achado. O grau de incapacidade física pode inferir a extensão do dano cerebral e, conseqüentemente, o nível de comprometimento cognitivo dos pacientes.

6.1 LIMITES DO ESTUDO

Este estudo apresentou algumas limitações que merecem ser comentadas.

Primeiramente, referimos-nos ao tamanho amostral (n=35). Uma amostra maior possivelmente agregaria maior evidência às análises e poderia proporcionar associações estatisticamente significativas entre disfunção cognitiva e características clínicas e sociodemográficas dos pacientes. Foram incluídos no estudo somente pacientes com o fenótipo EMRR. Conjuntamente, o local onde o trabalho foi desenvolvido (ambulatório de Neuroimunologia do HUPE), apesar de ser um centro de referência estadual para o tratamento da EM, o montante de pacientes com EM acompanhados é limitado. Todavia, é importante destacar que a amostra do presente estudo é similar àquela utilizada em outros trabalhos brasileiros semelhantes publicados (FREITAS FUSO, CALLEGARO, *et al.*, 2010; BIDIN BROOKS, COSSI MONSEFF BORELA e DADALTI FRAGOSO, 2011; DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015; A. G. DE CANEDA e A. DE VECINO, 2016).

Pelo mesmo motivo descrito anteriormente, não foi possível a composição de subgrupos de pacientes com formas clínicas heterogêneas da EM para posterior comparação. Trabalhos com esse objetivo revelaram resultados interessantes e importantes para o manejo particularizado de cada paciente (RODRIGUES, ALVES PAES, *et al.*, 2011; PLANCHE, GIBELIN, *et al.*, 2016).

Outra limitação diz respeito aos domínios cognitivos testados. Abordamos somente aqueles classicamente mais afetados na EM, como atenção, memória episódica e função executiva (VPI e fluência verbal). A expansão da testagem neuropsicológica às outras funções, como por exemplo, habilidades visuoespaciais, planificação e cognição social, acarretaria uma contribuição mais abrangente à tentativa de traçar um perfil cognitivo da população brasileira diagnosticada com a doença.

A inclusão de análise de neuroimagem no conjunto das variáveis clínicas teria sido de grande valia nas análises de comparação e correlação envolvendo o comprometimento cognitivo dos pacientes, permitindo inferências sobre as bases neurais dos déficits cognitivos observados. Damasceno e colaboradores (DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015) obtiveram resultados relevantes em um estudo brasileiro realizado recentemente em Campinas.

Outro limite refere-se à ausência de uma avaliação psiquiátrica formal. De fato, neste estudo, os pacientes não foram consultados por psiquiatras. Contudo, cumpre observar que os dados referentes a sintomas psiquiátricos foram obtidos por meio de escalas padronizadas, amplamente utilizadas em pesquisas clínicas e que podem ser aplicadas por não-especialistas.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo confirmaram que a disfunção cognitiva é frequente entre os pacientes com EM. Foi demonstrado comprometimento da memória episódica e da função executiva. Assim, reforçamos a importância da inclusão da avaliação neuropsicológica na rotina de acompanhamento dos pacientes, a fim de propiciar o diagnóstico e manejo precoces do déficit cognitivo e a melhora da qualidade de vida.

O transtorno depressivo não interferiu no desempenho dos pacientes nos TNP, sugerindo que o déficit cognitivo presente na amostra é causado pela doença em si.

O grau de incapacidade física medido pela EDSS exerceu influência sobre a VPI.

Trabalhos futuros, com amostras maiores e seguimento longitudinal dos pacientes, serão necessários para a melhor caracterização da disfunção cognitiva da população brasileira diagnosticada com EM, bem como dos fatores que influenciam sua deterioração.

REFERÊNCIAS

Disponível em: <<http://abem.org.br>>. Acesso em: 6 Novembro 2017.

A ROCCA, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. **Lancet Neurol**, v. 14, p. 302–17, 2015.

A. G. DE CANEDA, M.; A. DE VECINO, M. C. The correlation between EDSS and cognitive impairment in MS patients. Assessment of a Brazilian population using a BICAMS version. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 74, n. 12, p. 974-981, 2016.

A. HOLLENBACH, ; R. OKSENBERG,. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. **Journal of Autoimmunity** , 64 , 2015. 13-25.

A. ROLAK ,. MS: The Basic Facts. **Clinical Medicine & Research**, 1, n. 1, 2003. 61 - 62.

A. DENDROU, C.; FUGGER, ; A. FRIESE,. Immunopathology of multiple sclerosis. **Nature Reviews | Immunology**, 15, September 2015. 545-558.

AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Rev Bras Psiquiatr** , v. 22, n. 3, p. 106-15, 2000.

BECK, A. T. et al. An inventory for measuring depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 4, p. 561-571, 1961.

BELBASIS, L. et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **Lancet Neurol**, 14, 2015. 263–73.

BIDIN BROOKS, J. B. B. B.; COSSI MONSEFF BORELA, ; DADALTI FRAGOSO,. Assessment of cognition using the Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests on a group of Brazilian patients with multiple sclerosis. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 69, n. 6, p. 887-891, 2011.

BRITO FERREIRA , M. L. et al. Epidemiologia De 118 Casos De Esclerose Múltipla Com Seguimento De 15 anos No Centro De Referência Do Hospital Da Restauração De Pernambuco. **Arq Neuropsiquiatr**, 62, n. 4, 2004. 1027-1032.

BROWNE, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A Growing Global Problem With Widespread Inequity. **Neurology**, 83 , September 2014. 1022-1024.

C. DELUCA, et al. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights. **Brain Pathology** , v. 25 , p. 79–98, 2015.

CALABRESE,. Neuropsychology of multiple sclerosis: An overview. **J Neurol** , v. 253 , n. Suppl 1, p. 10-15, 2006.

CALLEGARO, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. **Acta Neurol Scand**, 104, 2001. 208–213.

CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA, A. B. et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, 4, 2015. 572–579.

CHIARAVALLOTI, N. D.; DELUCA, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, 7, 2008. 1139–51.

COMINI FROTA, E. R.; MENDES, M. F.; FERREIRA VASCONCELOS, C. C. **Recomendações No Tratamento Da Esclerose Múltipla E Neuromielite Óptica**. 2^a. ed. São Paulo: Editora e Eventos Omnifarma, 2016.

COMPSTON, ; COLES,. Multiple sclerosis. **The Lancet**, 372, 2008. 1502–1517.

COMPSTON, A.; COLES, A. Multiple sclerosis. **The Lancet**, 359, 2002. 1221–31.

COTTER, et al. Social cognition in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. **Neurology** , v. 87, p. 1727–1736, 2016.

CRISTIANO, ; ROJAS, J. I. Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: An updated survey. **Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical**, abril-junho 2017. 1-7.

CRISTIANO, E. et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. **Multiple Sclerosis Journal**, 19, n. 7, 2012. 844-854.

CROOK, T. 3.; FEHER, E.; LARRABEE, G. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. **Int Psychogeriatr.**, v. 4, n. 2, p. 165-76, fall 1992.

D. LUBLIN, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions. **Neurology** , 83 , july 2014. 278-286.

DA MOTA GOMES, ; A.G. TEIVE,. **História da Neurologia Brasileira**. 1^a. ed. São Paulo: Omnifarma, 2012.

DADALTI FRAGOSO, ; BIDIN BROOKS, J. B. The prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos has remained unaltered for five years. **Arq Neuropsiquiatr**, 70, n. 7, 2012. 559-563.

DAMASCENO, ; PEREIRA DAMASCENO, ; CENDES,. Subclinical MRI disease activity influences cognitive performance in MS patients. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 4, p. 137–143, 2015.

DARGAHI, et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. **Brain Sci.** , v. 78, p. 1-27, 2017.

DE CERQUEIRA, A. C. et al. Psychiatric disorders in patients with multiple sclerosis. **Comprehensive Psychiatry** , v. 63 , p. 10–14, 2015.

DE CERQUEIRA, A. C. et al. Risk factors for suicide in multiple sclerosis: a case-control study. **J Bras Psiquiatr.**, v. 64, n. 4, p. 303-306, 2015.

DICKERSON, B. C. Dysfunction of Social Cognition and Behavior. **Continuum** , v. 21, n. 3, p. 660–677, 2015.

E. KRUEGER, ; H. KRAMER,. Neurocognitive Assessment. **Continuum Lifelong Learning Neurol**, v. 16, n. 2, p. 176–190, 2010.

F. FOLSTEIN, M.; E. FOLSTEIN , ; R. MCHUGH , P. “Mini-Mental State” A Practical Method For Grading The Cognitive State Of Patients For The Clinician. **J. psychiat. Res.**, v. 12, n. 189-198, 1975.

F. SUMOWSKI, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. **Neurology** , v. 90, p. 1-11, 2018.

FEINSTEIN, A. et al. Cognitive and neuropsychiatric disease manifestations in MS. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, 2, 2013. 4–12.

FEINSTEIN, A.; FREEMAN, J.; C LO,. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. **Lancet Neurol**, v. 14, p. 194–207, 2015.

FERNANDES MALLOY-DINIZ, et al. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. **Rev Bras Psiquiatr.**, v. 29, n. 4, p. 324-329, 2007.

FERREIRA, M. L. B. Cognitive deficits in multiple sclerosis: A systematic review. **Arq Neuropsiquiatr** , v. 68, n. 4, p. 632-641, 2010.

FILIPPI, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. **Lancet Neurol**, 11, april 2012. 349–60.

FINKELSZTEJN, et al. The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr** , 72, n. 2, 2014. 104-106.

FIORIN ANHOQUE , C. et al. Cognitive impairment in clinically isolated syndrome: A systematic review. **Dement Neuropsychol** , 4, n. 2, june 2010. 86-90.

FIORIN ANHOQUE, et al. Cognitive impairment is correlated with reduced quality of life in patients with clinically isolated syndrome. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 71, n. 2, p. 74-77, 2013.

FISCHER, et al. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. **Multiple Sclerosis**, v. 5, p. 244–250, 1999.

GAFSON, ; GIOVANNONI, ; H. HAWKES,. The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 1, p. 9–14, 2012.

GERALDI HAASE, et al. DESENVOLVIMENTO DA VERSÃO BRASILEIRA DA MULTIPLE SCLEROSIS FUNCIONAL COMPOSITE MEASURE (MSFC- BCTRIMS). **Arq Neuropsiquiatr** , v. 62, n. 2-A, p. 363-370, 2004.

GRANBERG, et al. Radiologically isolated syndrome - incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. **Mult Scler**, v. 0, n. 0, p. 1-10, 2012.

GROSSMAN, M.; J. IRWIN, D. The Mental Status Examination in Patients With Suspected Dementia. **Continuum**, v. 22, n. 2, p. 385–403, 2016.

H. NOSEWORTHY, J. et al. Multiple Sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, 343, n. 13, September 2000. 938-952.

H. B. BENEDICT, ; ZIVADINOV,. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. **Nat. Rev. Neurol.** , v. 7, p. 332–342 , 2011.

H.B. BENEDICT, et al. Minimal Neuropsychological Assessment of MS Patients: A Consensus Approach. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 16, n. 3, p. 381–397, 2002.

INGELEIV LØKEN-AMSRUD, K. et al. Impact of the environment on multiple sclerosis. **Tidsskr Nor Legeforen** , 135, n. 9, 2015. 856 – 60.

J THOMPSON, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. **Lancet Neurol**, v. 17, p. 162–73, 2018.

J. GILL, D.; M. DAMANN,. Language Dysfunction. **Continuum** , v. 21, n. 3, p. 627–645, 2015.

J. THOMPSON, A. Challenge of progressive multiple sclerosis therapy. **Curr Opin Neurol**, v. 30, p. 237–240, 2017.

JF, K. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. **Neurology**, 5, 1955. 580-3.

JF, K. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). **Neurology** , 33, 1983. 1444-52.

JOCK MURRAY,. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. **Journal of the Neurological Sciences** , 277, 2009. 3-8.

JOHNEN, A. et al. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis – A systematic review and meta-analysis. **J.neubiorev.**, v. 83, p. 568-578, 2017.

KAMM, C. P.; UITDEHAAG, B. M.; POLMAN, C. H. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. **European Neurology**, 72, 2014. 132-141.

KUNTZ GRZESIUK, A. et al. Prevalência Da Esclerose Múltipla Na Cidade De Cuiabá-MT-2007. **O Dendrito**, 14, n. 3, 2008. 36-38.

L. M. DE FIGUEIREDO , ; DO NASCIMENTO,. Desempenhos nas Duas Tarefas do Subteste Dígitos do WISC-III e do WAIS-III. **Psic.: Teor. e Pesq.**, v. 23, n. 3, p. 313-318, 2007.

LAATU, et al. Visual object recognition in multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences** , v. 185 , p. 77–88, 2001.

LANA-PEIXOTO, M. A. et al. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, 70, n. 2, 2012. 102-107.

LANGDON, D. Cognitive assessment in MS. **Neurodegener. Dis. Manag.** , v. 5, n. 6s, p. 43–45, 2015.

LANGDON, D. W. Cognition in multiple sclerosis. **Current Opinion in Neurology**, 24, 2011. 244–249.

LANGDON, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). **Multiple Sclerosis Journal**, v. 0, n. 0, p. 1 –8, 2012.

LEMONS VIDAL DE NEGREIROS, A. A. et al. Clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with multiple sclerosis in João Pessoa, Paraíba, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, 73, n. 9, 2015. 741-745.

LOPES, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com esclerose múltipla atendidos no Hospital das clínicas da Universidade Estadual de Londrina: análise de 178 casos. **Arq. Neuropsiquiatr.** , n. supl. 1, 2005. 19-20.

MCDONALD , W. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. **Ann Neurol.**, v. 50, n. 1, p. 121-127, Jul 2001.

MILO, ; KAHANA,. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. **Autoimmunity Reviews** , 9, 2010. A387–A394.

MITOLO, M. et al. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. **Journal of the Neurological Sciences**, 354, 2015. 1-9.

MIX, E. et al. Animal models of multiple sclerosis - Potentials and limitations. **Progress in Neurobiology**, 92, n. 3, november 2010. 386-404.

MOREIRA, M. et al. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. **Rev Neurol**, 34, n. 4, 2002. 378-383.

NEGREIROS, M. A. et al. Alterações cognitivas em indivíduos brasileiros com esclerose múltipla surto-remissão. **J Bras Psiquiatr.** , 60, n. 4, 2011. 266-70.

NOSEWORTHY, ; SELAND, ; EBERS,. Therapeutic Trials in Multiple Sclerosis. **Can. J. Neurol. Sc**, 11, 1984. 355-362.

P. TILBERY, et al. Padronização Da Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) Na População Brasileira. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63, n. 1, p. 127-132, 2005.

PATTI, F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, 15, 2009. 2–8.

PER SOELBERG , S. New management algorithms in multiple sclerosis. **Curr Opin Neurol**, 27, n. 3, 2014. 246–259.

PERUCHI, M. M. et al. Clinical and Demographic Characteristics of Multiple Sclerosis in Florianópolis, SC, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, 62, n. supl. 2, Outubro 2004. 171.

POLMAN , C. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria", v. 58, n. 6, p. 840-846, Dec 2005.

POLMAN, C. H. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. **ANN NEUROL**, 69, 2011. 292–302.

PORTELA, L. B. B. B. et al. Epidemiologic study of the multiple sclerosis in the Distrito Federal, Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 62, n. supl. 2, 2004. 170.

POSER , C. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. **Ann Neurol**, 13, 1983. 227-31.

PRAKASH, et al. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. **Mult Scler**, 14, 2008. 1250-1261.

RAO , S. et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. **Neurology**, v. 41, n. 5, p. 685-691, May 1991.

RENAULD, ; MOHAMED-SAÏD, ; MACOIR,. Language disorders in multiple sclerosis: A systematic review. **Multiple Sclerosis and Related Disorders** , v. 10 , p. 103–111, 2016.

RIVERS, ; SCHWENTKER , F. Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. **J Exp Med** , 61, 1935. 689-702.

RODRIGUES, D.-N. et al. Different cognitive profiles of Brazilian patients with relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis. **Arq Neuropsiquiatr** , v. 69, n. 4, p. 590-595, 2011.

ROMANO OPASSO, ; DOS SANTOS BARRETO, ; ZAZO ORTIZ ,. Phonemic verbal fluency task in adults with high-level literacy. **Einstein**, v. 14, n. 3, p. 398-402, 2016.

S. REICH, ; F. LUCCHINETTI, ; A. CALABRESI,. Multiple Sclerosis. **N Engl J Med**, v. 378, p. 169-80, 2018.

SAMPAIO LACATIVA, M. C. et al. Multiple Sclerosis in the city of Rio de Janeiro. **Multiple Sclerosis Journal**, 18, 2012. 1850.

SIMPSON JR, et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 82, 2011. 1132-1141.

SOSPEDRA, ; MARTIN,. Immunology of Multiple Sclerosis. **Annu. Rev. Immunol.**, 23, 2005. 683–747.

T. SPEDO, et al. Cross-cultural Adaptation, Reliability, and Validity of the BICAMS in Brazil. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 29, n. 6, p. 836–846, 2015.

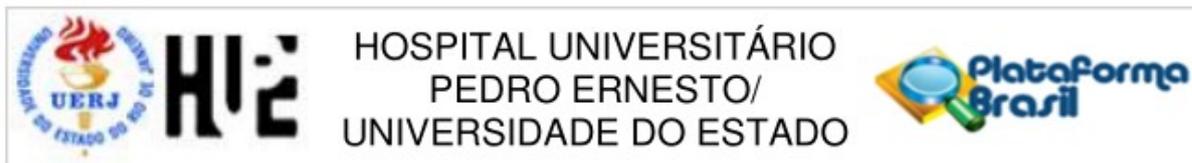
THE IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP. Interferon beta 1-b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neurology** , 43, 1993. 655-61.

TIEMANN, L. et al. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. **Multiple Sclerosis**, 15, 2009. 1164-1174.

V. RAMAGOPALAN, ; DESSA SADOVNICK,. Epidemiology of Multiple Sclerosis. **Neurol Clin** , 29, 2011. 207–217.

VASCONCELOS, et al. Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, 151, 2016. 24–30.

WADE, B. J. Spatial Analysis of Global Prevalence of Multiple Sclerosis Suggests Need for an Updated Prevalence Scale. **Multiple Sclerosis International**, 2014, 2014. 1-7.

ANEXO I: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estudo de associação entre depressão, funções cognitivas e biomarcadores periféricos em uma amostra ambulatorial de pacientes com esclerose múltipla.

Pesquisador: Ana Claudia Rodrigues de Cerqueira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 26459414.7.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 536.526

Data da Relatoria: 19/02/2014

Apresentação do Projeto:

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica e inflamatória do sistema nervoso central (SNC), que atinge predominantemente a substância branca, através de lesões que promovem a destruição da mielina, oligodendrócitos e axônios. A depressão acomete 50% dos pacientes com esclerose múltipla, por outro lado disfunção cognitiva em 40% dos pacientes. Processos de inflamação e neurodegeneração na EM parecem exercer um papel relevante no surgimento de manifestações neuropsiquiátricas como a depressão maior e no desempenho em funções cognitivas. Em um estudo recente, Patenella et al. demonstraram correlação positiva entre elevados níveis de IL-6 e disfunção cognitiva em uma amostra ambulatorial de pacientes com EM. Neste estudo, os autores também encontraram correlação entre níveis baixos níveis de BDNF e pior desempenho nos testes neuropsicológicos em pacientes com EM. Esses dados sugerem um possível papel desses fatores no prejuízo cognitivo na EM.

Objetivo da Pesquisa:

A avaliação da relação existente entre depressão, funções cognitivas e biomarcadores

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

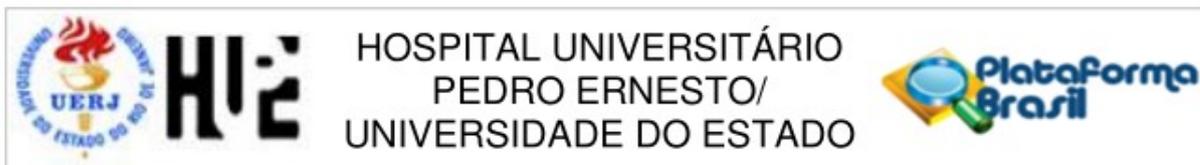
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 536.526

(infamatórios e fatores neurotróficos) em pacientes com EM poderá contribuir para a compressão dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na depressão e na disfunção cognitiva nesta população, abrindo perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem diminuir o sofrimento psíquico, reduzir o risco de suicídio, e melhorar da qualidade de vida nesta população. Além disso, poderá identificar possíveis biomarcadores de sintomas de humor e de desempenho cognitivo na EM.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Poderá causar pequenas equimoses no local da punção venosa.

Benefícios:

Poderá contribuir para a compressão dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na depressão e na disfunção cognitiva em pacientes com esclerose múltipla, abrindo perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem diminuir o sofrimento psíquico, reduzir o risco de suicídio, e melhorar da qualidade de vida nesta população. Além disso, poderá identificar possíveis biomarcadores de sintomas de humor e de desempenho cognitivo na EM.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante e exequível no cenário proposto

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade

Recomendações:

Aprovado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não pendências

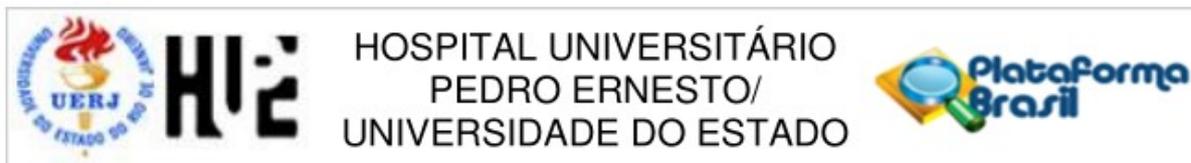
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 536.526

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

RIO DE JANEIRO, 20 de Fevereiro de 2014

Assinador por:
MARIO FRITSCH TOROS NEVES
(Coordenador)

ANEXO II: TABELA 7

TABELA 7 – COMPARAÇÃO DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS ENTRE OS SEXOS

VARIÁVEL	SEXO FEMININO (N = 23) média ± DP ou mediana	SEXO MASCULINO (N = 12) média ± DP ou mediana	p
IDADE (anos)	39,9 ± 12,1	34 ± 9,2	0,13
EDSS	2,8 ± 1,9	2,5 ± 1,8	0,55
IDADE INÍCIO DOS SINTOMAS (anos)	31,4 ± 11,6	26,3 ± 6,4	0,23
TEMPO DE DOENÇA (anos)	8,8 ± 5,7	6,9 ± 4,2	0,28
BDI	14,2 ± 10,1	7,1 ± 4,4	0,03
ESCOLARIDADE (anos)	12	11	0,60

Teste utilizado: Mann-Whitney. Abreviações: EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; BDI: *Beck Depression Inventory*; DP: desvio padrão; N: tamanho da amostra; p: significância estatística

ANEXO III: TABELA 8

TABELA 8 – COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS ENTRE OS SEXOS

TESTE	SEXO FEMININO (N = 23) média ± DP ou mediana	SEXO MASCULINO (N = 12) média ± DP ou mediana	p
PASAT	28 ± 12,4	37,8 ± 8,8	0,01
SDMT	42,6 ± 17,7	49,7 ± 11,6	0,13
SPAN DIRETO	8 ± 2,3	8,5 ± 2,4	0,58
SPAN INVERSO	4,6 ± 2,1	6 ± 1,9	0,06
FLUÊNCIA - F	12,8 ± 5,1	10,2 ± 4,7	0,13
FLUÊNCIA - A	10,6 ± 5,4	10,8 ± 2,5	0,60
FLUÊNCIA - S	10,1 ± 4	11,5 ± 4,2	0,44
SOMA FAS	33,6 ± 12,8	32,5 ± 9,4	0,95
FLUÊNCIA ANIMAIS	16,9 ± 4,8	17,3 ± 3,4	0,83
RALVT - A1	5,3 ± 1,5	5,6 ± 1,6	0,60
RALVT - A2	8,1 ± 2,1	7,5 ± 1,4	0,30
RALVT - A3	9,8 ± 2,3	8,8 ± 1,8	0,14
RALVT - A4	10,3 ± 2,5	9,8 ± 2	0,63
RALVT - A5	11,3 ± 2,7	10,3 ± 2,1	0,20
SOMA A1 – A5	45 ± 9,9	42,1 ± 7,4	0,25
RALVT - B1 (Interferência)	5 ± 1,7	5,4 ± 1,4	0,47
RALVT - A6	8,7 ± 3,8	7,8 ± 2,2	0,24
RALVT - A7 (Recordação tardia)	7,9 ± 3,5	7 ± 3,2	0,38
RALVT (Reconhecimento)	28	28	0,72

Teste utilizado: Mann-Whitney. Abreviações: PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; RALVT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; DP: desvio padrão; N: tamanho da amostra; p: significância estatística

ANEXO IV: ARTIGO PARA SUBMISSÃO

COGNITIVE PERFORMANCE OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: Influence of depressive symptoms

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is the most common demyelinating disease of the central nervous system. Cognitive impairment (CI) is one of its core symptoms. Cognition is not commonly assessed in routine neurological examination. It influences functional, work and social activities and is a predictor of MS patients' quality of life. The cognitive profile of Brazilian MS population is unknown, since studies are still scarce.

Objective: To describe cognitive status of MS patients, comparing them to a control group, and to evaluate the influence of clinical, psychiatric and sociodemographic characteristics on cognitive performance.

Methods: Anamnesis (age, education, disease duration and treatment) and EDSS (Expanded Disability Status Scale) data were collected from MS patients followed at a tertiary hospital in Rio de Janeiro. Sample was submitted to Depression screening (MINI - Mini International Neuropsychiatric Interview and BDI - Beck Depression Inventory) and neuropsychological assessment (Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Rey Auditory Verbal Learning Test (RALVT), Digit Span and Verbal Fluency Test (FAS and animal category).

Results: Patients (35) performed worse than controls (33) in almost all tests. CI in patients' group was 68.6%. The most affected cognitive domain was episodic memory (45.7%), followed by verbal fluency (42.8%) and information processing speed - IPS (22.8%). No statistically significant difference was found between patients' cognitive status and clinical, psychiatric and sociodemographic variables. EDSS had an inverse correlation with SDMT.

Conclusions: We corroborated that CI is common among MS patients. Depression did not interfere in patients' test performance, although physical disability influenced IPS. We did our contribution to draw a Brazilian MS population cognitive profile.

Keywords: Multiple sclerosis, neuropsychological assessment, cognition, depression, memory

1. Introduction

Multiple Sclerosis (MS), a chronic and autoimmune disease of the central nervous system (CNS), is induced by an interaction between genetic and environmental factors. It presents, as pathophysiological mechanisms, inflammation, demyelination and axonal degeneration (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014). MS affects approximately 2.5 million people worldwide. Possibly, it is the most common cause of non-traumatic neurological disability in young adults (COMPSTON e COLES, 2002; KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014).

Cognitive impairment (CI) occurs in about 40 to 70% of cases, regardless of physical symptoms (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011) and it has been detected in all subtypes and stages of MS, including early manifestations, such as clinical isolated syndrome (CIS) (FIORIN ANHOQUE , AIRES DOMINGUES , *et al.*, 2010; LANGDON, 2011). Typical cognitive profile involves domains related to attention, memory and executive functions (specially information processing speed (IPS)) (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013).

CI is devastating and a priority for MS patients (LANGDON, 2011). It significantly influences daily living and work capacity. Besides contributing to patients' poor quality of life, CI reduces adherence to treatment and potential rehabilitation (PATTI, 2009; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013). Cognitive function is not routinely accessed in neurological examination of MS patients. Consequently, CI is presumably underdiagnosed in MS (PATTI, 2009; LANGDON, 2011; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013).

There is a lack of epidemiological studies on cognitive dysfunction around Brazilian MS population (NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ , *et al.*, 2011; VASCONCELOS, THULER , *et al.*, 2016). Expansion of MS cognitive research in Brazil is important both for description of Brazilian MS patients' cognitive profile as for demonstration of factors that most influence cognitive decline in this population. Thus, the aim of this study was to describe cognitive status of a Brazilian MS patients' sample, comparing them to healthy individuals.

2. Methods

2.1. Subjects

We enrolled 35 patients with relapsing-remitting MS diagnosis according to revised 2010 McDonald criteria (POLMAN, REINGOLD, *et al.*, 2011) and 33 healthy subjects for comparison as a control group (paired for gender, age and educational level). All individuals were 18-65 years old and educated for at least five years. We did not include subjects who had any pre-existing condition that could potentially interfere with neuropsychological assessment. They were evaluated at Neuroimmunology outpatient clinic of Pedro Ernesto University Hospital (HUPE) - UERJ, Rio de Janeiro, Brazil. Patient's exclusion criteria were EDSS (Expanded Disability Status Scale) >7,5 or

occurrence of any relapse or steroid therapy within two months preceding evaluation. Volunteers were not included if they had depression (Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI), performed score ≥ 25 in Memory Complaint Questionnaire or failed on Mini Mental State Examination or component A7 of Rey Auditory Verbal Learning Test (RALVT). This study was approved by ethics committee of HUPE and all participants signed an informed consent form.

2.2. Clinical and cognitive evaluation

We collected clinical data (EDSS, disease duration, age of onset of symptoms and actual treatment) of all patients. All individuals answered Beck Depression Inventory (BDI) to measure depression symptoms and then were submitted to neuropsychological assessment. Neuropsychological tests (NPT) were selected to explore the most impaired cognitive domains in MS patients. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), 3-second version, was chosen to assess sustained attention, working memory and IPS; Symbol Digit Modalities Test (SDMT) to assess sustained attention and IPS; RALVT to assess learning and verbal episodic memory; Digit Span Test to assess attention and working memory and F-A-S and animal category of Verbal Fluency Test to assess verbal fluency.

Values below 1.5 standard deviation (SD) of Brazilian population normative data mean were considered as cut-off scores for each test or subtest. CI was defined as deficit in at least one of the following tests: Component A7 of RALVT, PASAT and SDMT.

2.3. Data analysis

Database and statistical analyzes were performed with Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software, version 19.0. The level of significance adopted was 5%. Group comparisons on clinical and cognitive tests were performed with Mann–Whitney and Chi-Square tests. Correlation between variables were analyzed by Spearman test.

3. Results

During study period, 52 patients were invited, of whom only 35 met inclusion criteria. Subsequently, 33 volunteers were selected to set control group, paired by age, sex and education. Table 1 shows sample's sociodemographic and clinical profile. It was composed predominantly of young women educated up to high school, who developed first MS symptoms around 30 years old and had less than 10 years of disease duration

and mild neurological disability. The most frequently medication was Interferon- β . Approximately 30% had depression, characterized by mild symptoms mostly.

TABLE 1 – SAMPLE’S SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL PROFILE

VARIABLE		CONTROLS (N=33)	PACIENTS (N=35)	p
AGE (years)	Mean \pm SD (min - max)	38,82 \pm 12,6 (21 - 63)	37,91 \pm 11,44 (18 - 61)	0,94*
EDUCATION (years)	Median	14	11	0,06*
SEX (%)	Female Male	63,6% 36,4%	65,7% 34,3%	0,85**
EDSS	Mean \pm SD (min - max)	NA	2,7 \pm 1,9 (6,5 - 0)	NA
MS FIRST SYMPTOMS (years)	Mean \pm SD (min - max)	NA	29,7 \pm 10,3 (13 - 60)	NA
DISEASE DURATION (years)	Mean \pm SD (min - max)	NA	8,2 \pm 5,3 (1 - 22)	NA
MEDICATION (%)	Interferon- β Glatiramer Fingolimode Natalizumab Azathioprine No medication	NA	57,1 22,9 2,9 2,9 2,9 11,4	NA
DEPRESSION (MINI) (%)	Depression No depression	0 100	28,6 71,4	0,001**
BDI	Mean \pm SD (min - max)	8 \pm 5,6 (0 - 28)	11,8 \pm 9,2 (0 - 39)	0,10*

Tests: *Mann-Whitney and **Chi-Square. Abbreviations: EDSS: Expanded Disability Status Scale; BDI: Beck Depression Inventory; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; SD: standard deviation; min: minimum value; max: maximum value; N: sample size; NA: not applicable; p: level of confidence

Almost all NPT showed statistically significant result's difference between groups. Exceptions were related to Digit Span Test, both versions, and to variables A1 and B1 of RALVT. The most significant results ($p \leq 0.01$) were related to the following tests: PASAT, SDMT, Verbal Fluency Test (letter F, FAS total and animal category) and RALVT (A2 - A6, total A1 - A5 and late recall) (Table 2).

TABLE 2 – SIGNIFICANT RESULTS OF THE NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS BETWEEN GROUPS

TEST	CONTROLS (N=33) Mean \pm SD (min - max)	PACIENTS (N=35) Mean \pm SD (min - max)	p
PASAT	39,6 \pm 13,3 (11-60)	31,4 \pm 12,1 (6-54)	0,008
SDMT	56,3 \pm 13,5 (17-80)	45 \pm 16 (17-73)	0,003
TOTAL FAS	40,8 \pm 11,1 (13-63)	33,2 \pm 11,6 (15-61)	0,008
ANIMALS FLUENCY	21,9 \pm 5,9 (12-35)	17 \pm 4,3 (9-28)	0,001
TOTAL A1 - A5	52,2 \pm 7,4 (40-65)	44 \pm 9,1 (25-62)	0,000
RALVT - A7 (Late recall)	10,8 \pm 2,7 (6-15)	7,6 \pm 3,4 (1-14)	0,000

Test: Mann-Whitney. Abbreviations: PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; RALVT: Rey Auditory Verbal Learning Test; SD: standard deviation; min: minimum value; max: maximum value; N: sample size; p: level of confidence

According to criteria previously established by us CI was detected in 68.6% of patients. Episodic memory (late recall) was affected in 45.7%, IPS (failure in PASAT or SDMT) in 22.8% and verbal fluency (impairment in total FAS or animal category) in 42.8% of patients. When comparing cognitive status among patients according to clinical and sociodemographic variables, no statistically significant difference was found between subgroups (Table 3).

TABLE 3 – COMPARISON BETWEEN SUBGROUPS OF PATIENTS REGARDING COGNITION

TEST		PRESERVED COGNITION (N = 11 – 31,4%)	COGNITIVE IMPAIRMENT (N = 24 – 68,6%)	p
AGE (years)	Mean ± SD	36 ± 11	38,7 ± 11,7	0,70*
EDUCATION (years)	Median	11	11,5	0,40*
EDSS	Mean ± SD	2,9 ± 2	2,7 ± 1,9	0,84*
DISEASE DURATION (years)	Mean ± SD	7,1 ± 4,9	8,6 ± 5,4	0,50*
DEPRESSION (MINI) (%)	N - %	2 - 18%	8 - 33%	0,35**
BDI	Mean ± SD	12,2 ± 8,8	11,6 ± 9,8	0,64*
SEX (%)	Female	8 - 35%	15 - 65%	0,55**
	Male	3 - 25%	9 - 75%	
MEDICATION (%)	Interferon-β	46%	63%	0,51**
	Glatiramer	27%	21%	
	Fingolimode	9%	0%	
	Natalizumab	0%	4%	
	Azathioprine	0%	4%	
No medication	18%	8%		

Tests: *Mann-Whitney and **Chi-Square. Abbreviations: EDSS: Expanded Disability Status Scale; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; BDI: Beck Depression Inventory; SD: standard deviation; N: sample size; p: level of confidence

Depressive patients' profile, according to MINI, encompasses middle-aged women (after 40 years old); with moderate neurological disability; more than 10 years of illness; and with moderate to severe depressive symptoms. We found no statistically significant difference between subgroups in terms of education, age at onset of MS symptoms, medications and performance in NPT (data not shown).

Correlations between CI patients' clinical characteristics and NPT scores were statistically significant only regarding EDSS and SDMT (Table 4). There was an inverse association, in which the greater the patient neurological incapacity, the less the score reached in SDMT.

TABLE 4 – CORRELATION BETWEEN NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS AND COGNITIVE IMPAIRED PATIENTS' CLINICAL CHARACTERISTICS

TESTS	EDSS	DISEASE DURATION	BDI
PASAT	r = - 0,26 p = 0,20	r = - 0,16 p = 0,45	r = - 0,15 p = 0,47
SDMT	r = - 0,58 p = 0,003	r = - 0,28 p = 0,17	r = - 0,16 p = 0,43
RALVT (Late recall)	r = - 0,36 p = 0,07	r = 0,05 p = 0,78	r = - 0,15 p = 0,46

Test: Spearman. Abbreviations: PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; RALVT: Rey Auditory Verbal Learning Test; EDSS: Expanded Disability Status Scale; BDI: Beck Depression Inventory; r: correlation coefficient; p: level of confidence

4. Discussion

CI has been recognized as a core MS manifestation. By affecting daily living activities, work capacity and social relationships, it has a significant impact on patients' quality of life. In view of this, its early recognition and approach, as well as the control of conditions that influence its deterioration, is of high importance. In Brazil, there is a lack of researches that contribute to a definition of Brazilian MS patients' cognitive profile. Thus, the aim of this study was to characterize the cognitive status of a sample of MS patients, compared to healthy controls (matched for age, education and sex), and secondly to assess which factors influenced cognitive dysfunction in this population.

Patients performed worse compared to controls, in almost all NPT. Exceptions were Digit Span (both versions) and RALVT components A1 and B1. Regarding the first test, the same findings were reported by a study carried out in São Paulo (BALSIMELLI, MENDES, et al., 2007). However, in Rio de Janeiro, patients and controls evaluated by Negreiros et al (NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ, et al., 2011) showed statistical difference in both direct and inverse component scores. Classically, direct version is not impaired in MS, whereas, deficit in indirect version is more common (LM DE FIGUEIREDO and NASCIMENTO, 2007; CHIARAVALLOTI and DELUCA, 2008; GROSSMAN and J. IRWIN, 2016). RALVT variables A1 and B1 measure immediate memory, which is generally preserved in MS (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011)

Another unusual finding was the significant difference found between groups' scores regarding recognition (RALVT). Interestingly, two other Brazilian studies have confirmed this result (FREITAS FUSO, CALLEGARO, et al., 2010; NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ, et al., 2011). RALVT recognition depends on hippocampus

anatomical and functional integrity. Thus, data reported suggest hippocampal dysfunction in this population. Structural neuroimaging studies would be necessary to explore recognition deficits in our sample.

The most significant indexes ($p \leq 0.01$) were related to the following tests: PASAT, SDMT, Verbal Fluency Test (total FAS and animal category) and RALVT (learning and late recall). These results corroborate that IPS and episodic memory/learning are the most affected MS cognitive domains (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011; FEINSTEIN, DELUCA, *et al.*, 2013).

CI was diagnosed among 68% of patients. Although this frequency is high, it is in accordance with data from international (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008; LANGDON, 2011) and national studies (BIDIN BROOKS, COSSI MONSEFF BORELA e DADALTI FRAGOSO, 2011; NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ, *et al.*, 2011). Test or subtest's scores below 1.5 SD of Brazilian population normative data mean were determined as altered. CI was defined as failure in at least one of the following tests: Component A7 of RALVT, PASAT and SDMT.

CI in MS is a controversial topic. Interpret and compare the results of studies is challenging because there is absence of a consensus defining MS CI criteria. Most authors consider cognitive dysfunction as impairment in at least 2 or 3 of the various tests/subtests applied (F. SUMOWSKI, BENEDICT, *et al.*, 2018), regardless of cognitive function affected. Neuropsychological batteries also vary between studies. Consequently, heterogeneous groups of patients, which are composed of individuals with deficits in an isolated domain, as well as simultaneous impairment in two or more cognitive functions, are supposed to have CI.

A similar problem has occurred regarding test failure criterion. In general, an impairment task is determined by performance below a threshold chosen by authors (SD below the normative population or control data mean). However, this choice has varied between studies: from 1 SD (PATTI, AMATO, *et al.*, 2009; FREITAS FUSO, CALLEGARO, *et al.*, 2010), to 1.5 SD (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006; BIDIN BROOKS, COSSI MONSEFF BORELA e DADALTI FRAGOSO, 2011), up to 2 SD (DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015; DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017) below the mean. Hence, the prevalence of CI in MS exhibits a large range.

The most affected cognitive function was episodic memory (late recall), with an index of 45.7%. Caceres and colleagues multicenter study (CACERES , VANOTTI, *et al.*, 2014), involving Latin American individuals, found similar findings, although IPS is recognized as the most altered cognitive domain in MS (CHIARAVALLOTI e DELUCA, 2008; F. SUMOWSKI, BENEDICT, *et al.*, 2018) . Despite the highly significant difference found between groups in learning score (total A1 - A5), it was not possible to calculate patients' failure rate. There is no available normative data for this variable related to Brazilian population younger than 60 years old (SALGADO, FERNANDES MALLOY-DINIZ, *et al.*, 2011).

IPS was impaired in 22.8% of patients, who failed in at least one of the following tests, PASAT (17.1%) and/or SDMT (11.4%). Equivalent values were described in other Latin American studies: 22.5% of SDMT failure, according to Negreiros et al (NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ , *et al.*, 2011); 12, and 21.8% in PASAT and SDMT, respectively, according to Caceres et al (CACERES , VANOTTI, *et al.*, 2014). Studies in which IPS was the most altered cognitive function (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006; DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017) revealed a deficit rate of 43%.

When analyzing verbal fluency, 42.8% of impairment was observed (failure in total FAS and/or animal category). Negreiros et al (NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ , *et al.*, 2011) found a similar rate, 40.7%. In contrast, other studies reported lower indexes, around 16-19% (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006; CACERES , VANOTTI, *et al.*, 2014; DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017).

When comparing patients regarding CI, clinical and sociodemographic characteristics did not influence cognitive deficit. The small number of patients evaluated in the research could justify these findings. Despite the probable interference of both methodological differences and sample composition in the results interpretation and studies comparison (FERREIRA, 2010; H. B. BENEDICT e ZIVADINOV, 2011), we will make some observations.

Approximately 30% of patients had depression (based on MINI), as verified in previous studies (PATTI , AMATO, *et al.*, 2009; CACERES , VANOTTI, *et al.*, 2014; DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015). We carefully controlled this variable when comparing the performance of patients' subgroups regarding NPT,

although it is not a frequent behavior cared by most of studies. We did not find a statistically significant difference between tests means around cognitive impaired patients with and without depression. In addition, there was no significant correlation between BDI and NPT's scores. This is consistent with COGIMUS study's findings (PATTI , AMATO, *et al.*, 2009). However, some authors have shown a significant, though weak, correlation (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006; RODRIGUES, ALVES PAES, *et al.*, 2011). We conclude that depression had no influence on our sample cognitive performance. That is, patients' cognitive dysfunction is possibly a consequence of brain damage caused by MS.

We verified a strong and inverse correlation between SDMT and EDSS. Physical disability also correlated significantly with NPT performance in other studies (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006; PATTI , AMATO, *et al.*, 2009; BIDIN BROOKS, COSSI MONSEFF BORELA e DADALTI FRAGOSO, 2011; A. G. DE CANEDA e A. DE VECINO, 2016). However, this is not a unanimous finding among studies on MS cognition (NEGREIROS, LANDEIRA-FERNANDEZ , *et al.*, 2011; DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015; DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017).

In contrast, disease duration did not influence patients' cognitive performance, according to other published studies (PATTI , AMATO, *et al.*, 2009; DAMJANOVIC, VALSASINA, *et al.*, 2017). While others (NOCENTINI, PASQUALETTI, *et al.*, 2006; A. G. DE CANEDA e A. DE VECINO, 2016) reported an inverse correlation between disease duration and NPT scores, especially SDMT. Although CI is present even in early MS, we believe that exclusion of patients with EDSS > 7.5, who could also have a longer disease duration, may justify this finding. The degree of physical disability can infer the extent of brain damage and, consequently, the level of patients' CI.

This study had some limitations. First refers to sample size (n = 35). A larger sample would add more analyzes evidence and could provide statistically significant associations between CI and clinical/sociodemographic patients' characteristics. However, it is important to highlight that our sample is similar to other Brazilian studies (FREITAS FUSO, CALLEGARO, *et al.*, 2010; BIDIN BROOKS, COSSI MONSEFF BORELA e DADALTI FRAGOSO, 2011; DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015; A. G. DE CANEDA e A. DE VECINO, 2016).

We did not include patients with MS heterogeneous clinical courses. Studies who did it revealed interesting and important results for individualized management of each patient (RODRIGUES, ALVES PAES, *et al.*, 2011; PLANCHE, GIBELIN, *et al.*, 2016). Our study also had no neuroimaging. It would have been of great value in comparative and correlation analyzes involving CI and allowed inferences to neural basis, as performed by Damasceno et al (DAMASCENO, PEREIRA DAMASCENO e CENDES, 2015).

Another limitation concerns cognitive domains tested. We approach only those classically affected in MS, such as attention, episodic memory and executive function (IPS and verbal fluency). The expansion of neuropsychological testing to other functions, such as visuoconstructive skills, planning and social cognition, would lead to a more comprehensive contribution to Brazilian MS population cognitive profile.

Our results confirmed that CI is common among MS patients. Depression did not interfere in NPT performance, implying that cognitive deficit in this sample is caused by MS pathology itself. Physical disability degree measured by EDSS has influenced IPS. Finally, we have given our contribution to draw a cognitive profile of Brazilian MS population. Future works, including larger samples and longitudinal follow-up, will be necessary to improve the characterization of Brazilian patients with MS, as well as factors that influence their CI decline.

References

BIDIN BROOKS, J. B. B. B.; COSSI MONSEFF BORELA, ; DADALTI FRAGOSO,. Assessment of cognition using the Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests on a group of Brazilian patients with multiple sclerosis. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 69, n. 6, p. 887-891, 2011.

CACERES , F. et al. Cognitive and neuropsychiatric disorders among multiple sclerosis patients from Latin America: Results of the RELACCEM study. **Multiple Sclerosis and Related Disorders** , v. 3, p. 335–340, 2014.

CHIARAVALLLOTI, N. D.; DELUCA, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, 7, 2008. 1139–51.

COMPSTON, A.; COLES, A. Multiple sclerosis. **The Lancet**, 359, 2002. 1221–31.

DAMASCENO, ; PEREIRA DAMASCENO, ; CENDES,. Subclinical MRI disease activity influences cognitive performance in MS patients. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 4, p. 137–143, 2015.

DAMJANOVIC, D. et al. Hippocampal and Deep Gray Matter Nuclei Atrophy Is Relevant for Explaining Cognitive Impairment in MS: A Multicenter Study. **AJNR Am J Neuroradiol** , v. 38, p. 18–24 , Jan 2017.

F. SUMOWSKI, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. **Neurology** , v. 90, p. 1-11, 2018.

FEINSTEIN, A. et al. Cognitive and neuropsychiatric disease manifestations in MS. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, 2, 2013. 4–12.

FERREIRA, M. L. B. Cognitive deficits in multiple sclerosis: A systematic review. **Arq Neuropsiquiatr** , v. 68, n. 4, p. 632-641, 2010.

FIORIN ANHOQUE , C. et al. Cognitive impairment in clinically isolated syndrome: A systematic review. **Dement Neuropsychol** , 4, n. 2, June 2010. 86-90.

FREITAS FUSO, et al. Working memory impairment in multiple sclerosis relapsing-remitting patients with episodic memory deficits. **Arq Neuropsiquiatr** , v. 68, n. 2, p. 205-211, 2010.

H. B. BENEDICT, ; ZIVADINOV,. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. **Nat. Rev. Neurol.** , v. 7, p. 332–342 , 2011.

KAMM, C. P.; UITDEHAAG, B. M.; POLMAN, C. H. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. **European Neurology**, 72, 2014. 132-141.

LANGDON, D. W. Cognition in multiple sclerosis. **Current Opinion in Neurology**, 24, 2011. 244–249.

NEGREIROS, M. A. et al. Alterações cognitivas em indivíduos brasileiros com esclerose múltipla surto-remissão. **J Bras Psiquiatr.** , 60, n. 4, 2011. 266-70.

NOCENTINI, U. et al. Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis** , v. 12, p. 77-87, 2006.

PATTI , F. et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. **Multiple Sclerosis**, v. 15, p. 779–788, 2009.

PATTI, F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, 15, 2009. 2–8.

POLMAN, C. H. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. **ANN NEUROL**, 69, 2011. 292–302.

SALGADO, J. V. et al. Applicability of the Rey Auditory-Verbal Learning Test to an adult sample in Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria** , v. 33, n. 3 , p. 234-237, set 2011.

VASCONCELOS, et al. Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, 151, 2016. 24–30.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

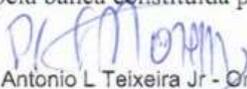
FOLHA DE APROVAÇÃO

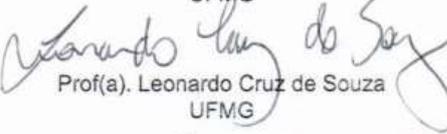
DESEMPENHO COGNITIVO DE PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA: Influência de sintomas depressivos

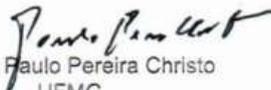
PATRICIA SEMIONATO ANDRADE

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

Aprovada em 25 de abril de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Antonio L. Teixeira Jr - Orientador
UFMG


Prof(a). Leonardo Cruz de Souza
UFMG


Prof(a). Paulo Pereira Christo
UFMG


Prof(a). Laura de Godoy Rouseff Prado
Unifenas

Belo Horizonte, 25 de abril de 2018.