



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS**

LEONARDO MARIANO INÁCIO MEDEIROS

**Avaliação cognitiva e de volumetria cerebral em uma
amostra brasileira de pacientes com esclerose múltipla:
um estudo transversal**

**BOTUCATU
2020**

Instituto de Biociências - Câmpus de Botucatu
R. Prof. Dr. Antônio Celso Wagner Zanin, 250 - Distrito de Rubião
Junior - Botucatu/SP - CEP 18618-689

LEONARDO MARIANO INÁCIO MEDEIROS

**Avaliação cognitiva e de volumetria cerebral em uma
amostra brasileira de pacientes com esclerose múltipla:
um estudo transversal**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Valber de Albuquerque
Pedrosa

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Coronetti Gomes
da Rocha

**BOTUCATU
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Medeiros, Leonardo Mariano Inácio.

Avaliação cognitiva e de volumetria cerebral em uma amostra brasileira de pacientes com esclerose múltipla : um estudo transversal / Leonardo Mariano Inácio Medeiros. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Valber de Albuquerque Pedrosa

Coorientador: Fernando Coronetti Gomes da Rocha

Capes: 40101070

1. Esclerose múltipla. 2. Cognição. 3. Estudos transversais. 4. Cérebro. 5. Depressão.

Palavras-chave: BICAMS; Cognição; Depressão; Esclerose múltipla; Volumetria cerebral.

FOLHA DE APROVAÇÃO

LEONARDO MARIANO INÁCIO MEDEIROS

Avaliação cognitiva e de volumetria cerebral em uma amostra brasileira de pacientes com esclerose múltipla: um estudo transversal

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Banca examinadora

Prof. Dr. Fernando Coronetti Gomes da Rocha
Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

Prof. Dr. Willian Fernando Zambuzzi
Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

Prof. Dr. Luiz Eduardo Garcia Betting
UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Neurologia e Psiquiatria.

Profa. Dra. Carina Tellaroli Spedo
Departamento de Neurociências da Universidade de São Paulo – Câmpus Ribeirão Preto

Prof. Dr. Tarso Adoni
Médico Assistente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Botucatu, 09 de abril de 2020.

Dedico este trabalho à minha companheira e amiga que sempre me acompanhou nos caminhos árduos, minha esposa **Jorgiana Schiavon Bueno**, em forma de agradecimento pelo seu carinho, amor e principalmente paciência durante todos os nossos momentos juntos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, **Maria de Lourdes Inácio e Luiz Mariano Cabral Medeiros**, por todo carinho, esforço e dedicação que tiveram na minha formação, abdicando muitas vezes de suas vontades e tempo para me fornecer sempre o melhor. Exemplos de pessoas batalhadoras os quais me inspiram todo o dia. Agradeço muito a Deus por serem meus pais.

À minha irmã, **Mariana Inácio Medeiros**, pelo carinho em nossos vários momentos juntos, exemplo de personalidade e força perante aos obstáculos na vida.

Aos meus sogros, **José Jorge Bueno e Maria do Carmo Schiavon Bueno**, pelo carinho enorme de terem me recebido em sua família e por me dado a honra de casar com o maior bem de suas vidas.

À **Jorgiana Schiavon Bueno**, pelo carinho, paciência pela abdicação do tempo juntos e pelo companheirismo dessa longa jornada.

Aos meus avós, **Maria Auxiliadora Cabral Medeiros e Mariano Medeiros**, pelo carinho e amor que ofereceram em vida e tenho certeza que onde estiverem ainda olham por nossa família e me ajudam a passar pelos obstáculos que a vida nos impõe.

Aos **pacientes e voluntários**, graças a eles consegui realizar meu trabalho e através do carinho destes me dedico cada vez mais a medicina.

À **Carina Tellaroli Spedo**, pessoa que me ajudou em todas as fases desse projeto, que se tornou uma amiga e fonte de inspiração e profissionalismo, o qual tenho enorme honra de tê-la em minha banca.

Ao eterno professor **Luiz Domingos Mendes Melges**, que me ensinou os caminhos da neurologia, sempre com muito carinho e respeito, e o tenho com muito orgulho como padrinho de casamento e um grande amigo.

Aos amigos **residentes de Neurologia da UNESP Botucatu**, que tiveram paciência e carinho de me receberem no ambulatório, muitas vezes aguentando meu mau humor nas manhãs frias de Rubião Junior.

Aos amigos **Luis Henrique de Castro Afonso, Marcia Alves Moura Polin e Raphaela C. Vasconcelos** pela ajuda em todos os momentos difíceis os quais

passamos juntos, o aprendizado diário que tenho com cada um e pela amizade e carinho que formamos nesses anos juntos.

Ao **Prof. Dr. Fernando Coronetti Gomes da Rocha**, por ter me aberto várias portas e me dado a oportunidade de conviver durante 5 anos com seus ensinamentos, dedicação e carinho com que trata seus pacientes. Foi uma grande honra ter participado do ambulatório e criar uma amizade com uma pessoa extremamente nobre, o qual me espelho a cada dia.

À **Profa. Dra. Vanderci Borges**, que apesar da distância, foi a responsável por ter me dado a oportunidade de realizar meu mestrado e me apaixonar cada vez mais pela ciência. Tenho um carinho enorme por tudo que aprendi no seu convívio.

Ao **Prof. Dr. Valber de Albuquerque Pedrosa**, por ter aceito orientar minha tese, pelo carinho oferecido durante todo esse tempo e, principalmente, por me abrir portas para conseguir realizar o sonho do doutorado. Em inúmeras oportunidades, me ajudou a superar barreiras e dificuldades, que não foram poucas, durante a jornada. Fico muito emocionado pela oportunidade e pela confiança dada a mim, pois além de não me conhecer antes do início do estudo, ainda encarou uma área diferente da sua atuação. Falta palavras para falar sobre a admiração que criei pelo senhor.

E a **Deus**, por sempre iluminar meu caminho, nunca ter me abandonando nos momentos difíceis e por ter me dado a oportunidade de chegar onde estou.

"A mais bela coisa que podemos vivenciar é o mistério. Ele é fonte de qualquer arte verdadeira e qualquer ciência. Aquele que desconhece esta emoção, aquele que não para mais para pensar e não se fascina, está como morto: seus olhos estão fechados."

Albert Einstein

RESUMO

Medeiros LMI. Avaliação cognitiva e de volumetria cerebral em uma amostra brasileira de pacientes com esclerose múltipla: um estudo transversal [tese]. Botucatu, SP: Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista; 2020.

Introdução: a esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante e inflamatória, de etiologia autoimune, com componente degenerativo, comprometendo o sistema nervoso central. Nos últimos anos, muitos centros de pesquisa e tratamento de pacientes com EM estão voltando a atenção para os aspectos cognitivos e de volume cerebral. **Objetivo:** avaliar em pacientes com diagnóstico de EM as características clínicas, sociodemográficas, cognitivas e de neuroimagem, a fim de mensurar se há relação entre os aspectos cognitivos e de volumetria. **Método:** os participantes foram submetidos à avaliação da incapacidade funcional por meio do EDSS, a bateria do BICAMS (SDMT, CVLT-2 e o BVMT-R) para avaliação cognitiva e a um questionário para detecção de sintomas depressivos e de ansiedade. Os participantes realizaram exame de ressonância magnética de crânio e após quantificação do volume cerebral pelo MSmetrix. **Resultados:** foram incluídos no estudo 54 pacientes com EM. A amostra foi formada principalmente por mulheres e com faixa etária média de 36 anos de idade, com nível de escolaridade alta e média de EDSS de 1,6. Em relação à presença de sintomas depressivos, foi observado correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com o BICAMS e com a fadiga. O EDSS apresentou correlação negativa com o SDMT oral ($p = -0,40$) e o BVMT-R T1 ($p = -0,28$) e a coordenação motora demonstrou correlação negativa com SDMT oral ($p = -0,57$) e com CVLT-2 ($p = -0,34$). Além disso, percebemos uma correlação entre o SDMT oral e a volumetria cerebral, tanto total ($p = 0,009920$), quanto de substância cinzenta ($p = 0,009531$) e com a carga lesional ($p = 0,000123$). Finalmente, ao realizarmos análise de regressão linear, em que a variável dependente foi o SDMT, percebemos que a depressão foi responsável por 27,26% do Coeficiente de Determinação (R^2), demonstrando sua importância na avaliação do paciente com EM. **Conclusões:** os resultados deste trabalho sugerem que pacientes com EM e sintomas depressivos possuem pior desempenho nos testes cognitivos e pior nível de incapacidade funcional, devendo ser avaliado em todo paciente com EM; além disso, o SDMT mostrou correlação positiva com a volumetria cerebral.

Palavras-chave: BICAMS. Cognição. Depressão. Esclerose múltipla. Volumetria cerebral.

ABSTRACT

Medeiros LMI. Cognitive and cerebral volumetry assessments of a cohort of brazilian patients with multiple sclerosis: a transversal study [doctoral dissertation]. Botucatu, SP: Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista; 2020.

Introduction: multiple sclerosis (MS) is a demyelinating and inflammatory disease, of autoimmune etiology, with a degenerative component, affecting the central nervous system. In recent years, many research and treatment centers for patients with MS are turning their attention to cognitive and brain volume aspects. **Objective:** to evaluate the clinical, sociodemographic, cognitive and neuroimaging characteristics of patients diagnosed with MS, in order to assess whether there is a relationship between cognitive and volumetric aspects. **Method:** the participants underwent functional disability assessment using EDSS, BICAMS battery (SDMT, CVLT-2 and BVMT-R) for cognitive assessment and a questionnaire for detecting mood and anxiety disorders. The participants underwent a cranial magnetic resonance exam and afterwards the brain volume was quantified by MSmetrix. **Results:** 54 patients with MS were included in the study. The sample was formed mainly by women and with an average age of 36 years old, with a high level of education and an average EDSS of 1.6. Regarding the presence of depressive symptoms, a statistically significant correlation ($p < 0.05$) with BICAMS and fatigue was observed. EDSS showed a negative correlation with oral SDMT ($p = -0.40$) and BVMT-R T1 ($p = -0.28$) and motor coordination showed a negative correlation with oral SDMT ($p = -0.57$) and with CVLT-2 ($p = -0.34$). In addition, we noticed a correlation between oral SDMT and cerebral volumetry, both total ($p = 0,009920$) and gray matter ($p = 0,009531$) and with the lesion load ($p = 0,000123$). Finally, when performing linear regression analysis, where the dependent variable was SDMT, we realized that depression was responsible for 27.26% of the Coefficient of Determination (R^2), demonstrating its importance in the assessment of patients with MS. **Conclusions:** the results of this study suggest that patients with MS and depressive symptoms have a worse performance in cognitive tests and a worse level of functional disability, and should be evaluated in all patients with MS, in addition, the SDMT showed a positive correlation with brain volume.

Keywords: BICAMS. Cognition. Depression. Multiple sclerosis. Brain volumetry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Polarização M1 / M2 de macrófagos e suas funções.....	26
Figura 2 -	Exames de ressonância magnética do cérebro de uma mulher de 25 anos com esclerose múltipla recorrente-remitente	28
Figura 3 -	Representação esquemática do MSmetrix	33
Figura 4 -	Exemplo de resultado fornecido pelo MSmetrix.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição de frequências absoluta e relativa dos pacientes com diagnóstico de EM (N = 54)	50
Tabela 2 -	Média, desvio-padrão, valores mínimos e máximos das variáveis ocorrência de transtorno de humor e ansiedade, resultados dos testes cognitivos e atrofia cerebral de pacientes com diagnóstico de EM (N = 54)	51
Tabela 3 -	Distribuição de acordo com o nível de ansiedade e valores do teste estatístico de pacientes com diagnóstico de EM	52
Tabela 4 -	Distribuição de acordo com o nível de depressão e valores do teste estatístico de pacientes com diagnóstico de EM	53
Tabela 5 -	Estatísticas descritivas de acordo com o nível de ansiedade	54
Tabela 6 -	Estatísticas descritivas de acordo com o nível de depressão	55
Tabela 7 -	Coeficiente de correlação de Spearman entre os escores dos testes cognitivos e o tempo e a gravidade da doença de pacientes com diagnóstico de EM	57
Tabela 8 -	Coeficiente de correlação de Spearman entre os escores dos testes cognitivos e atrofia cerebral de pacientes com diagnóstico de EM	58
Tabela 9 -	Regressão linear <i>forward stepwise</i> para a variável SDMT oral em relação às variáveis volume cerebral, volume substância cinzenta, lesões em Flair, tempo de doença, EDSS, escolaridade, HADS-D e FSS de pacientes com diagnóstico de EM	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25-FW	Timed 25-Foot Walk - Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés
9-HPT	Nine Hole Peg Test (Teste dos 9 pinos)
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
BHE	Barreira hematoencefálica
BICAMS	Brief International Assessment for Multiple Sclerosis
BRNB	Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test Revised (Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CVLT-2	California Verbal Learning Test Second Edition (Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal Califórnia - segunda edição)
DP	desvio padrão
EAE	Encefalomielite alérgica experimental
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Escala de Incapacidade Funcional Expandida)
EM	Esclerose múltipla
EMPP	Esclerose múltipla primariamente progressiva
EMRR	Esclerose múltipla remitente recorrente
FSS	Fatigue Severity Scale (Escala de Severidade de Fadiga)
HADS	Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade
HADS-A	Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade – seção ansiedade
HADS-D	Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade – seção depressão
IRM	Imagem de ressonância magnética
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MACFIMS	Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
NAVM	Substância branca aparentemente normal
NEDA	Nenhuma evidência de atividade de doença

PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PLS	Mínimos quadrados parciais
RIS	Síndrome radiológica isolada
SDMT	Symbol Digit Modality Test (Teste Modalidade Dígitos Símbolos)
SNC	Sistema nervoso central
UNESP	Universidade Estadual Paulista

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	AVALIAÇÃO DA COGNIÇÃO E ATROFIA CEREBRAL NA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	20
2.1.1	Aspectos históricos	20
2.1.2	Fisiopatologia.....	24
2.1.3	Atrofia cerebral em pacientes com esclerose múltipla.....	27
2.1.4	Métodos para quantificação de atrofia cerebral na esclerose múltipla....	30
2.1.5	Alterações cognitivas em pacientes com esclerose múltipla	35
2.1.6	Fadiga em pacientes com esclerose múltipla	37
3	OBJETIVOS.....	39
3.1	OBJETIVOS GERAIS.....	40
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
4	MÉTODOS	41
4.1	PACIENTES.....	42
4.2	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	43
4.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
4.4	ORGANIZAÇÃO DO BANCO DE DADOS E SOFTWARES UTILIZADOS	47
4.5	CONFIDENCIALIDADE.....	47
4.6	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	47
4.7	ÉTICA.....	48
5	RESULTADOS	49
5.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	50
5.2	ANÁLISE COMPARATIVA DOS PACIENTES SEGUNDO A OCORRÊNCIA DE TRANSTORNO DE HUMOR E ANSIEDADE	51
5.3	ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE O DESEMPENHO COGNITIVO E CAPACIDADE FUNCIONAL, MARCHA, COORDENAÇÃO MOTORA E MEDIDAS DE ATROFIA	56
5.4	ANÁLISE DE REGRESSÃO PARA SELEÇÃO DOS PRINCIPAIS PREDITORES DE PIOR VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO DA INFORMAÇÃO.....	59

6	DISCUSSÃO	61
6.1	PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E A ESCOLHA DAS DROGAS MODIFICADORAS DE DOENÇA.....	62
6.2	AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS RELACIONADOS AOS ACHADOS COGNITIVOS, CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS	63
6.3	RELAÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS COM AS ALTERAÇÕES COGNITIVAS	66
6.4	AVALIAÇÃO COGNITIVA E CORRELAÇÃO COM A VOLUMETRIA	67
6.5	CONTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS COM O SDMT	70
6.6	LIMITAÇÕES E ACHADOS FINAIS.....	71
7	CONCLUSÕES	73
	REFERÊNCIAS	75
	APÊNDICE A - DADOS DEMOGRÁFICOS	89
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	90
	ANEXO A - ESCALA DE AVALIAÇÃO DE FADIGA – FSS	93
	ANEXO B - ESCALA HOSPITALAR DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE – HADS	94

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante e inflamatória, de etiologia autoimune, com componente degenerativo, comprometendo o sistema nervoso central (SNC) e cuja susceptibilidade é complexa, dependendo de fatores genéticos e ambientais. (1)

Em países da Europa e da América do Norte, onde a doença é mais comum, a prevalência da EM é cerca de 0,1-0,2% da população (cerca de 100-200 por 100.000 habitantes), e a incidência anual é de cerca 5-6 por 100.000 habitantes por ano. (2)

No Brasil, alguns estudos demonstram a prevalência de 5/100.000 habitantes, com maior distribuição nas regiões sul e sudeste e apresentam as mesmas características clínicas descritas em outras partes do mundo. Mulheres são de duas a três vezes mais afetadas do que homens e a doença geralmente inicia entre os 15 e 45 anos, apesar de haver casos descritos na literatura que iniciaram mais precoce ou tardiamente. (3)

Ainda é desconhecida a etiologia da EM, contudo estudos epidemiológicos indicam que fatores ambientais e genéticos tenham um papel importante no desenvolvimento da doença. (3)

O risco para indivíduos com um membro da família afetado aumenta proporcionalmente à similaridade genética entre eles e o acometido da doença. Aumento da latitude, por exemplo, aumento da distância norte ou sul da linha do equador, está relacionado com maior incidência e prevalência de EM. (4)

Na história natural da EM dois padrões bem marcados de apresentação inicial são reconhecidos: a forma esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) e a forma esclerose múltipla primariamente progressiva (EMPP). (4)

Na forma EMPP, o comprometimento de tratos longos é comum, e o motor é o mais frequente seguido pelo cerebelar, a incapacidade é progressiva alcançando maior pontuação no valor da Escala de Incapacidade Funcional Expandida (Expanded Disability Status Scale – EDSS) em menor tempo de doença. Já a forma EMRR é a mais comum e caracterizada por períodos de surto da doença

intercalados com intervalo de remissão ou pelo menos de não piora do quadro motor e sensitivo. (5, 6)

Nos últimos anos, além da avaliação das lesões em substância branca por meio do exame de Imagem de Ressonância Magnética (IRM), surgiram novas técnicas para avaliar principalmente aspectos não motores da doença e foi verificado que há também comprometimento da substância cinzenta, sugerindo um processo degenerativo junto com o já conhecido processo inflamatório da doença. (7-9)

No início do quadro da EM há um predomínio claro do processo inflamatório, contudo no decorrer da doença há uma mudança importante, aumentando gradualmente o processo degenerativo, surgindo comprometimento cognitivo, tal como alterações na velocidade de processamento da informação e da memória visuoespacial. (10)

Na doença progressiva, lesões desmielinizantes da substância branca são raras e a fisiopatologia é dominada principalmente pela atrofia difusa da substância branca e cinzenta. A contínua destruição da substância branca e cinzenta define a progressão natural da doença. (11)

Dessa forma, muitos centros de pesquisa e tratamento de pacientes com EM estão investigando os aspectos cognitivos, inclusive considerando-os como piora da doença mesmo quando o quadro motor/sensitivo apresenta-se estáveis. Entretanto, são escassos os estudos avaliando os aspectos cognitivos em pacientes com EM no nosso país, principalmente os que associam dados de neuroimagem a protocolos de avaliação cognitiva. Mais especificamente, há poucos estudos avaliando a relação entre aspectos cognitivos e atrofia cerebral visualizada nos exames de imagem.

Fora esses aspectos, os estudos utilizaram o método SIENA®, plataforma tecnológica para avaliação da atrofia cerebral que demanda muito tempo para avaliação, expertise e muitas vezes de aparelho de computador exclusivo para análise, o que desencoraja o seu uso rotineiro.

Assim, levando-se em conta as limitações metodológicas de estudos anteriores e devido à presença de poucos trabalhos avaliando a cognição em pacientes com EM na população brasileira, realizamos uma avaliação com ênfase em uma bateria de testes neuropsicológicos simples e de fácil execução, além do rastreio para sintomas psiquiátricos, relacionando com a atrofia cerebral avaliada por

meio de exames de imagem. Além disso, utilizamos o MSmetrix, criada inicialmente para pacientes com EM, a fim de quantificar o volume cerebral total, volume da substância cinzenta e volume lesional.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 AVALIAÇÃO DA COGNIÇÃO E ATROFIA CEREBRAL NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

2.1.1 Aspectos históricos

Durante muito séculos, precisamente até século XIX, a medicina era baseada principalmente na “sabedoria dos antigos”, na qual as terapêuticas não eram cientificamente comprovadas e dependia muito da experiência do médico. Apesar do não uso científico na medicina até esse momento, devido aos brilhantes relatos observacionais, conseguimos identificar casos de possíveis pacientes com EM. (12)

Nas biografias dos santos de “vitae” conseguimos verificar uma das melhores descrições de uma possível paciente com EM. Trata-se de St. Lidwina de Schiedam (1380-1433), nascida em 18 de abril de 1380 em Schiedam, na Holanda. Aos 16 anos, enquanto patinava sofreu uma queda e após apresentou dificuldade de locomoção, dependendo da ajuda de terceiros e se apoiando no mobiliário para deambular. Além disso, foi descrito dores faciais com características de neuralgia trigeminal. (12)

Avaliada por vários médicos e um deles teria falado com seus colegas da seguinte forma:

Acredite em mim, não há cura para esta doença, vem diretamente de Deus. Mesmo Hipócrates e Galeno não poderiam ser de nenhuma ajuda aqui. Vamos admitir isso com toda a honestidade, em vez de privar o pobre pai de seus últimos meios. A mão do Senhor tocou essa mulher. (12)

St Ldwina apresentou vários sintomas neurológicos e faleceu com 53 anos. (12)

A primeira descrição clínica bem documentada de um paciente com EM é encontrada no diário de Sir Augustus D'Esté, primo da rainha Vitória da Inglaterra e neto de George III, que registrou meticulosamente todos os seus sinais e sintomas da doença ao longo de 26 anos. Seus sintomas começaram em dezembro de 1822,

quando ele viajou para visitar um amigo. O diário descreve sua tristeza, mas também relata o seguinte:

pouco depois do funeral fui obrigado a ter minhas cartas e suas respostas lidas para mim, pois meus olhos estavam tão atacados que, quando fixados em objetos minúsculos, a indistinção de visão era consequência [...]. Logo depois, fui para a Irlanda e, sem nada ter sido feito aos meus olhos, eles recuperaram completamente a força e a distinção da visão. (13)

O diário é interessante, uma vez que dá uma visão sobre considerações etiológicas e métodos de tratamento nos anos de 1820 a 1840. Durante o surto de diplopia em 1827, ele escreve: "Dr Kissonock supôs que a bile seria o motivo: eu realizei sangria duas vezes nos templos por sanguessugas". O tratamento mais popular foi diferentes formas de banhos, mas em 1830 ele escreveu que um médico "ordenou que eu fosse eletrificado 'e' eu sofri um curso de eletricidade". (13)

A principal característica clínica da esclerose múltipla - paralisia progressiva - ficou evidente desde a sua primeira descrição e tem sido a força motriz por trás do estudo da doença. Desenhos de autópsias feitas em meados 1838 mostram claramente o que nós agora reconhecemos como EM. (14)

Carswell, patologista Britânico, e Cruveilhier, anatomista Francês, forneceram a primeira descrição das características patológicas da EM e cada um documentou suas observações das "placas escleróticas" com ilustrações gráficas. (14)

Em 1863, Rindfleisch, patologista Alemão, relatou uma descoberta chave que preparou o caminho para as teorias do envolvimento inflamatório na etiologia da EM. Ele reparou que, em todas as amostras anatomopatológicas, estava presente um vaso sanguíneo no centro de cada lesão. (15)

Em 1868, Jean-Martin Charcot, professor da Universidade de Paris, examinou cuidadosamente uma jovem mulher com um tremor intencional de um tipo que ele nunca tinha visto antes. Ele observou seus outros sintomas neurológicos, que incluía fala escandida e movimentos oculares anormais (tríade: nistagmo, tremor intencional e fala escandida), os comparando a outros pacientes que já havia visto. Quando ela morreu, ele examinou seu cérebro e encontrou as características lesões ou "*plaques*" da EM, descrevendo brilhantemente a doença e as mudanças que ocorriam no tecido cerebral. (14)

Em 1906, o Prêmio Nobel de Medicina foi concedido ao Dr. Camillo Golgi e ao Dr. Santiago Ramón y Cajal, que aperfeiçoaram novos produtos químicos para aumentar a visibilidade das células nervosas sob o microscópio. Com esta nova tecnologia agora disponível, Dr. James Dawson, na Universidade de Edimburgo, em 1916, realizou exames microscópicos detalhados dos cérebros de pacientes que haviam morrido com EM. Trabalhando em Edimburgo, Dawson forneceu algumas das melhores descrições patológicas da doença e identificou características de placas da EM. Hoje, é claro, podemos estudar os efeitos da doença em pessoas vivas por meio da IRM, e o exame nos mostra o mesmo achado que Dawson viu há 100 anos: lesões focais, mais proeminentemente na substância branca cerebral e a consequente atrofia cerebral. (16, 17)

Dawson descreveu a inflamação ao redor dos vasos sanguíneos e os danos à mielina com grande clareza e com vários detalhes, inclusive sendo utilizado até hoje o epônimo "Dedos de Dawson" para caracterizar as lesões localizadas na substância branca periventricular, com maior eixo perpendicular ao corpo caloso, com aspecto ovoide, relacionadas a alterações inflamatórias ao redor das vênulas. (16)

Em 1935, o Dr. Thomas Rivers, do Rockefeller Institute, em Nova York, demonstrou que as células imunológicas, e não os vírus, produziam a doença semelhante à EM. Ao injetar mielina em animais de laboratório livres do vírus, ele poderia induzir o sistema imunológico a atacar sua própria mielina, produzindo uma doença muito semelhante à EM. Esta forma animal de EM foi chamada de encefalomielite alérgica experimental (EAE), que mais tarde se tornaria um modelo importante para o estudo da imunologia e tratamento da EM. De fato, ele pavimentou o caminho para as modernas teorias da "autoimunidade" - o processo pelo qual o corpo gera um ataque imunológico contra si mesmo. (17, 18)

A primeira bolsa de pesquisa do que foi então chamado de Sociedade para o Avanço da Pesquisa de Esclerose Múltipla foi concedida para estudar a imunologia da EM - a relação entre o sistema imunológico do corpo e o SNC. Esta concessão de 1947 foi para o Dr. Elvin Kabat na Universidade de Columbia. Ele posteriormente identificou proteínas imunológicas anormais no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pessoas com EM. Essas proteínas apareceram em padrões conhecidos como bandas oligoclonais que, não só provaram ser valiosas no diagnóstico da EM, mas

também uma demonstração importante de que a EM e o sistema imunológico estão conectados. (19)

Para trazer ordem à gestão médica da EM, em 1960 a Sociedade financiou um painel de especialistas, liderado pelo Dr. George Schumacher, para elaborar diretrizes padrão para o diagnóstico de EM. Embora tenham sido aperfeiçoados desde então, o conceito básico desses padrões ainda está em uso até hoje. (20)

Ao mesmo tempo, uma escala de avaliação para determinar o nível de incapacidade e as partes do sistema nervoso afetado pela EM foi desenvolvida pelo Dr. John Kurtzke. (21, 22)

Essas ferramentas permitiram que os médicos fizessem diagnósticos mais precoces e precisos e possibilitaram a realização de pesquisas sobre tratamentos que, de outra forma, seriam impossíveis.

Com a capacidade agora de fazer um diagnóstico preciso e medir como as terapias afetavam a incapacidade, foi possível começar a testar cientificamente os tratamentos para EM. Um grupo de pacientes que estavam tendo surtos da doença - receberam hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O grupo ACTH foi comparado a um grupo similar que recebeu um placebo. O ACTH provou ser superior em acelerar a recuperação. Nos anos subsequentes, o tratamento com ACTH foi substituído pela terapia com esteroides intravenosos, em altas doses, sendo utilizado até hoje para exacerbações agudas. Este estudo de 1969 foi o primeiro a provar que uma terapia poderia ser desenvolvida para melhorar os sintomas da EM. Pela primeira vez, houve um tratamento científico para a EM. (23, 24)

Em 1970, cientistas estudando EAE nos animais de laboratório suspeitaram que alguns fragmentos da proteína da mielina impediam a doença e pareciam proteger os animais. Estimulados por esta descoberta, eles sintetizaram uma mistura de fragmentos de proteínas e usaram-na para tratar os primeiros animais com EAE e depois em humanos com EM. O produto foi denominado copolímero1 e é hoje uma terapia modificadora da doença aprovada: o acetato de glatirâmer. (25) Os primeiros estudos com interferon beta iniciaram no final da década de 1970. (26)

Os primeiros exames de IRM de crânio de pessoas com EM foram realizadas em 1981 pelo Dr. I R Young, na Inglaterra. Em 1984, tornou-se evidente que a IRM poderia realmente ver as lesões da EM, incluindo muitas que não

causavam quaisquer sintomas. Em 1988, exames sequenciais de IRM mudaram todo o conceito de EM mostrando que é uma doença crônica, embora recaídas com sintomas possam aparecer apenas esporadicamente. (27)

Desde então, existem inúmeros trabalhos investigando desde a fisiopatologia da doença até novas terapêuticas. Atualmente, existem cerca de 12 medicamentos já disponíveis para tratamento em nosso meio.

2.1.2 Fisiopatologia

A EM é uma doença inflamatória e desmielinizante do SNC. É considerada uma doença autoimune e uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais que rege a suscetibilidade de um indivíduo à doença. (28)

Devido às observações feitas no modelo animal de EAE, acreditou-se durante muito tempo que a EM era exclusivamente dirigida pelas células T. Essa visão tem sido contestada nos últimos anos. Os estudos sobre o papel do sistema imune inato, bem como um maior entendimento das células B na EM, oferecem uma visão aprofundada da complexidade desta doença. (29, 30)

A estratégia da resposta imune inata não é reconhecer todos os antígenos possíveis, mas concentrar-se em algumas estruturas altamente conservadas presentes em grandes grupos de microrganismos, como o lipopolissacarídeo, o peptidoglicano e o DNA bacteriano. (31, 32)

Após o reconhecimento de patógenos, a tarefa de apresentar os antígenos de patógenos para o reconhecimento por linfócitos T é realizada por moléculas específicas que são codificadas por genes que compreendem o complexo principal de histocompatibilidade (MHC). (33) A função fisiológica das moléculas de MHC é a apresentação de peptídeos para células T.

Outra célula importante para resposta inata do sistema imunológico é o macrófago. Eles não apenas fornecem a defesa inicial contra microrganismos, mas também iniciam e controlam as respostas imunes adaptativas. (34)

No SNC, a microglia representa 5 a 12% do total de células cerebrais e tem funções semelhantes à dos macrófagos no sistema nervoso periférico. Microglia contribui para a plasticidade sináptica, bem como a eliminação de detritos no

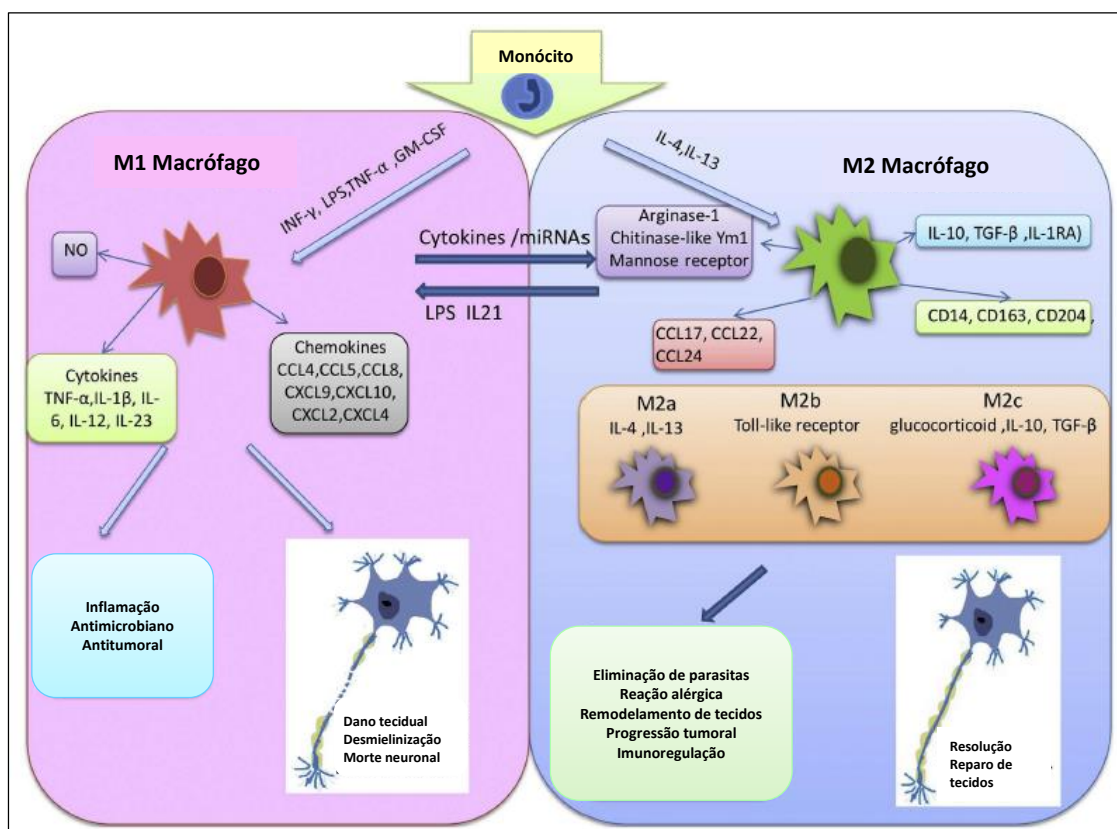
cérebro saudável. Além da tradicional resposta imune, descobriu-se que elas regulam as atividades neuronais, incluindo a função sináptica. (35)

Estudos de EAE revelaram que micróglia / macrófagos contribuem ativamente para a patogênese da progressão da doença. (36) Em condições fisiológicas, existem poucos macrófagos periféricos no SNC. Durante as respostas inflamatórias no cérebro, no entanto, os macrófagos entram no SNC como resultado de uma "quebra" na Barreira Hematoencefálica (BHE), que por sua vez é causada pelo aumento da expressão de quimiocinas. (35)

A microglia / macrófagos reativos podem mediar o dano celular ou efeitos neuroprotetores na EM, e eles contribuem para a característica surto remitente da EM. (37-39)

O fenótipo M1 de macrófagos (pró-inflamatório) é induzido por interferon (INF) γ , lipopolissacarídeo (LPS), fator de necrose tumoral (TNF) α e fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF). Eles podem produzir citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e óxido nítrico (NO). Além disso, eles mostram uma capacidade aumentada de apresentar antígenos, atuar em infecções induzidas por fatores bacterianos, virais ou fúngicos, bem como matar células tumorais.

Os macrófagos do fenótipo M2 são induzidos pela interleucina (IL) -4 e IL-13, e podem produzir IL-10, fator de crescimento transformador (TGF) β e antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RA), bem como mostrar alta expressão de marcadores de ativação alternativa (isto é, arginase-1, quimicamente semelhante a Ym1, receptor de manose e os receptores CD14, CD163, CD204, CCL17, CCL22 e CCL24). Diferentemente dos macrófagos M1, não apresentam propriedades citotóxicas, contribuem para a depuração do parasita e, nas reações alérgicas, apresentam funções relacionadas à remodelação tecidual, promoção da angiogênese, progressão tumoral e imunorregulação. Durante as fases posteriores da EM e da EAE, elas são responsáveis pela resolução da inflamação e pelo reparo tecidual (35) (Figura 1).

Figura 1 - Polarização M1 / M2 de macrófagos e suas funções

Fonte: Modificado de Chu et al. (35).

GM-CSF= fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos; **IL**= interleucina; **IL-1RA**= antagonista do receptor de IL-1; **INF**= interferon; **LPS**= lipopolissacarídeo; **NO**= óxido nítrico; **TGF**= fator de crescimento tumoral; **TNF** = fator de necrose tumoral.

Alguns estudos sugerem que as lesões autoimunes são iniciadas em torno das veias piais, com as células T entrantes "examinando" sistematicamente primeiro as superfícies vasculares internas, depois as externas e o espaço subaracnóideo em pelo menos três níveis distintos. A ativação das células T efectoras autorreativas por meio de contatos com células apresentadoras de antígenos perivasculares/meníngeas prepara o cenário para sua entrada no tecido do SNC subjacente, além do recrutamento de células imunes adicionais. (40)

Dessa forma, as células T específicas contra a mielina seriam ativadas fora do SNC e atravessariam a BHE com a ajuda de substâncias quimiotáticas (quimiocinas) através do endotélio, onde elas interagem com moléculas de adesão na superfície e, finalmente, ganham acesso ao compartimento do SNC. (31)

Como consequência, não apenas os oligodendrócitos são danificados, mas os neurônios sofrem morte celular, presumivelmente por apoptose; os axônios tornam-se desmielinizados e dissecados, perdendo a homeostase dos canais

iônicos, insuficiência energética mitocondrial, bloqueio da condução nervosa e, deste modo, levando aos sintomas clínicos. (41, 42)

Todas essas alterações fisiopatológicas poderiam explicar a alteração no volume cerebral de pacientes com EM e em muitos casos a não recuperação completa pós um surto.

Em paralelo, a alteração do tecido cerebral resulta na liberação de novos antígenos imunológicos, o que, por sua vez, pode levar a novas células T autorreativas. Este processo foi chamado de "epitope spreading" (em tradução literal: "epítipo disseminado") e pode explicar parcialmente por que abordagens terapêuticas puramente dirigidas para antígenos falharam até agora na EM. (43)

Por muito tempo, pensou-se que os linfócitos T seriam os principais responsáveis na patogênese da EM, contudo após estudos clínicos, ficou claro que as células B também têm papel importante, não apenas em episódios de desmielinização, mas também na morte neuronal. (44)

As células B exercem três papéis fisiológicos diferentes: apresentação de antígenos específicos; orquestração de respostas imune pela secreção de citocinas e diferenciação de células plasmáticas secretoras de anticorpos. (31)

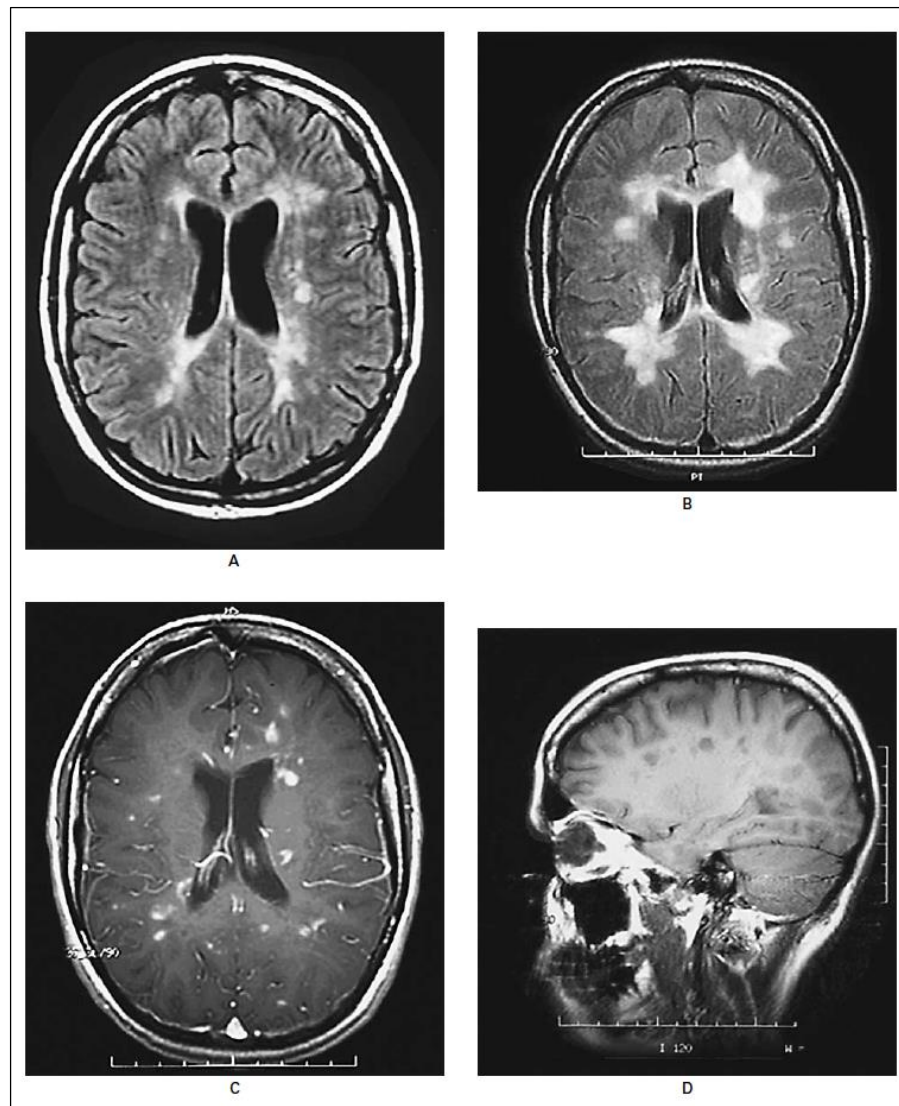
Em resumo, a inflamação no cérebro e na medula espinal está presente em todos os pacientes com doença ativa, demonstrada por lesões ativas clássicas nos estágios iniciais da doença e por lesões de expansão lenta na substância branca e cinzenta, além de neurodegeneração no estágio progressivo da doença. (45)

2.1.3 Atrofia cerebral em pacientes com esclerose múltipla

Esclerose múltipla é uma doença autoimune, inflamatória, desmielinizante e crônica que ocorre em pessoas geneticamente suscetíveis. (46) No entanto, a sequência de eventos que inicia a doença permanece em grande parte desconhecida.

As lesões têm uma predileção pelos nervos ópticos, substância branca periventricular, tronco encefálico, cerebelo e substância branca da medula espinhal, e muitas vezes envolvem um ou vários vasos de tamanho médio (Figura 2). (47)

Figura 2 - Exames de ressonância magnética do cérebro de uma mulher de 25 anos com esclerose múltipla recorrente-remitente



Fonte: Adaptado de Noseworthy et al. (47).

A= uma imagem axial FLAIR mostra lesões hiperintensas ovóides e confluentes na substância branca periventricular; **B=** nove meses depois, o número e o tamanho das lesões aumentaram substancialmente; **C=** após a administração de gadolínio, muitas das lesões demonstram realce anelar ou periférico, indicando a quebra da BHE; **D=** um exame de ressonância magnética ponderada em T1 mostra múltiplas regiões nas quais o sinal é diminuído (chamados "buracos negros") na substância branca periventricular e no corpo caloso. Essas regiões correspondem às lesões crônicas da esclerose múltipla.

Estudos demonstram que os sintomas precoces da EM resultem da desmielinização axonal, o que leva à desaceleração ou bloqueio da condução neuronal. A regressão dos sintomas tem sido atribuída à resolução do edema inflamatório e à remielinização parcial. Lesão axonal irreversível, cicatriz glótica e exaustão do pool progenitor de oligodendrócitos podem resultar de episódios repetidos de atividade da doença e levar à perda progressiva da função neurológica. (47, 48)

A lesão axonal pode ocorrer não apenas nas fases tardias da EM, mas também após os primeiros episódios de desmielinização inflamatória. (47)

A IRM é uma ferramenta muito útil não apenas no diagnóstico inicial da EM, mas também no monitoramento da progressão da doença e resposta terapêutica. As atuais técnicas volumétricas de IRM podem detectar alterações no volume cerebral com uma precisão de 3 ml. (49)

Em geral, a atrofia cerebral total é considerada um bom preditor de incapacidade clínica de longo prazo em todos os estágios da EM. (50, 51) e se desenvolve gradualmente. (52)

A perda de tecido cerebral é principalmente devida à perda de mielina. No entanto, existem também outros elementos teciduais que contribuem para a perda total do volume cerebral, como alterações no teor de água no tecido e a perda de células gliais, elementos vasculares e a substância cinzenta. Além disso, fatores como catabolismo proteico, alterações no equilíbrio eletrolítico, permeabilidade vascular e desidratação podem influenciar a atrofia cerebral. Alterações causadas pelo processo de inflamação também podem desempenhar um papel. (53)

A neurodegeneração se traduz em atrofia cerebral macroscópica que pode ser quantificada in vivo pela IRM do encéfalo. (49)

Embora a desmielinização demonstrada na sequência ponderada em T2 da IRM continue sendo o principal critério diagnóstico da EM, há evidências crescentes de que a extensão da incapacidade clínica não se correlaciona com o número de lesões. (53)

Tem sido demonstrado que a extensão do dano axonal total mostra uma forte correlação com a progressão clínica e prediz fortemente evolução para incapacidade irreversível. (49, 54, 55)

Um estudo avaliando cérebros de pacientes com EM, relacionando os padrões de atrofia da substância cinzenta medidos por IRM post-mortem e depois submetidos à avaliação histopatológica, demonstrou que a atrofia é explicada predominantemente pela perda (neuro) axonal e pelo encolhimento neuronal e é independente da desmielinização. (56)

Existem vários trabalhos demonstrando desfecho funcional pior em pacientes com atrofia cerebral. (57-59) Amato et al. (59) relataram que 27,6% dos pacientes que apresentavam uma síndrome radiológica isolada (RIS), possuíam sinais de deterioração cognitiva, além do que a redução do volume cerebral estava relacionada a um pior desempenho nos testes cognitivos.

Em geral, em comparação com a carga de lesões na substância branca, a atrofia cerebral é um melhor preditor de incapacidade clínica a longo prazo em todas as fases da EM. (60) Por exemplo, uma taxa mais alta de atrofia nos primeiros 2 anos foi o melhor preditor de incapacidade 8 anos mais tarde após a correção das medidas de carga de lesão. Além disso, os pacientes com a maior quantidade de atrofia aos 8 anos correram um risco quatro vezes maior de precisar de assistência para caminhar. (60)

2.1.4 Métodos para quantificação de atrofia cerebral na esclerose múltipla

Nas últimas duas décadas, um esforço considerável foi dedicado a elucidar a relevância clínica da atrofia cerebral na EM e desenvolver métodos confiáveis para sua estimativa. (61, 62)

A quantificação da atrofia cerebral ainda está longe de ser uma ferramenta confiável na prática clínica. Isso se deve em parte à falta de estudos comparativos, de modo que a escolha entre métodos é difícil; a incerteza nos resultados quando aplicada a um único paciente; a dificuldade de desenvolver métodos completamente automáticos; de padronização de aquisição; de criar procedimentos robustos de pós-processamento; e de adequar os procedimentos demorados de aquisição e análise à rotina clínica. (63)

Além disso, existem outros fatores biológicos que acabam afetando na avaliação do volume cerebral, incluindo o estado do fluido corporal, nutrição, dependências, ciclo menstrual, considerações genéticas e ambientais, e características relacionadas ao gênero e à idade que podem contribuir para as mudanças do volume cerebral. A perda de volume cerebral progride com a idade, mas pode ser mais pronunciada quando existem outros fatores de risco, como abuso de álcool, tabagismo, desidratação ou doenças concomitantes (por exemplo, diabetes, fatores de risco cardiovasculares ou síndrome de Cushing). (64, 65)

Meyers et al. (66) demonstraram que o estado de hidratação pode alterar significativamente o volume cerebral: a falta de ingestão de líquidos por 16h diminuiu volume cerebral por 0,55% (DP = 0,69) e após a reidratação o volume cerebral total aumentou em 0,72% (DP = 0,21).

Os estudos atuais de atrofia usam a aquisição em 3D de alta resolução, com tamanhos de voxels isotrópicos com no máximo 1 mm³. A alta resolução permite a avaliação de estruturas menores e mais finas, como a faixa cortical, enquanto a aquisição 3D e tamanhos de voxels isotrópicos podem minimizar a perda na qualidade durante a realização de varreduras seriais de co-registro. (63)

Em pacientes clinicamente estáveis e não tratados, a perda de volume cerebral ocorre a uma taxa de cerca de 0,5% a 1% ao ano, em comparação a 0,1% a 0,3% para controles saudáveis. (62, 67)

Um estudo longitudinal de 7,5 anos tentou fornecer valores de corte específicos para discriminar as taxas de atrofia cerebral fisiológica e patológica em pacientes com EM. Uma alteração do volume cerebral percentual anualizado de -0,4% tinha uma especificidade de 80% e uma sensibilidade de 65% para discriminar a presença ou ausência de atrofia cerebral patológica. (68)

Existem vários métodos para avaliar o volume cerebral. (69) O método ideal para medir a perda de tecido cerebral deve ser sensível a pequenas mudanças, reproduzível e estável ao longo do tempo. (53)

Embora os métodos automatizados baseados em voxel sejam projetados para serem métodos robustos e confiáveis de detecção de alterações estruturais, sabe-se que eles podem ser influenciados por fatores físicos, metodológicos e fisiológicos, como os parâmetros de varredura, o tipo de bobina, a força do campo e do tipo de sequência de pulso aplicada. O impacto potencial dos parâmetros de varredura pode ser minimizado com adesão restrita a um scanner específico de IRM e a um protocolo de imagem. (53)

A forte necessidade de uma avaliação mais objetiva, comparável e reproduzível do volume cerebral levou à criação de uma variedade de ferramentas totalmente automatizadas, como o SPM/VBM - Statistical Parametric Mapping (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm), Freesurfer, SIENAX, SIENA (Structural Image Evaluation

using Normalisation, of Atrophy), FSL (FMRIB Software Library, Analysis Group, Oxford, UK), BrainVISA (brainvisa.info) e o MSmetrix. (70, 71)

Um dos softwares recentemente liberado pela United States Food and Drug Administration, o qual foi criado inicialmente para avaliar pacientes com EM e tem sido utilizado por vários grupos é o MSmetrix. (72)

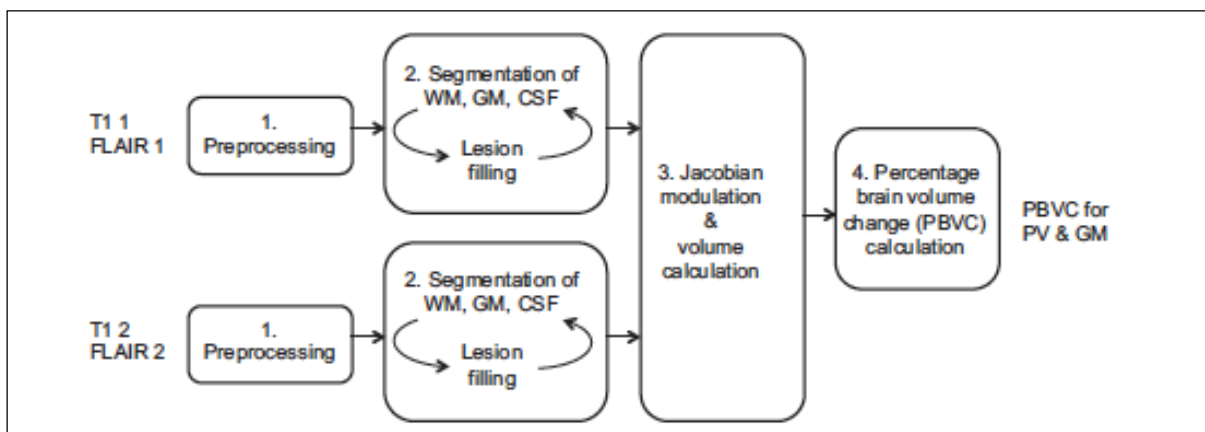
O MSmetrix (<https://icometrix.com>) é um método automatizado para mensurar volume da substância cinzenta e cerebral total baseado em imagens anatômicas da IRM. O MSmetrix foi especificamente projetado para medir a atrofia em pacientes com EM, usando um banco de dados de IRM de indivíduos normais e saudáveis como controles. (73)

O primeiro passo para aquisição da volumetria pelo MSmetrix é um pré-processamento, durante o qual, para cada sessão, a imagem FLAIR e a imagem ponderada em T1 são rigidamente registradas uma na outra, seguidas por uma remoção da imagem T1 do crânio. Além disso, mapas anatômicos probabilísticos para substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano são trazidos para o espaço da imagem T1.(74)

No segundo passo, a segmentação das diferentes estruturas cerebrais é realizada para cada sessão, usando um algoritmo de maximização de expectativa (75) para modelar as intensidades de cada classe de tecido. Nesta etapa, também as lesões de substância branca são detectadas e preenchidas para que a imagem possa ser segmentada novamente. Esse processo iterativo é repetido até que os resultados para substância cinzenta, substância branca, LCR e lesões não sejam mais alterados. As etapas 1 e 2 ainda são transversais, ou seja, as duas sessões de varredura são processadas separadamente. (74)

Na terceira etapa, uma modulação jacobiana das imagens T1 de cada sessão nos fornece uma alteração no volume de um ponto no tempo para o outro. Agora, as informações das duas sessões de escaneamento são usadas juntas, o que torna o método longitudinal. (74, 76)

Na última etapa, as alterações de volume da etapa três são calculadas para obter uma medida robusta da porcentagem de alteração do volume cerebral para o volume do parênquima e da substância branca (71). A Figura 3 resume as etapas para quantificação da volumetria.

Figura 3 - Representação esquemática do MSmetrix

Fonte: Adaptado de Lysandropoulos et al. (74)

Nota: Onde o T1 e o FLAIR das duas sessões de escaneamento que precisam ser comparadas são primeiro pré-processadas. Com base nas imagens pré-processadas, a segmentação da substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano é realizada juntamente com o preenchimento da lesão na segunda etapa. O terceiro passo é calcular os volumes e realizar a modulação jacobiana e somente no quarto passo o volume do parênquima real é obtido.

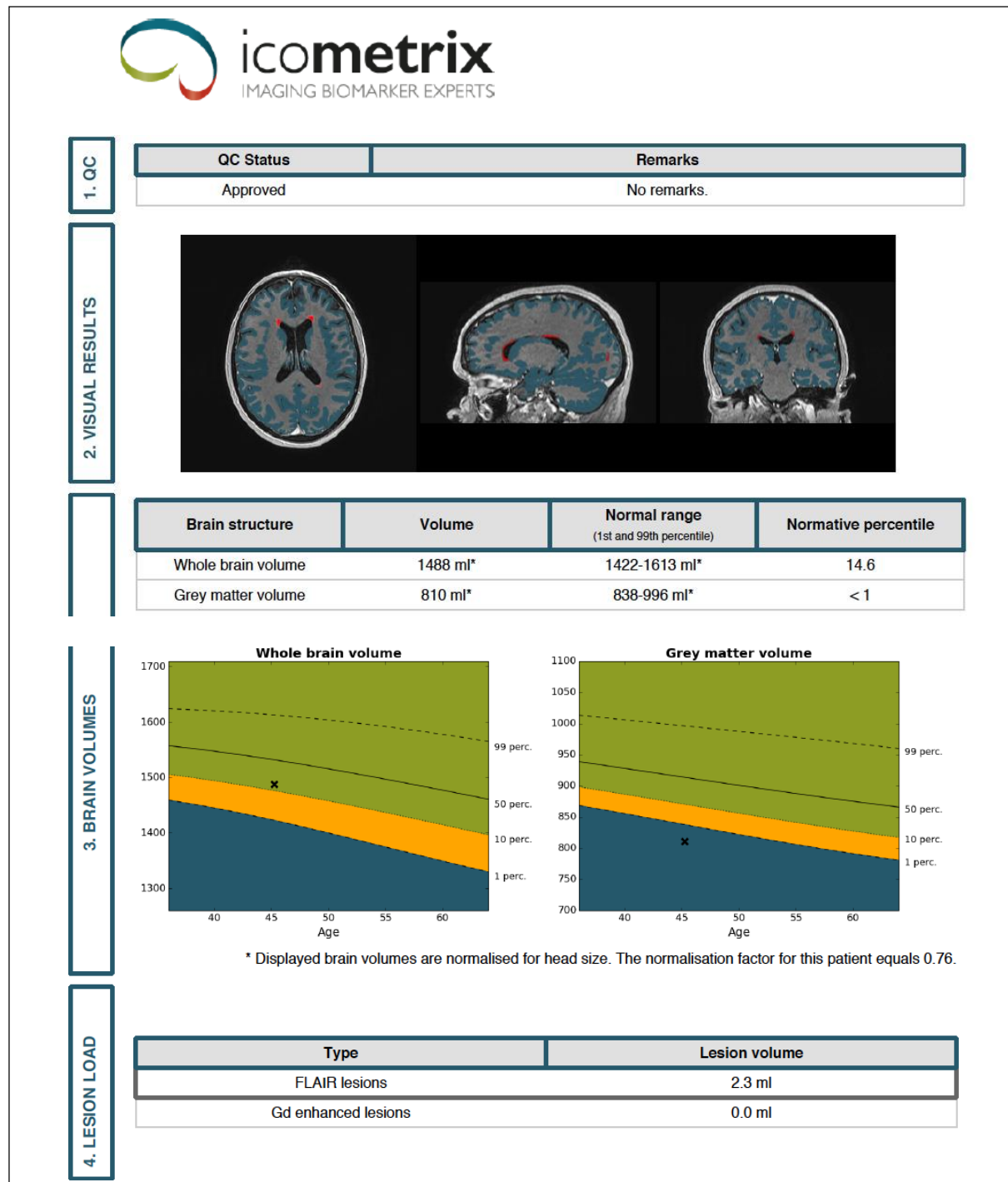
Steenwijk et al. (77) avaliaram a concordância dos métodos de medição de atrofia (MSmetrix, FreeSurfer, SIENA e SPM). Os resultados demonstraram diferenças entre os métodos que eram grandes em comparação com taxas de atrofia típicas de EM e foram marcados por fortes erros proporcionais. Os resultados sugeriram que o MSmetrix se comporta de maneira muito semelhante ao SPM, enquanto os resultados longitudinais do MSmetrix eram razoavelmente consistentes com os do SIENA.

Outro estudo comparando o MSmetrix e o SIENA, realizou avaliação de erro de teste-reteste para atrofia cerebral total e de substância cinzenta. Além do erro de medição, a robustez em relação aos processos fisiológicos diários foi avaliada e o MSmetrix resultou em um pequeno erro para atrofia cerebral total, enquanto SIENA mostrou um erro significativamente maior. Um valor médio de erro absoluto de 0,19% foi observado para MSmetrix e de 0,31% para SIENA. Para substância cinzenta, o valor absoluto mediano é de 0,23% para MSmetrix, tendo maior robustez em relação aos efeitos fisiológicos diários quando comparado ao SIENA. (76)

Os principais requisitos técnicos para incorporar medidas do volume cerebral na prática clínica incluem velocidade, precisão, reprodutibilidade e "facilidade de uso" do método relevante. O MSmetrix tem o potencial de abordar alguns desses desafios, já sendo comparado em vários estudos com o SIENA, o padrão-ouro para medição do volume cerebral empregado em estudos clínicos, (76-79) tornando-o

uma ferramenta útil para acompanhamento dos pacientes. A Figura 4 demonstra como são fornecidos os dados após a análise da volumetria.

Figura 4 - Exemplo de resultado fornecido pelo MSmetrix



Fonte: <https://msmetrix.icometrix.com>.

2.1.5 Alterações cognitivas em pacientes com esclerose múltipla

A EM representa uma grande carga pessoal e socioeconômica: a idade média de início da doença é de 30 anos – tempo decisivo para o trabalho e planejamento familiar – e 25 anos após o diagnóstico, aproximadamente 50% dos pacientes requerem uso permanente de cadeira de rodas, além de estar associado a menor capacidade de trabalho, aposentadoria precoce e menores salários. (80)

A prevalência de comprometimento cognitivo em pacientes com EM é entre 40 e 70% (81, 82). Vários estudos transversais revelaram que o comprometimento cognitivo é mais grave em EM progressiva (especialmente secundária) do que em EMSR. (83-86)

Em um estudo, 45 pacientes com EM foram avaliados nos tempos 0,4 e 10 anos. A proporção de pacientes com comprometimento cognitivo aumentou de 18% no início para 56% aos 10 anos. (87)

Vários aspectos da função cognitiva podem ser prejudicados. As principais funções afetadas são velocidade de processamento, memória de trabalho, atenção (sustentada e dividida), funções executivas (raciocínio, planejamento, organização) e memória episódica (verbal e visual). Dificuldades com a memória de longo prazo são comumente vistas e podem ocorrer devido a problemas com o aprendizado inicial da informação. (88)

A velocidade do processamento da informação também pode ser reduzida em pacientes com EM (89). Isso é comumente visto com déficits memória de trabalho e de longo prazo (88). Tanto a velocidade de processamento quanto a memória de trabalho podem influenciar a atenção sustentada e dividida. (90)

A função executiva também pode estar comprometida na EM, embora esteja menos frequentemente envolvida do que outras funções cognitivas descritas acima. (91) Dificuldades podem ser encontradas com raciocínio abstrato e conceitual, fluência, planejamento e organização. Vários estudos têm demonstrado que a piora cognitiva está associada a maior carga de lesão em T2 na IRM de encéfalo. (92-94)

As medidas de investigação e monitoramento do comprometimento cognitivo e/ ou declínio são imprescindíveis para o manejo clínico da doença. Idealmente, todos os pacientes com EM precisariam ser regularmente avaliados e/ou

monitorados para comprometimento cognitivo, com medidas padronizadas e que estão sendo empregadas em todos os centros de cuidados especializados em EM.

Duas baterias de testes neuropsicológicos amplamente usadas são a Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRNB) (88) e a Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS). (95) Esta última incorpora parcialmente o primeiro e foi estabelecido por consenso em uma Conferência Internacional de Especialistas em MS em 2001. (95) Ambos os testes avaliam o processamento auditivo e visual, a memória verbal e visuoespacial e a linguagem. O MACFIMS avalia adicionalmente o processamento espacial e a função executiva.

Um estudo recente concluiu que o BRNB e o MACFIMS tiveram acurácias similares para avaliar a alteração cognitiva (79% versus 83%, respectivamente), embora a memória visuoespacial tenha sido avaliada com maior sensibilidade pelo MACFIMS do que pelo BRNB. (96)

A avaliação neuropsicológica da cognição pode ser cara e demorada, sem um consenso sobre o protocolo padrão a ser utilizado. Contudo, dada a heterogeneidade da doença e a falta de uma medida padronizada, as comparações entre os grupos de pacientes acerca dos efeitos dos tratamentos farmacológicos na cognição tornam-se um desafio.

Foram com base nestas premissas que um comitê internacional, composto por estudiosos em cognição na EM, desenvolveram o Brief International Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). (97)

O BICAMS foi concebido como um protocolo breve e padronizado com base em alguns testes neuropsicológicos. O BICAMS permite a aplicabilidade em muitas línguas e culturas, possibilitando a comparação entre os diversos centros, (97, 98) facilitando a monitorização de rotina da cognição dos pacientes. (99)

O BICAMS é composto pelos cinco ensaios do California Verbal Learning Test Second Edition (CVLT-2), pelos três ensaios do Brief visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R) e pelo Symbol Digit Modalidades Test (SDMT), forma oral de aplicação.

O BICAMS é uma medida que pode ser administrada em cerca de 15 min e possui fácil correção. Os três instrumentos selecionados para compor a bateria

BICAMS possuem várias evidências de validade e precisão, também comprovadas por estudos de neuroimagem. (81, 100)

Os aspectos neuropsicológicos da EM são complexos e frequentemente confundidos com outros fatores que afetam o funcionamento cognitivo (por exemplo, fadiga, transtornos de humor e ansiedade, labilidade emocional, efeitos colaterais do tratamento, atividade física reduzida, dor mecânica e neuropática). Portanto, qualquer avaliação cognitiva em pacientes com EM deve incluir uma avaliação desses fatores, pois eles podem interferir claramente na interpretação da avaliação cognitiva, bem como em eventuais proposições terapêuticas.

2.1.6 Fadiga em pacientes com esclerose múltipla

Fadiga é um dos sintomas mais comum em pacientes com EM, chegando em alguns estudos representar cerca de 83% de prevalência e exerce impacto negativo na qualidade de vida do paciente. (101-103)

Na prática geral, 20% dos pacientes se queixam de fadiga; isso aumenta em até 50% nas doenças que envolvem a desregulação do sistema imunológico, como infecções crônicas, câncer ou doenças autoimunes. (104)

O "Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines" definiu a fadiga como uma falta subjetiva de energia física ou mental percebida pelo indivíduo ou cuidador e que interfere nas atividades de vida diária. (105)

Uma ideia geral é que a fadiga pode resultar do comprometimento global da função cerebral devido a lesões da substância branca. (106, 107)

Vários estudos utilizaram IRM estrutural e análises morfométricas da carga de lesão de pacientes com EM para testar essa ideia. Entre os estudos, os resultados gerais são mistos: enquanto alguns encontraram uma correlação entre a fadiga e o dano estrutural global da EM, (108, 109) outros não conseguiram. (110, 111)

Similarmente às lesões na substância branca, as lesões na substância cinzenta podem perturbar a atividade coordenada e a conectividade em redes de larga escala que medeiam os processos motores e cognitivos, levando à atividade compensatória. (112)

Algumas das lesões de substância cinzenta geralmente afetam estruturas que estão diretamente envolvidas na vigília, excitação e motivação. Um exemplo é o hipotálamo, cujos estudos neuropatológicos identificaram como um local de lesão frequente na EM e que é crítico para a regulação homeostática. (113)

Uma terceira possibilidade de como as lesões de substância cinzenta podem causar fadiga se refere ao envolvimento frequente do tronco encefálico na EM. Especificamente, lesões de núcleos dopaminérgicos, serotoninérgicos ou noradrenérgicos no tronco encefálico e a consequente redução do suprimento de transmissores monoaminérgicos para o córtex e gânglios da base poderiam explicar a redução na motivação, humor e excitação que caracterizam a fadiga.

Finalmente, as lesões no hipotálamo ou nos núcleos do tronco cerebral podem perturbar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o controle neural descendente do sistema nervoso autônomo, levando a distúrbios endócrinos e autonômicos persistentes. (114)

Existem várias escalas que avaliam fadiga. Em uma revisão sistemática, (115) foram selecionados 12 artigos entre 68 publicados nos últimos 20 anos que descreveram instrumentos de avaliação de fadiga em pacientes com EM.

Foram encontrados cerca de 10 instrumentos, entre eles Escala de Severidade de Fadiga (Fatigue Severity Scale – FSS), (116) Escala de Impacto de Fadiga (Fatigue Impact Scale – FIS) (117) e a Escala Modificada de Impacto da Fadiga (Modified Fatigue Impact Scale – MFIS-BR). (118)

Sem dúvida, uma das escalas mais utilizadas em artigos avaliando a fadiga em pacientes com EM é a FSS que foi proposta por Krupp et al. (116)

Trata-se de um questionário autoaplicável com nove afirmações onde o paciente escolhe um número de 1 a 7 que melhor descreva o grau de concordância com cada afirmação.

O número 1 (um) significa que discorda completamente, o número 7 (sete) que concorda integralmente, sendo o número 4 (quatro) indicativo de que o paciente não concorda nem discorda da afirmativa. O número total de pontos poderá variar de 9 a 63, sendo estabelecido que valores iguais ou maiores do que 28 são indicativos da presença de fadiga. Uma limitação da FSS é ser unidimensional e não avaliar o impacto pela qual o sintoma afeta a vida do paciente. (115)

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

- ✓ Avaliar em pacientes com diagnóstico de EM as características clínicas, sociodemográficas, cognitivas e de neuroimagem.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever e comparar os resultados dos testes cognitivos, o tempo e a intensidade da doença entre os pacientes com diagnóstico de EM com e sem transtorno de humor e ansiedade.
- ✓ Identificar a relação entre o desempenho cognitivo e o grau de incapacidade funcional, marcha, coordenação motora e atrofia.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 PACIENTES

O estudo foi realizado no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2018, no setor de Neuroimunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), Botucatu - SP. Foram selecionados pacientes com diagnóstico prévio de EM, segundo critérios do MAGNIMS 2017 e, que estão em acompanhamento regular no serviço (pelo menos duas ou mais consultas). Todos os pacientes foram avaliados por pelo menos dois neurologistas experientes em Neuroimunologia e diagnosticados conforme o consenso para o diagnóstico de EM. (119, 120) Foram considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

A. critérios de inclusão

- ✓ ter o diagnóstico de EM;
- ✓ idade mínima de 18 anos;
- ✓ pelo menos quatro anos de estudo;
- ✓ aceitar participar da pesquisa;
- ✓ capacidade de ler e compreender;
- ✓ verbalização adequada para participar da entrevista;
- ✓ Acuidade visual que não comprometa e dificulte a realização dos testes da bateria do estudo.

B. critérios de exclusão

- ✓ a não concordância com os fatores de inclusão;
- ✓ não saber ler e escrever;
- ✓ incapacidade física importante que prejudique a avaliação;
- ✓ a RECUSA para responder ao questionário;
- ✓ as perguntas não fossem completamente respondidas e tivessem informações que não sejam respostas às perguntas;

- ✓ acuidade visual baixa que impossibilite a leitura e realização dos testes da bateria do estudo.

Os dados foram colhidos por um único pesquisador especialista em neuroimunologia em entrevista individual, única e realizada em ambiente privativo. Os pacientes foram convocados através de ligação telefônica para comparecerem ao ambulatório, exclusivamente, para realizar a pesquisa, nos dias que não houve atendimento a outros pacientes.

4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Trata-se de um estudo transversal, pois "causa e efeito são detectados simultaneamente" e observacional, pois "não há intervenção promovida pelo investigador". (121) Nenhum dos dados apresentados são referentes à análise de prontuários ou dados coletados previamente por outros estudos.

A estratégia inicial consistiu em selecionar prontuários seguidos de pacientes, utilizando o critério arbitrário. Todos foram examinados clinicamente pelo pesquisador responsável pelo estudo para garantir que não haveria quaisquer tipos de comorbidades, ou outro agravante, que impossibilitassem a realização da pesquisa. A seleção, *a priori*, de casos contou com 100 prontuários para análise dos critérios de inclusão e exclusão e após avaliação destes, entraram 54 pacientes no estudo que preenchiam todos os critérios.

Foram levantados os dados demográficos, realizado avaliação funcional, cognitiva, da marcha e coordenação motora, além de investigar presença de sintomas depressivos e ansiosos, conforme detalhamento a seguir.

Os dados demográficos incluídos na análise foram: gênero, idade, comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doenças da tireoide e doenças reumatológicas), escolaridade, estado civil, uso de medicações, tempo de doença e do diagnóstico (Apêndice A).

Todos os 54 pacientes selecionados foram submetidos ao Brief International Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS), validado para a língua portuguesa, cujos componentes do protocolo e aplicação são:

- a) Teste Modalidade Dígitos Símbolos – SDMT (122): a forma oral de aplicação do teste é concebida como uma medida de rastreio da velocidade de processamento. O teste envolve uma tarefa simples em que o examinando tem 90 segundos para emparelhar números específicos com determinadas figuras geométricas, utilizando as denominadas “chaves” como referência. A aplicação pode ser escrita ou oral. No nosso estudo foi aplicado a forma oral;
- b) Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal Califórnia - segunda edição – CVLT-2 (123): o teste é uma medida de memória auditivo-verbal e medida de aprendizagem. Nesta tarefa, o examinador lê uma lista de 16 palavras, classificadas em 4 categorias semânticas organizadas de forma aleatória. Nenhuma pista é fornecida, a respeito da ordem em que os itens podem ser recordados. O examinando deverá repetir a lista após cada vez que o examinador ler, procurando dizer o máximo de palavras que puder se lembrar, em qualquer ordem que lhe vier à cabeça;
- c) Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado – BVMT-R (124): para rastreio do funcionamento da memória visuoespacial. Nos ensaios do BVMT-R T1-3 o examinando deve observar uma página matriz composta por 6 figuras geométricas abstratas durante 10 segundos. Em sequência, a matriz é removida e o examinando deverá desenhar as figuras de memória, na posição correta. Assim, as pontuações variam de 0 a 12. Existem três testes de aprendizagem e o escore total é dado pelo número total de pontos obtidos ao longo dos três ensaios de aprendizagem.

Para avaliarmos a fadiga utilizamos Escala de Severidade da Fadiga (FSS – do inglês: Fatigue Severity Scale), questionário autoaplicável, com 9 questões que investigam a gravidade da fadiga (Anexo A). A classificação de cada item varia de 1 a 7, onde 1 indica forte desacordo e 7, forte concordância. O resultado final representa a média dos 9 itens. É estabelecido o ponto de corte para valores maiores ou iguais a 28, que é indicativo da presença de fadiga. (116)

O Teste de função da extremidade superior - Teste dos 9 Pinos (9-HPT – do inglês: Nine Hole Peg Test) utiliza uma plataforma de testes que é composta por nove orifícios, um compartimento para os pinos, com um total de 15 pinos. O

equipamento é disposto horizontalmente em frente ao sujeito, de forma que o compartimento que contém os pinos fique voltado para a mão que será testada.

O teste foi realizado duas vezes em cada mão, sendo duas tentativas consecutivas com a mão dominante, seguidas imediatamente por duas tentativas consecutivas com a mão não dominante. A mão utilizada com maior frequência para a escrita foi considerada como a mão dominante. Um cronômetro foi utilizado para a medição do tempo, expresso em décimos de segundos. O tempo máximo permitido por teste é 300 segundos. O escore total é obtido através do cálculo da média das quatro tentativas do 9-HPT.

No Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés (Timed 25-Foot Walk - 25-FW), o sujeito da pesquisa foi orientado a utilizar sapatos confortáveis e não sendo permitido carregar nenhum objeto durante a prova. O examinando deve andar 7,62 metros (25 pés) em um corredor. Um cronômetro é necessário para a medição do tempo. São realizadas duas tentativas consecutivas, sendo o tempo máximo de 180 segundos por tentativa.

O escore total é obtido pela média das duas tentativas do 25-FW. Foi considerado como valor de referência (média = 4,05 e DP = 0,37) os resultados do estudo de Tilbery et al. (125)

Para avaliação da incapacidade do paciente foi utilizada a EDSS sendo calculada sua pontuação no dia da aplicação dos testes.

Todos os pacientes foram submetidos ao protocolo para identificação de sintomas depressivos e ansiosos através da Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade (HADS), que consiste de 14 itens dos quais, sete avaliam a ansiedade (Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade – seção ansiedade – HADS-A) e sete avaliam a depressão (Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade – seção depressão – HADS-D) (Anexo B). Cada item é pontuado de zero a três, perfazendo uma pontuação máxima de 21 pontos para cada escala. (126)

Foram adotados como ponto de corte, os sugeridos por Zigmond e Snaith (126) recomendados para ambas as subescalas:

- a) HADS-A: sem ansiedade de 0 a 8, com ansiedade ≥ 9 ;
- b) HADS-D: sem depressão de 0 a 8, e com depressão ≥ 9 .

Finalmente, para quantificação do volume cerebral, volume da substância cinzenta e a quantificação das lesões em Flair, utilizamos o software MSmetrix, método automatizado para mensurar volume da substância cinzenta e cerebral total e atrofia, baseado em imagens anatômicas da IRM, especificamente projetado para pacientes com EM.

Todos os pacientes foram submetidos a realização de IRM de crânio em aparelho marca Philips, modelo Achieva, com campo de 1.5T. O protocolo para a aquisição das imagens continha, entre outros, dois dispositivos de sequências 3D:

- a) 3D FLAIR (Tempo de repetição 11.000 ms, Campo de visão $230 \times 167 \text{ mm}^2$, 160 cortes sagitais, resolução de $1.31 \times 1.34 \times 1.3 \text{ mm}^3$ de voxel, tempo de eco de 140 ms, atraso de inversão 2750 ms, duração total do escaneamento 7 minutos);
- b) sequência 3D ponderada em T1 (Tempo de repetição 9.8 ms, angulação 8° , Campo de visão $200 \times 239 \text{ mm}^2$, 160 cortes sagitais, resolução de $0.88 \times 1.19 \times 1 \text{ mm}^3$ de voxel, tempo de eco de 4.6 ms, duração do escaneamento de 5 minutos e 30 segundos).

Para realização da volumetria não foi necessário o uso de contraste.

Após aquisição, as imagens 3D ponderadas em T1 e FLAIR foram enviadas para análise, através do site <https://icobrain-eu.icometrix.com/icobrain-portal/login>, com posterior recebimento do relatório com os dados da volumetria.

Como os critérios de inclusão e exclusão foram verificados antes do convite ao paciente, não houve exclusão de pacientes após a seleção, exceto aqueles que não puderam comparecer para avaliação.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, efetuou-se a análise descritiva das variáveis dos pacientes analisados. Os resultados foram apresentados em tabelas de distribuição de frequências para as variáveis qualitativas e para as variáveis quantitativas foram calculadas as medidas resumo de tendência central e dispersão.

Para testar a hipótese da diferença entre grupos de pacientes com diagnóstico de EM com e sem sintomas depressivos e de ansiedade e cada uma das variáveis qualitativas analisadas utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson. As associações entre os mesmos grupos e as variáveis quantitativas foram realizadas pelo teste não paramétrico de Mann Whitney. Tal teste foi aplicado uma vez que a normalidade não foi detectada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

Visando detectar uma forma de explicação da EM e reflexo do dano cortical do SNC, foi realizada a regressão linear *forward stepwise* para a variável SDMT oral em relação às variáveis volume cerebral, volume substância cinzenta, lesões em Flair, tempo de doença, EDSS, escolaridade, HADS-D e FSS. Tal análise possibilita a escolha das variáveis preditoras que se relacionam com mais intensidade com a variável dependente (SDMT oral). O método de execução utilizado foi o Método Progressivo (*forward*), ou seja, a cada passo foi incluída uma variável.

Em seguida foram realizados testes de correlação de Spearman entre os resultados do grau de incapacidade funcional, marcha, coordenação motora e avaliação cognitiva. Uma segunda avaliação com teste de correlação de Sperman foi realizada entre os testes de avaliação cognitiva e volumetria cerebral. Neste estudo adotou-se o nível de significância de 5%.

4.4 ORGANIZAÇÃO DO BANCO DE DADOS E SOFTWARES UTILIZADOS

Os dados foram inseridos em planilha eletrônica, seguidos por checagens de consistência e correções pertinentes sendo, posteriormente, analisados no software Statiscal Package for Social Sciences (SPSS) versão 17.0 (127).

4.5 CONFIDENCIALIDADE

Todos os pacientes envolvidos na pesquisa assinaram o termo de consentimento onde nos responsabilizamos pela confidencialidade dos dados não utilizados na bateria e em hipótese alguma será utilizado nomes ou endereços.

4.6 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Todos os voluntários foram submetidos a lerem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, sendo explicado em caso de dúvida pelo pesquisador principal (Apêndice B).

4.7 ÉTICA

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Estadual Paulista (CEP número 5609/12; CAAE 47186714.0.0000.5411).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

A distribuição das frequências absolutas e relativas das variáveis independentes (sociodemográficas e comorbidades) dos pacientes com diagnóstico de EM são disponibilizados na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição de frequências absoluta e relativa dos pacientes com diagnóstico de EM (N = 54)

Variável	Resposta	n	%
Gênero	Feminino	41	75,9
	Masculino	13	24,1
Trabalha atualmente	Não	25	46,3
	Sim	29	53,7
Estado civil	Casado/União estável	32	59,3
	Solteiro	20	37,0
	Divorciado/Viúvo	2	3,7
Comorbidades	Não	45	83,3
	Sim	9	16,7
Medicamentos	Não	10	18,5
	Sim	44	81,5
Droga Modificadora de Doença	Fingolimode	42	77,8
	Outros	12	22,2
Ansiedade	Com ansiedade	16	29,6
	Sem ansiedade	38	70,4
Depressão	Com depressão	8	14,8
	Sem depressão	46	85,2

Fonte: Elaborada pelo autor.

Além do fingolimode, os pacientes estavam utilizando a medicação Natalizumabe (sete pacientes), Acetato de Glatirâmer (três pacientes) e Alentuzumabe (dois pacientes).

Entre as comorbidades relatadas, tivemos seis pacientes com hipertensão arterial sistêmica e três com hipotireoidismo.

Dos medicamentos não relacionados ao tratamento da EM, seis pacientes faziam uso de anti-hipertensivos orais, três faziam uso de levotiroxina, 11 faziam uso

de ciclobenzaprina, 02 de modafinila e 22 pacientes em uso de algum suplemento vitamínico.

Na sequência, estatísticas descritivas, da amostra total de pacientes, sobre as principais variáveis independentes (idade, escolaridade, tempo de doença, diagnóstico) e das variáveis dependentes do estudo são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Média, desvio-padrão, valores mínimos e máximos das variáveis ocorrência de transtorno de humor e ansiedade, resultados dos testes cognitivos e atrofia cerebral de pacientes com diagnóstico de EM (N = 54)

Variável independente	Média ($\pm$)	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	36,3 $\pm$ 9,2	18,0	61,0
Escolaridade (anos)	14,0 $\pm$ 4,5	4,0	28,0
Tempo de doença (anos)	8,3 $\pm$ 9,8	0,25 (3 meses)	53,0
Tempo de diagnóstico (anos)	5,2 $\pm$ 6,1	0,0	26,0
EDSS	1,6 $\pm$ 2,0	0,0	7,5
Volume do cérebro (ml)	1504,4 $\pm$ 70,4	1291,0	1643,0
Volume substância cinzenta (ml)	890,7 $\pm$ 52,3	766,0	995,0
Lesões em Flair (ml)	9,7 $\pm$ 8,5	1,2	38,9
Lesões impregnandos (ml)	0,01 $\pm$ 0,07	0,0	0,4

Variável dependente	Média ($\pm$)	Mínimo	Máximo
Teste dos 25 pés (segundos)	8,0 $\pm$ 6,9	4,0	55,0
Teste dos 9 pinos (segundos)	29,8 $\pm$ 6,7	18,5	57,5
FSS (Escala de Severidade da Fadiga)	35,7 $\pm$ 16,7	9,0	63,0
SDMT oral	46,3 $\pm$ 15,4	12,0	77,0
BVMT-R T1	2,1 $\pm$ 1,8	0,0	9,0
BVMT-R T2	4,0 $\pm$ 2,6	0,0	12,0
BVMT-R T3	4,8 $\pm$ 2,7	0,0	12,0
BVMT-R Total	10,9 $\pm$ 6,7	0,0	33,0
CVLT-2 T1	6,3 $\pm$ 1,7	4,0	10,0
CVLT-2 T5	12,4 $\pm$ 3,3	1,0	16,0
CVLT-2 Total	51,9 $\pm$ 11,7	22,0	70,0
CVLT-2 Total-Repetições	7,5 $\pm$ 5,8	0,0	27,0

Fonte: Elaborada pelo autor.

BVMT-R T1= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 1; **BVMT-R T2=** Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 2; **BVMT-R T3=** Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 3; **BVMT-R Total=** Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado total; **CVLT-2 T1=** Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal ensaio 1; **CVLT-2 T5=** Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal ensaio 5; **CVLT-2 Total=** Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal total; **CVLT-2 Total-Repetições=** Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal total de repetições; **EDSS=** Escala de Incapacidade Funcional Expandida; **ml=** volume em mililitros; **SDMT oral=** Teste Modalidade Dígitos Símbolos, forma oral.

5.2 ANÁLISE COMPARATIVA DOS PACIENTES SEGUNDO A OCORRÊNCIA DE TRANSTORNO DE HUMOR E ANSIEDADE

Medidas de frequência e estatísticas comparativas entre as variáveis foram realizadas considerando o nível de ansiedade e depressão, através do teste do qui-quadrado. O objetivo é pesquisar se há associação estatisticamente significativa entre as variáveis ansiedade, depressão e as demais variáveis independentes, listadas nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Distribuição de acordo com a presença ou ausência de sintomas de ansiedade e valores do teste estatístico de pacientes com diagnóstico de EM

Variável	Resposta	Grupo (N = 54)		Teste estatístico e valor de p
		Sem Ansiedade (n = 38)	Com Ansiedade (n = 16)	
Gênero	Feminino	31 (81,6%)	10 (62,5%)	$\chi^2 = 2,2422$ $p = 0,1343$
	Masculino	7 (18,4%)	6 (24,1%)	
Trabalha atualmente	Não	16 (42,1%)	9 (56,3%)	$\chi^2 = 0,9060$ $p = 0,3412$
	Sim	22 (57,9%)	7 (43,7%)	
Estado civil	Casado/União estável	20 (54,1%)	12 (70,6%)	$\chi^2 = 2,0776$ $p = 0,3539$
	Solteiro	16 (43,2%)	4 (23,5%)	
	Divorciado/Viúvo	1 (2,7%)	1 (5,9%)	
Comorbidades	Não	30 (78,9%)	15 (93,8%)	$\chi^2 = 1,7763$ $p = 0,1826$
	Sim	8 (21,1%)	1 (6,2%)	
Medicamentos	Não	7 (18,4%)	3 (18,8%)	$\chi^2 = 0,0008$ $p = 0,9773$
	Sim	31 (81,6%)	13 (81,2%)	
Droga Modificadora de Doença	Fingolimode	6 (15,8%)	6 (37,5%)	$\chi^2 = 3,0705$ $p = 0,0797$
	Outros	32 (84,2%)	10 (62,5%)	
Sintomas depressivos	Com sintomas	2 (94,7%)	6 (37,5%)	$\chi^2 = 9,2716$ $p = 0,0023^*$
	Sem sintomas	36 (5,3%)	10 (62,5%)	

Fonte: Elaborada pelo autor.

* Estatisticamente significativa.

Na Tabela 4 foi obtida a distribuição de frequências absoluta e relativa das variáveis sociodemográficas, comorbidades, ocorrência de transtorno de humor e ansiedade, de acordo com o nível de depressão e valores do teste estatístico dos pacientes.

Tabela 4 - Distribuição de acordo com a presença ou ausência de sintomas depressivos e valores do teste estatístico de pacientes com diagnóstico de EM

Variável	Resposta	Grupo (N = 54)		Teste estatístico e valor de p
		Sem Depressão (n = 46)	Com Depressão (n = 8)	
Gênero	Feminino	38 (82,6%)	3 (37,5%)	$\chi^2 = 7,5864$ $p = 0,006^*$
	Masculino	8 (17,4%)	5 (62,5%)	
Trabalha atualmente	Não	19 (41,3%)	6 (75,0%)	$\chi^2 = 3,1121$ $p = 0,0777$
	Sim	27 (58,7%)	2 (25,0%)	
Estado civil	Casado/União estável	27 (58,7%)	5 (62,5%)	$\chi^2 = 0,3650$ $p = 0,8332$
	Solteiro	17 (37,0%)	3 (37,5%)	
	Divorciado/Viúvo	2 (4,3%)	0 (0,0%)	
Comorbidades	Não	38 (82,6%)	7 (87,5%)	$\chi^2 = 0,1174$ $p = 0,7319$
	Sim	8 (17,4%)	1 (12,5%)	
Medicamentos	Não	10 (21,7%)	0 (0,0%)	$\chi^2 = 2,1344$ $p = 0,1440$
	Sim	36 (78,3%)	8 (100,0%)	
Droga Modificadora de Doença	Fingolimode	9 (19,6%)	3 (37,5%)	$\chi^2 = 1,2682$ $p = 0,2601$
	Outros	37 (80,4%)	5 (62,5%)	
Sintomas Ansiosos	Com sintomas	10 (21,7%)	6 (75,0%)	$\chi^2 = 9,2716$ $p = 0,0023^*$
	Sem sintomas	36 (78,3%)	2 (25,0%)	

Fonte: Elaborada pelo autor.

* Estatisticamente significativa.

Estatísticas descritivas (médias e desvios-padrão) das variáveis sociodemográficas, comorbidades, resultados dos testes cognitivos e atrofia cerebral foram analisadas de acordo com o nível de ansiedade e depressão, através do teste de Mann Whitney (U), como mostram as Tabelas 5 e 6, respectivamente.

Tabela 5 - Estatísticas descritivas de acordo com a presença ou ausência de sintomas ansiosos

Variável	Grupo (N = 54)		Teste estatístico	Valor de <i>p</i>
	Sem Ansiedade (n = 38)	Com Ansiedade (n = 16)		
Idade (anos)	37,1 ± 9,9	34,3 ± 7,2	<i>U</i> = 235,00	<i>p</i> = 0,1906
Escolaridade (anos)	14,1 ± 4,7	13,1 ± 4,1	<i>U</i> = 282,00	<i>p</i> = 0,6736
Tempo de doença (anos)	8,4 ± 10,5	8,0 ± 8,2	<i>U</i> = 296,00	<i>p</i> = 0,8793
Tempo de diagnóstico (anos)	5,4 ± 6,2	4,5 ± 5,9	<i>U</i> = 249,50	<i>p</i> = 0,2994
EDSS	1,4 ± 1,9	1,9 ± 2,3	<i>U</i> = 270,00	<i>p</i> = 0,4959
Teste dos 25 pés (segundos)	8,2 ± 8,1	7,5 ± 2,9	<i>U</i> = 289,00	<i>p</i> = 0,7711
Teste dos 9 pinos – direita (segundos)	29,0 ± 6,4	28,4 ± 7,3	<i>U</i> = 280,00	<i>p</i> = 0,6481
Teste dos 9 pinos – esquerda (segundos)	30,0 ± 8,9	32,7 ± 10,5	<i>U</i> = 263,50	<i>p</i> = 0,4419
FSS (Escala de Severidade de Fadiga)	32,2 ± 16,3	44,1 ± 15,1	<i>U</i> = 181,00	<i>p</i> = 0,0197*
SDMT oral	47,2 ± 16,1	44,1 ± 14,0	<i>U</i> = 90,00	<i>p</i> = 0,2494
BVMT-R T1	2,4 ± 2,0	1,5 ± 1,3	<i>U</i> = 226,00	<i>p</i> = 0,1297
BVMT-R T2	4,4 ± 2,7	3,1 ± 1,9	<i>U</i> = 231,50	<i>p</i> = 0,1624
BVMT-R T3	5,1 ± 2,9	4,0 ± 2,0	<i>U</i> = 248,00	<i>p</i> = 0,2807
BVMT-R Total	11,9 ± 7,1	8,6 ± 4,8	<i>U</i> = 222,00	<i>p</i> = 0,1196
CVLT-2 T1	6,5 ± 1,8	5,8 ± 1,3	<i>U</i> = 224,00	<i>p</i> = 0,1199
CVLT-2 T5	12,6 ± 3,0	12,1 ± 4,0	<i>U</i> = 293,50	<i>p</i> = 0,8403
CVLT-2 Total	53,2 ± 11,8	48,9 ± 11,2	<i>U</i> = 237,50	<i>p</i> = 0,2073
CVLT-2 Total-Repetições	7,5 ± 5,9	7,4 ± 5,6	<i>U</i> = 298,00	<i>p</i> = 0,9092
Volume do cérebro (ml)	1504,2 ± 68,10	1505,1 ± 78,0	<i>U</i> = 279,00	<i>p</i> = 0,6358
Volume substância cinzenta (ml)	889,5 ± 54,3	893,6 ± 48,9	<i>U</i> = 301,00	<i>p</i> = 0,9547
Lesões em Flair (ml)	9,7 ± 8,4	9,6 ± 9,1	<i>U</i> = 297,00	<i>p</i> = 0,8945
Lesões impregnando (ml)	0,02 ± 0,08	0 ± 0	<i>U</i> = 280,00	<i>p</i> = 0,2521

Fonte: Elaborada pelo autor.

* Estatisticamente significativo.

BVMT-R T1= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 1; **BVMT-R T2**= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 2; **BVMT-R T3**= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 3; **BVMT-R Total**= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado total; **CVLT-2 T1**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal ensaio 1; **CVLT-2 T5**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal ensaio 5; **CVLT-2 Total**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal total; **CVLT-2 Total-Repetições**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal total de repetições; **EDSS**= Escala de Incapacidade Funcional Expandida; **ml**= volume em mililitros; **SDMT oral**= Teste Modalidade Dígitos Símbolos, forma oral; **SF-36**= Questionário de Qualidade de Vida SF-36.

Na sequência, foram realizadas estatísticas descritivas (médias e desvios-padrão) das variáveis sociodemográficas, comorbidades, resultados dos testes cognitivos e atrofia cerebral e analisadas de acordo com o nível de depressão, através do teste de Mann Whitney (*U*), como mostra a Tabela 6.

Tabela 6 - Estatísticas descritivas de acordo com a presença ou ausência de sintomas depressivos

Variável	Grupo (N = 54)		Teste estatístico	Valor de <i>p</i>
	Sem Depressão (n = 46)	Com Depressão (n = 8)		
Idade (anos)	36,4 ± 9,8	35,8 ± 4,8	<i>U</i> = 179,00	<i>p</i> = 0,9029
Escolaridade (anos)	14,3 ± 4,6	11,1 ± 3,2	<i>U</i> = 115,50	<i>p</i> = 0,0744
Tempo de doença (anos)	8,5 ± 10,4	7,1 ± 5,1	<i>U</i> = 170,50	<i>p</i> = 0,7419
Tempo de diagnóstico (anos)	5,2 ± 6,2	4,9 ± 5,7	<i>U</i> = 168,50	<i>p</i> = 0,7044
EDSS	1,3 ± 1,9	3,0 ± 2,3	<i>U</i> = 90,50	<i>p</i> = 0,0161*
Teste dos 25 pés (segundos)	8,1 ± 7,4	7,4 ± 2,6	<i>U</i> = 177,00	<i>p</i> = 0,8614
Teste dos 9 pinos – direita (segundos)	27,8 ± 6,1	34,8 ± 6,2	<i>U</i> = 68,00	<i>p</i> = 0,0046*
Teste dos 9 pinos – esquerda (segundos)	29,2 ± 8,1	40,3 ± 11,1	<i>U</i> = 65,50	<i>p</i> = 0,0383*
FSS (Escala de Severidade de Fadiga)	32,7 ± 15,8	53,5 ± 9,1	<i>U</i> = 55,5,00	<i>p</i> = 0,0017*
SDMT oral	48,1 ± 15,5	35,8 ± 10,9	<i>U</i> = 88,50	<i>p</i> = 0,0199*
BVMT-R T1	2,3 ± 1,9	0,9 ± 0,8	<i>U</i> = 91,50	<i>p</i> = 0,0209*
BVMT-R T2	4,3 ± 2,6	2,5 ± 1,5	<i>U</i> = 102,50	<i>p</i> = 0,0436*
BVMT-R T3	5,1 ± 2,7	2,9 ± 2,0	<i>U</i> = 92,50	<i>p</i> = 0,0235*
BVMT-R Total	11,7 ± 6,7	6,3 ± 4,0	<i>U</i> = 88,00	<i>p</i> = 0,0192*
CVLT-2 T1	6,5 ± 1,7	5,1 ± 0,6	<i>U</i> = 94,00	<i>p</i> = 0,0245*
CVLT-2 T5	13,3 ± 2,3	7,4 ± 3,5	<i>U</i> = 27,50	<i>p</i> = 0,0001*
CVLT-2 Total	54,8 ± 9,6	35,6 ± 9,5	<i>U</i> = 31,50	<i>p</i> = 0,0002*
CVLT-2 Total-Repetições	7,7 ± 6,1	6,1 ± 3,8	<i>U</i> = 163,00	<i>p</i> = 0,6078
Volume do cérebro (ml)	1505,0 ± 72,8	1501,4 ± 59,2	<i>U</i> = 176,50	<i>p</i> = 0,8551
Volume substância cinzenta (ml)	891,0 ± 55,8	892,2 ± 26,7	<i>U</i> = 180,50	<i>p</i> = 0,9321
Lesões em Flair (ml)	9,0 ± 7,9	13,7 ± 11,5	<i>U</i> = 126,00	<i>p</i> = 0,1578
Lesões impregnando (ml)	0,01 ± 0,07	0 ± 0	<i>U</i> = 172,00	<i>p</i> = 0,4617

Fonte: Elaborada pelo autor.

* Estatisticamente significativa.

BVMT-R T1= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 1; **BVMT-R T2**= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 2; **BVMT-R T3**= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 3; **BVMT-R Total**= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado total; **CVLT-2 T1**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal ensaio 1; **CVLT-2 T5**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal ensaio 5; **CVLT-2 Total**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal total; **CVLT-2 Total-Repetições**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal total de repetições; **EDSS**= Escala de Incapacidade Funcional Expandida; **ml**= volume em mililitros; **SDMT oral**= Teste Modalidade Dígitos Símbolos, forma oral; **SF-36**= Questionário de Qualidade de Vida SF-36.

5.3 ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE O DESEMPENHO COGNITIVO E CAPACIDADE FUNCIONAL, MARCHA, COORDENAÇÃO MOTORA E MEDIDAS DE ATROFIA

A associação entre capacidade funcional, marcha, coordenação motora e cognição foi investigada para entender se há correlação entre estas variáveis e sua magnitude (Tabela 7).

O grau de incapacidade funcional esteve significativamente ($p < 0,05$) e negativamente associado ao SDMT oral ($p = -0,40$) e o BVMT-R T1 ($p = -0,28$), indicando que quanto maior o grau de incapacidade, pior é a velocidade de processamento, a memória imediata e a atenção a estímulos visuoespaciais.

A variável que também apresentou correlação significativa ($p < 0,05$ e $p < 0,0001$) com os testes cognitivos foi a coordenação motora. Nesta, a coordenação motora teve uma correlação negativamente baixa e moderada com medidas de memória auditivo verbal ($p = -0,35$ e $p = -0,33$) e velocidade de processamento ($p = -0,60$), respectivamente. Na sequência, a associação entre tarefas cognitivas e medidas de atrofia cerebral foi calculada (Tabela 8).

Tabela 7 - Coeficiente de correlação de Spearman entre os escores dos testes cognitivos e o tempo e a gravidade da doença de pacientes com diagnóstico de EM

Variável 1	Variável 2	Correlação	Valor de p
Grau de incapacidade funcional	SDMT oral	-0,388356	0,003709*
	BVMT-R T1	-0,280486	0,039942*
	BVMT-R T2	-0,190531	0,167577
	BVMT-R T3	-0,185940	0,178246
	BVMT-R Total	-0,204298	0,138387
	CVLT-2 T1	0,026324	0,850136
	CVLT-2 T5	-0,119218	0,390540
	CVLT-2 Total	-0,046351	0,739272
	CVLT-2 Total-Repetições	0,095541	0,491938
Marcha	SDMT oral	-0,023787	0,864434
	BVMT-R T1	0,077096	0,579508
	BVMT-R T2	-0,014191	0,918876
	BVMT-R T3	-0,010657	0,939035
	BVMT-R Total	0,030445	0,827010
	CVLT-2 T1	0,190715	0,167160
	CVLT-2 T5	0,101852	0,463647
	CVLT-2 Total	0,123999	0,371677
	CVLT-2 Total-Repetições	0,027654	0,842653
Coordenação motora	SDMT oral	-0,570143	0,000007*
	BVMT-R T1	-0,143823	0,299476
	BVMT-R T2	-0,153075	0,269126
	BVMT-R T3	-0,202098	0,142775
	BVMT-R Total	-0,156055	0,259805
	CVLT-2 T1	-0,182447	0,186686
	CVLT-2 T5	-0,346660	0,010229*
	CVLT-2 Total	-0,331164	0,014443*
	CVLT-2 Total-Repetições	0,041717	0,764548

Fonte: Elaborada pelo autor.

* Estatisticamente significante.

BVMT-R T1= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 1; **BVMT-R T2**= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 2; **BVMT-R T3**= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 3; **BVMT-R Total**= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado total; **CVLT-2 T1**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal ensaio 1; **CVLT-2 T5**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal ensaio 5; **CVLT-2 Total**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal total; **CVLT-2 Total-Repetições**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal total de repetições; **SDMT oral**= Teste Modalidade Dígitos Símbolos, forma oral.

Tabela 8 - Coeficiente de correlação de Spearman entre os escores dos testes cognitivos e atrofia cerebral de pacientes com diagnóstico de EM

Variável 1	Variável 2	Correlação	Valor de p
SDMT oral	Volume do cérebro (ml)	0,348001	0,009920*
	Volume substância cinzenta (ml)	0,349744	0,009531*
	Lesões em Flair (ml)	-0,499037	0,000123*
	Lesões impregnando (ml)	0,288560	0,034336*
BVM-T-R T1	Volume do cérebro (ml)	0,224736	0,102302
	Volume substância cinzenta (ml)	0,292199	0,032032*
	Lesões em Flair (ml)	-0,258528	0,059085
	Lesões impregnando (ml)	-0,167508	0,226009
BVM-T-R T2	Volume do cérebro (ml)	0,118480	0,393501
	Volume substância cinzenta (ml)	0,103691	0,455572
	Lesões em Flair (ml)	-0,225306	0,101412
	Lesões impregnando (ml)	-0,087013	0,531552
BVM-T-R T3	Volume do cérebro (ml)	0,098076	0,480471
	Volume substância cinzenta (ml)	0,106238	0,444519
	Lesões em Flair (ml)	-0,288891	0,034121*
	Lesões impregnando (ml)	-0,114929	0,407931
BVM-T-R Total	Volume do cérebro (ml)	0,112367	0,418530
	Volume substância cinzenta (ml)	0,113420	0,414157
	Lesões em Flair (ml)	-0,265521	0,052318*
	Lesões impregnando (ml)	-0,128245	0,355392
CVLT-2 T1	Volume do cérebro (ml)	0,083508	0,827500
	Volume substância cinzenta (ml)	0,121499	0,381473
	Lesões em Flair (ml)	-0,222351	0,106092
	Lesões impregnando (ml)	0,053363	0,701400
CVLT-2 T5	Volume do cérebro (ml)	0,108763	0,433707
	Volume substância cinzenta (ml)	0,185825	0,178520
	Lesões em Flair (ml)	-0,311163	0,022007*
	Lesões impregnando (ml)	0,089149	0,521485
CVLT-2 Total	Volume do cérebro (ml)	0,133317	0,336527
	Volume substância cinzenta (ml)	0,207678	0,131839
	Lesões em Flair (ml)	-0,247949	0,070644
	Lesões impregnando (ml)	0,052581	0,705722
CVLT-2 Total-Repetições	Volume do cérebro (ml)	-0,073800	0,595598
	Volume substância cinzenta (ml)	-0,127970	0,356434
	Lesões em Flair (ml)	0,155892	0,260308
	Lesões impregnando (ml)	-0,119444	0,389634

Fonte: Elaborada pelo autor.

* Estatisticamente significativa.

BVM-T-R T1= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 1; **BVM-T-R T2**= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 2; **BVM-T-R T3**= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado ensaio 3; **BVM-T-R Total**= Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado total; **CVLT-2 T1**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal ensaio 1; **CVLT-2 T5**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal ensaio 5; **CVLT-2 Total**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal total; **CVLT-2 Total-Repetições**= Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal total de repetições; **ml**= volume em mililitros; **SDMT oral**= Teste Modalidade Dígitos Símbolos, forma oral.

A velocidade de processamento (SDMT) foi a medida que esteve significativamente ($p < 0,05$ e $p < 0,001$) associada a todos os parâmetros de RM investigados (volume cerebral, da substância cinzenta, lesões impregnadas e lesões em Flair). A força destas associações foi fraca nas medidas volumétricas do cérebro ($p = 0,35$; $p < 0,05$), volume da substância cinzenta ($p = 0,35$; $p < 0,05$), lesões impregnadas ($p = 0,30$; $p < 0,05$) e moderadas no volume das lesões em Flair ($p = -0,50$; $p < 0,001$). Isto significa que quanto maior a velocidade de processamento, menor a atrofia cerebral e menor o volume das lesões em Flair.

Nas demais tarefas cognitivas de memória, o volume das lesões em Flair fora a variável que teve mais associações significativas ($p < 0,05$). Isto significa que quanto melhor o desempenho na memória imediata e atenção a materiais visuoespaciais (BVMT-R T3 $p = -0,30$; $p < 0,05$ e BVMT-R Total $p = -0,26$; $p < 0,05$) e auditivo-verbais (CVLT-2 T5 $p = -0,31$; $p < 0,05$), menores são os volumes das lesões observadas em Flair.

5.4 ANÁLISE DE REGRESSÃO PARA SELEÇÃO DOS PRINCIPAIS PREDITORES DE PIOR VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO DA INFORMAÇÃO

Esta análise possibilita a escolha das variáveis preditoras que se relacionam com mais intensidade com a variável dependente (SDMT oral). Uma variável é considerada tão importante para o modelo quanto for capaz de influenciar de maneira significativa a variável dependente (Y). O método de execução utilizado foi o Método Progressivo (*forward*), ou seja, a cada passo é incluída uma variável.

A inclusão ou exclusão de variáveis depende de três fatores: Coeficiente de Variação, Valor de p e Erro Quadrático Médio (Tabela 9).

Tabela 9 - Regressão linear *forward stepwise* para a variável SDMT oral em relação às variáveis volume cerebral, volume substância cinzenta, lesões em Flair, tempo de doença, EDSS, escolaridade, HADS-D e FSS de pacientes com diagnóstico de EM

SDMT oral (Variável dependente)	Variação R ²	Valor de <i>p</i>	QM Erro	Variável incluída
HADS-D	27,26%	0,0002	176,8349	HADS-D
HADS-D; escolaridade.	10,38%	0,0000	154,5746	Escolaridade
HADS-D; escolaridade; tempo de doença.	10,27%	0,0000	131,6894	Tempo de doença
HADS-D; escolaridade; tempo de doença; volume substância cinzenta.	1,10%	0,0000	131,5313	Volume substância cinzenta
HADS-D; escolaridade; tempo de doença; volume substância cinzenta; FSS.	0,93%	0,0000	131,8259	FSS
HADS-D; escolaridade; tempo de doença; volume substância cinzenta; FSS; lesões em Flair.	2,24%	0,0000	128,6079	Lesões em Flair
HADS-D; escolaridade; tempo de doença; volume substância cinzenta; FSS; lesões em Flair; EDSS.	0,01%	0,0000	131,3722	EDSS

Fonte: Elaborada pelo autor.

EDSS= Escala de Incapacidade Funcional Expandida; **FSS**= Escala de Severidade de Fadiga; **HADS-D**= Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade – seção depressão; **SDMT oral**= Teste Modalidade Dígitos Símbolos, forma oral.

Pela análise dos resultados verifica-se que o nível de depressão (variável HADS-D) foi responsável por 27,26% do Coeficiente de Determinação (R^2), a escolaridade 10,38%, o tempo de doença 10,27%, enquanto as demais variáveis acrescentaram apenas 4,28% a esse Coeficiente, totalizando, ao final 52,20%.

Ao observar o Quadrado médio do Erro, constata-se que o modelo que melhor representa o fenômeno é composto pelas variáveis HADS-D; Escolaridade; Tempo de doença; Volume substância cinzenta; FSS; Lesões em Flair, cujo Quadrado Médio do Erro (128,6079) é o menor entre as simulações realizadas. Os resultados do valor de *p* mostraram-se estáveis, indicando que em quaisquer das combinações haverá rejeição da hipótese de nulidade. Este modelo pode ser considerado uma forma de explicação da própria doença e reflexo do dano cortical do SNC.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E A ESCOLHA DAS DROGAS MODIFICADORAS DE DOENÇA

O presente estudo teve como objetivo principal descrever o desempenho cognitivo dos pacientes com diagnóstico de EM, considerando as características sócio demográficas, comorbidades, ocorrência de transtorno de humor e ansiedade e atrofia cerebral.

Nos últimos anos, vários centros especializados no tratamento da EM estão cada vez mais focados na avaliação dos aspectos não motores da doença, tais como a disfunção cognitiva, sintomas neuropsiquiátricos, atrofia cerebral e fadiga. Deste modo, o presente estudo justifica-se pela carência de estudos desta magnitude na população brasileira.

Em nosso estudo a média do EDSS foi de 1,6 (valor baixo), indicando baixo grau de incapacidade funcional.

No teste de 25 passos verificamos uma velocidade média de 95,25 cm/s (tempo médio de percurso de 8s, distância de 7,92m) demonstrando maior tempo de percurso quando comparado com os dados normativos de Tilbery et al. (125), que demonstrou velocidade média de aproximadamente 186 cm/s (tempo médio de percurso de 4,09s).

David et al. (128) encontraram uma velocidade média de aproximadamente 138,5 cm/s (tempo médio de percurso de 5,5s) e EDSS médio de 2,5, achados semelhantes ao nosso estudo.

Em compensação, Bethoux et al. (129) verificaram uma velocidade média de 70,9 cm/s (tempo médio de percurso de 12s), EDSS médio de 5,64 em uma amostra de pacientes com maior gravidade da doença quando comparados a nossa amostra.

Estes achados sugerem a relação direta entre a velocidade média do teste de 25 passos e a pontuação do EDSS, ou seja, menor velocidade corresponde a maior grau de incapacidade, como é o esperado.

A escolha do Fingolimode como método terapêutico comum a quase todos os pacientes deste estudo deveu-se devido a alguns fatores: amostragem com terapêutica nova na época da condução do presente estudo em nosso centro de tratamento, a facilidade do acesso, comodidade com o uso do medicamento e média de 8,3 anos de tempo de doença.

Com os tratamentos mais eficazes no controle da EM, foi conceituado o termo "Nenhuma evidência de atividade de doença" (NEDA) como um novo objetivo potencial. A NEDA é então caracterizada pela ausência de lesões no exame de IRM, estabilidade da escala EDSS, ausência de novos surtos (NEDA-3) e, atualmente, controle da atrofia cerebral (NEDA-4) (130).

Uher et al. (131) demonstraram que apenas 20,4% dos pacientes com EMSR fazendo uso do interferon beta-1a intramuscular estavam em NEDA-3 no final de um ano de acompanhamento e após 4 anos apenas 1% estava em NEDA-4. Além disso, outra conclusão interessante desse estudo é que a perda do status de NEDA-3 no primeiro ano esteve associado com um risco maior de progressão da incapacidade.

Rio et al. (132) demonstraram que a presença de atividade clínica ou de IRM precoce durante o tratamento com interferon-beta é um preditor relevante do agravamento da incapacidade a longo prazo.

6.2 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS RELACIONADOS AOS ACHADOS COGNITIVOS, CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS

Quando avaliamos os sintomas depressivos verificamos que houve relação significativa com o EDSS, fadiga e alterações nos testes cognitivos.

No estudo de Schiess et al. (133) foi avaliado sintomas depressivos em pacientes com EM numa coorte do Emirados Árabes Unidos e verificou uma prevalência de 10,8% do sintoma, sendo mais comum quando EDSS mais alto. Este resultado fora semelhante ao nosso achado, pois o grupo com maior EDSS apresentava mais sintomas depressivos se comparado ao grupo com EDSS menor.

Solaro et al. (134) não encontraram associação para sexo, idade, idade ao diagnóstico ou tempo desde o diagnóstico, mas visualizaram que maiores escores

do EDSS e doença progressiva recorrente-remitente ou secundária estavam associados a maior prevalência de depressão, novamente indo de encontro com nossos achados.

Depressão, juntamente com os sintomas associados a fadiga e ansiedade, são fortes determinantes de pior qualidade de vida em pacientes com EM.

Em um estudo recente, foi realizado a análise de regressão indicando que entre as variáveis preditoras para piora da qualidade de vida, fadiga, depressão e ansiedade foram identificadas como variáveis preditoras do componente físico da escala de qualidade de vida do SF-36. Além disso, os resultados mostraram depressão como a única variável preditora significativa do componente mental da escala de qualidade de vida SF-36 ($\beta = -0,39$, $p < 0,001$). (135)

Como tal, a depressão potencialmente agrava questões clinicamente onerosas, como dor, fadiga, ansiedade e comprometimento cognitivo na EM, como visto em nossos achados.

Um estudo longitudinal de 6 meses com 132 pacientes com EMSR, que foram avaliados com a HADS no momento do surto, 2 meses e 6 meses depois, revelou que quase 50% dos pacientes pontuaram indicando sintomas depressivos (Pontuação HADS ≥ 8) na sua avaliação inicial, com as taxas caindo ao longo do tempo de acordo com a melhoria da incapacidade física, medido pelo EDSS (136), demonstrando uma relação estreita entre os sintomas depressivos e o grau de incapacidade.

Por muito tempo, vários pesquisadores imaginaram que a depressão e a cognição eram dois domínios independentes, mas agora está claro que a depressão tem um efeito adverso em certos aspectos do funcionamento cognitivo (137).

Nosso estudo demonstrou uma relação negativa entre sintomas depressivos e os aspectos cognitivos, destacando o SDMT oral e o CVLT-2 Total, indo de acordo com relatos na literatura, onde pacientes com EM e sintomas depressivos experimentam maiores dificuldades em relação à memória de trabalho, funcionamento executivo e velocidade de processamento da informação.

Em um estudo foram avaliados pacientes com EM e sintomas depressivos e comparados com pacientes sem sintomas depressivos e controles saudáveis não deprimidos em uma tarefa de capacidade de memória de trabalho (span de leitura) e

uma tarefa de memória de curto prazo sem sobrecarregar a capacidade de memória de trabalho. Em comparação com os grupos não-deprimidos, os pacientes com EM depressivos tiveram um desempenho significativamente pior na tarefa de memória de trabalho ($p < 0,001$) (138).

Lubrini et al. (139) avaliaram 42 pacientes com EMSR, sendo 20 com sintomas depressivos. Os resultados evidenciaram que pacientes com EM e depressivos tiveram um desempenho significativamente pior que os pacientes com EM sem sintomas depressivos, principalmente no teste de velocidade de processamento (SDMT oral), semelhante aos nossos achados.

Pacientes depressivos de longa data e sem o diagnóstico de EM demonstram alteração da volumetria em áreas do cérebro, principalmente região hipocampal, demonstrando a importância da avaliação e tratamento precoce.

Em um estudo, foi avaliado a diferença estrutural no volume da substância cinzenta e branca entre 14 pacientes da comunidade que possuem o diagnóstico de depressão geriátrica e 20 indivíduos normais não depressivos, pareados por idade e por morfometria baseada em voxel (VBM) realizado através da IRM. Todos os sujeitos também foram submetidos a uma extensa avaliação neuropsicológica. Comparados com os indivíduos controle, os pacientes com depressão possuíam alterações nas medidas de memória verbal e visual, construção, capacidade executiva e velocidade de processamento da informação. O VBM da substância cinzenta revelou uma diminuição significativa do volume no hipocampo rostral direito, na amígdala direita e no córtex orbito-frontal medial bilateralmente. Na análise de correlação do volume de substância cinzenta com o escore da escala de depressão geriátrica, se observou uma correlação negativa com o córtex orbito-frontal medial bilateralmente. Não houve diferenças nos volumes de substância branca entre pacientes com depressão e indivíduos saudáveis. (140)

Janssen et al. (141) verificaram que a perda de volume do hipocampo dependia da duração da depressão em dois grupos de pacientes idosos com início precoce e tardio da doença.

Li et al. (142) realizaram estudo morfométrico baseado em voxel, comparando pacientes com diagnóstico de depressão maior com remissão e sem remissão, investigando diferenças no volume da substância cinzenta para

determinar quais anormalidades estruturais existiam e correlacionando com o funcionamento cognitivo alterado. Após 6 semanas utilizando tratamento antidepressivo, dos 44 adultos com depressão recorrente, 19 tiveram remissões completas e 25 eram não remitentes. A remissão foi definida por escores do HADS <7 por pelo menos 2 semanas. Estudo morfométrico baseado em voxel e avaliações neuropsicológicas foram realizados em todos os pacientes e 25 controles saudáveis. Os pacientes que apresentaram remissão possuíam déficits de memória visual mais leves do que os controles. Isso se correlacionou com a redução da substância cinzenta no giro pós-central esquerdo e no giro frontal medial / frontal bilateral. Os pacientes sem remissão tiveram diminuição da substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e atenção acústica e visual prejudicada associada a diferenças em várias regiões corticais, tálamo e amígdala / giro parahipocampal. Esses achados indicaram que os pacientes cujo transtorno depressivo apresentaram remissão eram cognitivamente e morfologicamente diferentes dos que não apresentaram.

Nosso estudo não demonstrou correlação positiva entre sintomas depressivos e a volumetria cerebral, tanto de substância cinzenta, quanto de volume total. Um dos motivos pode ser o fato de não termos avaliado áreas específicas da substância cinzenta, número pequeno de pacientes com sintomas depressivos, a heterogeneidade clínica, além da metodologia escolhida e ausência de um grupo controle.

De qualquer forma, através do nosso estudo conseguimos destacar a suma importância da avaliação dos sintomas depressivos em pacientes com EM, pois este pode ser um confundidor na avaliação cognitiva, isto é, os sintomas depressivos, por si só, podem ser os responsáveis pelas alterações cognitivas e alterações estruturais cerebrais, e, além disso, um diagnóstico precoce e tratamento adequado podem melhorar vários aspectos na qualidade de vida do paciente.

Existem várias ferramentas para a avaliação dos sintomas depressivos, contudo sugerimos o uso da HADS, pois é uma escala autoaplicável, de interpretação fácil, podendo ser usada na avaliação longitudinal do paciente.

6.3 RELAÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS COM AS ALTERAÇÕES COGNITIVAS

Nosso estudo demonstrou que a piora do EDSS se correlacionou negativamente, principalmente, com o SDMT (correlação $-0,388356$; $p < 0,01$). Além disso, houve correlação negativa entre a coordenação motora e SDMT (correlação $-0,570143$; $p < 0,01$) e correlação negativa mais fraca entre coordenação e CVLT-2 Total (correlação $-0,331164$, $p = 0,01$).

Em um estudo publicado em 2018, Eizaguirre et al. (143) avaliaram 47 pacientes com EMSR e verificaram a relação entre a velocidade de processamento e as variáveis de apoio clínico e social de pacientes com EM. O SDMT correlacionou-se significativa e negativamente com o Inventário de Beck, FSS e EDSS ($p < 0,05$). O modelo de regressão implementado com o SDMT explica 34,3% da variância em EDSS ($p = 0,000$), bem como 10,9% da variância em FSS ($p = 0,031$) e 12,4% no Inventário de Beck ($p = 0,018$), demonstrando uma correlação importante no SDMT e no EDSS.

Em outro estudo, Saccà et al. (144) avaliaram 604 pacientes com EMSR, sendo aplicado o BICAMS e um teste de orientação com o objetivo de propor um método rápido e objetivo para medir o sistema funcional cerebral, proposto por Kurtzke, (21) e avaliar o seu impacto sobre o EDSS em uma grande coorte de pacientes com EM. Ao todo, 384 pacientes (63,6%) tiveram pelo menos um teste alterado no BICAMS. Idade avançada, menor escolaridade, maior EDSS e gênero masculino foram independentemente associados a pelo menos um teste BICAMS prejudicado, (144) novamente, achado indo de encontro ao nosso.

6.4 AVALIAÇÃO COGNITIVA E CORRELAÇÃO COM A VOLUMETRIA

Um achado interessante do nosso estudo foi a correlação entre o SDMT e as medidas de volume cerebral.

Apesar das novas técnicas e mais fácil acesso para quantificação de atrofia cerebral, infelizmente, ainda não é uma prática utilizada em vários centros, principalmente devido à demora na análise e o custo para algumas ferramentas.

Nosso achado sugere que uma piora da velocidade de processamento avaliada através do SDMT oral apresenta uma correlação moderada com atrofia cerebral, tanto com o volume total do cérebro ($r = 0,348001$), quanto com volume da substância cinzenta ($r = 0,349744$), demonstrando que quando os testes estiverem alterados há uma maior necessidade da realização da volumetria cerebral, instituindo, se necessário, uma terapêutica modificadora de doença adequada, tentando controle melhor da doença, objetivando o NEDA-4.

O SDMT é rápido (tempo de realização 90s) e pode ser aplicado por qualquer profissional da área da saúde e com custo muito baixo.

Tóth et al. (145) realizaram estudo de IRM multiparamétrico, procurando identificar o conjunto de parâmetros que melhor predizem a incapacidade clínica e cognitiva na EM. As IRM de alta resolução ponderadas em T1 e de alta resolução angular foram avaliadas em 53 pacientes com EMSR e 53 controles saudáveis. A incapacidade clínica foi vista pelo EDSS e as funções cognitivas foram avaliadas com o BICAMS. A contribuição da carga lesional, do volume cerebral parcial, da substância branca, da massa cinzenta e dos volumes subcorticais, bem como dos parâmetros de difusão na área das lesões e da substância branca aparentemente normal, foi examinada pelo método de mínimos quadrados parciais (PLS).

A análise PLS indicou que a difusividade axial da substância branca aparentemente normal (NAVM) contribuiu mais para a incapacidade clínica, sendo que para a memória de trabalho visuoespacial, o contribuinte mais crítico foi o tamanho do hipocampo bilateral. Para a memória verbal, os melhores preditores foram o tamanho do hipocampo direito, carga lesional e o volume parcial do cérebro. No caso da velocidade de processamento da informação, a contribuição mais significativa foi a dos parâmetros de difusão angular (anisotropia fracionada e difusividade média e radial) da NAVM. Esses resultados apontam para a importância da volumetria das estruturas subcorticais e das medidas de difusão angular da substância branca na compreensão da progressão da incapacidade, além da correlação importante com o BICAMS. E além disso, esse estudo demonstrou que a correlação entre incapacidade clínica e carga lesional é fraca, (145, 146) apesar que nossos achados demonstraram uma correlação negativa entre o SDMT ($r = -0,499037$), BVMT-R T3 ($r = -0,288891$), BVMT-R Total ($r = -0,265521$), CVLT-2 T5 ($r = -0,311163$) e a carga lesional.

Dessa forma, nosso estudo ajuda a fortalecer a importância da avaliação cognitiva em todas as fases da doença e sua relação quase direta com a volumetria cerebral, sendo que o teste mais sensível é o SDMT. (81)

Koini et al. (147) avaliando 26 pacientes com EMSR e comparando com grupo-controle saudável, verificaram que a atrofia talâmica, juntamente com o aumento da ativação talâmica, foram os melhores preditores de pior velocidade de processamento da informação, avaliado pelo SDMT quando comparados com outras variáveis preditivas.

Batista et al. (148) avaliaram 86 pacientes com EMSR e 25 controles, sendo submetido a avaliação neuropsicológica com SDMT e o PASAT, além da realização de exame de IRM para quantificação do volume do neocórtex e da substância cinzenta profunda. Os pacientes com EM exibiram velocidade de processamento da informação significativamente mais lenta em relação aos controles e mostraram redução no volume do neocórtex, caudado, putâmen, globo pálido, tálamo e núcleo accumbens. SDMT e PASAT foram significativamente correlacionados com todas as regiões da substância cinzenta profunda, com maior correlação para o putâmen e tálamo. (148)

Nosso estudo não demonstrou correlação entre memória visuoespacial, avaliada pelo BVMT-R, e o volume cerebral total e da substância cinzenta, que pode ser explicado devido tal aspecto cognitivo estar mais relacionado com lesão da via do que propriamente atrofia do córtex e suas regiões.

Kern et al. (149) investigaram a correlação entre várias funções cognitivas e os componentes da rede pré-frontal hipotalâmico-hipocampal e não encontraram correlação com as habilidades visuoespaciais dos pacientes e com o volume do hipocampo, mas o melhor preditor da 7/24 Spatial-Recall Task (teste para avaliação de memória visuoespacial) foi o fascículo uncinado que conecta as estruturas médio-temporais ao córtex frontal.

Dineen et al. (150) encontraram que o desempenho de pacientes com EM em testes de memória visuoespacial estavam correlacionados com os parâmetros de difusão do fórnice, o principal eferente do hipocampo, mas não com o volume do próprio hipocampo.

Semelhante ao achado com BVMT-R, quando avaliamos o CVLT-2, nosso estudo não achou correlação com volume cerebral e da substância cinzenta cortical e, apenas no CVLT-2 T5, visualizamos uma correlação negativa com a carga lesional.

No estudo de Benedict et al. (151) o CVLT-2 T5 estava correlacionado com o tamanho do hipocampo, tálamo, caudado e amígdala, mas não com a carga lesional ou com a fração do parênquima cerebral e quando realizou a análise de regressão linear, o volume do caudado correlacionou-se com a capacidade de aprendizagem verbal melhor, podendo ser uma explicação para nosso achado, pois não realizamos a quantificação volumétrica de tal estrutura.

Similar a pesquisas anteriores, o SDMT foi o teste cognitivo mais sensível na nossa bateria e de acordo com Houtchens et al., (152) mostra correlação robusta com estruturas da substância cinzenta profunda, especialmente o tálamo.

O SDMT também é uma tarefa visual que requer não apenas memória de trabalho e velocidade de processamento, mas também percepção visual e exploração. (151)

6.5 CONTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS COM O SDMT

Ao considerar a contribuição relativa das variáveis estudadas em pacientes com EM associado ao teste SDMT, descobrimos que piores resultados estavam relacionados com sintomas depressivos, menor escolaridade, maior tempo de doença, menor volume de substância cinzenta, maior intensidade de fadiga, maior carga lesional e maior pontuação no EDSS, sendo que a maior contribuição para o prejuízo foram os sintomas depressivos, demonstrando novamente a importância da sua avaliação rotineira e precoce em pacientes com EM.

Nosso estudo confirma, portanto, relatos anteriores de associações positivas entre piora do SDMT e sintomas depressivo (139).

Gill et al. (153) usaram uma revisão retrospectiva de 128 pessoas com EM e utilizaram modelos de equações para examinar a relação da HADS-A e HADS-D com desfechos funcionais, como status de emprego, fadiga (FSS), incapacidade (EDSS) e cognição (SDMT). Entre os achados, o HADS-D foi positivamente

correlacionada com fadiga ($\beta = 0,37$, $p < 0,05$) e EDSS ($\beta = 0,26$, $p < 0,05$) e negativamente correlacionada com a vocação ($\beta = -0,32$, $p < 0,05$) e SDMT ($\beta = -0,28$) $p < 0,05$), achados semelhantes aos nossos.

Em outro estudo, os participantes realizaram versões computadorizadas do SDMT com ($n = 51$) e sem ($n = 51$) distratores auditivos. Com base na HADS, 29 (28,4%) e 51 (50%) participantes foram classificados como deprimidos ou ansiosos, respectivamente. Uma análise de regressão revelou que a depressão ($p = 0,034$), não a ansiedade ($p = 0,264$), prejudicou o desempenho no SDMT, particularmente na presença de distratores. (154) Estes resultados apoiam a importância de identificar e tratar sintomas depressivos entre pessoas com EM.

Caneda et al. (155) avaliaram 34 pacientes e investigaram a correlação do comprometimento cognitivo e o estado de incapacidade física (EDSS) em pacientes com EM. A correlação foi clinicamente substancial e significativa, com $r = 0,55$ ($p < 0,01$, no SDMT, $0,54$ ($p < 0,01$) no BVMT e $0,40$ ($p < 0,05$) no CVLT-2, indo de encontro com nossos achados.

6.6 LIMITAÇÕES E ACHADOS FINAIS

Este estudo apresentou algumas limitações, tais como, o desenho transversal, que impossibilitou a avaliação no momento do início e a evolução dos sintomas cognitivos e da atrofia cerebral ao longo do tempo, além de não termos um grupo controle, contudo tal fato pode ser minimizado quando comparamos o achado cognitivo de nossa amostra com a amostra normativa do BICAMS, demonstrando que nossos pacientes estavam na média do CVLT-2 Total (Z score $-0,44$) e no SDMT oral (Z score $0,10$) e no limítrofe para BVMT-R Total (Z score $-0,29$). (156)

Por outro lado, este foi um dos poucos estudos que investigou aspectos cognitivos utilizando o BICAMS e relacionou com volumetria cerebral em uma coorte brasileira de pacientes com EM, além de abranger outras variáveis não motoras.

Não obstante as limitações citadas, este estudo foi capaz de demonstrar que pacientes com EM apresentam correlação entre aspectos cognitivos e volumetria cerebral, dando ênfase a associação entre pior desempenho do SDMT, sintomas depressivos e a atrofia tanto cerebral total, quanto da substância cinzenta.

Vale salientar mais uma vez que em pacientes com EM devemos realizar precocemente avaliação dos sintomas depressivos, tentando instituir terapêutica precoce e adequada, a fim de melhorar qualidade de vida, além dos sintomas cognitivos e possível diminuir impacto nas alterações das estruturas cerebrais.

Além disso, nos pacientes com maior gravidade, houve pior desempenho nos testes cognitivos. Ademais, demonstramos que o MSmetrix é uma ferramenta útil, que se correlaciona com vários aspectos cognitivos e pode ser utilizado na prática rotineira.

Assim, sugerimos através dos nossos achados uma avaliação global e rotineira do paciente com EM, utilizando, além do EDSS, o BICAMS, escala do HADS, a FSS, além da volumetria anual com o MSmetrix.

De qualquer maneira, necessitamos de mais estudos longitudinais e com amostras maiores.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- ✓ Nossa amostra apresentou desempenho semelhante nas tarefas cognitivas quando comparadas aos dados normativos e assemelhou-se muito com a descrição epidemiológica de vários estudos.
- ✓ Verificamos que pacientes com EM e sintomas depressivos possuíam pior desempenho nos testes cognitivos, pior nível de incapacidade funcional, mais fadiga, menor taxa de vitamina D e pior desempenho no Teste de 9 pinos. Sintomas de ansiedade demonstrou apenas associação com nível de fadiga.
- ✓ O grau de incapacidade funcional apresentou correlação negativa com o SDMT e o BVMT-R. A coordenação motora mostrou correlação com o SDMT e o CVLT-2 T5 e CVLT-2 Total. A marcha não demonstrou nenhuma correlação.
- ✓ Os resultados deste trabalho sugerem que pacientes com EM e sintomas depressivos possuem pior desempenho nos testes cognitivos e pior nível de incapacidade funcional.
- ✓ A avaliação dos sintomas depressivos é de grande importância nos pacientes com diagnóstico de EM por serem um fator confundidor aos aspectos cognitivos.
- ✓ O SDMT mostrou correlação positiva com a volumetria cerebral e com a carga lesional.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006;129(Pt 3):606-16.
2. Wynn DR, Rodriguez M, O'Fallon WM, Kurland LT. A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*. 1990;40(5):780-6.
3. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231-66.
4. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359(9313):1221-31.
5. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-11.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
7. Hsu M, Bhatt M, Adolphs R, Tranel D, Camerer CF. Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making. *Science*. 2005;310(5754):1680-3.
8. Rangel A, Hare T. Neural computations associated with goal-directed choice. *Curr Opin Neurobiol*. 2010;20(2):262-70.
9. Wimmer GE, Shohamy D. Preference by association: how memory mechanisms in the hippocampus bias decisions. *Science*. 2012;338(6104):270-3.
10. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol*. 2014;72(3-4):132-41.
11. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007;17(2):210-8.
12. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand*. 1979;60(3):189-92.
13. Landtblom AM, Fazio P, Fredrikson S, Granieri E. The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Este (1794-1848). *Neurol Sci*. 2010;31(1):29-33..
14. Fredrikson S, Kam-Hansen S. The 150-year anniversary of multiple sclerosis: does its early history give an etiological clue? *Perspect Biol Med*. 1989;32(2):237-43.

15. Rindfleisch E. Histologisches Detail zu der grauen Degeneration von Gehirn und Rückenmark. (Zugleich ein Beitrag zu der Lehre von der Entstehung und Verwandlung der Zelle.). Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. 1863;26(5):474-83.
16. Reich DS. Imag(in)ing multiple sclerosis: Time to take better pictures. J Neuroimmunol. 2017;304:72-80.
17. Robinson AP, Harp CT, Noronha A, Miller SD. The experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of MS: utility for understanding disease pathophysiology and treatment. Handb Clin Neurol. 2014;122:173-89.
18. Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). Br J Pharmacol. 2011;164(4):1079-106.
19. Holmoy T. The discovery of oligoclonal bands: a 50-year anniversary. Eur Neurol. 2009;62(5):311-5.
20. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 1965;122:552-68.
21. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.
22. Kurtzke JF. On the origin of EDSS. Mult Scler Relat Disord. 2015;4(2):95-103.
23. Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, Sibley WA, Tourtellotte WW. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis: ACTH vs placebo in acute exacerbation. Trans Am Neurol Assoc. 1969;94:126-33.
24. Berkovich R, Agius MA. Mechanisms of action of ACTH in the management of relapsing forms of multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2014;7(2):83-96.
25. Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, Arnon R, Sela M. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. Eur J Immunol. 1971;1(4):242-8.
26. Jacobs L, O'Malley J, Freeman A, Ekes R. Intrathecal interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. Science. 1981;214(4524):1026-8.
27. Suthiphosuwat S, Kim D, Bharatha A, Oh J. Imaging markers for monitoring disease activity in multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2017;19(5):18.
28. Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. Clin Immunol. 2012;142(1):2-8.
29. Mix E, Meyer-Rienecker H, Hartung HP, Zettl UK. Animal models of multiple sclerosis--potentials and limitations. Prog Neurobiol. 2010;92(3):386-404.

30. von Essen MR, Ammitzboll C, Hansen RH, Petersen ERS, McWilliam O, Marquart HV, et al. Proinflammatory CD20+ T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain*. 2019;142(1):120-32.
31. Hartung HP, Aktas O, Menge T, Kieseier BC. Immune regulation of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:3-14.
32. Presta I, Vismara M, Novellino F, Donato A, Zaffino P, Scali E, et al. Innate immunity cells and the neurovascular unit. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12).
33. Trowsdale J, Knight JC. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:301-23.
34. Das A, Sinha M, Datta S, Abas M, Chaffee S, Sen CK, et al. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration. *Am J Pathol*. 2015;185(10):2596-606.
35. Chu F, Shi M, Zheng C, Shen D, Zhu J, Zheng X, et al. The roles of macrophages and microglia in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2018;318:1-7.
36. Rawji KS, Yong VW. The benefits and detriments of macrophages/microglia in models of multiple sclerosis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:948976.
37. Almolda B, Gonzalez B, Castellano B. Antigen presentation in EAE: role of microglia, macrophages and dendritic cells. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011;16:1157-71.
38. Jiang HR, Milovanovic M, Allan D, Niedbala W, Besnard AG, Fukada SY, et al. IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN-gamma production and inducing alternatively activated macrophages. *Eur J Immunol*. 2012;42(7):1804-14.
39. Shin T, Ahn M, Matsumoto Y. Mechanism of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats: recent insights from macrophages. *Anat Cell Biol*. 2012;45(3):141-8.
40. Bartholomaeus I, Kawakami N, Odoardi F, Schlager C, Miljkovic D, Ellwart JW, et al. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature*. 2009;462(7269):94-8.
41. Aktas O, Prozorovski T, Zipp F. Death ligands and autoimmune demyelination. *Neuroscientist*. 2006;12(4):305-16.
42. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):942-55.
43. McMahon EJ, Bailey SL, Castenada CV, Waldner H, Miller SD. Epitope spreading initiates in the CNS in two mouse models of multiple sclerosis. *Nat Med*. 2005;11(3):335-9.

44. Nazarov V, Makshakov G, Kalinin I, Lapin S, Surkova E, Mikhailova L, et al. Concentrations of immunoglobulin free light chains in cerebrospinal fluid predict increased level of brain atrophy in multiple sclerosis. *Immunol Res.* 2019.
45. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2018;9:3116.
46. Lubetzki C, Stankoff B. Demyelination in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:89-99.
47. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938-52.
48. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain.* 2000;123(Pt 6):1174-83.
49. Rocca MA, Battaglini M, Benedict RH, De Stefano N, Geurts JJ, Henry RG, et al. Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application. *Neurology.* 2017;88(4):403-13.
50. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *NeuroImage.* 2002;17(1):479-89.
51. Klaver R, Popescu V, Voorn P, Galis-de Graaf Y, van der Valk P, de Vries HE, et al. Neuronal and axonal loss in normal-appearing gray matter and subpial lesions in multiple sclerosis. *J J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(5):453-8.
52. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain.* 2002;125(Pt 10):2202-12.
53. Marciniwicz E, Podgorski P, Sasiadek M, Bladowska J. The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis: a review of the literature. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(7):989-99.
54. Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F, et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):615-25.
55. Pirko I, Johnson AJ, Chen Y, Lindquist DM, Lohrey AK, Ying J, et al. Brain atrophy correlates with functional outcome in a murine model of multiple sclerosis. *NeuroImage.* 2011;54(2):802-6.
56. Popescu V, Klaver R, Voorn P, Galis-de Graaf Y, Knol DL, Twisk JW, et al. What drives MRI-measured cortical atrophy in multiple sclerosis? *Mult Scler.* 2015;21(10):1280-90.
57. Bjartmar C, Trapp BD. Axonal degeneration and progressive neurologic disability in multiple sclerosis. *Neurotox Res.* 2003;5(1-2):157-64.

58. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology*. 2003;60(7):1157-62.
59. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*. 2012;78(5):309-14.
60. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*. 2002;59(9):1412-20.
61. Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, Horsfield MA, Martinelli V, et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology*. 2013;81(20):1759-67.
62. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):158-70.
63. Filippi M, Grossman RI. MRI techniques to monitor MS evolution: the present and the future. *Neurology*. 2002;58(8):1147-53.
64. Ohara N, Suzuki H, Suzuki A, Kaneko M, Ishizawa M, Furukawa K, et al. Reversible brain atrophy and cognitive impairment in an adolescent Japanese patient with primary adrenal Cushing's syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1763-7.
65. Zivadinov R, Bergsland N, Dolezal O, Hussein S, Seidl Z, Dwyer MG, et al. Evolution of cortical and thalamus atrophy and disability progression in early relapsing-remitting MS during 5 years. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(10):1931-9.
66. Meyers SM, Tam R, Lee JS, Kolind SH, Vavasour IM, Mackie E, et al. Does hydration status affect MRI measures of brain volume or water content? *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(2):296-304.
67. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*. 2010;74(23):1868-76.
68. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini M, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(1):93-9.
69. Giorgio A, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(1):1-14.
70. Manjon JV, Coupe P. volBrain: An online MRI Brain volumetry system. *Front Neuroinform*. 2016;10:30.

71. Jain S, Sima DM, Ribbens A, Cambron M, Maertens A, Van Hecke W, et al. Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images. *Neuroimage Clin.* 2015;8:367-75.
72. Giorgio A, Battaglini M, Smith SM, De Stefano N. Brain atrophy assessment in multiple sclerosis: importance and limitations. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008;18(4):675-86, xi.
73. Fragoso YD, Wille PR, Abreu M, Brooks JBB, Dias RM, Duarte JA, et al. Correlation of clinical findings and brain volume data in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2017;44:155-7.
74. Lysandropoulos AP, Absil J, Metens T, Mavrouidakis N, Guisset F, Van Vlierberghe E, et al. Quantifying brain volumes for multiple sclerosis patients follow-up in clinical practice - comparison of 1.5 and 3 Tesla magnetic resonance imaging. *Brain Behav.* 2016;6(2):e00422-e.
75. Van Leemput K, Maes F, Vandermeulen D, Colchester A, Suetens P. Automated segmentation of multiple sclerosis lesions by model outlier detection. *IEEE Trans Med Imaging.* 2001;20(8):677-88.
76. Smeets D, Ribbens A, Sima DM, Cambron M, Horakova D, Jain S, et al. Reliable measurements of brain atrophy in individual patients with multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2016;6(9):e00518.
77. Steenwijk MD, Amiri H, Schoonheim MM, de Sitter A, Barkhof F, Pouwels PJW, et al. Agreement of MSmetrix with established methods for measuring cross-sectional and longitudinal brain atrophy. *Neuroimage Clin.* 2017;15:843-53.
78. Storelli L, Rocca MA, Pagani E, Van Hecke W, Horsfield MA, De Stefano N, et al. Measurement of whole-brain and gray matter atrophy in multiple Sclerosis: assessment with MR imaging. *Radiology.* 2018;288(2):554-64.
79. Wang C, Beadnall HN, Hatton SN, Bader G, Tomic D, Silva DG, et al. Automated brain volumetrics in multiple sclerosis: a step closer to clinical application. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(7):754-7.
80. Wiberg M, Friberg E, Stenbeck M, Alexanderson K, Norlund A, Hillert J, et al. Sources and level of income among individuals with multiple sclerosis compared to the general population: A nationwide population-based study. *Mult Scler.* 2015;21(13):1730-41.
81. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12(4):549-58.
82. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci.* 2008;267(1-2):100-6.

83. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132(Pt 1):239-49.
84. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001;14(1):32-44.
85. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20(8):967-81.
86. Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA. A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: speed matters. *J Neurol Sci*. 2008;267(1-2):129-36.
87. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*. 2001;58(10):1602-6.
88. Rao S, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, Bernardin L, J. Leo G, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*. 1993;7(3):364-74.
89. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol*. 2007;57(4):193-202.
90. McCarthy M, Beaumont JG, Thompson R, Peacock S. Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20(6):705-18.
91. Drew M, Tippet LJ, Starkey NJ, Isler RB. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008;23(1):1-19.
92. Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):878-85.
93. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Ingle GT, Miller DH, Borrás C, et al. A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128(Pt 12):2891-8.
94. Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J, Mackin GA, Kikinis R, Khoury SJ, et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1997;54(8):1018-25.
95. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002;16(3):381-97.

96. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RH. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler.* 2009;15(9):1077-84.
97. Goretti B, Niccolai C, Hakiki B, Sturchio A, Falautano M, Minacapelli E, et al. The Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. *BMC Neurol.* 2014;14:171.
98. Benedict RH, Smerbeck A, Parikh R, Rodgers J, Cadavid D, Erlanger D. Reliability and equivalence of alternate forms for the Symbol Digit Modalities Test: implications for multiple sclerosis clinical trials. *Mult Scler.* 2012;18(9):1320-5.
99. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler.* 2012;18(6):891-8.
100. Benedict RH, Wahlig E, Bakshi R, Fishman I, Munschauer F, Zivadinov R, et al. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci.* 2005;231(1-2):29-34.
101. Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK, Elias WG, Freidel M, Haas J, et al. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol.* 2009;256(11):1932-5.
102. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology.* 2013;80(4):409-16.
103. Giovannoni G. Multiple sclerosis related fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):2-3.
104. Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci.* 2014;37(1):39-46.
105. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Guillemin F. [Reconsidering fatigue at the onset of multiple sclerosis]. *Rev Neurol.* 2009;165(Suppl 4):S135-44.
106. Bester M, Lazar M, Petracca M, Babb JS, Herbert J, Grossman RI, et al. Tract-specific white matter correlates of fatigue and cognitive impairment in benign multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2013;330(1-2):61-6.
107. Biseco A, Caiazzo G, d'Ambrosio A, Sacco R, Bonavita S, Docimo R, et al. Fatigue in multiple sclerosis: the contribution of occult white matter damage. *Mult Scler.* 2016;22(13):1676-84.
108. Tedeschi G, Dinacci D, Lavoragna L, Prinster A, Savettieri G, Quattrone A, et al. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *J Neurol Sci.* 2007;263(1-2):15-9.

-
109. Marrie RA, Fisher E, Miller DM, Lee JC, Rudick RA. Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2005;228(2):161-6.
 110. Gobbi C, Rocca MA, Riccitelli G, Pagani E, Messina R, Preziosa P, et al. Influence of the topography of brain damage on depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(2):192-201.
 111. Papadopoulou A, Muller-Lenke N, Naegelin Y, Kalt G, Bendfeldt K, Kuster P, et al. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(10):1290-6.
 112. Morgen K, Kadom N, Sawaki L, Tessitore A, Ohayon J, McFarland H, et al. Training-dependent plasticity in patients with multiple sclerosis. *Brain.* 2004;127(Pt 11):2506-17.
 113. Huitinga I, De Groot CJ, Van der Valk P, Kamphorst W, Tilders FJ, Swaab DF. Hypothalamic lesions in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001;60(12):1208-18.
 114. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(6):642-51.
 115. Lopes J, Lavado EL, Kallaur AP, Oliveira SRd, Reiche EMV, Kaimen-Maciél DR. Assessment of fatigue in multiple sclerosis: methodological quality of adapted original versions available in Brazil of self-report instruments. *Fisioter Pesqui.* 2014;21:392-7.
 116. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3.
 117. Mills RJ, Young CA, Pallant JF, Tennant A. Development of a patient reported outcome scale for fatigue in multiple sclerosis: The Neurological Fatigue Index (NFI-MS). *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:22.
 118. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1994;21(1):9-14.
 119. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.
 120. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):292-303.
 121. Zar JH. Biostatistical analysis. New Jersey: Prentice Hall; 2010.
 122. Lezak MD, Lezak PENPNMD, Howieson DB, Press OU, Loring DW. Neuropsychological assessment. USA: Oxford University Press; 1995.

123. Delis DC. California verbal learning test-second edition. Adult version. Manual Psychological Corporation; 2000.
124. Maddox T. Tests: a comprehensive reference for assessments in psychology, education, and business. Pro-Ed; 1997.
125. Tilbery CP, Mendes MF, Thomaz RB, Oliveira BESd, Kelian GLR, Busch R, et al. Padronização da Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) na população brasileira. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2005;63:127-32.
126. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
127. Norušis MJ, Inc S. SPSS Statistics 17.0 guide to data analysis. Prentice Hall; 2008.
128. de David AC, Sasaki JE, Ramari C, Tauil CB, Moraes AG, Martins F, et al. Validation of the Brazilian version of the patient-determined disease steps scale in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:208-14.
129. Bethoux FA, Palfy DM, Plow MA. Correlates of the timed 25 foot walk in a multiple sclerosis outpatient rehabilitation clinic. *Int J Rehabil Res*. 2016;39(2):134-9.
130. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(4):329-33.
131. Uher T, Havrdova E, Sobisek L, Krasensky J, Vaneckova M, Seidl Z, et al. Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up? *Mult Scler*. 2017;23(2):242-52.
132. Rio J, Rovira A, Tintore M, Otero-Romero S, Comabella M, Vidal-Jordana A, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon-beta-treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2018;24(3):322-30.
133. Schiess N, Huether K, Holroyd KB, Aziz F, Emam E, Shahrour T, et al. Multiple Sclerosis, anxiety, and depression in the United Arab Emirates: does social stigma prevent treatment? *Int J MS Care*. 2019;21(1):29-34.
134. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in multiple sclerosis: epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*. 2018;32(2):117-33.
135. Salehpour G, Rezaei S, Hosseinezhad M. Quality of life in multiple sclerosis (MS) and role of fatigue, depression, anxiety, and stress: a bicenter study from north of Iran. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2014;19(6):593-9.

136. Moore P, Hirst C, Harding KE, Clarkson H, Pickersgill TP, Robertson NP. Multiple sclerosis relapses and depression. *J Psychosom Res*. 2012;73(4):272-6.
137. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):507-17.
138. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Bender WI, Wurst JM, Tippin JM. Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology*. 1999;13(4):546-56.
139. Lubrini G, Perianez JA, Rios-Lago M, Frank A. [Processing speed in relapsing-remitting multiple sclerosis: the role played by the depressive symptoms]. *Rev Neurol*. 2012;55(10):585-92.
140. Egger K, Schocke M, Weiss E, Auffinger S, Esterhammer R, Goebel G, et al. Pattern of brain atrophy in elderly patients with depression revealed by voxel-based morphometry. *Psychiatry Res*. 2008;164(3):237-44.
141. Janssen J, Hulshoff Pol HE, de Leeuw FE, Schnack HG, Lampe IK, Kok RM, et al. Hippocampal volume and subcortical white matter lesions in late life depression: comparison of early and late onset depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(6):638-40.
142. Li C-T, Lin C-P, Chou K-H, Chen IY, Hsieh J-C, Wu C-L, et al. Structural and cognitive deficits in remitting and non-remitting recurrent depression: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*. 2010;50(1):347-56.
143. Eizaguirre MB, Vanotti S, Merino A, Yastremiz C, Silva B, Alonso R, et al. The role of information processing speed in clinical and social support variables of patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurol*. 2018;14(4):472-7.
144. Saccà F, Costabile T, Carotenuto A, Lanzillo R, Moccia M, Pane C, et al. The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests. *Mult Scler*. 2017;23(9):1289-96.
145. Tóth E, Faragó P, Király A, Szabó N, Veréb D, Kocsis K, et al. The contribution of various MRI parameters to clinical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2019;9(1172).
146. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol*. 2002;15(3):239-45.
147. Koini M, Filippi M, Rocca MA, Yousry T, Ciccarelli O, Tedeschi G, et al. Correlates of executive functions in multiple sclerosis based on structural and functional MR imaging: insights from a multicenter study. *Radiology*. 2016;280(3):869-79.
148. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heininen-Brown M, Dwyer MG, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012;259(1):139-46.

149. Kern KC, Gold SM, Lee B, Montag M, Horsfall J, O'Connor M-F, et al. Thalamic-hippocampal-prefrontal disruption in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2014;8:440-7.
150. Dineen RA, Bradshaw CM, Constantinescu CS, Auer DP. Extra-hippocampal subcortical limbic involvement predicts episodic recall performance in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2012;7(10):8.
151. Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(2):201-6.
152. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;69(12):1213-23.
153. Gill S, Santo J, Blair M, Morrow SA. Depressive Symptoms Are associated with more negative functional outcomes than anxiety symptoms in persons with multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2019;31(1):37-42.
154. Patel VP, Zambrana A, Walker LA, Herrmann N, Swartz RH, Feinstein A. Distractibility in multiple sclerosis: the role of depression. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2016;2:2055217316653150.
155. Caneda MA, Vecino MC. The correlation between EDSS and cognitive impairment in MS patients. Assessment of a Brazilian population using a BICAMS version. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(12):974-81.
156. Spedo CT. Instrumento breve para triagem do comprometimento cognitivo em pacientes com esclerose múltipla para o contexto brasileiro: estudos com diferentes medidas [doctoral dissertation]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2016 [cited 2020 Feb 10]. Available from: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17140/tde-06012017-094520/publico/CARINATELLAROLISPEDODOOrig.pdf>.

APÊNDICES

APÊNDICE A - DADOS DEMOGRÁFICOS

1 – Dados

Nome:

A. Idade: _____

B. Sexo: _____

C. Grau de escolaridade: _____

D. Ocupação profissional: _____

E. Estado civil: _____

F. Comorbidades: _____

G. Uso de medicações: _____

H. Duração da doença: _____

I. Tempo de diagnóstico _____

J. EDSS: _____

K. Teste de 25 passos: _____

L. Teste dos 9 pinos

a. mão direita: _____

b. mão esquerda: _____

M. Medicação específica para EM: _____

N. Dosagem da vitamina D: _____

O. Número de lesões em T2/Flair: _____

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Pacientes

Avaliação cognitiva e radiológica em pacientes com diagnóstico de Esclerose Múltipla: estudo de coorte

A esclerose múltipla (EM) é uma doença que afeta a bainha de mielina do neurônio, isto é, a "capa de gordura" que envolve o nervo, e inflamatória, de provável etiologia autoimune, onde anticorpos "atacam" o próprio corpo, nesse caso o neurônio, comprometendo o sistema nervoso central, cuja susceptibilidade é complexa, dependendo de fatores genéticos e ambientais. Acredita-se, que além de acometimento da bainha de mielina, a EM afeta juntamente a substância cinzenta, aparecendo sintomas cognitivos, tais quais prejuízo na atenção e na memória.

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo científico que se chama **Avaliação cognitiva e de volumetria cerebral em uma amostra brasileira de pacientes com esclerose múltipla: um estudo transversal**. Este estudo visa esclarecer se você tem alguma alteração cognitiva, por exemplo, alteração na memória e/ou atenção, proveniente da sua doença que possa atrapalhar suas atividades diárias. A participação no estudo é voluntária, em qualquer momento poderá retirar seu consentimento sem ter que dar qualquer explicação, e sem que isto repercuta em seus cuidados médicos.

Este estudo poderá contribuir para um melhor conhecimento de sua enfermidade e também ao desenvolvimento de novos tratamentos no futuro, mas seu resultado não irá modificar seu tratamento atual.

Dentro do nosso período de recrutamento, você terá o tempo que achar necessário para decidir se deseja ou não participar do estudo e para o esclarecimento de eventuais dúvidas junto à equipe médica que conduzirá a pesquisa

Este estudo será realizado da seguinte forma:

Após assinatura do termo de consentimento, através de seu médico assistente, você será encaminhado ao ambulatório de Neuroimunologia da Disciplina de Neurologia da UNESP, onde será realizado uma bateria de testes para avaliar alguns aspectos da cognição, entre estas, a memória, atenção e função cognitiva, com duração de aproximadamente 01 (uma) hora de duração. Se sentir cansaço em algum momento, poderá parar o teste até recuperação e, assim prosseguir até o término.

Os resultados serão mantidos sob restrita confidencialidade de acordo com o estabelecido pelos critérios de boa prática clínica e a Declaração de Helsinki. Os resultados poderão ser publicados em revistas científicas garantindo em todo momento o anonimato.

Além da bateria cognitiva, você será convidado a realizar uma vez ao ano, durante pelo menos quatro anos, um exame de Ressonância Magnética de crânio, o qual já está acostumado, e as imagens obtidas serão processadas em um computador (software) para avaliar o volume do cérebro. Esse exame não é diferente do que já está acostumado a fazer, apenas o resultado obtido será analisado de outra maneira.

Este estudo é gratuito. Você não terá que pagar nada por ele e nem receberá qualquer compensação financeira.

Você deverá manter seu endereço e telefone constantemente atualizados junto ao seu médico assistente, para que possa ser contatado pelo mesmo e informado sobre estes resultados ou resultados futuros que possam ser de seu interesse.

A sua identidade não será revelada, apenas os pesquisadores responsáveis pelo estudo terão acesso aos seus dados.

Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados das pesquisas.

Sua participação não é obrigatória, sendo possível, ainda, que a qualquer momento o participante poderá desistir do voluntariado, retirando seu consentimento, o que não trará nenhuma consequência em sua relação com o pesquisador(a) ou com a instituição.

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o médico neurologista Leonardo Medeiros, que pode ser encontrado no endereço Distrito de Rubião Júnior, caixa postal 540, Disciplina de Neurologia, Setor de Neuroimunologia, Setor dos Ambulatórios, Bloco 3, Telefone 3880-1220 ou pelo e-mail neuroimunobotucatu@gmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em

Pesquisa (CEP) – Chacára Butignoli s/n, Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo, CEP: 18618-970 (Próximo a FAMESP). FAX: (14) 3880-1313 – E-mail: smolina@fmb.unesp.br.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos o participante tem direito a tratamento médico na UNESP, bem como as indenizações legalmente estabelecidas.

Declaração

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o "**Avaliação cognitiva e radiológica em pacientes com diagnóstico de Esclerose Múltipla: estudo de coorte**". Eu discuti com o médico Leonardo Medeiros sobre a minha decisão em participar do estudo.

Ficaram claros para mim quais os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Nome completo do Paciente

Assinatura do paciente ou representante legal

____/____/____
Data

Assinatura da testemunha

____/____/____
Data

Endereço do Paciente:

Rua

Bairro

Cidade/Estado

CEP

Telefone residencial

Telefones para recados

(somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo

Assinatura pelo responsável pelo estudo

____/____/____
Data

ANEXOS

ANEXO A - ESCALA DE AVALIAÇÃO DE FADIGA – FSS (116)**Total de Pontos:** _____

Instruções:

“Farei agora nove afirmações. Você deverá dar uma nota de 1 a 7, onde 1 significa que você discorda completamente e 7 indica que você concorda plenamente com a afirmação. Lembre-se de que estas afirmações referem-se às suas duas últimas semanas.”

1. Minha motivação é menor quando eu estou fatigado.

Pontuação:

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

2. Exercícios me deixam fatigado.

Pontuação:

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

3. Eu estou facilmente fatigado.

Pontuação:

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

4. A fadiga interfere com meu desempenho.

Pontuação:

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

5. A fadiga causa problemas freqüentes para mim.

Pontuação:

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

6. Minha fadiga impede um desempenho físico constante.

Pontuação:

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

7. A fadiga interfere com a execução de certas obrigações e responsabilidades.

Pontuação:

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

8. A fadiga é um dos três sintomas mais incapacitantes que tenho.

Pontuação:

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

9. A fadiga interfere no meu trabalho, na minha família ou na minha vida social.

Pontuação:

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

ANEXO B - ESCALA HOSPITALAR DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE – HADS (126)

- Você deve escolher APENAS UMA DAS QUATRO OPÇÕES em cada pergunta, mas é muito importante que você leia antes todas as respostas para escolher a mais adequada no seu caso.
- Não é necessário pensar muito tempo em cada resposta, pois neste questionário as respostas espontâneas tem mais valor.

MARQUE COM UM “X” A RESPOSTA ESCOLHIDA

1- Eu me sinto tenso ou contraído:

- 3/ () A maior parte do tempo
2/ () Boa parte do tempo
1/ () De vez em quando
0/ () Nunca

2- Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- 0/ () Sim, do mesmo jeito que antes
1/ () Não tanto quanto antes
2/ () Só um pouco
3/ () Já não sinto prazer em nada

3- Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- 3/ () Sim, e de um jeito muito forte
2/ () Sim, mas não tão forte
1/ () Um pouco, mas isso não me preocupa
0/ () Não sinto nada disso

4- Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- 0/ () Do mesmo jeito que antes
1/ () Atualmente um pouco menos
2/ () Atualmente bem menos
3/ () Não consigo mais

5- Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3/ () A maior parte do tempo
2/ () Boa parte do tempo
1/ () De vez em quando
0/ () Raramente

6- Eu me sinto alegre:

- 3/ () Nunca
2/ () Poucas vezes
1/ () Muitas vezes
0/ () A maior parte do tempo

7- Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- 0/ () Sim, quase sempre
1/ () Muitas vezes
2/ () Poucas vezes
3/ () Nunca

8- Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

- 3/ () Quase sempre
- 2/ () Muitas vezes
- 1/ () De vez em quando
- 0/ () Nunca

9- Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 0/ () Nunca
- 1/ () De vez em quando
- 2/ () Muitas vezes
- 3/ () Quase sempre

10- Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- 3/ () Completamente
- 2/ () Não estou mais me cuidando como eu deveria
- 1/ () Talvez não tanto quanto antes
- 0/ () Me cuido do mesmo jeito que antes

11- Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- 3/ () Sim, demais
- 2/ () Bastante
- 1/ () Um pouco
- 0/ () Não me sinto assim

12- Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- 0/ () Do mesmo jeito que antes
- 1/ () Um pouco menos do que antes
- 2/ () Bem menos do que antes
- 3/ () Quase nunca

13- De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- 3/ () A quase todo momento
- 2/ () Várias vezes
- 1/ () De vez em quando
- 0/ () Não sinto isso

14- Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:

- 0/ () Quase sempre
- 1/ () Várias vezes
- 2/ () Poucas vezes
- 3/ () Quase nunca