



## AVALIAÇÃO DO PERFIL COGNITIVO, CLÍNICO E DE IMAGEM DE PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

Palavras-Chave: ESCLEROSE MÚLTIPLA, COGNIÇÃO, RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Autores:

JOSUÉ DE ALMEIDA DAVID, FCM – UNICAMP

THOMAS VIEIRA DE PAULA, FCM – UNICAMP

Prof. Dr. ALFREDO DAMASCENO (orientador), FCM - UNICAMP

### INTRODUÇÃO:

A Esclerose Múltipla (EM) é uma afecção de natureza autoimune que acomete o Sistema Nervoso Central (SNC), possui etiologia multifatorial e evolui com acúmulo progressivo de incapacidades e lesões neurológicas, apresentando sintomas motores, sensoriais, visuais e autônomos, bem como cognitivos e comportamentais (3). O impacto social da EM tem grande relevância, isso se deve ao fato de a doença ser a principal causa de afecções do SNC em jovens adultos, acometendo principalmente indivíduos entre 20 e 40 anos, predominantemente do sexo feminino, em plena faixa etária produtiva (22).

O diagnóstico da EM tem caráter complexo e moroso, principalmente devido à falta de sinais patognomônicos, específicos da doença, ou exames únicos como padrão ouro (9) (22). Para realizar o diagnóstico da EM, são utilizados os critérios de McDonald de 2017, o qual se baseia em avaliação clínica auxiliada por exames complementares (neuroimagem e líquido) (30). O que define a doença são lesões ocorridas em diferentes momentos (disseminação no tempo – *dissemination in time*; DIT) e em diferentes regiões (disseminação no espaço – *dissemination in space*; DIS) do SNC, configurando a disseminação no tempo e espaço necessários para o diagnóstico da doença (30). Para auxiliar nesse processo, a realização de ressonância magnética é de fundamental importância para análise do padrão das lesões tanto de sua morfologia como localizações específicas no SNC que sugerem ou não EM (22). Dos exames laboratoriais, o principal avaliado é pesquisa de bandas oligoclonais no líquido, que pode indicar disseminação temporal quando positivo (22).

A maioria dos dados existentes sobre incidência e fatores de risco da EM são provenientes estudos realizados na América do Norte e Europa. Havendo uma significativa diferença da prevalência da doença entre os diferentes países do mundo, de modo a ser necessário maiores informações acerca de outras regiões (22); Tal fato é corroborado pelas recentes mudanças nas taxas de prevalência desta doença em alguns países, apontando a existência de fatores desconhecidos que tem influenciado no crescimento da doença (16). No Brasil, as informações presentes na literatura compreendem principalmente os fatores clínicos para má evolução, sendo raras as associações significativas para EM benigna em território brasileiro (31)(9).

A EM se apresenta de formas clínicas variadas, podendo ser classificada conforme tais apresentações, remitente-recorrente (caracterizada pela ocorrência de surtos com episódios marcados de disfunções neurológicas secundárias a novas lesões inflamatórias, seguidos de melhora completa ou parcial dos sintomas); primariamente progressiva (degeneração progressiva desde o início dos sintomas) e secundariamente progressiva (degeneração progressiva que evolui após os quadros remitentes-recorrentes) (18) (15)(19). Há na literatura uma classificação adicional, ainda não consensual, que se refere a pacientes que desenvolvem um padrão clínico que se mantém com poucas ou nenhuma disfunção, mesmo após vários anos do início da doença (14)(5). Esse grupo, denominado EM benigna, possui um melhor prognóstico, sem interferência significativa na qualidade de vida, o que difere dos outros padrões clínicos (14) (5).

O conceito de EM benigna ainda está em ampla discussão na literatura, acerca de sua definição, duração, fatores associados ao desenvolvimento de seu curso e, ainda, de sua real existência como um fenótipo específico e não como uma fase inicial da EM clássica.(23)(7)(11). Os dados epidemiológicos retratam uma grande variação na incidência da EM benigna entre diferentes coortes; assim como se todos casos ditos benignos realmente o são, levando-se em conta o fato de ainda apresentarem queixa de fadiga, depressão e comprometimento cognitivo relevante, capazes de afetar sobremaneira sua qualidade de vida, a despeito de serem oligossintomáticos para queixas sensitivo-motoras (14) (5) (29).

A principal ferramenta utilizada na prática clínica para avaliar a incapacidade associada a EM é a escala expandida de estado de incapacidade (EDSS); uma escala graduada de 0 (paciente sem sintomas neurológicos) a 10 (óbito devido à EM), na qual são atribuídos diferentes valores para sinais e sintomas que, quando somados, resultam em um número correspondente ao grau de evolução da EM (17). Tal escala privilegia sintomas de origem somática, tendo pouca alteração associada a queixas cognitivas, de fadiga e depressão. Para ser considerado uma apresentação benigna da EM os pacientes necessitam apresentar pontuação baixa no EDSS (representando o baixo comprometimento da doença) associada a um tempo longo de início da doença, baseado no primeiro surto provável. No entanto, parâmetros para classificar a EM benigna ainda estão em discussão na literatura (11) (7).

Muitos pacientes ditos benignos, posteriormente evoluem com sintomas de EM clássica como os outros pacientes (23). Atualmente, os critérios mais utilizados são EDSS<3 após 10 anos, havendo estudos que utilizam variações semelhantes, como EDSS<2 após 15 anos (28) (23). Em razão dessa perda do status de benignidade de muitos pacientes, alguns estudos defendem o uso de valores menores para o EDSS e períodos maiores, além do uso de outros métodos para mensurar o comprometimento dos indivíduos, em razão dos sintomas associados a EM, como fadiga, depressão e comprometimento cognitivo não serem abordados na EDSS (29).

Para melhor mensuração dos sintomas não avaliados pelo EDDS, são necessários instrumentos específicos. Dentre eles, os sintomas cognitivos podem ser avaliados aplicação da bateria BRBN para avaliação cognitiva (33). Para os demais sintomas, no caso fadiga e depressão, a escala de Severidade da Fadiga (FSS – Fatigue Severity Scale) (43) e a escala de depressão de Beck (BDI - Beck Depression Inventory) (34) representam instrumentos úteis e validados. Além disso para melhor compreensão do comprometimento da qualidade de vida, é possível realizar avaliação da empregabilidade através do status profissional (35), dos eventos negativos no trabalho (36) e da qualidade de vida (ex. EuroQol-5D – EuroQol Group. (44).

Em relação a neuroimagem, a literatura tem evidenciado diferenças conflitantes entre a EM clássica e benigna (26) (8). Alguns estudos demonstram que a carga lesional se assemelha com a carga da EM clássica, sugerindo que o acometimento topográfico de áreas mais eloquentes (córtex, capsula interna, tronco cerebral e medula espinhal) e a melhor reorganização cortical possibilitada por um acúmulo mais lento das lesões sejam os responsáveis pela disparidade clínica entre os fenótipos.

Está estabelecido na literatura atual que alguns fatores podem estar mais associados a piores ou melhores prognósticos (2) (1). Na neuroimagem, estão associados a piores prognósticos: alta carga lesional, lesões captantes de Gadolínio, lesões hipointensas em T1, atrofia cerebral e lesões infratentoriais (medula espinhal e fossa posterior) (2) (9). Associado a melhores prognósticos e à EM benigna, foi encontrado o sexo feminino, menor idade, início com sintomas sensoriais e de neurite óptica, curso remitente-recorrente, maior intervalo entre os primeiros surtos e pequena taxa de progressão na fase inicial da doença (11) (14). Porém, os achados são controversos, havendo na literatura também artigos que não encontram associação significativa entre a EM benigna e nenhum dos citados fatores (28).

Dessa forma, esse estudo tem como objetivo compreender melhor a apresentação benigna da EM, ainda controversa na literatura, bem como avaliar a real benignidade do quadro e seus os fatores associados dentro do contexto nacional brasileiro.

## **METODOLOGIA:**

### **1. DESENHO DO ESTUDO**

Foi realizado um estudo observacional do tipo coorte, em um ambulatório de Neuroimunologia do serviço de Neurologia de um Hospital Terciário de Campinas. Foram avaliados os pacientes com EM benigna (EMB) em acompanhamento no ambulatório de Neuroimunologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, maiores de 18 anos, diagnosticados com EMRR pela equipe de neurologistas especialistas em neuroimunologia, de acordo com os critérios revisados em 2017 de McDonald (23). Para a definição de EM benigna, serão considerados os seguintes parâmetros presentes na literatura: Pacientes com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente que apresentem EDSS  $\leq$  3.0 com pelo menos 10 anos de tempo de doença a serem contados pela data do primeiro surto; Os critérios de McDonald revisados em 2017 foram utilizados para determinação de EMRR nos pacientes (24). Serão excluídos os pacientes que apresentem a forma progressiva primária (EMPP) ou progressiva secundária (EMSP) da doença. Também serão excluídos os pacientes com contra-indicação a realização de Ressonância Nuclear Magnética (portadores de marca-passo, cliques metálicos ou claustrofóbicos) e pacientes incapazes de prover consentimento livre e esclarecido, ou não concordarem com a sua participação no estudo.

### **2. AQUISIÇÃO E PROCESSAMENTO DE DADOS**

Inicialmente foi realizada análise dos prontuários dos pacientes em seguimento no ambulatório de Neuroimunologia, com diagnóstico de EMRR, maiores 18 anos de idade, que se encaixavam dentro do perfil benigno (determinado nos critérios de inclusão desta pesquisa). Por meio desse recurso, foi possível obter dados como idade, sexo, escolaridade, diagnóstico, frequência dos surtos da doença. Após esta análise, os pacientes foram avaliados pessoalmente, por meio de questionários e avaliações. Em um primeiro momento foram realizados os questionários referentes a depressão, fadiga, qualidade de vida e sono e, em seguida, a bateria de avaliação cognitiva completa (incluindo BRB-N e 9-HPT) e o exame neurológico completo (incluindo o T25-FW e o preenchimento da EDSS). O entrevistador foi devidamente treinado por meio da leitura de artigos e questionários e de avaliações clínicas e neurológicas. Após a realização da entrevista, o paciente foi encaminhado para realização de ressonância magnética de crânio (3 Tesla) para avaliação da carga lesional, atividade de doença e mensuração do tamanho do tálamo e estriado. O procedimento completo tem duração de cerca de 100 minutos (em média, 50 minutos para avaliação cognitiva e questionários e 50 minutos para realização de ressonância magnética) e foi realizado após a concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). No momento das avaliações, nenhum dos pacientes havia apresentado surtos nos últimos 3 meses e nenhum encontrava-se em uso de corticoides nas últimas 3 semanas. As imagens foram obtidas em aparelho de RM 3T, sendo avaliado a presença de lesões captantes de Gadolínio, volume total do tálamo através do software Freesufer e a carga lesional foi avaliada pelo MIPAV NIH com seleção e classificação manual das lesões e calculo em mm<sup>3</sup>.

### **3. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados foram analisados no programa SPSS 21.0. As variáveis contínuas serão descritas em médias ou medianas, com seus respectivos desvios padrões ou intervalos interquartis 25-75; enquanto as categóricas serão descritas em frequências relativas e absolutas. Os resultados dos testes neurocognitivos foram referenciados por normas baseados em médias relacionados a idade e escolaridade, e realização de cálculos de desvio padrão padronizados (33). Os escores Z foram gerados para que as análises comparativas entre os testes pudessem ser feita. Para cada domínio cognitivo, foi elaborada uma pontuação por meio da média da pontuação de todos os escores Z adquiridos na bateria. Para análise dos testes individuais, desvios padrão abaixo de 1,5 foram considerados abaixo do esperado. Por meio desse ponto do corte, infere-se que a pontuação adquirida seria esperada em menos de 7% dos indivíduos na amostra normativa (42).

## **RESULTADOS:**

Para este estudo, foram selecionados 20 pacientes com diagnóstico de EMRR que se enquadram dentro da seguinte classificação de Esclerose Múltipla Benigna: tempo de doença  $\geq$  10 anos com EDSS (Expanded Disability Status Scale) menor ou igual a 3.0. Destes, 1 foi excluído por reavaliação de EDSS demonstrar valor maior que 3.0 e 5 não participaram da pesquisa por não apresentarem interesse, sendo avaliados 14 pacientes no total. Foi também avaliado um subgrupo com critérios mais rigorosos contido dentro do primeiro à partir dos seguintes critérios: tempo de doença  $\geq$  15 anos com EDSS  $\leq$  2.0, o qual apresenta um total de 8 pacientes. A Análise demográfica demonstra que todos os pacientes avaliados foram do sexo feminino. No grupo principal a média de idade foi de 45,79, sendo a idade mínima 31 anos e a máxima de 61 anos (DP $\pm$  8,91) tendo o subgrupo 1 uma média de 47,38 com idade mínima de 33 e máxima de 61 anos (DP $\pm$  10,40). Além disso, a

escolaridade média do grupo principal foi de 11,71 anos e a do subgrupo foi de 11,88. As medidas clínicas obtidas foram avaliadas a seguir. Foram analisados idade de início da doença, tempo de doença médio, número de surtos nos primeiros 5 anos de doença, número total de surtos, surtos nos últimos 12 meses e nos últimos 24 meses, T25FW, 9HPT; EDSS, ARMSSS, FSS; Escala de Depressão de Beck e EQ5D. A tabela A abaixo demonstra os resultados obtidos através da análise das médias e dos desvios padrões bem como presença ou não de depressão ( $BDI \geq 10$  pontos), presença de fadiga significativa ( $FSS > 4$  pontos) e também avaliação da problemas no emprego (alteração do status profissional ou presença de eventos negativos no trabalho nos últimos três meses). Na avaliação da depressão 6 dos 14 pacientes (50%) apresentavam pontuação considerada compatível com quadro depressivo. Destes, 4 eram classificados como leve (pontuação de 10-19), 1 como moderado (pontuação de 20-29) e 1 como grave ( $\geq 30$  pontos). Em relação a fadiga, foi observado que 6 dos 14 pacientes (42,85%) obtiveram pontuação  $\geq 4$  na FSS, indicando alta prevalência deste sintoma mesmo em pacientes com pouca incapacidade física (EDSS médio de 1,59, T25FW médio de 5,00 e 9HPT médio de 29,1). Além disso, quando avaliado questionário de empregabilidade, foi considerado que 3 dos 14 pacientes (21,42%) apresentavam alguma alteração seja do status profissional ou presença de evento negativo no trabalho nos últimos três meses. As alterações do status presente foram: desempregado não-deficiente (N=1) e desempregado inválido subjetivamente (N=1). Em relação a eventos negativos no trabalho, uma paciente com trabalho período integral reportou ter sofrido crítica verbal nos 3 meses. Para avaliação de qualidade de vida, foi utilizado índice da pontuação realizada na escala EQ5D (pontuação de 0 a 1), obtendo-se a média de 0,75 ( $DP \pm 0,18$ ) para o grupo principal e média de 0,73 ( $DP \pm 0,19$ ) para o subgrupo 1. Foi avaliado também a escala visual analógica EQ5D- VAS (pontuação de 0 a 100), tendo uma pontuação média foi de 76,07 ( $DP \pm 19,6$ ) para o grupo principal e média de 73,50 ( $DP \pm 22,94$ ). Apenas um dos pacientes reportaram apresentar o melhor estado de saúde possível (100 pontos) e menor pontuação obtida foi de 30 pontos. Dentre os domínios investigados na escala, os mais comumente pontuados, foram a presença de dor ou mal estar com 57,14%, dificuldade em atividades habituais (ex: trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer) com 35,71% e ansiedade ou depressão auto referidos também acometendo 35,71% dos pacientes. Podemos perceber aumento relativo da prevalência de depressão, fadiga e problemas no emprego. Em relação ao valor de ARMSSS, no grupo principal a média foi 2,38 (percentil 23,80%) em comparação a 2,08 (percentil 20,80%) no subgrupo. Este valor representado em percentil é interpretado com um indicador de velocidade de evolução da EMRR da seguinte forma: A média do grupo principal 2,38 (percentil 23,80%) indica que, na média, este grupo tem evolução da doença mais rápida do que 23,80% da população com EMRR e mais lenta do que 76,20%. A mesma interpretação para o subgrupo determina que, na média, este grupo tem evolução da doença mais rápida do que 20,80% da população com EMRR e mais lenta do que 79,20%.

Variáveis	Total	Subgrupo			
	<b>N = 14</b>	<b>N=8</b>			
Escolaridade, anos, média (DP)	11,71 $\pm$ 4,23	11,87 $\pm$ 4,01	ARMSS	2,38 $\pm$ 1,64	2,08 $\pm$ 1,08
Idade de Início, anos, média (DP)	27,42 $\pm$ 7,72	24,50 $\pm$ 7,05	Prevalência de Depressão, n, %		
Tempo de doença, anos, média (DP)	18,35 $\pm$ 7,74	22,81 $\pm$ 7,74	BDI $\geq 10$ pontos	6 (42,85%)	4 (50%)
Nº de Surtos nos primeiros 5 anos	2,28 $\pm$ 1,48	2,12 $\pm$ 1,25	Prevalência de Fadiga, n, %		
Total de Surtos, média (DP)	3,8 $\pm$ 2,34	4,25 $\pm$ 2,81	FSS $\geq 4$ pontos	6 (42,85%)	4 (50%)
Surtos nos últimos 12 meses, média (DP)	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	Qualidade de Vida – EQ5D, média (DP)		
Surtos nos últimos 24 meses, média (DP)	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	EQ5D index score	0,751 $\pm$ 0,18	0,734 $\pm$ 0,19
EDSS, média (DP)	1,53 $\pm$ 0,66	1,56 $\pm$ 0,41	EQ5D VAS	74,5 $\pm$ 19,2	74,5 $\pm$ 19,2
T25 – FW, em segundos, média (DP)	5,00 $\pm$ 0,8	5,10 $\pm$ 0,38	Prevalência de Problemas no Emprego, n, %		
9-HPT, em segundos, média (DP)	22,75 $\pm$ 6,7	22,91 $\pm$ 2,03	Status profissional*	2 (14,28%)	2 (25%)
			Eventos negativos**	1 (7,14%)	1 (12,50%)

Tabela A – Avaliação clínica do grupo principal de pacientes com Esclerose Múltipla Benigna ( $EDSS \leq 3.0$  e  $\geq 10$ anos de doença) e do subgrupo ( $EDSS \leq 2.0$  e  $\geq 15$ anos de doença) acompanhados em um Centro de Referência Terciário em Campinas – SP.

\* Status profissional: foram considerados problemas relacionados ao status profissional os seguintes: (1) trabalhando em período integral com responsabilidade reduzida, (2) trabalhando em período parcial, (3) desempregado / não deficiente, (4) desempregado / inválido subjetivamente, (5) desempregado / inválido objetivamente

\*\*Eventos Negativos: foram considerados eventos negativos no trabalho nos últimos 3 meses: (1) crítica verbal por erros (de um supervisor ou colega de trabalho), (2) diminuição das horas de trabalho, (3) remoção de responsabilidades, (4) disciplina formal, (5) suporte ou treinamento adicional exigido e (6) pedido para trabalhar horas adicionais para concluir as tarefas

Para análise do perfil cognitivo dos pacientes foram avaliados os seguintes domínios cognitivos dentro da a BRB-N: memória verbal (composta pelos testes SRT- CLTR e SRT-DR), memória visual (composta pelos testes SPRT-T e SPRT-DR), velocidade de processamento (composta pelos testes PASAT e SDMT) e fluência verbal (WLG), sendo considerado alterado quando o desempenho do paciente apresenta Z score  $-1,5$  utilizando-se coorte normatizada para tal avaliação. (42) No grupo principal, apenas 4 pacientes não tiveram baixa performance em nenhum dos testes (28,57%). Dos 10 pacientes que tiveram baixa desempenho, 4 tiveram em apenas 1 teste (28,57%), 4 em 2 testes (28,57%), 1 em 3 testes (7,14%) e 1 em 4 ou mais testes (7,14%). Os testes mais afetados foram SPRT-DR com 6 pacientes (42,85%), PASAT com 5 pacientes (35,71%) e SPRT-T (28,57%). Ao avaliarmos os domínios cognitivos, 6 pacientes não tiveram alteração em nenhum domínio, 6 pacientes tiveram alteração em 1 um domínio cognitivo isoladamente (42,85%), 2 pacientes tiveram déficit em 2 domínios e nenhum teve em 3 ou mais. O principal domínio cognitivo afetado foi a memória visual com comprometimento em 7 pacientes (50%), seguida de memória verbal com 2 pacientes e 1 paciente de com déficit em velocidade de processamento. Abaixo, na tabela B, estão resumidos os dados acima, seguido de comparação com o subgrupo nos mesmos quesitos. Em comparação ao grupo principal, o subgrupo teve aumento relativo do comprometimento da memória visual (62,50%) e da velocidade de processamento. A proporção de pacientes com pelo menos um domínio cognitivo também foi maior com 62,50%, porém neste subgrupo não teve nenhum paciente com a memória verbal comprometida.

Variáveis	Total	Subgrupo
	<b>N = 14</b>	<b>N=8</b>
Déficit, n, %		
Memória Verbal	2 (14,28%)	0 (0%)
Memória Visual	7 (50%)	5 (62,50%)
Velocidade de Processamento	1 (7,14%)	1 (12,50%)
Fluência/ Linguagem	0 (0%)	0 (0%)
Número de Domínios Afetados, média (DP)	0,71 $\pm$ 0,72	0,75 $\pm$ 0,70
Déficit em nenhum domínio, n, %	6 (42,85%)	3 (37,50%)
Déficit em um domínio, n, %	6 (42,85%)	4 (50%)
Déficit em dois ou mais domínios, n, %	2 (14,28%)	1 (12,50%)

Tabela B – Análise dos testes cognitivos (BRN-B) e os respectivos déficits em domínios cognitivos do grupo principal de pacientes com Esclerose Múltipla Benigna ( $EDSS \leq 3.0$  e  $\geq 10$ anos de doença) e do subgrupo ( $EDSS \leq 2.0$  e  $\geq 15$ anos de doença) acompanhados em um Centro de Referência Terciário em Campinas – SP.

Por fim, para análise do perfil de neuroimagem dos pacientes foram avaliados carga lesional, volume total do tálamo e presença de lesões com gadolínio positivo. Os dados foram resumidos na tabela C.

O tamanho médio dos tálamos foi semelhante no grupo principal com uma média de  $11,8 \pm 1,10$  (ml). Não foi encontrada correlação direta entre tamanho do tálamo e desempenho cognitivo. O subgrupo com critérios mais rigorosos, teve média um pouco menor de  $11,49 \pm 1,08$  (ml). Observou-se ainda que a maior parte do volume de lesões está localizado na região periventricular com média de 7,99 ml, seguido de subcortical com média de 2,52 ml, justacortical com 0,07 ml e infratentorial com 0,09 ml. Além disso, houve grande variação entre o volume de lesões dos pacientes com volume total mínimo de 0,19 ml e máximo de 49,55 ml ( $DP \pm 13,25$ ). Em relação ao subgrupo com tempo de doença  $\geq 15$  anos e  $EDSS \leq 2,0$ , a média de carga lesional total foi de 8,65 ml 19% menor do que no grupo principal, mantendo as proporções relatadas de localização das lesões. A proporção de pacientes com volume de lesão menor do que 1ml foi de 28,57%, sendo que no subgrupo com essa proporção caiu para 12,50%. Nenhum dos pacientes apresentou lesões com realce ao gadolínio.

Variáveis	Total (N = 14)	Resultados (N = 8)
Volume Total do Tálamo + DP (ml)	$11,82 \pm 1,10$	$11,49 \pm 1,08$
Carga Lesional Total Média + DP (ml)	$10,68 \pm 17,82$	$8,65 \pm 16,71$
Carga Lesional Infratentorial Média + DP (ml)	$0,09 \pm 0,12$	$0,12 \pm 0,15$
Carga Subcortical Média + DP (ml)	$2,52 \pm 4,74$	$1,67 \pm 3,58$
Carga Periventricular Média + DP (ml)	$7,99 \pm 13,25$	$6,75 \pm 13,22$
Carga Justacortical Média + DP (ml)	$0,07 \pm 0,16$	$0,10 \pm 0,21$
Lesões com realce ao gadolínio + DP (ml)	$0 \pm 0$	$0 \pm 0$

Tabela C – Análise de Ressonância Magnética do grupo principal de pacientes com Esclerose Múltipla Benigna ( $EDSS \leq 3,0$  e  $\geq 10$  anos de doença) e do subgrupo ( $EDSS \leq 2,0$  e  $\geq 15$  anos de doença) acompanhados em um Centro de Referência Terciário em Campinas – SP.

## 6. DISCUSSÃO

A pesquisa realizada avaliou os dados clínicos, cognitivos e de neuroimagem de pacientes com Esclerose Múltipla com perfil benigno (tempo de doença  $\geq 10$  anos com  $EDSS \leq 3,0$ ) no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) para melhor compreender o perfil dos pacientes com EM benigna e demais fatores associados, bem como analisou outros sintomas não abrangidos nos critérios atuais e que geram impacto na qualidade de vida, como fadiga, depressão e sintomas.

As características demográficas dos 14 pacientes avaliados demonstram um predomínio total do sexo feminino nesta coorte, o qual é corroborado pela literatura atual que consideram o sexo feminino como um fator prognóstico positivo (7). A média de idade mostra predomínio dos pacientes na quinta década de vida, o qual se manteve em comparação com o subgrupo.

O perfil clínico desta coorte foi avaliada através de múltiplos parâmetros. As médias de idade de início de doença descritas foram próximas aos 30 anos, compatível com a literatura (7), sendo um pouco mais precoce, 24,50 anos, na análise do subgrupo com tempo de doença  $\geq 15$  anos com  $EDSS \leq 2,0$ . O número de surtos nos primeiros 5 anos, o total médio de surtos não tem dados comparativos relevantes na literatura e foram semelhantes em ambos os grupos. A ausência de surtos nos últimos 24 meses em todos sugere baixa atividade inflamatória atual dos mesmos, com bom controle da doença.

Ao avaliar o EDSS, a média entre o grupo principal e o subgrupo são muito semelhantes (1,53 e 1,56, respectivamente), esse valor é menor a média avaliada por Zivadinov et al com valor de 2,0(46) considerando o critério mais abrangente ( $EDSS \leq 3,0$ , Tempo  $\geq 10$  anos). Além disso a avaliação do T25FW e 9-HTP também demonstrou melhor desempenho em comparação a outras coortes de pacientes com esta média de idade EM no geral, porém tais coortes não diferenciaram o subtipo de EM (47). Dessa forma, é possível considerar que de fato a utilização do EDSS baixo com maior tempo de doença para definição de seleção de pacientes com melhor desempenho físico por evolução menos acelerada dos déficits. O ARMSSS médio obtido de ambos os grupos corrobora com esta suposição. No Grupo principal a média foi 2,38 (percentil 23,80%) em comparação a 2,08 (percentil 20,80%) no subgrupo, o que indica que o grupo principal avaliado nesta coorte de pacientes tem evolução da doença mais lenta do que 76,20% e o subgrupo tem evolução da doença mais lenta do que 79,20% da população com EMRR estudada (45).

Apesar do bom desempenho físico dessa coorte de pacientes, ao avaliarmos o a prevalência de fadiga, depressão e problemas no emprego, os dados demonstram que há uma alta prevalência dessas queixas nesses pacientes. Considerando o total de pacientes, 42,85% foram diagnosticados com algum grau de depressão e 42,85% tiveram um score elevado na escala de fadiga ( $FSS \geq 4$  pontos). Além disso, a avaliação através do EQ5D evidenciou uma qualidade de vida comprometida com alta prevalência nesta coorte, principalmente pelas queixas de dor ou mal-estar (57,14%) e dificuldade em atividades habituais como trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer (35,71%). Problemas no emprego foram também avaliados e somando-se alteração do status profissional e eventos negativos, 21,42% dos pacientes desta coorte foram afetados. Esses achados se contrapõem ao termo "benigna" utilizado para caracterização deste perfil de pacientes e a utilização de um critério mais rigoroso não sugere melhor desempenho nestes aspectos, tendo inclusive aumento relativo no percentual de pacientes com fadiga significativa, depressão e problemas no emprego.

O perfil cognitivo, avaliado através da BRB-N, também demonstrou comprometimento dessa população em comparação com a população brasileira com a mesma idade (42). Os domínios mais afetados foram a memória visual e a velocidade de processamento, sendo que mais da metade dos pacientes avaliados, 57,15%, tiveram pelo menos um domínio cognitivo comprometido. Ao ser analisado separadamente, o subgrupo não demonstrou melhor performance cognitiva neste trabalho, tendo uma média de domínios cognitivos afetados discretamente maior do que o grupo principal (0,75 e 0,71, respectivamente), além de aumento relativo nas proporções de pacientes afetados na memória visual e velocidade de processamento. A literatura acerca desse tema é conflitante, tendo trabalhos sugerindo melhor desempenho cognitivo nessa população e outros com desempenho pior mesmo em comparação a uma coorte com EMRR não caracterizada como benigna (26). Neste trabalho, é demonstrado um pior desempenho em relação a população geral com a mesma idade.

Após avaliação com RM de crânio, a avaliação de pacientes com carga lesional abaixo de  $1000\text{mm}^3$  ( $N=4$ ) mostrou que 75% deles, não apresentavam comprometimento cognitivo em nenhum domínio e apenas 1 paciente apresentou comprometimento na memória visual, com uma média de domínio afetados de 0,25.

Por fim, a análise de neuroimagem com RM de crânio, demonstrou um volume de tálamo médio sem alterações com  $11,8\text{ml} \pm 1,1\text{ml}$ . Em comparação com a média avaliada no estudo de Riccitelli et al (26) este valor é maior do que o da coorte de pacientes com EM benigna (10ml), sendo comparável com o valor obtido dos pacientes controles saudáveis (11ml). O volume médio de lesões foi de  $10,7\text{ml} \pm 17,8\text{ml}$ , valor maior

do que o obtido na coorte do estudo acima citado, cujo valor era 7,3ml com min 3,3ml e máximo de 7,6ml. O valor alto do desvio padrão demonstra que nos pacientes avaliados neste estudo havia uma grande variação nesse aspecto com valor mínimo de 0,3ml e máximo de 49,5 ml. Ao se avaliar separadamente pequeno subgrupo de pacientes com carga lesional <1ml (N=4), os mesmos apresentaram melhor desempenho cognitivo na BRB-N com média de domínios cognitivos afetados de 0,25, em comparação a 0,71 do grupo principal, mantendo escolaridade média semelhante a este grupo (11,75 anos). Essa associação de carga lesional e comprometimento cognitivo foi descrita por Riccitelli et al (26), sugerindo que uma carga lesional baixa na RM possa ser utilizado como critério adicional para a seleção de pacientes com perfil de fato benigno. Nenhuma lesão captante foi encontrada, reforçando o bom controle da doença desses pacientes.

## CONCLUSÕES:

Neste estudo preliminar, foi avaliado uma pequena coorte de pacientes com EM benigna selecionados pelo critério de tempo de doença  $\geq 10$  anos com EDSS  $\leq 3.0$ . Pudemos avaliar que apesar de bom desempenho físico em avaliações objetivas (T25FW, 9HPT), os dados sugerem comprometimento cognitivo significativo e sintomas não motores como fadiga, depressão, dores e problemas no emprego, que reduzem sua qualidade de vida e colocam em xeque a real benignidade.

A avaliação cognitiva demonstrou prevalência significativa de déficits cognitivos na população estudada em comparação a população geral, em especial no domínio de memória verbal. Tal comprometimento foi mantido ao se avaliar o subgrupo com critérios mais rigorosos (tempo de doença  $\geq 15$  anos com EDSS  $\leq 2.0$ ).

Na neuroimagem, a carga lesional teve grande variação entre os pacientes, sendo mais acometida as regiões periventriculares e subcorticais, respectivamente. Pacientes com carga lesional mais baixa apresentaram melhor desempenho cognitivo. O volume de tálamo não demonstrou alteração nesta coorte e não houve pacientes com lesões captantes.

São necessários mais estudos com maior número de pacientes e análises estatísticas mais elaboradas para melhor compreender a real benignidade dos pacientes com EMB, além da revisão dos critérios de seleção atuais, ainda controversos em literatura. A avaliação de sintomas cognitivos e sintomas não-motores, bem como a avaliação de neuroimagem com baixa carga lesional parecem ser úteis como futuros critérios para melhor definição deste perfil de pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. BERGAMASCHI, R. Prognostic Factors in Multiple Sclerosis. *International Review of Neurobiology*, v. 79, n. 07, p. 423–447, 2007.
2. BOWEN, J. D. Highly aggressive multiple sclerosis. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, v. 25, n. 3, p. 689–714, 2019.
3. BROWNLEE, W. J. et al. Series Multiple sclerosis 1 Diagnosis of multiple sclerosis : progress and challenges. *The Lancet*, v. 389, n. 10076, p. 1336–1346, 2017.
4. CICCARELLI, O. et al. Review Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. p. 185–197, 2019.
5. CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. **The clinical course of multiple sclerosis**. 1. ed. [s.l.] Elsevier B.V., 2014. v. 122
6. COTSAPAS, C.; MITROVIC, M.; HAFLER, D. Multiple sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology*. [s.l.] Elsevier B.V., 2018. v. 148p. 723–730.
7. CRIELAARD, L. et al. Factors associated with and long-term outcome of benign multiple sclerosis : a nationwide cohort study. p. 761–767, 2019.
8. CRISTINA, C. et al. Benign multiple sclerosis : aspects of cognition and neuroimaging. n. March, p. 394–401, 2017.
9. DAMASCENO, A. et al. Journal of the Neurological Sciences Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 324, n. 1–2, p. 29–33, 2013.
10. DOSHI, A.; CHATAWAY, J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical medicine (London, England)*, v. 16, n. 6, p. s53–s59, 2016.
11. ELLENBERGER, D. et al. Is benign MS really benign? What a meaningful classification beyond the EDSS must take into consideration. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 46, n. June, p. 102485, 2020.
12. FABIS-PEDRINI, M. J. et al. Journal of the Neurological Sciences Natural history of benign multiple sclerosis : Clinical and HLA correlates in a Western Australian cohort. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 388, n. February, p. 12–18, 2018.
13. FILIPPI, M. et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*, v. 142, n. 7, p. 1858–1875, 2019.
14. GLAD, S. et al. Benign multiple sclerosis. v. 113, p. 55–57, 2006.
15. HAUSER, S. L.; CREE, B. A. C. **Treatment of Multiple Sclerosis: A Review** *American Journal of Medicine* Elsevier Inc., 1 dez. 2020.
16. HOUZEN, H. et al. Consistent increase in the prevalence and female ratio of multiple sclerosis over 15 years in northern Japan. p. 0–1, [s.d.].
17. JF, K. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, v. Nov;33, n. 11, p. 1444–52., 1983.
18. KAMINSKA, J. et al. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online)*, v. 71, p. 551–563, 2017.
19. LASSMANN, H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. v. 9, n. January, p. 1–14, 2019.
20. MARTINEZ-ALTARRIBA, M. C. et al. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *Semergen*, v. 41, n. 6, p. 324–328, 1 set. 2015.
21. MATHEY, G. et al. Long - term analysis of patients with benign multiple sclerosis : new insights about the disability course. *Journal of Neurology*, v. 268, n. 10, p. 3817–3825, 2021.
22. OH, J.; VIDAL-JORDANA, A.; MONTALBAN, X. Multiple sclerosis : clinical aspects. v. 31, n. 6, p. 752–759, 2018.
23. RAZZOLINI, L. et al. The dilemma of benign multiple sclerosis : Can we predict the risk of losing the " benign status " ? A 12-year follow-up study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 26, n. May, p. 71–73, 2018.
24. Solaro et al. Nine Hole Peg Test asymmetry in refining upper limb assessment in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct; 45. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102422.
25. Hobart et al. Timed 25- foot walk: direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology*. 2013 Apr 16;80 (16): 1509-17.
26. RICCITELLI, G. C. et al. Cognitive impairment in benign multiple sclerosis : a multiparametric structural and functional MRI study. *Journal of Neurology*, v. 267, n. 12, p. 3508–3517, 2020.
27. ROVARIS, M. et al. MRI features of benign multiple sclerosis Toward a new definition of this disease phenotype. *Neurology*, v. 72, n. 19, p. 1693–1701, 2009.
28. SARTORI, A. Can we predict benign multiple sclerosis ? Results of a 20-year long-term follow-up study. *Journal of Neurology*, v. 264, n. 6, p. 1068–1075, 2017.
29. TALLANTYRE, E. C. et al. How common is truly benign MS in a UK population ? p. 522–528, 2019.
30. THOMPSON, A. J. et al. Position Paper Diagnosis of multiple sclerosis : 2017 revisions of the McDonald criteria. v. 17, n. February, 2018.
31. VASCONCELOS, C. C. F. et al. **Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review** *Clinical Neurology and Neurosurgery* Elsevier B.V. 1 dez. 2016.
32. WARDLAW, J. M. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, v. 12, n. 8, p. 822–838, 2013.
33. BORINGA, J. B. et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 7, n. 4, p. 263-267, 2001
34. BENEDICT, R. HB et al. Validity of the beck depression inventory-fast screen in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 9, n. 4, p. 393-396, 2003.
35. MORROW, Sarah A. et al. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *The clinical neuropsychologist*, v. 24, n. 7, p. 1131-1145, 2010.
36. BENEDICT, Ralph Hb et al. Benchmarks of meaningful impairment on the MSFC and BICAMS. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 22, n. 14, p. 1874-1882, 2016.
37. NUCCI, Massimo; MAPELLI, Daniela; MONDINI, Sara. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research*, v. 24, n. 3, p. 218-226, 2012.
38. NOGUEIRA, Leandro Alberto Calazans et al. The effect of functional limitations and fatigue on the quality of life in people with multiple sclerosis. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, v. 67, p. 812-817, 2009
39. FISCHER, Jill S. et al. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): administration and scoring manual. *New York: National Multiple Sclerosis Society*, 2001.
40. ŞEN, Sedat. Neurostatus and EDSS calculation with cases. *Archives of Neuropsychiatry*, v. 55, n. Suppl 1, p. S80, 2018
41. BRITO, Valéria Cristina de Albuquerque et al. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 31, 2022
42. DAMASCENO, Alfredo et al. Normative values of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in a Brazilian population sample: discrete and regression-based norms. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 76, p. 163-169, 2018
43. Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2003;17(4):225–234
44. EUROQOL, L. G. E. a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208. *Health Policy*, v. 16, p. 199-208, 1990
45. MANOUCHEHRINA, Ali et al. Age related multiple sclerosis severity score: disability ranked by age. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 23, n. 14, p. 1938-1946, 2017
46. ZIVADINOV, Robert et al. Factors associated with benign multiple sclerosis in the New York State MS Consortium (NYSMSC). *BMC neurology*, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2016.
47. KALINOWSKI, Anissa et al. The timed 25-foot walk in a large cohort of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 28, n. 2, p. 289-299, 2022.