UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANDRÉ AUGUSTO LEMOS VIDAL DE NEGREIROS

DISFUNÇÃO COGNITIVA NAS FORMAS PROGRESSIVAS E REMITENTE-RECORRENTE DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: ESTUDO LONGITUDINAL DE 4 ANOS COM AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E POR NEUROIMAGEM

CAMPINAS

2024

ANDRÉ AUGUSTO LEMOS VIDAL DE NEGREIROS

DISFUNÇÃO COGNITIVA NAS FORMAS PROGRESSIVAS E REMITENTE-RECORRENTE DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: ESTUDO LONGITUDINAL DE 4 ANOS COM AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E POR NEUROIMAGEM

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área de Concentração em Neurologia.

ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR ALFREDO DAMASCENO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO ANDRÉ AUGUSTO LEMOS VIDAL DE NEGREIROS E ORIENTADA PELO
PROF. DR. ALFREDO DAMASCENO.

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

N312d

Negreiros, André Augusto Lemos Vidal de, 1987-
Disfunção cognitiva nas formas progressivas e remitente-recorrente da esclerose múltipla : estudo longitudinal de 4 anos com avaliação neuropsicológica e por neuroimagem / André Augusto Lemos Vidal de Negreiros. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Alfredo Damasceno.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Esclerose múltipla. 2. Disfunção cognitiva. 3. Ressonância magnética. I. Damasceno, Alfredo, 1979-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Cognitive impairment in progressive and relapsing-remitting multiple sclerosis : a 4-yer longitudinal study with neuropsychological and neuroimaging evaluation
Palavras-chave em inglês:
Multiple sclerosis
Cognitive impairment
Magnetic ressonance imaging
Área de concentração: Neurologia
Titulação: Mestre em Ciências
Banca examinadora:
Alfredo Damasceno [Orientador]
Alberto Rolim Muro Martinez
Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos
Data de defesa: 28-06-2024
Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)
- ORCID do autor: http://orcid.org/0000-0003-0204-9097
- Currículo Lattes do autor: http://lattes.cnpq.br/6774652206893223

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

NOME DO ALUNO : ANDRÉ AUGUSTO LEMOS VIDAL DE NEGREIROS

ORIENTADOR: PROF. DR. ALFREDO DAMASCENO

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. ALBERTO ROLIM MURO MARTINEZ

2. PROF. DRA. CLÁUDIA CRISTINA FERREIRA VASCONCELOS

3. PROF. DR. ALFREDO DAMASCENO

Programa de Pós-Graduação em Ciências, Área de Concentração em Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 28/06/2024

Dedicatória

Agradeço este trabalho a Deus, aos meus pais Zamir e Verônica, aos meus irmãos (Aurélio, Natália, Maria Clara, Ângelo e Zamir filho), a minha esposa Laíse, ao meu filho Dante, aos pacientes e seus familiares e a equipe do departamento de Neurologia da Unicamp por todo o apoio recebido.

RESUMO

Poucos estudos avaliaram os fenótipos cognitivos dos diferentes cursos clínicos da EM, principalmente de maneira longitudinal, não sendo claro se os pacientes com a forma progressiva (EMP) da doença apresentam padrão distinto de disfunção cognitiva e progressão desta disfunção em relação às formas recorrentes (EMRR). A Ressonância Magnética (RM) vem sendo utilizada para auxiliar como fator preditor de declínio cognitivo. Objetivo: Avaliar a trajetória da disfunção cognitiva nas formas EMP e EMRR através de avaliação neuropsicológica e estudo de RM após 4 anos de seguimento. Também analisaremos os fatores radiológicos preditores de piora clínica e cognitiva e descreveremos as características cognitivas dos pacientes com progressão de incapacidade independente de surtos (PIRA). Método: Selecionados 54 pacientes (30 EMP, 24 EMRR) que foram submetidos a RM de crânio, avaliação clínica e neuropsicológica (BRB-N, Teste da Torre de Londres e Teste de nomeação de Boston) no início do estudo (tempo 1) e após 4 anos (tempo 2). Os testes neuropsicológicos foram agrupados em seis domínios cognitivos principais baseados na avaliação do tempo 1 do estudo. A disfunção cognitiva foi classificada em duas categoriais: sem e com disfunção cognitiva ($\geq$ 2 domínios alterados). Utilizamos o Modelo Linear Geral (GLM) univariável e de medidas repetidas para comparar as variáveis clínicas, cognitivas e radiológicas entre grupos EMRR/ EMP e para avaliar a evolução dos parâmetros nos dois tempos. A regressão linear múltipla foi realizada para avaliar os preditores de evolução clínica e cognitiva. Resultado: No tempo 1, 37.2%(n=19) dos indivíduos apresentaram disfunção cognitiva e 52.4%(n=22) no tempo 2, com maior frequência no grupo EMP. Também houve uma maior frequência de disfunção nos domínios Memória Visual e IPS no grupo progressivo nos dois tempos do estudo. Entretanto, não houve diferença estatística entre os grupos EMRR/EMP na evolução das variáveis clínicas, cognitivas e radiológicas (exceto corpo caloso) após os 4 anos de acompanhamento. Para a piora da incapacidade clínica medida pelo EDSS e 9HPT, o melhor fator preditor foi a área de secção medular de C2 ($p = 0.029$, $p = 0.020$, respectivamente) e, para o T25FW, o volume do estriado ($p = 0.011$) obteve melhor associação. Como parâmetros preditores de deterioração cognitiva, o volume do estriado teve associação significativa com o escore global de domínios ($p = 0.000$) e no domínio planejamento ($p = 0.008$). A espessura cortical foi melhor preditor para memória verbal ($p = 0.002$), IPS ($p = 0.006$) e

SDMT (p = 0.001). Observamos PIRA em 65.11%(n=28) dos pacientes (EMRR=23.2%, EMP=41.8%). Nestes indivíduos, foi evidenciada disfunção cognitiva em 46.5% no tempo 1 e em 59.2% no tempo 2. Conclusão: Houve deterioração cognitiva após 4 anos em ambos os cursos clínicos. A evolução do dano estrutural encefálico e medular não apresentou diferença estatística entre os cursos EMRR/EMP ao final do estudo. O volume do estriado e espessura cortical foram preditores de melhor associação com a deterioração cognitiva. Os pacientes com PIRA não demonstraram diferença entre os cursos EMRR e EMP na trajetória da disfunção cognitiva ao longo do tempo do estudo.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla; Disfunção Cognitiva; Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Few studies have evaluated the cognitive phenotypes of the different clinical courses of MS, especially in a longitudinal way, and it is not clear whether patients with the progressive form (PMS) of the disease present distinct pattern of cognitive dysfunction and progression of this dysfunction in relation to recurrent forms (RMS). Magnetic resonance imaging (MRI) has been used as a predictor of cognitive decline. Objective: To evaluate cognitive trajectory dysfunction in the PMS and RMS forms through neuropsychological evaluation and MRI study after 4 years of follow-up. We will also analyze the radiological predictors of clinical and cognitive worsening and describe the cognitive characteristics of patients with progression of disability independent of relapses (PIRA). Method: Selected 54 patients (30 PMS, 24 RMS) who underwent skull MRI, clinical and neuropsychological evaluation (BRB-N, Tower of London Test and Boston Naming Test) at baseline (time 1) and after 4 years (time 2). The neuropsychological tests were grouped into six main cognitive domains based on the evaluation of time 1 of the study. Cognitive dysfunction was classified into two categories: cognitive impairment and preserved cognitive ($\geq$ 2 dysfunctions domains). We used the univariate General Linear Model (GLM) and repeated measures to compare clinical, cognitive and radiological variables between RMS/ PMS groups and to evaluate the evolution of parameters in both times. Multiple linear regression was performed to evaluate the predictors of clinical and cognitive evolution. Results: At time 1, 37.2% (n=19) of the individuals presented cognitive dysfunction and 52.4% (n=22) at time 2, with higher frequency in the PMS group. There was also a higher frequency of dysfunction in Visual Memory and IPS domains in the progressive group in the two periods of the study. However, there was no statistical difference between the RMS/PMS groups in the evolution of clinical, cognitive and radiological variables (except corpus callosum) after 4 years of follow-up. For the worsening of clinical disability measured by EDSS and 9HPT, the best predictive factor was the area of C2 medullary section ($p = 0.029$, $p = 0.020$, respectively) and, for T25FW, the striatum volume ($p = 0.011$) obtained better association. As predictors of cognitive deterioration, striatum volume was significantly associated with the overall domain score ($p = 0.000$) and planning domain ($p = 0.008$). Cortical thickness was the best predictor for verbal memory ($p = 0.002$), IPS ($p = 0.006$) and SDMT ($p = 0.001$). We observed PIRA in 65.11% (n=28) of

the patients (RMS=23.2%, PMS=41.8%). In these individuals, cognitive dysfunction was evidenced in 46.5% at time 1 and 59.2% at time 2. Conclusion: There was cognitive deterioration after 4 years in both clinical courses. The evolution of structural brain damage and spinal cord showed no statistical difference between the RMS/PMS courses at the end of the study. Striatum volume and cortical thickness were predictors of better association with cognitive deterioration. Patients with PIRA showed no difference between PMS and RMS groups in the trajectory of cognitive dysfunction over the time of the study.

Keywords: Multiple Sclerosis, Cognitive Impairment, Magnetic Resonance Imaging.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

9HPT: 9-Hole Peg Test

BOC: Bandas Oligoclonais

BRB-N: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests

CIS: Clinically Isolated Syndrome

CLTR: Consistent Long-Term Retrieval

COVID-19: Corona Virus Disease 2019

CRI: Cognitive Reserve Index

DMD: Drogas Modificadoras de Doença

DR: Delayed Recal

EDSS: Expanded Disability Status Scale

EM: Esclerose Múltipla

EMP: Esclerose Múltipla Progressiva

EMPP: Esclerose Múltipla Primária Progressiva

EMPS: Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

EMRR: Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente

FLAIR: Fluid-Attenuated Inversion Recovery

FSS: Fatigue Severity Scale

GLM: General Linear Model

IPS: Information Processing Speed

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task

PCA: Principal Components Analysis

PIRA: Progression Independent of Relapse Activity

PIRMA: Progression Independent of Relapses and brain MRI Activity

PRL: Paramagnetic Rim Lesions

RM: Ressonância Magnética

SDMT: Symbol Digit Modalities Test

SF: Sistemas Funcionais

SNC: Sistema Nervoso Central

SPART: Spatial Recall Test

SRT: Selective Reminding Test

T25FW: Timed 25-Foot Walk

TCE: Traumatismo cranioencefálico

WLG: Word List Generation

ZUNG: Escala de Depressão de Zung

SUMÁRIO

1) Introdução----------13

2) Objetivos----------20

3) Material e métodos----------21

4) Resultados----------36

5) Discussão ----------59

6) Conclusão----------65

7) Referências----------66

8) Anexos----------76

1. INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, inflamatória, crônica e degenerativa do Sistema Nervoso Central (SNC) (1). Apresenta média de idade de início da primeira apresentação clínica entre os 20-30 anos e lidera em muitos países como causa não traumática de incapacidade em adultos jovens (2).

Aproximadamente 2.8 milhões de pessoas no mundo são portadoras de EM. A prevalência mundial varia de 5 a 300 casos por 100.000 pessoas, sendo maior em regiões com altas latitudes. Na América Latina, a prevalência varia de 0.83 a 38.2 (2, 3).

A EM é uma doença heterogênea causada por uma intrincada relação entre fatores genéticos e ambientais (4). O aumento da prevalência da EM entre familiares indica a participação de fatores genéticos. O fator de risco genético mais frequentemente reportado é o alelo HLA-DR1*15:01. Além disso, muitos agentes ambientais podem contribuir como fatores de risco para a doença. Os mais estabelecidos são: infecção pelo vírus Epstein-Barr na adolescência ou no início da idade adulta, exposição ao tabaco como fumante ativo ou passivo, pouca exposição solar e/ou baixos níveis de vitamina D e a obesidade durante a adolescência. Outros fatores de risco menos estabelecidos são o trabalho noturno, consumo excessivo de álcool ou cafeína (5).

A característica patológica mais marcante da EM é sua capacidade de acumular lesões desmielinizantes (placas focais) na substância branca e cinzenta no cérebro e medula espinhal. Após a fase inflamatória aguda, as lesões da EM mudam para um estado crônico que incluem remielinização, resolução da inflamação sem reparo em que a inflamação e degeneração mielínica coexistem (4,6). Estudos têm demonstrado o papel das células T no envolvimento da inflamação e desmielinização na EM. Mais recentemente, há indicativos do papel patogênico dos linfócitos B baseados nos resultados de terapias depletoras de linfócitos B (anticorpos

monoclonais anti-CD20), que levam a um ótimo controle clínico da doença (7).

As manifestações clínicas da EM são variadas e dependem das topografias das lesões desmielinizantes nos surtos clínicos. Define-se como surto clínico, ataque, exacerbação ou recidiva, como ocorrência, recorrência ou piora de sintomas de disfunção neurológica que duram 24 horas ou mais, na ausência de febre, aumento da temperatura do ambiente ou infecção (8). As síndromes clínicas clássicas dos surtos são: neurite óptica unilateral, síndrome de tronco cerebral, síndrome sensitivas focais e mielite parcial (9).

A classificação dos cursos clínicos da EM foi revisada em 2013 com base na atividade e progressão da doença por um comitê internacional de especialistas (10). Segundo este comitê, a EM pode ser fenotipicamente categorizada com atividade e/ou progressão. Progressão é definida como piora objetiva e progressiva dos sinais e sintomas neurológicos por um período mínimo de seis meses. Considera-se atividade da doença a presença de surtos clínicos e achados novos na RM (lesões com realce ao gadolínio ou novas lesões em T2). A presença de atividade de doença e detecção de progressão seria indicativo de processos inflamatórios e neurodegenerativos respectivamente. Esta nova classificação revisada categoriza fenotipicamente a EM da seguinte forma: 1) Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR) ativa ou não ativa; 2) Esclerose Múltipla Progressiva (EMP) com/sem progressão e com/sem atividade. Ao primeiro evento clínico inflamatório desmielinizante que ainda não fecha critério para EM é dado nome de Síndrome Clínica Isolada (*Clinically Isolated Syndrome*- CIS), que pode ser ativa ou não ativa (10).

O diagnóstico da EM é realizado através da combinação de achados clínicos, alterações radiológicas e exames laboratoriais, utilizando-se dos critérios de McDonald revisados em 2017 e definido pela demonstração de disseminação no tempo e espaço. A disseminação no espaço é evidenciada pela presença de lesões características em topografias distintas do SNC (infratentoriais, juxtacorticais, corticais, periventriculares e

medula espinhal). Essas lesões podem ser manifestadas por surtos clínicos que correspondem ao acometimento de diferentes áreas do SNC, por múltiplas lesões com hiperintensidade em T2 na RM, ou ambos. A disseminação no tempo é indicada pelo desenvolvimento de novos eventos inflamatórios ao longo do tempo. A RM pode demonstrar a disseminação no tempo pelo desenvolvimento de novas lesões em T2 na RM de controle ou através da evidência simultânea de lesões com realce ao gadolínio (agudas) e lesões sem realce (crônicas) identificadas na mesma RM. A disseminação no tempo também pode ser definida pela evidência de novos surtos clínicos distintos. Atualmente, em um paciente com um único surto clínico, a presença de bandas oligoclonais (BOC) no líquor também preenche critérios de disseminação no tempo, pois a presença de BOC é um indicativo de síntese intratecal de anticorpos, que, por sua vez, indicaria risco aumentado para um segundo surto (11).

As alterações da função cognitiva vêm sendo reconhecidas de forma crescente como importante queixa dos pacientes com EM. Estima-se que a disfunção cognitiva tenha prevalência entre 40 a 70% dos pacientes com EM, com impacto negativo no desenvolvimento profissional, nas relações interpessoais, no humor e na qualidade de vida (12). Dentre os domínios cognitivos envolvidos, a diminuição da velocidade de processamento de informações (*Information Processing Speed*- IPS) e o declínio da memória episódica são as alterações cognitivas mais frequentes. Adicionalmente, também são evidenciadas dificuldades na função executiva, fluência verbal e função visuoespacial (13-15).

A avaliação dos domínios cognitivos requer uma abordagem sistemática. É sabido que o exame Mini Estado Mental apresenta baixa sensibilidade para detecção de disfunções cognitivas na EM (16). Nesse sentido, Rao et al. desenvolveram a *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRB–N), uma bateria de avaliação neuropsicológica que abrange os domínios cognitivos mais frequentemente afetados na EM, conferindo sensibilidade de 71% e especificidade de 94% (13). A BRB-N foi testada em uma amostra da população brasileira cujos

valores normativos discretos e contínuos encontrados no estudo permitem a aplicabilidade desta bateria em pacientes portadores de EM na população desta localidade (17).

A BRB-N perfaz os cinco respectivos testes: 1) Teste de aprendizado e memória verbal (Selective Reminding Test–SRT); 2) O teste de aprendizado e memória espacial (10/36 Spatial Recall Test - SPART); 3) Teste de símbolos-dígitos (Symbol Digit Modalities Test - SDMT); 4) O teste de adição seriada (Paced Auditory Serial Addition Task -PASAT) e, por fim, (5) Teste de fluência verbal semântica (Word List Generation - WLG).

O declínio cognitivo pode surgir desde os estágios iniciais da EM. Entretanto, as disfunções cognitivas parecem ser mais prevalentes e podem diferir qualitativamente nos pacientes com formas progressivas da doença quando comparados às formas remitentes. Nesse sentido, a caracterização dos diferentes fenótipos cognitivos é de fundamental importância (18).

A maioria dos estudos cognitivos na EM incluíram pacientes com EMRR. Poucos estudos avaliaram os fenótipos cognitivos das diferentes formas clínicas da EM e ainda não está claro se os pacientes com a forma progressiva da doença apresentam padrão distinto de disfunção cognitiva em relação à EMRR (12, 19). Além disso, não se sabe se as trajetórias de evolução da disfunção cognitiva diferem entre as formas progressivas e remitentes, haja vista que um estudo que utilizou grande bases de dados com mais de 35.000 pacientes (NO.MS cohort) demonstrou que as alterações volumétricas cerebrais seguem padrão similares na EMRR e EMP (20). Recentemente, um estudo que avaliou o padrão de comprometimento da forma EMP e EMRR por meio de avaliação neuropsicológica e neuroimagem, demonstrou que os pacientes com EMRR e EMP apresentaram perfil neuropsicológico semelhante, entretanto a disfunção cognitiva foi maior no grupo de EMP (21).

Um estudo transversal que envolveu 1040 pacientes de seis centros de referência na Itália observou maior número de domínios cognitivos disfuncionais no grupo de indivíduos com as formas progressivas (EMPP +

EMSP) em relação ao grupo EMRR e CIS (Síndrome Clínica Isolada). Piores escalas de EDSS e idade mais avançada foram os principais determinantes para disfunção cognitiva de forma geral (22), apoiando a hipótese de que a disfunção cognitiva dos pacientes depende mais dos efeitos da idade e gravidade da incapacidade do que o curso clínico da EM ao qual pertence o paciente (EMP/EMRR).

O entendimento sobre a trajetória e o perfil da disfunção cognitiva se faz necessário para identificação de possíveis fenótipos cognitivos distintos, conforme apontou estudo realizado (23), que demonstrou que os fenótipos cognitivos mais graves prevaleceram em indivíduos com EMP.

A RM tem tido uma contribuição valiosa como ferramenta diagnóstica, através dos critérios de McDonald revisados em 2017, como também para o seguimento e a monitorização de atividade da doença. Adicionalmente, a RM pode fornecer informações úteis como fatores preditores de incapacidade ao longo prazo (24). Alguns biomarcadores de RM associados à disfunção cognitiva estão sendo extensamente investigados nas últimas décadas. As primeiras pesquisas já indicavam que o aumento de carga lesional teria relação com déficits cognitivos (25). Estudos subsequentes demonstraram a importância da topografia das lesões de substância branca, injúria microestrutural, lesões de substância cinzenta cortical e subcortical, atrofia de substância cinzenta e padrões discrepantes de ativação cerebral na RM funcional (26-30). Ênfase tem sido dada na busca da mensuração comparativa entre o dano cerebral (substância branca e cinzenta) e a disfunção cognitiva na EM. Alguns estudos, principalmente transversais, dão destaque para tálamo (21, 31), hipocampo (32) e regiões corticais (córtex cingulado posterior) como particularmente relevantes para o declínio cognitivo (29,33). A identificação de lesões crônicas ativas na EM que antes só poderiam ser identificadas através autópsia, atualmente, já são demonstradas em RM de 7 e 3 Tesla como lesões sem realce ao gadolínio com bordas paramagnéticas (*paramagnetic rim lesions - PRL*). Foi demonstrado que as *PRLs* são comuns, estão associados a EM mais agressiva, causam danos teciduais contínuos e

ocorrem mesmo nos indivíduos tratados com drogas modificadoras de doenças (DMD) (34).

Poucas pesquisas realizaram análises longitudinais de neuroimagem e avaliação conjunta de perfil cognitivo nas formas EMRR e EMP. Um estudo de 10 anos de acompanhamento identificou que a piora do SDMT em 5 anos foi previsto pela idade, Escala Expandida do Estado de Incapacidade - EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), volume cerebral total e volume de lesão em T2, explicando 30.2% da variância do SDMT. No acompanhamento de 10 anos, a idade, o EDSS, o volume de substância cinzenta e o volume de carga lesional em T1 explicaram 39.4% de variação da mudança no SDMT (35). Outro estudo que avaliou 6 anos de seguimento em pacientes com EMRR identificou disfunção combinada de domínios cognitivos em 62.2% dos pacientes, a maioria evidenciada na velocidade de processamento e memória (36).

Alguns indivíduos mantêm boa performance cognitiva apesar do dano cerebral substancial. Esta dissociação clínico-patológica indica que alguns fatores de proteção contra o declínio cognitivo, como a reserva cognitiva e a reserva cerebral, parecem atenuar o efeito negativo da carga lesional na EM sobre as atividades neuropsicológicas. Contudo, esse fator de proteção pode diminuir ao longo do curso da doença enquanto a carga lesional aumenta. Antes do aparecimento da disfunção cognitiva, o cérebro lança-se de mecanismos compensatórios adaptativos. O acúmulo de danos cerebrais e o envelhecimento podem contribuir para o desenvolvimento da alteração cognitiva nos indivíduos com EM (37). Até o momento, há poucos trabalhos que avaliaram o papel da reserva (cognitiva e cerebral) no declínio cognitivo nas diferentes formas da EM (37, 38).

Por fim, a caracterização da piora cognitiva na EM vem apresentando relevância crescente e com potencial para ser um componente adicional para identificação de progressão de doença, além dos classicamente utilizados atualmente, como o EDSS, Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos (9 Hole Peg Test – 9HPT) e Caminhada Cronometrada de 25 Pés (Timed 25-Foot Walk – T25FW). Nesse sentido, a progressão independente

de surtos clínicos (PIRA- *Progression Independent of Relapse Activity*) e atividade radiológica (PIRMA -*Progression Independent of Relapses and brain MRI Activity*) é um debate atual que sugere que existe progressão silenciosa da doença ao longo do curso clínico da EM (39, 40), porém o quanto isto pode interferir na disfunção cognitiva ainda não se sabe ao certo.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é avaliar a trajetória do comprometimento cognitivo das formas EMP e EMRR através de avaliação neuropsicológica e correlacionar com os achados clínicos, da RM e de reserva (cognitiva e cerebral) após 4 anos de seguimento, além da caracterização desta trajetória cognitiva de acordo com a progressão independente de surtos clínicos (PIRA).

2.OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a trajetória do comprometimento cognitivo nas formas progressivas (EMP) e forma remitente-recorrente (EMRR) da Esclerose Múltipla através de avaliação neuropsicológica abrangente e estudo de ressonância magnética encefálica (RM) em estudo longitudinal de 4 anos.

2.2. Objetivos Específicos

1.Comparar a trajetória da disfunção cognitiva ao longo de quatro anos entre o grupo de pacientes com EMP ao grupo com EMRR baseados nos resultados dos testes neuropsicológicos feitos em duas avaliações.

2.Caracterizar a evolução do dano estrutural encefálico e medular ao longo de quatro anos nos grupos EMP e EMRR realizados por meio de duas avaliações de RM.

3.Comparar entre os grupos EMP e EMRR os fatores radiológicos preditores de piora clínica e cognitiva encontrados no estudo.

4.Descrever as características cognitivas nos pacientes com PIRA composto.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Sujeitos

Considerando a emergência sanitária decorrente da pandemia COVID-19, a pesquisa adotou medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades da pesquisa, seguindo o protocolo de medidas sanitárias da Unicamp publicados à página: https://www.unicamp.br/unicamp/cartilha-covid-19/area-da-saude.

Inicialmente foram selecionados 54 indivíduos que participaram em estudo prévio realizado por Gois et al. (2021)(21), com diagnóstico de EM de acordo com critérios de McDonald revisados em 2010 (41) e que passaram por avaliação neuropsicológica, entre 2017 e 2018 (tempo 1), e realizaram RM de crânio em aparelho de 3T no mesmo período, com intervalo de no máximo 30 dias entre a avaliação neuropsicológica e a RM. Os sujeitos foram classificados nos cursos clínicos de EMRR, EMSP e EMPP (10). Incialmente, no tempo 1, foram incluídos 24 pacientes com EMSP e 6 com EMPP. Dado que os pacientes com EMSP e EMPP apresentaram variáveis demográficas (p. ex.: idade: $p = 0.70$; escolaridade: $p = 0.43$), clínicas (p. ex.: EDSS = 0.74; duração da doença, $p = 0.63$), cognitivas (todos $p > 0.05$) e de RM (todos $p > 0.25$) semelhantes, foram agrupados em EMP (21).

Os indivíduos foram seguidos prospectivamente por 4 anos e realizaram a mesma bateria de testes neuropsicológicos e de RM entre 2021 e 2022 (tempo 2) por avaliador diferente, seguindo o mesmo protocolo de treinamento de execução dos testes realizados no tempo 1.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas- UNICAMP e os indivíduos assinaram termo de consentimento informado (CAAE: 47723521.0.0000.5404).

Após fornecer consentimento livre, os pacientes incluídos e avaliados no tempo 2 foram submetidos a nova realização da mesma bateria de testes (BRB-N, *Multiple Sclerosis Functional Composite*-MSFC, EDSS, Teste de Torre de Londres, Teste de Nomeação de Boston), RM de crânio (utilizando o mesmo aparelho e sequencias e respeitando o intervalo de no máximo 30 dias entre a avaliação neuropsicológica e o exame de imagem), além de questionários de fadiga, depressão e reserva cognitiva.

Para este estudo, utilizamos os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

a) Critérios de inclusão: 54 pacientes com EMP e EMRR de ambos os sexos que já participaram de estudo em 2017/2018 com utilização da avaliação neuropsicológica do BRB-N, Teste da Torre de Londres, Teste de Nomeação de Boston, MSFC, EDSS e RM de crânio em aparelho de 3T , com pelo menos o curso fundamental completo (4º ano primário), capazes (quanto à sua visão, audição e motricidade) de executar os testes e tarefas propostos, além de ter assinado o termo de consentimento para participar deste estudo, após as devidas informações e esclarecimentos.

b) Critérios de exclusão: (1) Pacientes que não fizeram parte do estudo realizado em 2017 (21). (2) Pacientes com outras comorbidades significativas (doenças sistêmicas descompensadas) ou qualquer outra condição preexistente causadora de atrofia cerebral (TCE grave, síndrome demencial (Doença de Alzheimer, Comprometimento Cognitivo Vascular). (3) Pacientes com sintomas e sinais evidentes de efeito colateral de drogas sedativas ou hipnóticas, surto clínico ou uso de corticoide nos últimos 30 dias antes da avaliação clínica ou de RM, ou que tenham dormido insuficientemente na noite anterior à avaliação, devendo a inclusão e avaliação de tais pacientes serem prorrogadas para outra ocasião em que tais problemas ou impedimentos tenham desaparecido; (4) pacientes que não preenchem os critérios de inclusão acima discriminados; (5) pacientes que desistiram do estudo ou recusaram assinar o termo de consentimento.

No tempo 2, 43 sujeitos completaram o estudo, conforme a descrição da figura 1(pág.23). Todos os pacientes foram acompanhados no Ambulatório de EM do Departamento de Neurologia da UNICAMP, Campinas, Brasil.

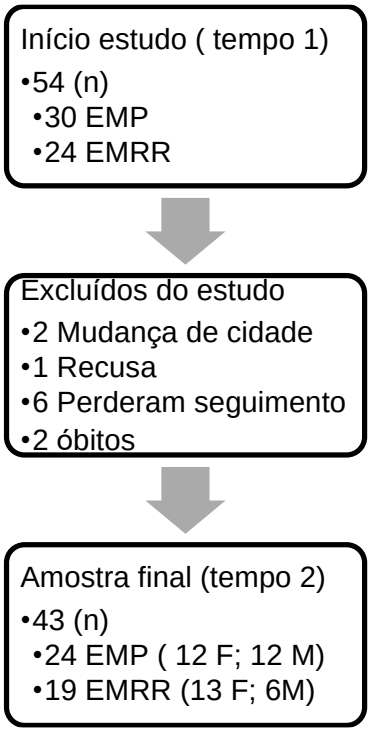


Figura 1 - Fluxograma de pacientes em cada ponto de tempo do estudo

3.2. Avaliação Clínica e Neuropsicológica

O exame clínico foi realizado em todos os indivíduos e perfez o EDSS (42) e o *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) (43).

A fadiga foi mesurada através da Escala de Severidade de Fadiga (*Fatigue Severity Scale-FSS)* (44) e para depressão foi utilizado a Escala de Zung para Autoavaliação da Depressão (45).

Avaliação da reserva cognitiva foi mesurada através do *Cognitive Reserve Index questionnaire* (CRI) (46).

A avaliação neuropsicológica foi composta pela bateria BRB–N (47), Teste de nomeação de Boston com 30 itens (48) e o Teste da torre de Londres (49, 50).

3.2.1 Protocolo de realização dos testes neuropsicológicos e funcionais

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e neuropsicológica descrita a seguir, com duração de cerca de 90 minutos (incluindo uma pausa de 10 a 15 minutos para descanso):

1) História médica e exame físico geral e neurológico completo, incluindo exame da acuidade visual por meio da tabela de optótipos de Snellen.
2) Aplicação da Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (Expanded Disability Status Scale – EDSS):
   É um método de quantificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da esclerose múltipla ao longo do tempo. A escala EDSS quantifica as incapacidades em oito sistema funcionais (SF): funções piramidais, cerebelares, do tronco cerebral, sensitivas, de esfíncter (vesical e intestinal), visuais, mentais e marcha.
3) Aplicação da bateria BRB-N de testes cognitivos:
   A BRB-N foi administrada de modo padronizado, no período diurno, em uma sala silenciosa (com a presença apenas do examinador e do sujeito). Os subtestes foram aplicados na seguinte ordem fixa: memória verbal (SRT), memória espacial (10/36 SPART), símbolos-dígitos (SDMT), PASAT, evocação tardia do SRT, reconhecimento tardio do SRT, evocação tardia do 10/36 SPART, fluência verbal semântica (WLG).

Descrição dos subtestes da BRB-N, aplicação e sistemas de escores:

3.1) Teste de aprendizado e memória verbal (*Selective Reminding Test* - SRT) (51):

Este é um teste de aprendizado de lista de 12 palavras. Foi aplicada a versão A das 12 palavras, as quais foram apresentadas oralmente pelo examinador (1 palavra a cada 2 segundos) e logo em seguida repetidas pelo sujeito, em qualquer ordem. O teste foi repetido mais cinco vezes consecutivas, perfazendo um total de seis tentativas. Em cada nova tentativa o examinador disse apenas as palavras que o sujeito não repetiu (esqueceu) na tentativa anterior, mas o sujeito deveria dizer a lista completa de 12 palavras. Após um intervalo de 15 minutos ocupado com a administração de outros testes da BRB-N (SPART, SDMT, PASAT), foi avaliada a evocação espontânea tardia, em que o sujeito fora solicitado a tentar lembrar e dizer novamente a lista completa de 12 palavras.

Dois tipos diferentes de escores do SRT foram considerados na análise:

3.1.1) Escore de evocação consistente a longo-prazo (*Consistent Long-Term Retrieval* - CLTR): se a palavra foi consistentemente (continuamente) evocada em todas as tentativas subsequentes até a última (a sexta), então ela foi pontuada como evocação consistente a longo-prazo em cada tentativa; e a soma total das palavras da CLTR de todas as tentativas (até a sexta) foi considerada como o escore total da CLTR.

3.1.2) Escore de evocação tardia (*delayed recal* - DR) é a soma total das palavras evocadas após intervalo de 15 minutos.

3.2) O teste de aprendizado e memória espacial (10/36 *Spatial Recall Test* - SPART):

Avaliou primeiro o aprendizado e posteriormente (após 15 minutos) a evocação tardia das posições espaciais de 10 fichas pretas distribuídas em um tabuleiro de xadrez constituído de 6x6 (=36) quadrículos. A fase de aprendizado consistiu em três tentativas nas quais o examinador mostrou o tabuleiro, no qual cada uma das 10 fichas estava distribuída em 10 diferentes posições (quadrículos), as quais o sujeito deveria memorizar durante 10 segundos. Logo a seguir, o tabuleiro com as fichas foi retirado

e o sujeito foi solicitado a pôr as 10 fichas nas mesmas posições (quadrículos) em um tabuleiro idêntico vazio. O número total de respostas corretas nas três tentativas consecutivas foi o escore de aprendizado; e o número total de respostas corretas após 15 minutos foi o escore de evocação tardia.

3.3) Teste de símbolos-dígitos (*Symbol Digit Modalities Test* - SDMT): Examinou a atenção sustentada, capacidade de concentração e rapidez de coordenação visual-motora. Primeiro, o examinador mostrou ao sujeito, na parte superior de uma folha de papel, nove diferentes símbolos, debaixo de cada um dos quais se encontra o número que lhe corresponde, de 1 a 9. Logo abaixo, na mesma folha de papel, estavam os mesmos símbolos distribuídos aleatoriamente em oito fileiras de 15 símbolos, com um quadrado vazio debaixo de cada símbolo. A tarefa do sujeito foi dizer, o mais depressa possível e ininterruptamente, qual número correspondia a cada símbolo. Após 90 segundos, o sujeito fora solicitado a interromper. O escore foi o número de respostas corretas nos 90 segundos.

3.4) O teste de adição seriada (*Paced Auditory Serial Addition Task* - PASAT):

É um teste de atenção sustentada e dividida, rapidez de processamento de informações e memória operacional. Neste teste, uma gravação sonora apresentou oralmente uma série de 61 números, de 1 a 9, um número a cada 3 segundos. Ao ouvir os dois primeiros números, o sujeito deveria somá-los e dizer a resposta. Quando ele ouvira o número seguinte (ou seja, o terceiro), deveria somá-lo com o que ouviu imediatamente antes, o segundo, e dizer a resposta; e assim por diante, dizendo a soma do número dito em cada momento com o último que foi dito e não a soma total dos números ditos anteriormente. O teste definitivo foi precedido por um treino em três tentativas. O escore foi o número de respostas (somas) corretas.

3.5) Teste de fluência verbal semântica (*Word List Generation* - WLG), de evocação semântica e fluência verbal:

O sujeito foi solicitado a dizer o máximo possível de nomes de “frutas e vegetais” durante 90 segundos. O escore foi o número total de respostas aceitáveis (ou seja, descartando as palavras repetidas ou ditas pelo sujeito com flexões singular e plural da mesma palavra).

4) Teste de nomeação de Boston adaptado para língua portuguesa utilizando versão de 30 itens pares. Teste classicamente utilizado para avaliação da linguagem.

O examinador mostra uma série de diferentes desenhos em preto e branco em que o sujeito deve nomear espontaneamente em 20 segundos. Caso o sujeito responda incorretamente ou nenhuma resposta é dada, o examinador fornece uma pista semântica relacionado ao desenho, que deve ser respondido em 20 segundos. Se respondido equivocadamente ou nenhuma resposta, uma pista fonêmica é dada com a primeira sílaba da palavra correta correspondente a imagem.

5) Avaliação do desempenho executivo por meio do Teste da Torre de Londres (52) consistiu na transposição de três esferas de cores diferentes (vermelha, azul e verde) a partir de uma posição fixa (ponto de partida) para 12 posições-alvo (problemas). O sujeito deveria atingir a posição-alvo dada (problema) com o menor número de ações ou movimento. As esferas foram manipuladas, uma a uma, por três hastes verticais de comprimentos diferentes afixadas a uma base, de modo que a mais curta sustente apenas 1 esfera, a média até 2 esferas e a mais longa até 3 esferas. Uma resposta correta significara que a solução foi alcançada com o número mínimo de ações. Eram permitidas três tentativas para cada problema. Um acerto na primeira tentativa valia 3 pontos, na segunda dois pontos e na terceira um ponto, o que totalizara um máximo possível de 36 pontos.

6) Avaliação da reserva cognitiva através do *Cognitive Reserve Index questionnaire* (CRI) (46).

Os participantes preencheram um questionário que estava subdividido em 3 secções: I) CRI-Escola que registra o grau de escolaridade alcançado por um indivíduo durante a sua vida; II) CRI-Trabalho que indica o tipo e o número de anos de trabalho realizado por uma pessoa; III) CRI-Tempo Livre que se refere a todas as atividades que normalmente são realizadas fora dos horários de trabalho ou de frequência da escola.

7) A Escala de Zung para Autoavaliação da Depressão (45):

Consistiu em vinte declarações, dez positivas e dez negativas. Ao lado das declarações havia quatro colunas intituladas: quase nunca, algumas vezes, boa parte do tempo e a maior parte do tempo. Nas perguntas negativas, a tabela deu um ponto para “quase nunca” e um ponto adicional para cada coluna seguinte. Nas perguntas positivas, os pontos foram concedidos inversamente.

8) Escala de Severidade de Fadiga (*Fatigue Severity Scale* - FSS) (44):

Foi composta por nove itens com pontuação de um (1) a sete (7) pontos. Essencialmente, a FSS consiste em responder um breve questionário que exige que o sujeito pontue seu próprio nível de fadiga. Um valor baixo indica que a declaração não é muito apropriada, enquanto um valor alto indica concordância. Trata-se de um questionário com nove afirmações, em que o paciente escolhe um número de 1 a 7, sendo que o número 1 significa que ele discorda completamente e o número 7 que concorda integralmente com a afirmação. Utilizamos os valores do índice da FSS que consistiu no valor obtido pela divisão da pontuação total pelos nove itens do questionário.

9) Aplicação da escala MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite Measure*) (43):

Escala para avaliação dos pacientes portadores de esclerose múltipla, desenvolvida pela *National Multiple Sclerosis Society* dos EUA em 1994, que envolve uma composição de três testes: *9-Hole Peg Test, Timed 25-Foot Walk* e PASAT.

9.1) Caminhada Cronometrada de 25 Pés (*Timed 25-Foot Walk* – T25FW): Medida quantitativa do funcionamento dos membros inferiores. O indivíduo foi dirigido para uma faixa pintada em piso antiderrapante e instruído para andar o mais rapidamente possível de forma segura. A tarefa foi imediatamente repetida quando o indivíduo caminha a mesma distância de volta ao ponto de início da caminhada. Foram realizadas duas tentativas de caminhada cronometrada. O teste poderia ser interrompido caso o paciente não conseguisse realizar a caminhada em três minutos ou em caso de não completar a prova na segunda tentativa depois de um período de descanso de cinco minutos.

9.2) Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos (*9 Hole Peg Test* – 9HPT):

É um mensurador de medida quantitativa da destreza dos membros superiores (mãos e braços). O equipamento é um estojo confeccionado de plástico e consistia em um espaço para guardar os pinos e de uma plataforma com buracos. A mão utilizada para a escrita foi considerada como a mão dominante. A tarefa realizada avaliou a função da mão-dominante e da mão não dominante ao encaixar os nove pinos nos buracos apropriados o mais rapidamente possível. Foram realizadas duas tentativas com cada membro superior. O tempo para a medição da tarefa foi cronometrado, poderia ser realizado no máximo de cinco minutos ou 300 segundos para cada tarefa. A tarefa poderia ser interrompida caso o paciente não conseguisse realizar a tarefa em três minutos ou em caso de não completar a prova na segunda tentativa depois de um período de descanso de cinco minutos. A tarefa foi cancelada caso o indivíduo não conseguisse realizar a tarefa em cinco minutos.

9.3) Teste Cognitivo (*Paced Auditory Serial Addition Task* - PASAT): descrito no item 3.4.

3.3 Análise dos testes cognitivos

Os resultados obtidos do teste BRB-N nas duas avaliações (tempo 1 e tempo 2) foram inicialmente convertidos em escores Z, utilizando modelos de regressão com dados demográficos ajustados (sexo, idade e educação) segundo os dados normativos brasileiros (17). O teste de nomeação de Boston e Teste da Torre de Londres também foram convertidos em escores Z conforme dados normativos brasileiros (48, 50). O teste era considerado alterado (com disfunção) se Z < -1,5 (18, 53).

Dividimos os testes cognitivos em seis domínios cognitivos de acordo com a análise de componentes principais (*Principal Components Analysis* -PCA) realizada no tempo 1 (21). Seis componentes principais foram gerados pelo PCA: Fluência verbal (WLG), planejamento (Teste da Torre de Londres), nomeação (Teste de nomeação de Boston), Memória Verbal (SRT-CLTR e SRT-DR), Memória Visual (SPART short term e long-term) e velocidade processamento da informação (SDMT e PASAT).

A disfunção em qualquer domínio foi definida quando havia alteração em pelo menos um dos testes incluídos nos domínios. Posteriormente, medimos o número total de domínios alterados (total 0-6). Da mesma forma, o escore z de cada domínio era o próprio escore z do teste (quando o domínio era composto por somente um teste) ou pela média do escore z em dois testes. O escore cognitivo global foi estabelecido através da média dos escore z dos seis domínios cognitivos (fluência verbal, memória verbal, memória visual, IPS, planejamento e nomeação).

Como mais uma forma de mensuração da disfunção cognitiva, classificamos as alterações em dois grandes grupos: sem disfunção cognitiva e com disfunção cognitiva. De acordo com a maioria dos estudos

prévios, definimos disfunção cognitiva como a presença de alteração em mais de um domínio (18).

Os escores obtidos na avaliação da reserva cognitiva através do Cognitive Reserve Index questionnaire (CRI) foram categorizados em 5 classes acordo com a pontuação: baixo (escores ≤70), médio baixo (71-84), médio (85-114), médio alto (115-130), alto (>130).

3.4. Avaliação por Neuroimagem

3.4.1 Ressonância Nuclear Magnética

Todos os sujeitos foram submetidos ao exame de Ressonância Magnética (RM) pela manhã em máquina de 3-Tesla (Phillips Achieva-Intera) em cada avaliação (tempo 1 e tempo 2) e foi realizado em até 30 dias da realização da avaliação clínica e neuropsicológica. O protocolo utilizado no estudo incluiu: corte axial *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) (3 mm de espessura do corte , TR 11,000 ms, TI 2800 ms, TE 125 ms, matrix 328 × 210, gap 0, FOV 23 × 18 cm, *flip angle* 90o; *in-plane resolution* 0.7 mm x 0.85 mm) e imagens volumétricas em sequência T1 gradiente echo (1 mm de espessura de corte, TR 7.0 ms, TE 3.2 ms, matrix 240 × 240, FOV 24 × 24 cm, *flip angle* 81o; *in-plane resolution* 1.0 mm x 1.0 mm) e imagens spin-echo T1 pré e pós administração de contraste gadolínio (TR 548 ms, TE 10 ms, matrix 256 183, gap 0, flip angle 90o, in plane-resolution 0.45 mm) 0.45 mm.

3.4.2 Análise das Imagens

3.4.2.1 Lesões Radiológicas

A quantificação do número e volume de lesões da substância branca cerebral obtidas nas sequências FLAIR e o volume de lesões hipointensas em T1 (black holes) nas sequências volumétricas na sequência em T1 foram analisados através do *Medical Image Processing, Analysis, and*

Visualization (MIPAV v.8.0.2), em (https://mipav.cit.nih.gov/) (54). O número de lesões novas e/ou alargamento das lesões na substância branca também foram quantificadas e comparadas entre a RM do tempo 1 e 2.

Atividade radiológica foi considerada se presença de ≥ 1 lesão nova em T2/FLAIR no follow-up e/ou ≥ 1 lesão nova com realce ao contraste gadolínio (40).

3.4.2.2. Volumes cerebrais e área medular

Procedemos avaliação volumétrica cortical e subcortical com as imagens volumétricas na sequência T1 utilizando o software FreeSurfer versão 7.1.0 (http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/) (55). Utilizamos a mesma versão do *software* nos dois tempos do estudo em 42 indivíduos que completaram o estudo (1 individuo dos 43 não teve a imagem reprocessada). Todas as imagens foram cuidadosamente controladas para erros e artefatos, sendo corrigidos manualmente quando necessário utilizando métodos dentro do FreeSurfer.

As imagens foram processadas automaticamente com o fluxo longitudinal para extração de dados confiáveis (56). Neste estudo selecionamos: espessura cortical média, volumes talâmico, estriado, corpo caloso e hipocampo (esquerdo + direito). Os volumes do caudado e putâmen foram somados para formar o volume do estriado. A taxa de atrofia de 4 anos para cada estrutura também foi calculada com a seguinte fórmula: Taxa de atrofia = % diferença = (volume tempo 2 – volume tempo 1) *100/volume tempo 1. Utilizamos o volume intracraniano total como indicador de reserva cerebral.

Para avaliação da área de secção medular à nível C2, extraídas da segmentação medular da RM encefálica, foi utilizado o Spinal Cord toolbox (SCT) versão 4.2.2, um software projetado especificamente para realizar o

processamento de dados de ressonância magnética multimodal da medula espinhal (57, 58).

3.5. Avaliação do acúmulo de incapacidade independente de surtos ou atividade radiológica: PIRA (*Progression Independent of Relapse Activity*) e PIRMA (*Progression Independent of Relapses and brain MRI Activity*).

Utilizamos a avaliação do acúmulo de incapacidade confirmado composto (39) para avaliar a progressão de incapacidade com resposta binária dicotômica (sim/não) se houvesse, no follow-up, aumento do EDSS (≥ 1.0 ponto do EDSS se o baseline era ≤ 5.5 ou aumento ≥ 0.5 pontos do EDSS se baseline era >5.5); se piora ≥ 20% no tempo total médio do teste do 9HPT (em segundos) e, por fim, se houvesse aumento ≥ 20% no T25FW em relação ao baseline.

O PIRA composto (39), com resposta dicotômica (sim/não), foi reconhecido se o indivíduo apresentasse ausência de surto clínico nos últimos 4 anos e presença de pelo menos 1 dos elementos compostos de progressão presentes (EDSS ou 9HPT ou T25FW). Caso paciente apresentasse além do PIRA a ausência de atividade radiológica, consideramos PIRMA composto (40).

3.6. Análise estatística

Para análise estatística utilizamos o *Statistical Package for the Social Sciences* (V21.0; SPSS Inc, Chicago). A significância estatística foi $p< 0,05$ (cauda dupla).

Para análise descritiva da população do estudo, trabalhamos com tabelas de distribuição de frequência, média, desvio padrão, mediana, intervalo mínimo e máximo.

Inicialmente, foram utilizados testes de normalidade para cada variável com Shapiro-wilk e Q-Q plots. A comparação entre grupos foi realizada por Teste U de Mann-Whitney (comparação não paramétrica) e Teste T de Student (comparação paramétrica).

Para avaliação de associação para as variáveis categóricas, foram utilizamos o teste Qui-quadrado ou teste de exato de Fisher quando ao menos um dos valores esperados da tabela de contingência foi menor do que 5.

O Modelo Linear Geral (*General Linear Model*- GLM) univariável foi utilizado para comparação entre grupos (EMP e EMRR) dos volumes cerebrais controlando para volume intracraniano e idade (covariáveis) e dos escores de índice de fadiga controlando para o EDSS.

Usamos o GLM de medidas repetidas para avaliar se as variáveis clínicas (EDSS e MSFC), cognitivas (escore Z dos domínios fluência, memória verbal, memória visual, IPS, planejamento, nomeação e escore cognitivo global) e radiológicas (volume de lesões hiperintensas T2, lesões hipointensas T1, tálamo, estriado, hipocampo, corpo caloso, espessura cortical e área de secção medular C2) variaram ao longo do tempo e se houve interação entre fator tempo e fator grupo (EMRR/EMP). O teste de Mauchly foi empregado para avaliação de esfericidade, e, em caso de esfericidade não assumida, utilizamos a correção de Huynh-Feldt.

A Regressão Linear Múltipla (método por etapas - *stepwise*) foi utilizada (por grupos EMRR/EMP e por amostra global) para investigar fatores radiológicos preditores de deterioração cognitiva e clínica ao longo dos quatro anos. Incluímos como variáveis dependentes os deltas(Δ) cognitivos (escore z dos domínios fluência, memória verbal, memória visual, IPS, planejamento, nomeação e do teste SDMT isoladamente) e (Δ) clínicos (EDSS,9HPT, T25FW). Utilizamos como variáveis independentes os dados do tempo 1 de neuroimagem (volume de lesões hiperintensas T2, lesões

hipointensas T1, tálamo, estriado, hipocampo, corpo caloso, espessura cortical e área de secção medular C2). Também fizemos uma análise de regressão linear múltipla (método inserir – *enter*) para avaliar os efeitos da reserva cerebral (volume intracraniano total) e reserva cognitiva (CRI), que foram incluídas como variáveis independentes, na deterioração das mesmas variáveis dependentes do modelo anterior.

4.RESULTADOS

4.1 Descrição de dados

4.1.1 Dados demográficos e clínicos

A descrição das características da amostra global e por grupos estão apresentadas nas tabelas 1(pág.39) e 2(pág.41) e reserva cognitiva na tabela 3(pág.43). Dos 54 pacientes avaliados no tempo 1, 43 (79.6%) foram avaliados no tempo 2 (figura 1, pág.23).

No tempo 1, os grupos EMRR e EMP obtiveram resultado similares em relação as características demográficas e escala de depressão de Zung. Entretanto, conforme esperado, o grupo EMP apresentou maior incapacidade física ($p<0.001$, tabela 1) e maior índice de fadiga ($p<0.05$). No entanto, após controlar para incapacidade física (EDSS), a diferença na escala de fadiga não foi significativa ($F= 0.819$; $p=0.370$).

No tempo 2, as características demográficas mantiveram resultados similares ao obtidos no tempo 1, sem diferença significativa entre os grupos (tabela 2, pág.41), exceto, como esperado, maior incapacidade física no grupo EMP ($p<0.001$).

Em relação ao número de surtos clínicos em 4 anos, não houve surtos no grupo EMP, enquanto no grupo EMRR, 3 indivíduos (7% da amostra total) tiveram um surto e outros 2 pacientes (4.7%) tiveram 2 surtos. O Teste exato de Fisher, quando os grupos foram categorizados de forma nominal (com e sem surtos), demonstrou-se haver diferença das frequências entre os grupos ($p= 0.012$), inferindo a maior frequência de surtos no grupo EMRR.

4.1.2 Dados radiológicos

Foi possível observar, no tempo 1 (tabela 1, pág.39), utilizando GLM univariável (controlado para idade e volume intracraniano como covariáveis), que o grupo EMP possui menores volumes médios no tálamo, estriado e hipocampo, além de menor espessura cortical ($p<0.05$). Comportamento inverso, foi evidenciado em relação ao volume de lesões ponderadas em T1($p<0.05$) e T2($p<0.05$) onde o grupo EMP apresentou a mediana dos volumes maiores em relação ao grupo EMRR. No tempo 2 (tabela 2, pág.41), o grupo EMP manteve maior carga lesional em relação ao grupo EMRR ($p<0.05$). Os volumes médios do estriado e corpo caloso foram menores no grupo EMP($p<0.05$).

4.1.3 Dados cognitivos

A performance cognitiva por domínios nos dois tempos do estudo está demonstrada por amostra global e grupos nas tabelas 1 e 2 e figuras 2a e 2b(pág.44).

No tempo 1(tabela 1, pág.39), observamos melhores desempenhos no domínio IPS e no escore cognitivo global no grupo EMRR em relação ao EMP ($p<0.05$). No tempo 2 (tabela 2, pág.41), observamos que o grupo EMRR apresentou melhor desempenho em todos os domínios quando comparado ao grupo EMP ($p<0.05$), exceto para domínio planejamento e nomeação($p>0.05$).

Quando os domínios foram categorizados em variáveis qualitativas nominais (com disfunção cognitiva e sem disfunção cognitiva; figura 2a e 2b, pág.44), observamos maior frequência de disfunção cognitiva nos domínios de memória visual e IPS no grupo EMP nos dois tempos do estudo ($p<0,05$).

No tempo 1, considerando a amostra total válida (n=51), 37.2%(n=19) apresentavam disfunção cognitiva (dois ou mais domínios alterados) aumentando para 52.4%(n=22) no tempo 2 (figura 3, pág.45). Houve diferença estatística na frequência de disfunção cognitiva comparando os

grupos EMRR vs. EMP no tempo 1 (20.8% vs. 51.9%, respectivamente; p = 0.022) e no tempo 2 (33.3% vs. 66.7%, respectivamente; p = 0,032). Em relação ao número de domínios cognitivos disfuncionais, demonstrou-se que o grupo EMRR apresentou um menor número de domínios cognitivos disfuncionais nos dois tempos do estudo (tempo 1: 0.61 vs. 1.79; p = 0.003; tempo 2: 1.33 vs. 2.62; p = 0.016; figura 3).

Tabela 1- Características clínicas, demográficas e de ressonância magnética por grupos no tempo 1(continua)

	Amostra global (n=54)	**EMRR(n=24)**	**EMP(n=30)**	***Comparação entre EMRR/EMP**
Variáveis demográficas				
Sexo: No.(%)				
Feminino	27(50%)	14 (58.3%)	13 (43.3%)	p= 0.273
Masculino	27(50%)	10 (41.7%)	17 (56.7%)	
Idade: anos	48±12	46.71±11.55	48,37±11.86	p= 0.608
Educação: anos	11(4-17)	11(4-17)	11(4-16)	p= 0.114
Duração da doença: anos	14.88±8.53	13.09±7.49	16.31±9.14	p=0.169
Variáveis clínicas				
EDSS (intervalo)	5.8 (0-8.0)	2.25 (0-6.0)	6.5 (3.5-8.0)	**p<0.001**
T25FW: segundos	6.60 (3,10-81.40)	5.0495 (3.1-8.1)	8.199 (6.2-81.4)	**p<0.001**
9HPT: segundos	25.15 (17-58.75)	21.75(17-33.05)	30.8 (20.95-58.75)	**p<0.001**
Zung: pontuação bruta	34 (23-68)	33 (24-68)	35.5 (23-54)	p= 0.324
FSS índex	3.0 (1.0-6.70)	1.77(1.0-6.11)	3.44 (1.0-6.7)	**p=0.045**
DMD[a] No.(%)				
Nenhum	4(7.8%)	1(4.5%)	3(10.3%)	
Interferon +AG	26(51%)	12(54.5%)	14(48,2%)	
Fumarato de Dimetila	19(2%)	1(4.5%)	0	p=0,493
Fingolimode	9(17.6%)	3(13.6%)	6(20.7%)	
Natalizumabe	8(15.7%)	3(13.6%)	5(17.2%)	
Ocrelizumabe	1(2%)	1(4.5%)	0	
Outros	2(3.9%)	1(4.5%)	1(3.4%)	
Variáveis radiológicas				
Lesões hiperintensas em T2: cm^3	12.37 (0.11-67.20)	8.91 (0.11-47.95)	17.63 (1.34-67.2)	**F=8.047; p=0.007**
Lesões hipointensas em T1: cm^3	2.64 (0.02-19.78)	1.11(0.03-9.37)	3.98 (0.02-19.78)	**F=10.26; p=0.002**
Tálamo: cm^3	11.09±1.72	11.63±1.98	10.67±1.36	**F=5.782; p=0.020**
Estriado: cm^3	13.56±2.61	14.34±2.48	12.93±2.57	**F=7.150; p=0.010**
Hipocampo: cm^3	7.32±1.07	7.59±1.13	7.09±0.97	**F=5.367; p=0.025**
Corpo Caloso: cm^3	2.78±0.48	2.86±0.43	2.71±0.52	F=1.269; p=0.265
Espessura cortical: mm^3	2.32±0.09	2.36±0.10	2.31±0.08	**F=4.579; p=0.037**
Area secção medular C2: mm^2	53.33(41.69-87.56)	53.75 (46.02-70.01)	52.87 (41.69-87.56)	F=0.666; p=0.420

Tabela 1- Características clínicas, demográficas e de ressonância magnética por grupos no tempo 1(conclusão)

Domínios cognitivos (escores z)	**Amostra global (n=54)**	**EMRR(n=24)**	**EMP(n=30)**	***Comparação entre EMRR/EMP**
Fluência	-0.08±1.15	0.28±0.99	-0.37±1.19	p=0.056
Memória Verbal	-0.45(-2.51-1.34)	-0.28(-1.74-1.34)	-0.67(-2.51-1.32)	p=0.113
Memória Visual	-0.95±0.97	-0.38±0.76	-0.90±0.92	p=0.052
IPS	-0.95±0.97	-0.57±0.64	-1.28±1.07	**p=0.007**
Nomeação	0.28(-6.83-1.54)	0.34(-2.39-1.30)	0.18(-6.93-1.54)	p=0.064
Planejamento	-0.42(-5.45-1.74)	-0.60(-2.22-1.74)	-0.32(-5.45-1.38)	p=0.504
Escore cognitivo global	-0.42(-2.65-0.92)	-0.26(-1.12-0.92)	-0.60(-2.65-0.79)	**p=0.019**

Tabela retirada do estudo baseline de Gois et al (21). Adaptação realizada com autorização da autora. Estão expressos em média, desvio padrão, exceto para sexo (número de pacientes e porcentagem), idade, duração da doença, tálamo, estriado, hipocampo, corpo caloso, espessura cortical, fluência verbal, memória visual, IPS. Educação, EDSS, T25FW, 9HPT, FSS index, Zung score, lesões hipointensas em T1, lesões hiperintensas em T2, área de secção medular C2, memória verbal, nomeação, planejamento, escore cognitivo global (mediana e intervalo). * Comparação entre grupos realizada por Qui-quadrado de Person (distribuição de frequência por sexo), teste U de Mann-Whitney (Educação, EDSS, 9HPT, T25W, FSS index, zung, memória verbal, nomeação, planejamento, escore cognitivo global) e teste-t (Idade, duração da doença, fluência verbal, memória visual, IPS). Para análise de comparação entre grupos das variáveis radiológica foi utilizado o Modelo Linear Geral (GLM) univariado com volume intracraniano e idade como covariável, exceto para secção medular (somente idade). 9HPT: nine-hole peg test (teste dos 9 pinos no buraco); AG: Acetato de Glatirâmer; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; DMD: Droga Modificadora de Doença; EMP: Esclerose Múltipla Progressiva; T25FW: timed twenty-five-foot walk test; FSS: Fatigue Severity Scale; Zung: Escala de Zung para Autoavaliação da Depressão; IPS: information processing speed (Velocidade de processamento da informação). [a] amostra válida: amostra global n=51; EMP=22; EMRR=29.

Tabela 2- Características clínicas, demográficas e de ressonância magnética por grupos no tempo 2(continua)

	Amostra global(n=43)	**EMRR (n=19)**	**EMP(n=24)**	**Comparação entre EMRR/EMP***
Variáveis demográficas				
Sexo: No. (%)				
Feminino	25(58.1%)	13(30.2%)	12(27.9%)	p= 0.224
Masculino	18(41.9%)	6(14%)	12(27.9%)	
Idade: anos	53.33±11.90	54.11±10.87	52.71±12.85	p= 0.707
Educação: anos	11(4-17)	11(4-17)	11(4-15)	p= 0.280
Duração da doença: anos	20.13±9.13	18.27±8.41	21.60±9.57	p=0.239
Tempo entre as avaliações: anos	4.42(3.33-5.17)	4.25(3.33-5.17)	4.46(4.17-5.0)	p=0.060
Variáveis clínicas				
EDSS (intervalo)	6(1.0-9.0)	3.0(1.0-6.0)	6.5(3.5-9.0)	**p<0.001**
T25FW: segundos	7.11(3.0-60.05)	5.70(3.0-16.89)	8.91(3.50-60.05)	**p<0.001**
9HPT: segundos	28.12(18.08-63.09)	24.73±4.24	36.77±11.49	**p<0.001**
Zung: pontuação bruta	38.55±9.65	39±11.85	38.21±7.87	p= 0.808
FSS índex	5(1.0-7.0)	5.00(1.0-7.0)	5.06(1.0-6.66)	p=0.809
DMD: No. (%)				
Nenhum	4(9.3%)	2(10.5%)	2(8.3%)	
Interferon +AG	10(23.3%)	6(31.7%)	4(16.7%)	
Fumarato dimetila	4(9.3%)	2(10.5%)	2(8.3%)	p=0,123
Fingolimode	21(48.8%)	8(42.1%)	13(54.2%)	
Natalizumabe	2(4.7%)	0	2(8.3%)	
Ocrelizumabe	2(4.7%)	1(5.3%)	1(4.2%)	
Variáveis radiológicas				
Lesões hiperintensas em T2: cm^3	15.86(0.54-46.17)	13.75(0.54-43.95)	22.58(5.20-46.17)	**F=4.414;p=0.042**
Lesões hipointensas em T1: cm^3	4.00(0.27-19.85)	2.37(0.27-12.98)	4.56(0.52-19.85)	**F=6.110; p=0.018**
Tálamo: cm^3	10.1±1.93	10.56±2.15	9.75±1.71	F=2.504; p=0.122
Estriado: cm^3	12.15±2.84	13.15±2.09	11.40±3.13	**F=6.654; p=0.014**
Hipocampo: cm^3	6.78±1.40	6.82±1.49	6.76±1.35	F=0.504; p=0.482
Corpo Caloso: cm^3	2.17±0.62	2.45±0.47	1.96±0.64	**F=6.334; p=0.016**
Espessura cortical: mm^3	2.31±0.10	2.32±0.11	2.30±0.09	F=1.324; p=0.257
Área secção medular C2: mm^2	54.11±9.16	55.32±6.38	53.22±10.82	F=1.490; p=0.230

Tabela 2- Características clínicas, demográficas e de ressonância magnética por grupos no tempo 2(conclusão)

	Amostra global(n=43)	**EMRR (n=19)**	**EMP(n=24)**	**Comparação entre EMRR/EMP***
Domínios cognitivos (escore-z)				
Fluência Verbal	-0.69±1.13	-0.24±0.88	-1.04±1.19	**p=0.019**
Memória Verbal	-0.80(-2.63-1.71)	-0.36(-2.06-1.71)	-1.19(-2.63-0.67)	**p=0.024**
Memória Visual	-0.67±0.95	-0.10±0.86	-1.11±0.75	**p<0.001**
IPS	-1.02±1.15	-0.55±0.64	-1.38±1.32	**p= 0.011**
Nomeação	-0.77(-16.57-1.53)	-0.64(-4.13-1.0)	-0.97(-16.57-1.53)	p= 0.839
Planejamento	-0.90(-11.21-1.74)	-0.42(-2.58-1.74)	-1.13(-11.21-1.02)	p= 0.339
Escore cognitivo global	-0.89(-6.43-0.58)	-0,76(-1.34-0.30)	-1.12(-6.43-0.58)	**p= 0.005**

Estão expressos em média, desvio padrão, exceto para sexo (número de pacientes e porcentagem), idade, duração da doença, 9HPT, zung, tálamo, estriado, hipocampo, corpo caloso, espessura cortical, área de secção medular C2, fluência verbal, memória visual, IPS. Tempo entre as avaliações, EDSS, educação, T25FW, FSS index, lesões hiperintensas em T2 e hipointensas em T1, memória verbal, nomeação, planejamento e escore cognitivo global (mediana e intervalo). População para variáveis radiológicas no grupo EMRR n=18. * Comparação entre grupos realizada por Qui-quadrado de Person (distribuição de frequência por sexo), teste U de Mann-Whitney (tempo entre as avaliações, educação, EDSS, T25FW, FSS index, memória verbal, nomeação, planejamento e escore cognitivo global) e teste-t (idade, 9HPT, Zung score, fluência verbal, memória visual, IPS). Para análise de comparação entre grupos das variáveis radiológica foi utilizado o GLM univariado com volume intracraniano e idade como covariável, exceto para secção medular (somente idade como covariável). 9HPT: nine-hole peg test (teste dos 9 pinos no buraco); AG: Acetato de Glatirâmer; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; DMD: Droga Modificadora de Doença; EMP: Esclerose Múltipla Progressiva; T25FW: timed twenty-five-foot walk test; FSS: Fatigue Severity Scale; Zung: Escala de Zung para Autoavaliação da Depressão; IPS: information processing speed (Velocidade de Processamento da Informação).

Tabela 3- Distribuição de frequências da reserva cognitiva por grupos (tempo 2)

		EMRR(n=18)	EMP(n=24)
CRI	Baixo	1(5.6%)	3(12.5%)
	Médio baixo	0	1(4.2%)
	Médio	0	3(12.5%)
	Médio alto	0	2(8.3%)
	Alto	17(94.4%)	15(62.5%)

Um indivíduo não respondeu ao formulário CRI (n=42). O teste exato de Fisher para avaliar distribuições entre os grupos, p=0.183.
CRI: Cognitive Reserve Index. EMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMP: Esclerose Múltipla Progressiva.

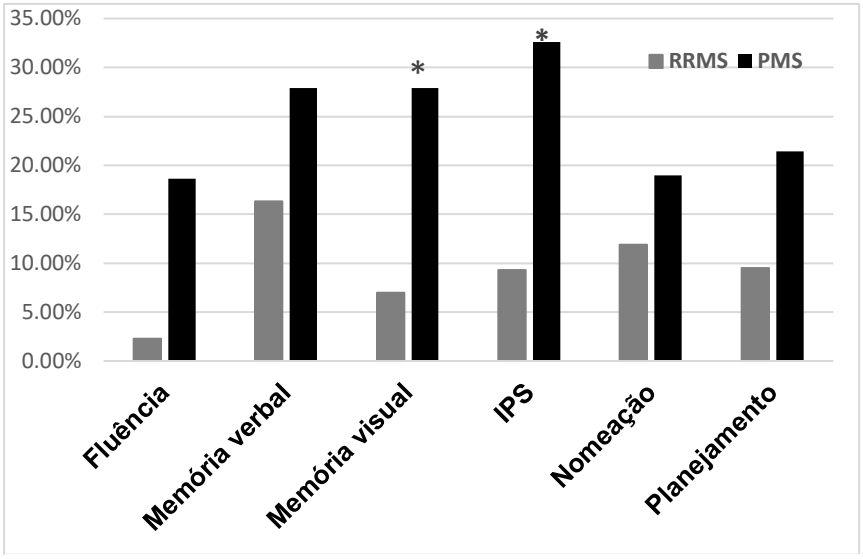


Figura 2a- Frequência da disfunção cognitiva agrupadas por domínio cognitivo e por grupo no tempo 1(amostra válida n= 54). O grupo EMP teve maior frequência de disfunção no domínio Visual e IPS. A comparação com significância estatística está destacada com asterisco. Teste Qui-quadrado: memória visual [$X^2(1) = 4.554$; p=0.033] e IPS [X^2 (1) = 5.667; p=0.017. EMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMP: Esclerose Múltipla Progressiva; IPS: information processing speed (Velocidade de processamento da informação).

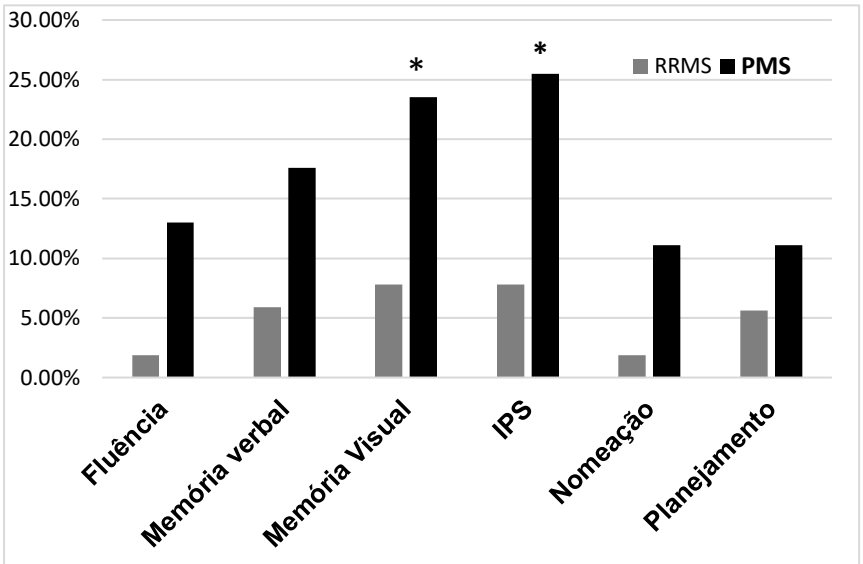


Figura 2b- Frequência da disfunção cognitiva agrupadas por domínio cognitivo e por grupo no tempo 2(amostra válida n= 42). O grupo EMP teve maior frequência de disfunção no domínio Visual e IPS. Teste Qui-quadrado: Memória visual [$X^2(1) = 5.464$; p=0.019] e IPS [X^2 (1) = 6.056; p=0.014]. EMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMP: Esclerose Múltipla Progressiva; IPS: information processing speed (Velocidade de processamento da informação).

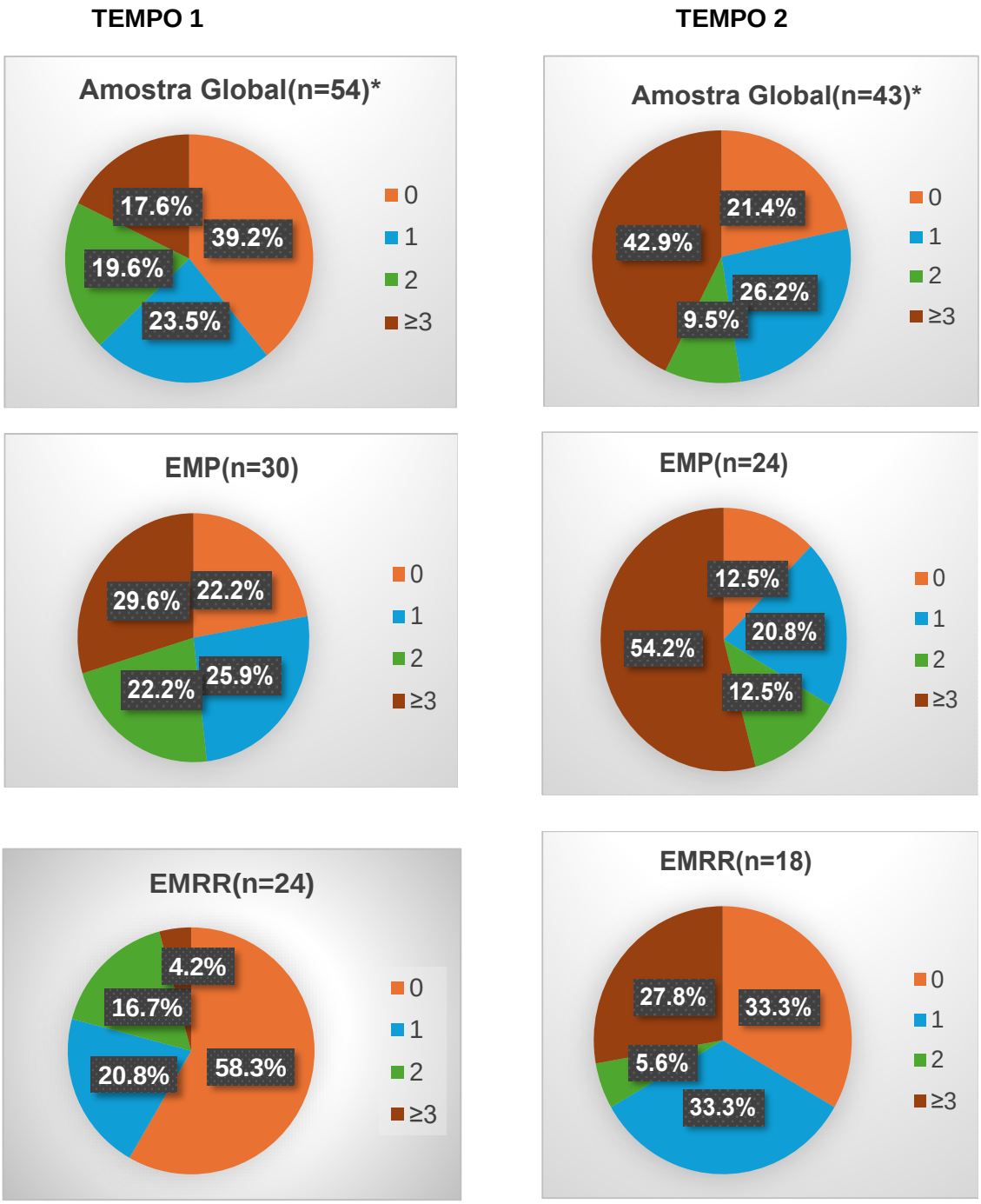


Figura 3- Evolução do comprometimento cognitivo após quatro anos de seguimento por amostra global e grupos. Ambos os grupos apresentaram aumento do número de domínios cognitivos comprometidos, porém o grupo EMP (n=30) apresentou maior frequência do número de domínio cognitivos afetados em relação ao grupo EMRR(n=24). EMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMP: Esclerose Múltipla Progressiva. *Amostra válida (tempo 1:n=51; tempo 2:n=42). Três indivíduos não completaram um dos testes que perfazem os domínios cognitivos no tempo 1 e um no tempo 2.

4.2 Evolução das características clínicas e radiológicas e trajetória cognitiva após 4 anos e comparação entre grupos EMRR e EMP.

4.2.1. Evolução clínica

Na amostra global (tabela 4, pág.48), em relação as variáveis clínicas, observa-se piora dos testes funcionais (9HPT), na escala de incapacidade (EDSS) e índice de fadiga ($p<0.05$). Entretanto, O GLM de medidas repetidas demonstrou que não houve interação entre fator tempo e fator grupo (EMRR/EMP), demonstrado não haver diferença estatística entre os grupos ao longo tempo. Esses resultados foram confirmados na comparação (entre grupos) dos deltas das variáveis com Mann-Whitney (tabela 5, pág.50).

4.2.2. Evolução radiológica

Após quatro anos, na amostra global (tabela 4, pág.48), observa-se aumento de carga lesional (lesões hiperintensas em T2 e hipointensas em T1) e redução de volume das estruturas analisadas, com diferença estatística($p<0.001$) em relação ao tempo 1 em quase todas as variáveis estudadas, exceto na espessura cortical.

O GLM de medidas repetidas demonstrou não haver interação entre o fator tempo e grupo ao qual pertence o paciente, exceto pela taxa atrofia do corpo caloso que demonstrou ser maior no grupo EMP ($p=0.024$). Esses resultados também foram confirmados na comparação (entre grupos) dos deltas das variáveis com Mann-Whitney (tabela 5, pág.50).

4.2.3. Trajetória cognitiva

Demonstra-se que o desempenho cognitivo na amostra global deteriorou após 4 anos na maioria dos domínios cognitivos (tabela 4, pág.48). Mais uma vez, o GLM de medidas repetidas demonstrou não haver interação entre o fator tempo e grupo ao qual pertence o paciente, o que também foi

confirmado na comparação (entre grupos) dos deltas das variáveis com Mann-Whitney (tabela 5, pág.50).

Apesar de o grupo EMP apresentar maior extensão do número de domínios cognitivos alterados em ambos os tempos do estudo, o aumento do número de domínios alterados ao longo do tempo não demonstrou diferença entre os grupos EMRR e EMP no teste de Mann-Whitney (p=0.642), também corroborando os achados do GLM de medidas repetidas (tabela 4, pág.48).

Tabela 4- Comparação pareada entre tempo1 e tempo 2 das características clínicas, radiológicas e performance cognitiva na amostra global

Variáveis clínicas	**Tempo1 (n=54)**	**Tempo 2 (n=43)**	GLM (fator tempo)	GLM (fator tempo e grupo)
EDSS (intervalo)	5.8 (0-8.0)	6(1.0-9.0)	**F=13.617 p=0.001**	F=3.884 p=0.056
T25FW: segundos	6.60 (3.10-81.40)	7.11(3.0-60.05)	F=3.423 p=0.074	F=0.337 p=0.556
9HPT: segundos	25.15 (17-58.75)	28.12(18.08-63.09)	**F=7.114 p=0.012**	F=1.574 p=0.219
Zung: pontuação bruta	34(23-68)	36 (20-66)	F=2.270 p=0.140	F=0.063 p=0.803
FSS índex	3.0(1-6.70)	5(1.0-7.0)	**F=25.933 p<0.001**	F=3.529 p=0.068
Variáveis radiológicas	**(n=42)**	**(n=42)**		
Lesões hiperintensas em T2 cm^3	13.91(0.52-42.73)	15.86(0.54-46.17)	**F=35.809 p<0.001**	F=0.392 p=0.535
Lesões hipointensas em T1 cm^3	2.43(0.20-70.37)	4.00(0.27-19.85)	**F=57.828 p=0.002**	F=1.785 p=0.190
Tálamo: cm^3	10.66±1.88	10.1±1.93	**F=25.149 p<0.001**	F=1.671 p=0.204
Estriado: cm^3	12.49±2.89	12.15±2.84	**F=28.630 p<0.001**	F=0.028 p=0.867
Hipocampo: cm^3	7.13±1.34	6.78±1.40	**F=30.872 p<0.001**	F=3.043 p=0.089
Corpo Caloso: cm^3	2.31±0.66	2.17±0.62	**F=14.651 p<0.001**	**F=5.501 p= 0.024**
Espessura cortical :mm^3	2.32±0.07	2.31±0.10	F=2.593 p=0.115	F=0.212 p=0.648
Área secção medular C2: mm^2	55.36±0.74	54.11±9.16	**F=13.558 p=0.001**	F=0.084 p= 0.773
Domínios cognitivos(z-scores)	**(n=54)**	**(n=42)**		
Fluência Verbal	-0.08±1.15	-0.69±1.13	**F=22.723 p<0.001**	F=1.197 p=0.280
Memória Verbal	-0.42±0.99	-0.80(-2.63-1.71)	**F=14.411 p<0.001**	F=2.909 p=0.096
Memória Visual	-0.95±0.97	-0.67±0.95	F=0.088 p=0.768	F=2.561 p=0.117
IPS	-0.95±0.97	-1.02±1.15	F=1.347 p=0.252	F= 0.128 p=0.723
Nomeação	0.28(-6.83-1.54)	-0.77(-16.57-1.53)	**F= 7.668 p=0.008**	F=0.107 p=0.745
Planejamento	-0.42(-5.45-1.74)	-0.90(-11.21-1.74)	**F=9.073 p=0.004**	F=2.907 p=0.096
Escore cognitivo global	-0.42(-2.65-0.92)	-0.89(-6.43-0.58)	**F=25.001 p<0.001**	F=2.372 p=0.131

Para análise das variáveis radiológicas, foram considerados 42 indivíduos que completaram o estudo (18 EMRR, 24 EMP; 1 individuo dos 43 não teve a imagem reprocessada). Estão expressos em média, desvio padrão: tálamo, estriado, hipocampo, corpo caloso, espessura cortical, área de secção medular C2, fluência verbal, memória verbal, memória visual, IPS, planejamento e escore cognitivo global. EDSS, T25FW, 9HPT, zung score, FSS index, Lesões em hipointensas em T1 e hiperintensas em T2, nomeação (mediana e intervalo). Comparação entre tempo 1 e 2 realizada pelo GLM de medidas repetidas utilizando em uma coluna apenas fator tempo e na outra coluna fator tempo e fator grupo. 9HPT: nine-hole peg test (teste dos 9 pinos no buraco; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMP: Esclerose Múltipla Progressiva; T25FW: timed twenty-five-foot walk test; FSS: Fatigue Severity Scale; Zung: Escala de Zung para Autoavaliação da Depressão.

Tabela 5- Variação entre as avaliações das características funcionais, radiológicas e cognitivas pela diferença entre tempo 2 e tempo 1(deltas)

	EMRR(n=19)	**EMP(n=24)**	**Comparação entre EMRR/EMP**
Δ avaliações clínicas			
EDSS (intervalo)	0.5(-1.0-4.0)	0.25(-2.5-2.5)	p=0.098
T25FW:%	15.32(-19.85-108.52)	5.76(-43.55-112.19)	p=0.252
9HPT: %	7.53(-21.07-33.33)	7.73(16.34-89.89)	p=1.00
Zung: pontuação bruta	2.33±9.46	1.67±7.71	p=0.803
FSS índex	1.80±1.35	0.82±1.73	p=0.056
Carga de lesões ao longo de 4 anos			
Lesões hiperintensas em T2 cm^3	1.15(-0.2-8.5)	2.15(-0.51-10)	p=0.594
Lesões hipointensas em T1 cm^3	0.83(-58.2- 2.2)	0.74(-1.74-7.60)	p=0.629
Taxa de atrofia em de 4 anos [a]			
Tálamo: cm^3	-4.56(34.8-1.45)	-3.53(-15.21-1.97)	p=0.542
Estriado: cm^3	-1.73(-9.5-1.84)	-2.38(-12.8-6.61)	p=0.309
Hipocampo: cm^3	-3.85(-33.39-0.79)	-3.92(-9.63-9.16)	p=0.388
Corpo Caloso: cm^3	-1.24(-8.40-9.43)	-5.89(-40-12.31)	**p=0.035**
Espessura cortical :mm^3	-0.22(-3.72-2.13)	00(-6.33-2.21)	p=0.919
Área secção medular C2: mm^2	-2.38±4.47	-3.02±5.76	p=0.705
Domínios Δ Z-score			
Fluência Verbal	-0.36(-1.53- 1.74)	-0.55(-2.30- 0.81)	p=0.598
Memória Verbal	-0.21± 077	-0.56±0.61	p=0.096
Memória Visual	0.22±1.02	-0.25±0.93	p=0.117
IPS	-0.27(-0.52-1.03)	-0.08(-2.01-1.11)	p=0.695
Nomeação	-1(-3.85-0.49)	-0.78(-13.98-5.45)	p=0.859
Planejamento	-0.54(-2.12-1.59)	-0.76(-5.76-1.06)	p=0.103
Escore cognitivo global	-0.34(-0.80-0.16)	-0.71(-3.78-0.62)	p=0.099
Total de domínios afetados (Δ no.)	0.72±1,18	0.83±1.34	p=0.642

Para avaliações de Ressonância e escala funcionais na segunda avaliação n=42(1 indivíduo não teve imagens processadas).
Média e desvio padrão para FSS index, zung, área de secção medular C2, memória verbal, memória visual e total de domínios

afetados. Mediana e intervalo para EDSS, T25FW, 9HPT, tálamo, estriado, hipocampo, corpo caloso, espessura cortical, lesões em hipointensas em T1 e hiperintensas em T2, fluência verbal, IPS, nomeação, planejamento, escore cognitivo global. Comparação entre grupos realizada com teste U de Mann-Whitney (EDSS, T25FW, 9HPT, tálamo, estriado, hipocampo, corpo caloso, espessura cortical, lesões hipointensas em T1 e hiperintesas em T2, fluência verbal, IPS,nomeação, planejamento, escore cognitivo global e teste-t (FSS index, Zung , Área de secção medular C2, Memória verbal, Memória visual e total de domínios afetados). 9HPT: nine-hole peg test(teste dos 9 pinos no buraco; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMP: Esclerose Múltipla Progressiva; T25FW: timed twenty-five-foot walk test; FSS: Fatigue Severity Scale; Zung: Escala de Zung para Autoavaliação da Depressão. **Δ =** tempo 2- tempo 1. [a] *Taxa de atrofia* = % dif = (volume tempo 2 – volume tempo 1) *100/volume tempo 1.

4.3. Análise dos fatores radiológicos preditores (do tempo 1) de evolução clínica e cognitiva na amostra global e nos grupos EMP e EMRR.

4.3.1. Fatores preditores radiológicos de evolução clínica (tabela 6, pág.55).

Para explicar a piora do T25FW, o volume do estriado e o volume de lesões hiperintensas em T2 foram preditores, respectivamente, para amostra global e no grupo EMRR ($p<0,05$). A área de secção medular de C2 foi melhor preditor independente de piora do EDSS e 9HPT($p<0.05$).

4.3.2. Fatores preditores radiológicos de evolução cognitiva (tabela 6, pág.55)

O volume do estriado foi o melhor preditor da piora da performance nos domínios nomeação, fluência verbal e planejamento, assim como para o escore cognitivo global ($p<0.05$).

Por sua vez, a espessura cortical foi o melhor preditor da piora da performance nos domínios de memória verbal e IPS, assim como no teste SDMT ($p<0.05$).

4.4 A influência da reserva cognitiva e cerebral na piora clínica e cognitiva (tabela 7, pág.56)

Considerando a piora da incapacidade clínica medida pelo EDSS e 9HPT, apenas a reserva cerebral (volume intracraniano total) mostrou um efeito protetor na amostra global ($p<0.05$). A evolução do T25FW teve associação com CRI apenas para o grupo EMP ($p<0.05$), com associação inversa (quanto menores escores de CRI pior o desempenho para realização do T25FW, ou seja, maior o tempo para realizar o teste).

Em relação a deterioração cognitiva, o CRI destacou-se como preditor para explicar a variação da performance (delta) no domínio planejamento e

no escore cognitivo global (p<0.05). A variação do IPS teve associação significativa tanto com CRI quanto a reserva cerebral (p<0.05).

4.6 PIRA (*Progression Independent of Relapse Activity*) e PIRMA (*Progression Independent of Relapses and MRI Activity*): comparação da trajetória entre grupo EMRR e grupo EMP

Após os quatro anos de seguimento, o PIRA composto foi evidenciado em 28 indivíduos (65.11% da amostra total), sendo 10 (23.25%) pertencentes ao grupo EMRR e 18 (41.86%) ao grupo EMP (p = 0.126). Considerando somente o EDSS na composição do PIRA, 44.4%(n=19) da amostra global apresentaram PIRA.

As características da amostra global e dos grupos EMRR/EMP do PIRA composto estão descritas na tabela 8(pág.57). Não houve diferença significativa, entre os grupos EMRR e EMP, na piora clínica, cognitiva ou radiológica, exceto nos deltas EDSS e FSS.

Considerando todos os pacientes com PIRA composto, encontramos disfunção cognitiva (disfunção em dois ou mais domínios cognitivos) em 46.5% (n=13) no tempo 1 e 59.2% (n = 16) no tempo 2, sem diferença estatística com o grupo sem PIRA composto nos dois tempos (p = 0.087 e p = 0.231, respectivamente).

Na análise de regressão linear para avaliar a influência da reserva cognitiva e cerebral dos pacientes com PIRA, o CRI teve destacou-se como preditor para explicar a variação(delta) do domínio cognitivo de planejamento (R^2= 0.474; β=0.696; p<0.000) e o escore cognitivo global (R^2= 0.423; β=0.614; p=0.001). A variação do domínio IPS (delta) teve associação significativa tanto com CRI (R^2= 0.318; β=0.481; p=0.010) quanto a reserva cerebral (R^2= 0.318; β=-0.390; p=0.032). A reserva cerebral também demonstrou associação significativa com a variação do domínio nomeação (R^2= 0.298; β=0.368; p=0.044).

O PIRMA composto foi encontrado em 15 pacientes (34.88%), sendo 5 do grupo EMRR (11.62%) e 10 (23.25%) do grupo EMP. Também não houve diferença com significado estatístico entre grupo EMRR e EMP, na evolução dos parâmetros clínicos, cognitivos e radiológicos, exceto no delta EDSS ($p = 0.013$). Nos pacientes com PIRMA composto, encontramos disfunção cognitiva em 53.4% (n=8) no tempo 1 e 64.2% (n = 9) no tempo 2, sem diferença estatística com o grupo sem PIRMA nos dois tempos ($p=0.302$ e $p=0.328$, respectivamente).

Tabela 6- Análise de Regressão multivariada para avaliação de preditores radiológicos de evolução clínica e cognitiva.

Desfecho clínico(Δ)	**Preditores radiológicos (tempo 1)**	**Amostra global(n=42)**	**EMRR(n=18)**	**EMP(n=24)**
T25FW	Volume estriado	R^2=0.209 β=-0.457 p=0.011	*	*
	Lesões hiperintensas T2	*	R^2=0.354 β=0.595 p=0.009	*
EDSS	Área secção medular C2	R^2=0.113 β=-0.336 p=0.029	*	*
9HPT	Área secção medular C2	R^2= 0.162 β=0.402 p=0.020	*	*
Desfecho cognitivo(Δ)				
Fluência Verbal	Volume estriado	R^2= 0.118 β=0.344 p=0.026	*	*
	Volume tálamo	*	*	R^2= 0.259 β=0.509 p=0.011
Nomeação	Volume estriado	R^2= 0.249 β=0.499 p=0.001	*	R^2= 0.385 β=0.620 p=0.001
Planejamento	Volume estriado	R^2= 0.164 β=0.405 p=0.008		
Memória Visual	Lesões hiperintensas T2	R^2= 0.099 β=-0.315 p=0.042	*	*
Escore cognitivo global	Volume estriado	R^2= 0.356 β=0.596 p<0.001	*	R^2= 0.406 β=0.637 p=0.001
Memória Verbal	Espessura cortical	R^2= 0.221 β=0.470 p=0.002	R^2= 0.305 β=0.553 p=0.017	*
IPS	Espessura cortical	R^2= 0.152 β=0.416 p=0.006	*	R^2= 0.258 β=0.508 p=0.011
SDMT	Espessura cortical	R^2= 0.238 β=0.488 p=0.001	R^2= 0.396 β=0.630 p=0.005	R^2= 0.194 β=0.440 p=0.036

Expressos as variáveis clínicas, cognitivas, radiológicas que se mantiveram no modelo de regressão para cada desfecho (evolução clínica e cognitiva). CRI*:* Cognitive Reserve Index EMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMP: Esclerose Múltipla Progressiva. **Δ =** tempo 2- tempo 1. * Não gerou equação na regressão linear múltipla pelo método por etapa.

Tabela 7- Análise de regressão para avaliação da influência da reserva cerebral e cognitiva na evolução clínica e cognitiva.

Desfecho clínico(Δ)	**Variáveis de Reserva**	**Amostra global(n=42)**	**EMRR(n=18)**	**EMP(n=24)**
T25FW	CRI	*	*	R^2= 0.434 β=-0.657 p=0.028
EDSS	Volume intracraniano total	R^2= 0.104 β=-0.325 p=0.040	*	*
9HPT	Volume intracraniano total	R^2= 0.151 β=0.359 p=0.046	*	*
Desfecho cognitivo(Δ)				
Planejamento	CRI	R^2= 0.409 β=0.629 p<0.001	*	R^2= 0.545 β=0.667 p<0.001
Escore cognitivo global	CRI	R^2= 0.376 β=0.667 p<0.001	*	R^2= 0.413 β=0.595 p=0.002
IPS	CRI	R^2= 0.329 β=0.473 p=0.001	*	R^2= 0.591 β=0.591 p<0.001
	Volume Intracraniano total	R^2= 0.329 β=-0.390 p=0.005	*	R^2= 0.591 β=-0.578 p<0.001
SDMT	CRI	R^2= 0.143 β=0.332 p=0.035	*	R^2= 0.261 β=0.417 p=0.044

Expressos as variáveis de reserva que se mantiveram significativas ($p < 0.05$) no modelo de regressão para cada desfecho (evolução clínica e cognitiva). CRI*:* Cognitive Reserve Index EMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMP: Esclerose Múltipla Progressiva. **Δ =** tempo 2- tempo 1. * sem significado estatístico pelo método inserir.

Tabela 8- PIRA composto: Características clínicas, demográficas, radiológica e cognitivas(continua)

	Amostra global(n=28)	**EMRR (n=10)**	**EMP (n=18)**	**Comparação entre EMRR/EMP**
Variáveis Demográficas				
Sexo: No. (%)				
Feminino	17(60.7%)	8(28.5%)	9(32.14%)	p=0.226
Masculino	11(39.3%)	2(7.1%)	9(32.4%)	
Idade: anos	52.14±12.23	55.3±12.74	50.39±11.94	p=0.318
Educação: anos	11(4 a 17)	11.5 (4 a 17)	11(4-15)	p=0.796
Duração da doença: anos	19.99±9.12	19.24±8.51	20.40±9.65	p=0.753
Δ Variáveis clínicas				
EDSS	0.5(-2.5 a 3.5)	1.5(0.5 a 3.5)	0.5(-2.5 a 2.5)	**p= 0.012**
T25FW: %	5.30(-43.55 a 112.19)	22.9(-19.85 a 92.69)	2.88(-43.55 a 112.19)	p=0.243
9HPT: %	7.21(-21.07 a 89.89)	4.09(-21.07 a 33.33)	16.37(-16.34 a 89.89)	p=0.353
Zung: pontuação bruta	4.15±8.41	7.11±8.37	2.67±8.25	p=0.201
FSS índex	1.36±1.89	2.67±1.13	0.71±1.88	**F= 4.596**; **p=0.042**
Carga lesional em 4 anos				
Carga Lesões hiperintensas T2 cm^3	2.21(-0.51 a 9.21)	1.25(-0.2 a 8.5)	2.4(-0.51 a 9.21)	p=0.743
Carga Lesões hipointensas em T1 cm^3	1.07(-58.24 a 7.60)	1.07(-58.24 a 1.53)	1.03(-1.74 a 7.6)	p= 0.322
Taxa de atrofia em 4 anos[a]				
Tálamo: cm^3	-3.64(-15.21 a 1.97)	-4.17 (-10.89 a 1.45)	-3.63 (-15.21 a 1.97)	p=1.000
Estriado: cm^3	-2.16(-12.80 a 6.61)	-1.51(-9.42 a -0.40)	-2,38 (-12.80 a 6.61)	p=0.375
Hipocampo: cm^3	-4.05(-20.61 a 9.16)	-4.05(-20.61 a -2.48)	-3.92(-9.63 a 9.16)	p=0.463
Corpo Caloso: cm^3	-5.80(-40.0 a -4.03)	-2.81 (-8.40 a 0.82)	-8.79(-40.0 a 4.03)	p=0.176
Espessura cortical :cm^3	0(-6.33 a 2.13)	0(-3.72 a 2.13)	-0,21(-6.33 a 2.11)	p=0.495
Secção medular C2: mm^2	-3.32±5.20	-1.63±3.83	-4.12±5.66	p=0.273
Δ Domínios (Escore Z)				
Fluência verbal	-0.74(-2.30 a 1.58)	-0.55(-1.53 a 1.58)	-0.94(-2.3 a 0.81)	p=0.464
Memória Verbal	-0.54±0.68	-0.54±0.79	-0.54± 0.64	p=0.992
Memória Visual	-0.03±0.86	0.29±1.0	-0.21±0.74	p=0.148
IPS	-0.11(-2.01 a 1.11)	-0.22(-0.52 a 0.5)	0.01(-2.01 a 1.11)	p=0.436

Tabela 8- PIRA composto: Características clínicas, demográficas, radiológica e cognitivas(conclusão)

Δ Domínios (Escore Z)	**Amostra global(n=28)**	**EMRR (n=10)**	**EMP (n=18)**	**Comparação entre EMRR/EMP**
Nomeação	-0.80(-13.98 a 5.45)	-1.04(-2.3 a 0.49)	-0.78(-13.98 a 5.45)	p=0.940
Planejamento	-0.72(-5.76 a 1.59)	-0.36(-2.12 a 1.59)	-0.76(-5.76 a 1.06)	p=0.322
Escore cognitivo global	-0.37(-3.78 a 0.62)	-0.35(-0.80 a -0.14)	-0.52(-3.78 a 0.62)	p=0.668
Total de domínios afetados (Δ no.)	0.88±1.36	0.89±1.36	0.89±1.41	p=0.820

Para avalições de Ressonância e escala funcionais na segunda avaliação n=42(1 indivíduo não teve imagens processadas). Média e desvio padrão para idade, duração da doença, FSS index, zung e secção medular C2, memória verbal, memória visual, exceto para sexo (número de pacientes e porcentagem). Mediana e intervalo para educação, EDSS, T25FW, 9HPT, tálamo, estriado, hipocampo, corpo caloso, espessura cortical, lesões hipointensas em T1 e hiperintensas em T2, fluência verbal, IPS, nomeação, planejamento, escore cognitivo global e total de domínios eafetados. Comparação entre grupos realizada, teste U de Mann-Whitney (educação, EDSS, T25FW, 9HPT, tálamo, estriado, hipocampo, corpo caloso, espessura cortical, lesões em T1, T2, fluência verbal, IPS, nomeação, planejamento, escore cognitivo global) e teste-t (para Idade, duração da doença, FSS index, Zung score, córtex cerebelo e secção medular C2, memória verbal, memória visual e total de domínios afetados). 9HPT: nine-hole peg test(teste dos 9 pinos no buraco; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMP: Esclerose Múltipla Progressiva; T25FW: timed twenty-five-foot walk test; FSS: Fatigue Severity Scale; Zung: Escala de Zung para Autoavaliação da Depressão; PIRA= Progression Independent of Relapse Activity. **Δ =** tempo 2- tempo 1.ª *Taxa de atrofia* = % dif = (volume tempo 2 – volume tempo 1) *100/volume tempo 1.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos a trajetória dos grupos EMRR e EMP ao longo de 4 anos. Observamos que houve deterioração clínica e cognitiva de maneira similar em ambos os cursos clínicos (EMRR/EMP) após esse período. De uma maneira geral, atrofia da substância cinzenta (cortical ou subcortical) no início do estudo foi um dos principais fatores preditores para deterioração cognitiva futura, enquanto a atrofia da medula espinhal foi um dos principais para deterioração clínica.

Nos dois momentos do estudo (tempo 1 e 2), a presença de maior incapacidade física no grupo progressivo, demonstrados pelo EDSS e testes funcionais (T25FW, 9HPT), era esperado para este fenótipo clínico e está em consonância com estudos sobre progressão da EM (59, 60). Além disso, a presença de surtos clínicos predominantemente no grupo EMRR observados neste estudo também está de acordo com principais estudos sobre curso clínico da EM (10, 61). Entretanto, observamos que a deterioração da incapacidade clínica ao longo do tempo foi semelhante entre os dois grupos (EMRR/EMP). Apesar de poder parecer contraditório a princípio, na verdade este achado reforça uma teoria atual da doença na qual os cursos clínicos e a progressão da incapacidade clínica e cognitiva são principalmente mediados pelo efeito da idade e envelhecimento do paciente ao invés do fenótipo clínico ou duração da doença (20, 22). É interessante observar que alguns pesquisadores já haviam proposto, há algumas décadas, este conceito “unificador” da doença, ao analisar a evolução da doença na grande coorte de Lyon, onde os diferentes fenótipos clínicos estavam principalmente relacionados a idade do paciente (62).

Ao avaliar a prevalência do comprometimento cognitivo da amostra total no início do nosso estudo (37.2%), observamos resultados comparáveis às publicações prévias (14, 63, 64). Da mesma maneira, o aumento do número de domínios cognitivos alterados após 4 anos de acompanhamento, chegando a 52.4%, também foi demonstrado em outros estudos longitudinais (15, 36, 63, 65, 66).

Quando analisamos o perfil de comprometimento cognitivo por grupos EMRR e EMP, observamos que o grupo EMP, além de apresentar uma maior porcentagem de disfunção cognitiva nos dois tempos do estudo, também teve uma maior extensão desse comprometimento, com um maior número de domínios cognitivos disfuncionais quando comparados ao grupo EMRR. Esta predominância da disfunção cognitiva no grupo de EMP foi demonstrado em outros estudos (14, 21, 22, 64-66). A deterioração cognitiva de pacientes com EMRR ao longo do tempo, com evolução de comprometimento de domínios isolados para disfunção combinadas de domínios, foi reportado em um estudo longitudinal de 6 anos (36). Nesse sentido, a disfunção na velocidade do processamento da informação, que foi evidenciada nas nossas duas avaliações, também é classicamente reportada, com pior desempenho nos grupos progressivos (15, 22, 65). É interessante observar que, com o tempo e aumento da idade e incapacidade clínica do paciente, a disfunção cognitiva costuma se ampliar, atingindo prejuízo em múltiplos domínios cognitivos, o que foi observado em nosso estudo e reportado na literatura atual (23, 67).

Apesar de haver diferença, já esperada, entre as avaliações (fator tempo) no GLM de medidas repetidas e, supostamente, ser maior a probabilidade de um pior desempenho cognitivo no grupo progressivo (22), não houve diferença estatística na comparação entre os grupos, mostrando que, na verdade, a taxa de declínio cognitivo é semelhante nos grupos progressivos e remitente-recorrentes com mesma idade, escolaridade e duração de doença (65). Isso também aponta para uniformidade nos cursos clínicos da doença, de acordo com o recente debate na literatura na qual alguns experts sugerem que os fenômenos progressivos da doença dependem principalmente da idade conforme discutido acima (20, 62). Além disso, estudos de neuroimagem demonstram que a progressão da atrofia cerebral é semelhante entre os diferentes cursos clínicos (68), sugerindo que a neurodegeneração está presente desde os estágios iniciais da doença e continua gradualmente ao longo do curso da doença. De fato, a própria disfunção cognitiva já pode estar presente mesmo na síndrome radiológica isolada (*Radiologically Isolated Syndrome*- RIS) (69).

A disfunção cognitiva foi relacionada ao aumento da carga lesional em pesquisas iniciais (13). Posteriormente, alguns trabalhos demonstraram a importância da localização das lesões da substância branca (26), lesões da substância cinzenta (28) cortical (29) e subcortical (30) além da atrofia de substância cinzenta (19).

A evidência de maior carga de lesões de substância branca no grupo progressivo neste estudo vai ao encontro de achados prévios (70, 71). Tanto lesões na substância branca como lesões corticais são fatores que parecem influenciar na atrofia do corpo caloso (72), fato este que pode ter contribuído para maior atrofia do corpo caloso no curso clínico progressivo que reportamos em nosso estudo.

Por sua vez, a atrofia dos núcleos da base, como o tálamo por exemplo, é reconhecida como importante fator preditor de disfunção cognitiva, principalmente no domínio de IPS (73). Um estudo com 50 pacientes com EMRR (74) demonstrou associação significativa entre a severidade da disfunção cognitiva com menores volumes do córtex cerebral, tálamo, putâmen, globo pálido e hipocampo. Em nosso estudo, o volume do estriado (caudado + putâmen) demonstrou associação com a variação ao longo do tempo da performance cognitiva nos domínios de fluência, planejamento e nomeação, além do escore cognitivo global. Além disso, a espessura cortical demonstrou ser fator preditor importante para o declínio cognitivo ao longo do tempo nos domínios de memória verbal e IPS. Essas alterações também estão de acordo com estudos recentes, cujos resultados demonstraram que pacientes que tinham alteração leve de múltiplos domínios (23) ou alteração severa em domínios isolados (75) apresentavam volume de substância cinzenta cortical reduzido.

Como fatores de progressão da incapacidade clínica, a presença de lesões medulares e, consequentemente, atrofia ao longo do tempo, demonstrou ser um preditor radiológico importante para explicar a piora no EDSS e progressão da doença (76). Um estudo recente mostrou que a tanto a progressão clínica silenciosa quanto a conversão para o curso clínico

secundariamente progressivo nos pacientes previamente classificados como EMRR, estão relacionados principalmente com a atrofia da medula cervical, avaliada através da área dessa região em exames de ressonância magnética de crânio (77). Em nosso estudo, a secção de área medular em C2 foi o melhor preditor radiológico para a piora no EDSS e no teste de destreza manual (9HPT), corroborando com esses achados recentes da literatura (77, 78).

Um conceito que está intimamente relacionado com esses mecanismos de neurodegeneração na EM é a teoria da reserva. Essa teoria postula que fatores genéticos e ambientais contribuem para a reserva contra a progressão da incapacidade relacionada à doença (79). Essa reserva pode ser subdividida em cerebral e cognitiva. Apesar de ter sido inicialmente estudado em pacientes com Demência de Alzheimer, achados semelhantes foram observados em pacientes com EM, onde indivíduos com alta reserva cerebral e cognitiva tiveram um menor declínio cognitivo em comparação com aqueles com baixa reserva (80). Em um estudo com 526 pacientes com EM (81), os escores do CRI dos pacientes com disfunção cognitiva eram menores quando comparados aos pacientes sem disfunção cognitiva. Utilizando-se a bateria cognitiva BICAMS (*International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*), o CRI teve correlação significativa com IPS, memória verbal e memória visual. Em nosso estudo, além da associação no domínio IPS, obtivemos também no planejamento e no escore cognitivo global. Por outro lado, alguns estudos também sugerem que esse papel protetor pode diminuir com a progressão da doença (82, 83). Por exemplo, Amato et al. mostraram que, embora a reserva cognitiva foi um preditor forte de melhor desempenho na maioria dos testes cognitivos no início do estudo, a atrofia cortical e a idade avançada foram os únicos preditores de declínio no final do acompanhamento (82). No nosso estudo, entretanto, observamos que o efeito protetor da reserva cognitiva estava presente tanto na amostra global quanto no grupo EMP.

Apesar da reserva cerebral e/ou cognitiva, sabemos que alguns pacientes acabam apresentando progressão da doença ao longo do tempo.

Um número considerável desses pacientes acaba manifestando essa progressão mesmo na ausência de exacerbações clínicas ou surtos. Alguns autores sugeriram o termo progressão “silenciosa” para destacar seu surgimento sutil ao longo do período de EMRR (84). Outro termo que tem sido mais usado para descrever esse fenômeno é o PIRA, ou progressão independente surtos, que pode ser avaliado apenas usando o EDSS ou numa medida composta incluindo os testes T25FW e 9HPT, o que parece aumentar a sensibilidade para detectar essa progressão. O PIRA composto foi identificado em 23.25% do subgrupo de pacientes EMRR do nosso estudo, um valor quase igual ao de outro *paper* recente que avaliou a população de pacientes com EMRR do estudo fase III do OPERA I e OPERA II, onde o PIRA composto foi observado em 23.3% dos pacientes do braço que utilizou β interferon e em 18.5% do grupo Ocrelizumabe após 96 semanas de seguimento (39). Um outro estudo coorte com 5169 pacientes (85) observou PIRA (nesse caso utilizando apenas o EDSS para confirmação de acúmulo de incapacidade) em 27.6% após um período de 11.5 anos. Os principais trabalhos conduzidos para investigação do PIRA (39, 85, 86) demonstraram que a idade mais avançada foi importante fator de risco, com um aumento progressivo da incidência cumulativa de PIRA de 40 a 70 anos de idade de 22% para 79% (87). Este fator pode justificar a prevalência aumentada do PIRA em nosso estudo (média idade= 48 anos). Lublin et al. (2022)(88), demonstrou que o PIRA ocorre tanto no curso clínico remitente-recorrente quanto no progressivo, contribuindo para piora sustentada de incapacidade clínica em 47.3% na EMRR, 76.7% na EMSP e 83% na EMPP.

Em relação a disfunção cognitiva em pacientes com PIRA, observamos em nosso estudo disfunção cognitiva em 46.5% no início do estudo e 59.2% após 4 anos. Resultados semelhantes foram encontrados por Damasceno et al. (2020) (89) que demonstrou, no grupo de pacientes com progressão independente de surtos, declínio cognitivo na BRB-N em 48.1% após dois anos de seguimento e 56.3% após 6 anos.

Temos conhecimento que este estudo tem limitações. Primeiro: o tamanho relativamente pequeno da amostra (n=54) recrutada no tempo 1. Segundo: houve perda de seguimento de pacientes no tempo 2 (n=43), o que é esperado para estudos longitudinais. Entretanto, é importante comentar que o estudo foi conduzido em vigência da pandemia do COVID-19, o que dificultou o recrutamento e agendamentos dos testes cognitivos e de neuroimagem. Terceiro: não utilizamos pacientes controle saudáveis para comparação com os pacientes com EM, limitando a força dos resultados encontrados. Entretanto, salientamos que utilizamos dados normativos obtidos de um grande número de controles para os cálculos dos escore z cognitivos (17).

Apesar das limitações, nosso estudo conseguiu demonstrar de forma abrangente e longitudinal a trajetória cognitiva nos cursos clínicos recorrente e progressivo, bem como nos pacientes com PIRA.

7.CONCLUSÃO

Houve deterioração cognitiva após 4 anos em ambos os cursos clínicos (EMRR e EMP).

Os domínios Memória Visual e IPS apresentaram maior frequência de disfunção no grupo EMP nos dois tempos do estudo.

Não houve diferença estatística entre os grupos recorrentes e progressivos na evolução das variáveis clínicas, cognitivas e radiológicas, exceto para corpo caloso no grupo EMP.

O volume do estriado e espessura cortical foram preditores de melhor associação com a deterioração cognitiva. A de área de secção medular em C2 teve associação com a evolução clínica do EDSS e 9HPT e o volume do estriado com evolução do T25FW.

Não houve diferença estatística na evolução da deterioração cognitiva entre os cursos EMRR e EMP no PIRA composto.

8. REFERÊNCIAS

1. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. Nat Rev Neurol. 2012;8(11):647-56.

2. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. Neurology. 2014;83(11):1022-4.

3. Cristiano E, Rojas JI. Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: An updated survey. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2017;3(2):2055217317715050.

4. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):43.

5. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017;13(1):25-36.

6. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. Brain. 2009;132(Pt 5):1175-89.

7. Michel L, Touil H, Pikor NB, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A. B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation. Front Immunol. 2015; 6:636.

8. Bejarano B, Bianco M, Gonzalez-Moron D, Sepulcre J, Goñi J, Arcocha J, et al. Computational classifiers for predicting the short-term course of Multiple sclerosis. BMC Neurol. 2011; 11:67.

9. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. JAMA. 2021;325(8):765-79.

10.Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.

11.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.

12.Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008;7(12):1139-51.

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

14.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.

15.Deloire MS, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Dousset V, Brochet B. MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. Neurology. 2011;76(13):1161-7.

16.Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. Arch Neurol. 1990;47(3):297-301.

17.Damasceno A, Amaral JMSD, Barreira AA, Becker J, Callegaro D, Campanholo KR, et al. Normative values of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in a Brazilian population sample: discrete and regression-based norms. Arq Neuropsiquiatr. 2018;76(3):163-9.

18.Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. Neurology. 2018;90(6):278-88.

19.Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2015;14(3):302-17.

20.Dahlke F, Arnold DL, Aarden P, Ganjgahi H, Häring DA, Čuklina J, et al. Characterisation of MS phenotypes across the age span using a novel data set integrating 34 clinical trials (NO.MS cohort): Age is a key contributor to presentation. Mult Scler. 2021;27(13):2062-76.

21.Gois LCP, Pimentel-Silva LR, Damasceno BP, Damasceno A. Associations between cognitive and clinical disability across MS subtypes: The role of the underlying brain damage. Mult Scler Relat Disord. 2021; 48:102701.

22.Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. Mult Scler. 2017;23(9):1258-67.

23.De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, Ruano L, Goretti B, Niccolai C, et al. Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2021;78(4):414-25.

24.Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. Nat Rev Neurol. 2015;11(10):597-606.

25.Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. Neurology. 1989;39(2 Pt 1):161-6.

26.Kincses ZT, Ropele S, Jenkinson M, Khalil M, Petrovic K, Loitfelder M, et al. Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. Mult Scler. 2011;17(6):681-9.

27.Roosendaal SD, Geurts JJ, Vrenken H, Hulst HE, Cover KS, Castelijns JA, et al. Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. Neuroimage. 2009;44(4):1397-403.

28.Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. Brain. 2012;135(Pt 10):2952-61.

29.Steenwijk MD, Geurts JJ, Daams M, Tijms BM, Wink AM, Balk LJ, et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. Brain. 2016;139(Pt 1):115-26.

30.Schoonheim MM, Popescu V, Rueda Lopes FC, Wiebenga OT, Vrenken H, Douw L, et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. Neurology. 2012;79(17):1754-61.

31.Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, Pelletier D, Pirko I, Sahraian MA, et al. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. Neurology. 2013;80(2):210-9.

32.Damjanovic D, Valsasina P, Rocca MA, Stromillo ML, Gallo A, Enzinger C, et al. Hippocampal and Deep Gray Matter Nuclei Atrophy Is Relevant for Explaining Cognitive Impairment in MS: A Multicenter Study. AJNR Am J Neuroradiol. 2017;38(1):18-24.

33.Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Gallo P. Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2011;11(3):425-32.

34.Absinta M, Sati P, Masuzzo F, Nair G, Sethi V, Kolb H, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. JAMA Neurol. 2019;76(12):1474-83.

35.Jacobsen C, Zivadinov R, Myhr KM, Dalaker TO, Dalen I, Benedict RH, et al. Brain atrophy and clinical characteristics predicting SDMT performance in multiple sclerosis: A 10-year follow-up study. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2021;7(1):2055217321992394.

36.Damasceno A, Pimentel-Silva LR, Damasceno BP, Cendes F. Cognitive trajectories in relapsing-remitting multiple sclerosis: A longitudinal 6-year study. Mult Scler. 2020;26(13):1740-51.

37.Lopez-Soley E, Solana E, Martínez-Heras E, Andorra M, Radua J, Prats-Uribe A, et al. Impact of Cognitive Reserve and Structural Connectivity on Cognitive Performance in Multiple Sclerosis. Front Neurol. 2020;11:581700.

38.Amato MP, Prestipino E, Bellinvia A, Niccolai C, Razzolini L, Pastò L, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An exploratory analysis of environmental and lifestyle risk factors. PLoS One. 2019;14(10):e0222929.

39.Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Wang Q, Bernasconi C, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated

Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA Neurol. 2020;77(9):1132-40.

40.Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, Czarnowska A, Chorąży M, Mirończuk A, et al. Assessment of Disability Progression Independent of Relapse and Brain MRI Activity in Patients with Multiple Sclerosis in Poland. J Clin Med. 2021;10(4).

41.Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292-302.

42.Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.

43.Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain. 1999;122 (Pt 5):871-82.

44.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.

45.Zung WW. A self-rating depression scale. Arch Gen Psychiatry. 1965; 12:63-70.

46.Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. Aging Clin Exp Res. 2012;24(3):218-26.

47.Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Adèr HJ, Pfennings L, Lindeboom J, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. Mult Scler. 2001;7(4):263-7.

48.Miotto EC, Sato J, Lucia MC, Camargo CH, Scaff M. Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. Braz J Psychiatry. 2010;32(3):279-82.

49.Krikorian R, Bartok J, Gay N. Tower of London procedure: a standard method and developmental data. J Clin Exp Neuropsychol. 1994;16(6):840-50.

50.Paula JJ, Neves F, Levy A, Nassif E, Malloy-Diniz LF. Assessing planning skills and executive functions in the elderly: preliminary normative data for the Tower of London Test. Arq Neuropsiquiatr. 2012;70(10):828-9.

51.Buschke H, Fuld PA. Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. Neurology. 1974;24(11):1019-25.

52.Souza R, Ignácio FA, Cunha FC, Oliveira DL, Moll J. [Contributions to the neuropsychology of executive behavior: performance of normal individuals on the Tower of London and Wisconsin tests]. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59(3-A):526-31.

53.Parmenter BA, Testa SM, Schretlen DJ, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. The utility of regression-based norms in interpreting the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). J Int Neuropsychol Soc. 2010;16(1):6-16.

54.McAuliffe MJ, Lalonde FM, McGarry D, Gandler W, Csaky K, Trus BL. Medical Image Processing, Analysis and Visualization in clinical research. *CBMS* 2001:pp. 381-6.

55.Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. Neuroimage. 1999;9(2):179-94.

56.Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. Neuroimage. 2012;61(4):1402-18.

57.De Leener B, Lévy S, Dupont SM, Fonov VS, Stikov N, Louis Collins D, et al. SCT: Spinal Cord Toolbox, an open-source software for processing spinal cord MRI data. Neuroimage. 2017;145(Pt A):24-43.

58.Gros C, De Leener B, Badji A, Maranzano J, Eden D, Dupont SM, et al. Automatic segmentation of the spinal cord and intramedullary multiple sclerosis lesions with convolutional neural networks. Neuroimage. 2019; 184:901-15.

59.Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. Brain. 2016;139(Pt 9):2395-405.

60.Amezcua L. Progressive Multiple Sclerosis. Continuum (Minneap Minn). 2022;28(4):1083-103.

61.Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(9).

62.Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain. 2006;129(Pt 3):606-16.

63.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.

64.Borghi M, Cavallo M, Carletto S, Ostacoli L, Zuffranieri M, Picci RL, et al. Presence and significant determinants of cognitive impairment in a large sample of patients with multiple sclerosis. PLoS One. 2013;8(7):e69820.

65.Eijlers AJC, van Geest Q, Dekker I, Steenwijk MD, Meijer KA, Hulst HE, et al. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. Brain. 2018;141(9):2605-18.

66.Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. Neurology. 2004;63(2):335-9.

67.Wojcik C, Fuchs TA, Tran H, Dwyer MG, Jakimovski D, Unverdi M, et al. Staging and stratifying cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Mult Scler. 2022;28(3):463-71.

68.Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, Liu S, Kornak J, Shi Y, et al. Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. Ann Neurol. 2018;83(2):223-34.

69.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.

70.Høgestøl EA, Kaufmann T, Nygaard GO, Beyer MK, Sowa P, Nordvik JE, et al. Cross-Sectional and Longitudinal MRI Brain Scans Reveal Accelerated Brain Aging in Multiple Sclerosis. Front Neurol. 2019; 10:450.

71.Patti F, De Stefano M, Lavorgna L, Messina S, Chisari CG, Ippolito D, et al. Lesion load may predict long-term cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients. PLoS One. 2015;10(3): e0120754.

72.Platten M, Ouellette R, Herranz E, Barletta V, Treaba CA, Mainero C, et al. Cortical and white matter lesion topology influences focal corpus callosum atrophy in multiple sclerosis. J Neuroimaging. 2022;32(3):471-9.

73.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.

74.Lorefice L, Carta E, Frau J, Contu F, Casaglia E, Coghe G, et al. The impact of deep grey matter volume on cognition in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2020; 45:102351.

75.Mistri D, Tedone N, Biondi D, Vizzino C, Pagani E, Rocca MA, et al. Cognitive phenotypes in multiple sclerosis: mapping the spectrum of impairment. J Neurol. 2024;271(4):1571-83.

76.Rocca MA, Valsasina P, Meani A, Gobbi C, Zecca C, Barkhof F, et al. Spinal cord lesions and brain grey matter atrophy independently predict clinical worsening in definite multiple sclerosis: a 5-year, multicenter study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023;94(1):10-8.

77.Bischof A, Papinutto N, Keshavan A, Rajesh A, Kirkish G, Zhang X, et al. Spinal Cord Atrophy Predicts Progressive Disease in Relapsing Multiple Sclerosis. Ann Neurol. 2022;91(2):268-81.

78.Hidalgo de la Cruz M, Valsasina P, Meani A, Gallo A, Gobbi C, Bisecco A, et al. Differential association of cortical, subcortical and spinal cord damage with

multiple sclerosis disability milestones: A multiparametric MRI study. Mult Scler. 2022;28(3):406-17.

79.Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2012;11(11):1006-12.

80.Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. Neurology. 2014;82(20):1776-83.

81.Artemiadis A, Bakirtzis C, Ifantopoulou P, Zis P, Bargiotas P, Grigoriadis N, et al. The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: A cross-sectional study in 526 patients. Mult Scler Relat Disord. 2020; 41:102047.

82.Amato MP, Razzolini L, Goretti B, Stromillo ML, Rossi F, Giorgio A, et al. Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. Neurology. 2013;80(19):1728-33.

83.Rocca MA, Valsasina P, Leavitt VM, Rodegher M, Radaelli M, Riccitelli GC, et al. Functional network connectivity abnormalities in multiple sclerosis: Correlations with disability and cognitive impairment. Mult Scler. 2018;24(4):459-71.

84.Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, Caverzasi E, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol. 2019;85(5):653-66.

85.Portaccio E, Bellinvia A, Fonderico M, Pastò L, Razzolini L, Totaro R, et al. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. Brain. 2022;145(8):2796-805.

86.Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, Otero-Romero S, Arrambide G, Midaglia L, et al. Association of Early Progression Independent of Relapse Activity With Long-term Disability After a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2023;80(2):151-60.

87.Iaffaldano P, Portaccio E, Lucisano G, Simone M, Manni A, Guerra T, et al. Multiple Sclerosis Progression and Relapse Activity in Children. JAMA Neurol. 2024;81(1):50-8.

88.Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. Brain. 2022;145(9):3147-61.

89.Damasceno A, Pimentel-Silva LR, Damasceno BP, Cendes F. Exploring the performance of outcome measures in MS for predicting cognitive and clinical progression in the following years. Mult Scler Relat Disord. 2020;46:102513.

9. ANEXOS

9.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Disfunção Cognitiva nas Formas Progressivas e Remitente-recorrente da Esclerose Múltipla: Estudo longitudinal de 4 anos com avaliação neuropsicológica e por neuroimagem.

Número do CAAE: 47723521.0.0000.5404

Pesquisador Responsável: André Augusto Lemos Vidal de Negreiros

Orientador Responsável: Professor Alfredo Damasceno

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante da pesquisa e é elaborado em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador e pelo participante/responsável legal, sendo que uma via deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

O objetivo geral do estudo é avaliar o padrão do comprometimento cognitivo nas formas progressivas (EMSP/EMPP) em comparação com a forma remitente-recorrente (EMRR) da esclerose múltipla através de avaliação neuropsicológica abrangente em correlação com achados de neuroimagem por ressonância magnética (RM). Todas essas avaliações vão nos ajudar a conhecer melhor a doença.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a realizar o preenchimento de questionários sobre o seu dia a dia, testes de memória, coordenação motora e caminhada, e exame de ressonância magnética, que já faz parte de sua rotina de exames para esclerose múltipla, e autorizar o acesso aos dados do seu prontuário médico. A avaliação clínica e neuropsicológica tem duração de cerca de 90 minutos (incluindo uma pausa de 10 a 15 minutos para descanso). As avaliações podem ocorrer em uma das duas opções: no dia da consulta de rotina do ambulatório Esclerose Múltipla, minutos antes da consulta, ou no dia da realização da ressonância de crânio de rotina do Hospital. Você poderá escolher uma das duas opções. O exame de ressonância magnética é um método de diagnóstico e avaliação por imagem que utiliza contraste (gadolínio), não utiliza radiação e permite visualizar imagens de alta definição do seu cérebro.

Rubrica do Pesquisador:_____ Rubrica do Participante:_____

Desconfortos e riscos: Você **não** deve participar deste estudo se for portador de marca-passo, clipes metálicos ou claustrofóbicos; se apresentar outras co-morbidades significativas (doenças sistêmicas descompensadas, como por exemplo hipertensão arterial sistêmica descompensada, diabetes mellitus descompensado, insuficiência cardíaca descompensada); Desconfortos: os questionários abordam questões potencialmente sensíveis e os testes psicológicos demandam tempo, podendo haver risco de desconforto emocional e psíquico.

Para ressonância magnética, será utilizado contraste (gadolínio) na forma de injeção endovenosa e que, normalmente, a injeção de contraste é um procedimento que não apresenta efeitos colaterais ou complicações, porém alguns desconfortos raros podem ocorrer como: claustrofobia, náusea, vômito, tosse, calor, cefaleia, tontura, tremores, alteração do gosto, coceira, palidez, rubor, calafrios, suor, nariz entupido, inchaço facial e nos olhos, ansiedade.

Em relação ao teste de caminhada, pode haver risco de quedas.

Benefícios:

Não haverá qualquer vantagem direta ou gratificação em decorrência de sua participação no estudo, a não ser em função do conhecimento adquirido com a conclusão do projeto, que poderá reverter-se em benefícios para a saúde da coletividade como um todo.

Acompanhamento e assistência:

Você tem o direito à assistência integral, imediata e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário. O estudo conta com os recursos humanos e materiais necessários que garantirão, sem restrições, o seu bem-estar, assim como as condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral e orientação, conforme o caso, enquanto necessário, de forma inteiramente gratuita, em caso de danos decorrentes de sua participação no estudo. Estaremos disponíveis para aliviar suas preocupações pelos telefones (+19) 3521-7754 e 3521-7372. Em caso de dúvidas ou reclamações, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP através do telefone (+19) 3521-8936. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126; Caixa Postal 6111. CEP 13083-887. Campinas, SP. E-mail: cep@fcm.unicamp.br. Sempre que solicitado poderá ter acesso aos resultados da pesquisa e exames. Será descontinuado do estudo se não atender a todas as regras.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento e Indenização:

Não há previsão de ressarcimento de despesas (por exemplo, transporte, alimentação, diárias etc.). O estudo será feito durante a consulta médica habitual do ambulatório de Neurologia e exames de rotina no hospital da Unicamp. Caso tenha gastos para participar da pesquisa fora de sua rotina, será ressarcido integralmente de suas despesas. Você terá a garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores Alfredo Damasceno, André Augusto Lemos Vidal de Negreiros, através dos

números (+19) 3521-7754 e 3521-7372, no Departamento de Neurologia. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. Caixa Postal 6111. CEP 13081-970. Campinas, SP, Brasil.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:00hs às 11:30hs e das 13:00hs as 17:30hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@unicamp.br

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar. Eu autorizo também o acesso aos meus dados do prontuário para a pesquisa.

Nome do (a) participante da pesquisa:
_____

_____Data:
____/_____/_____.
(Assinatura do participante da pesquisa ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Autorização de

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante da pesquisa. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante da pesquisa.

_____Data:
____/_____/_____.
(Assinatura do pesquisador)

9.2. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Portal do Governo Brasileiro

principal sair

André Augusto Lemos Vidal de Negreiros - Pesquisador | V4.0.1-RC01

Cadastros

Sua sessão expira em: 38min 51

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Disfunção Cognitiva nas Formas Progressivas e Remitente-recorrente da Esclerose Múltipla: Estudo longitudinal de 4 anos com avaliação neuropsicológica e por neuroimagem.
Pesquisador Responsável: ALFREDO DAMASCENO
Área Temática:
Versão: 3
CAAE: 47723521.0.0000.5404
Submetido em: 20/07/2021
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

VISÃO RAIZ

Comprovante de Recepção: PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1751477

LISTA DE PESQUISADORES DO PROJETO

CPF/Documento	Nome	Atribuição	E-mail	Currículo	Tipo de Análise	Ação
219.223.898-38	ALFREDO DAMASCENO	Contato Científico, Contato Público, Pesquisador principal	alfredodamasceno@hotmail.com	Lattes CV	PROPONENTE	
067.686.644-17	André Augusto Lemos Vidal de Negreiros	Contato Público, Assistente da Pesquisa	andrevidaldenegreiros@gmail.com	Lattes CV	PROPONENTE	

LISTA DE COMITÊS DE ÉTICA DO PROJETO

Comitê de Ética	Tipo de Vínculo	Ação
5404 - Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP/Campus Campinas	COORDENADOR	

LISTA DE INSTITUIÇÕES DO PROJETO

CNPJ da Instituição	Razão Social	Tipo de Instituição	Comitê de Ética	Ação
	Hospital de Clínicas - UNICAMP	PROPONENTE	5404 - Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP/Campus Campinas	

LISTA DE PROJETOS RELACIONADOS

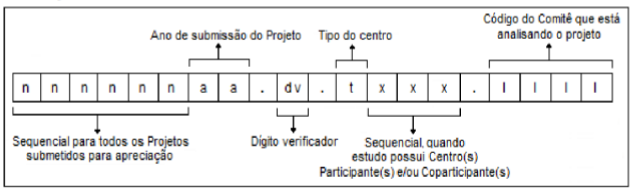
Tipo	CAAE	Versão	Pesquisador Responsável	Comitê de Ética	Instituição	Origem	Última Apreciação	Situação	Ação
P	47723521.0.0000.5404	3	ALFREDO DAMASCENO	5404 - Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP/Campus Campinas	Hospital de Clínicas - UNICAMP	PO	PO	Aprovado	

LEGENDA:

(*) Tipo

P = Projeto de Centro Coordenador Pp = Projeto de Centro Participante Pc = Projeto de Centro Coparticipante

(*) Formação do CAAE



(*) Origem / Última Apreciação

PO = Projeto Original de Centro Coordenador	POp = Projeto Original de Centro Participante	POc = Projeto Original de Centro Coparticipante
E = Emenda de Centro Coordenador	Ep = Emenda de Centro Participante	Ec = Emenda de Centro Coparticipante
N = Notificação de Centro Coordenador	Np = Notificação de Centro Participante	Nc = Notificação de Centro Coparticipante

Voltar

Chat

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Disfunção Cognitiva nas Formas Progressivas e Remitente-recorrente da Esclerose Múltipla: Estudo longitudinal de 4 anos com avaliação neuropsicológica e por neuroimagem.

Pesquisador: ALFREDO DAMASCENO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 47723521.0.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.887.046

Apresentação do Projeto:

O parecer inicial é elaborado com base na transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo na Plataforma Brasil e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil. Os pareceres de retorno, emendas e notificações são elaborados a partir dos dados e arquivos da última versão apresentada.

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, inflamatória, crônica e degenerativa do Sistema Nervoso Central (SNC). Apresenta idade média de início da doença entre os 20-30 anos e lidera em muitos países como causa não traumática de incapacidade em adultos jovens. Aproximadamente 2.3 milhões de pessoas no mundo são portadoras de EM. A prevalência mundial varia de 5 a 300 casos por 100.000 pessoas, sendo maior em regiões com altas latitudes. Na América Latina, a prevalência varia de 0.83 a 38.2. A EM é uma doença heterogênea causada por uma intrincada relação entre fatores genéticos e ambientais. O aumento da prevalência da EM entre familiares indica a participação de fatores genéticos. O fator de risco genético mais frequentemente reportado em associação a EM é o alelo HLA-DR1*15:01. Muitos agentes ambientais podem contribuir como fatores de risco para a doença. Os mais estabelecidos são: infecção pelo vírus Epstein-Barr na adolescência ou no início da idade adulta, exposição ao tabaco como fumante ativo ou passivo, pouca exposição solar, baixos níveis de vitamina D e a obesidade durante a adolescência. Outros fatores de risco menos estabelecidos são o trabalho noturno,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

consumo excessivo de álcool ou cafeína e infecção por mononucleose. A característica patológica mais marcante da EM é sua capacidade de acumular lesões desmielinizantes (placas focais) da substância branca e cinzenta no cérebro e medula espinhal. Após a fase inflamatória aguda, as lesões da EM mudam para um estado crônico que incluem remielinização, resolução da inflamação sem reparo ou estágio " smoldering"(placas sombreadas) em que a inflamação e degeneração mielínica coexistem. Estudos têm demonstrado o papel das células T no envolvimento da inflamação e desmielinização na EM. Mais recentemente, há indicativos do papel patogênico dos linfócitos B como regulares dos linfócitos T baseados em terapias depletoras de linfócitos B como os anticorpos monoclonais anti-CD20.As manifestações clínicas da EM são variadas e dependem das topografias das lesões desmielinizantes nos surtos clínicos. Define-se como surto clínico, ataque, exacerbação ou recidiva, como ocorrência, recorrência ou piora de sintomas de disfunção neurológica que duram 24 horas ou mais, na ausência de febre, aumento da temperatura do ambiente ou infecção. As síndromes clínicas clássicas dos surtos são: neurite óptica unilateral, síndrome de tronco cerebral, síndrome sensitivas focais e mielite parcial .A classificação fenotípica da EM foi revisada em 2013 com base na atividade e progressão da doença por um comitê internacional de especialistas. Segundo este comitê, a EM pode ser fenotipicamente categorizada como surto ou progressão. Progressão é definida como piora objetiva e progressiva dos sinais e sintomas neurológicos por um período mínimo de seis meses. Considera-se atividade da doença a presença de surtos clínicos e achados de imagens (lesões com realce ao gadolínio ou novas lesões em T2). A presença de atividade de doença e detecção de progressão seria indicativo de processos inflamatórios e neurodegenerativos respectivamente. Esta nova classificação revisada categoriza fenotipicamente a EM da seguinte forma: 1) Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR) ativa ou não ativa; 2) Esclerose Múltipla Progressivas (EMP) com/sem progressão e com/sem atividade. Ao primeiro evento clínico inflamatório desmielinizante que ainda não fecha critério para EM é dado nome de Síndrome Clínica Isolada, que pode ser ativa ou não ativa .O diagnóstico da EM é realizado através da combinação de achados clínicos, alterações radiológicas e exames laboratoriais, utilizando-se dos critérios do McDonald revisados em 2017. O diagnóstico de EM é definido pela demonstração de disseminação no tempo e espaço. A disseminação no espaço é demonstrada pela presença de lesões características em topografias distintas do SNC (infratentoriais, juxtacorticais, corticais, periventriculares e medula espinhal). Essas lesões podem ser identificadas por surtos clínicos que correspondem lesões em diferentes áreas do SNC, por múltiplas lesões com hiperintensidade em T2 na Ressonância Nuclear Magnética (RNM), ou ambos. A disseminação no tempo é indicada pelo desenvolvimento de novas lesões ao longo do tempo. A

RNM pode demonstrar a disseminação no tempo pelo desenvolvimento de novas lesões em T2 na RNM de controle ou através da evidência simultânea de lesões com realce ao gadolínio (agudas) e lesões sem realce (crônicas) identificadas na mesma RNM. A disseminação no tempo também pode ser definida pela evidência de novos surtos clínicos distintos. Atualmente, em um paciente com um único surto clínico, a presença de bandas Oligoclonais (BOC) no líquor também preenche critérios de disseminação no tempo, pois a presença de BOC é um indicativo de síntese intratecal de anticorpos, que, por sua vez, indicaria risco aumentado para um segundo surto.As alterações da função cognitiva vêm sendo reconhecida de forma crescente como importante queixa dos pacientes com EM. Estima-se que a disfunção cognitiva tenha prevalência entre 40 a 70% dos pacientes com EM, com impacto negativo no desenvolvimento profissional, nas relações interpessoais, no humor e na qualidade de vida. Dentre os domínios cognitivos envolvidos, a diminuição da velocidade de processamento verbal e o declínio da memória episódica são as alterações cognitivas mais afetadas, adicionalmente, sendo evidenciadas dificuldades na função executiva, fluência verbal e função visuo-espacial. A avaliação dos domínios cognitivos requer uma abordagem sistemática. É sabido que o exame Mini Estado Mental apresenta baixa sensibilidade para detecção de disfunções cognitivas na EM. Rao et.al desenvolveu o Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB–N), uma bateria de avaliação neuropsicológica que abrange os domínios cognitivos mais frequentemente afetados na EM, conferindo sensibilidade de 71% e especificidade de 94%. A BRB-N foi testada em uma amostra da população brasileira cujos valores normativos discretos e contínuos encontrados no estudo permitem aplicabilidade da bateria em pacientes portadores de EM na população desta localidade.A BRB-N perfaz os respectivos testes : 1) Selective Reminding Test (SRT) utilizado para avaliar o aprendizado verbal; 2) 10/36 Spacial Recall Test (SPART) com objetivo de aferir o aprendizado e evocação tardia visualespacial; 3) Symbol Digit Modalities Test (SDMT) que avalia a atenção sustentada, capacidade de concentração e velocidade de processamento de informações; 4) Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) utilizado para avaliar a atenção sustentada e dividida, a memória operacional e a velocidade de processamento de informações, e, por fim, (5) Word List Generation (WLG) que consiste em um teste de fluência verbal semântica.O declínio cognitivo pode surgir desde os estágios iniciais da EM. As disfunções cognitivas são mais prevalentes e podem diferir qualitativamente entre os pacientes com formas progressivas da doença quando comparados às formas remitentes. Nesse sentido, a fenotipagem cognitiva é de fundamental importância. A maioria dos estudos cognitivos na EM incluíram pacientes com EMRR. Poucos estudos avaliaram os fenótipos cognitivos das formas clínicas da EM e ainda não está claro se os pacientes com a forma progressiva da doença

apresentam padrão distinto de disfunção cognitiva em relação à EMRR. Recentemente, um estudo que avaliou o padrão de comprometimento da forma EMP e EMRR por meio de avaliação neuropsicológica e neuroimagem, demonstrou que os pacientes com EMRR e EMP apresentaram perfil neuropsicológico semelhante, entretanto a disfunção cognitiva foi maior no grupo de EMP.A RNM tem uma contribuição valiosa na EM como ferramenta diagnóstica, através critérios de McDonald revisados em 2017, para o seguimento e na monitorização de atividade da doença. Adicionalmente, a RNM é utilizada para mensuração da carga lesional, fornecendo informações úteis como preditor de incapacidade ao longo prazo. Alguns biomarcadores de RNM associados à disfunção cognitiva estão sendo extensamente investigados nas últimas décadas. As primeiras pesquisas já indicavam que o aumento de carga lesional teria relação com déficits cognitivos. Estudos subsequentes demonstraram a importância da topografia das lesões de substância branca, injúria microestrutural, lesões de substância cinzenta cortical e subcortical, atrofia de substância cinzenta e padrões discrepantes de ativação cerebral na RNM funcional. Ênfase tem sido dada na busca da mensuração comparativa entre o dano cerebral (substância branca e cinzenta) a disfunção cognitiva na EM. Alguns estudos, principalmente transversais, dão destaque para tálamo, hipocampo e regiões corticais (córtex cingulado posterior) como particularmente relevantes para o declínio cognitivo. Atrofia cerebral, volume de carga lesional em T2 e lesões corticais têm sido identificadas como possíveis causadores de aumento do risco de comprometimento cognitivo. A identificação de lesões crônicas ativas na EM que antes só poderiam ser identificadas através autópsia, atualmente, já são demonstradas em RNM de 7 e 3 Tesla como lesões sem realce ao gadolínio com bordas paramagnéticas (rim lesions). Foi demonstrado que as rim lesions são comuns, estão associados a EM mais agressiva, causam danos teciduais contínuos e ocorrem mesmo nos indivíduos tratados com drogas modificadoras de doenças (DMD). Poucas pesquisas realizaram análises comparativas entre perfil cognitivo das formas EMRR e EMP e as alterações de neuroimagem. Um estudo longitudinal de 10 anos identificou que a piora do SDMT em 5 anos de acompanhamento foi previsto pela idade basal, Incapacidade Expandida Escala de status (EDSS), volume cerebral total e volume de lesão T2 , explicando 30,2% da variância do SDMT. No acompanhamento de 10 anos, a idade, o EDSS, o volume de substância cinzenta e o volume de carga lesional em T1 explicaram 39,4% de variação da mudança no SDMT. Outro paper publicado que avaliou 6 anos de seguimento em pacientes com EMRR identificou disfunção combinada de domínios cognitivos em 62.2% dos pacientes, a maioria evidenciada na velocidade de processamento e memória .Alguns indivíduos mantêm boa performance cognitiva apesar do dano cerebral substancial. Esta dissociação clínico-patológica

indica que alguns fatores de proteção contra o declínio cognitivo, como a Reserva Cognitiva (RC), parecem atenuar o efeito negativo da carga lesional na EM sobre as atividades neuropsicológicas. Contudo, esse fator de proteção diminui ao longo do curso doença enquanto a carga lesional aumenta. Antes do aparecimento da disfunção cognitiva, o cérebro lança-se de mecanismos compensatórios adaptativos. A acumulação de danos pode contribuir significativamente para o desenvolvimento da alteração cognitiva nos indivíduos com EM. Até o momento, não há trabalhos que avaliaram o papel da reserva cognitiva no declínio cognitivo nas diferentes formas da EM.Nota-se que grande parte das pesquisas direcionadas ao estudo das correlações entre alterações de neuroimagem e disfunção cognitiva utilizou apenas indivíduos com EMRR. Verifica-se escassez de estudos longitudinais que avaliaram comparativamente pacientes EMRR e EMP através de avaliação neuropsicológica e RNM.Diante do exposto, o objetivo deste estudo é avaliar o perfil do comprometimento cognitivo das formas EMP e EMRR através de avaliação neuropsicológica e correlacionar com os achados da RNM e de reserva cognitiva após 4 anos de seguimento.

DELINEAMENTO DA PESQUISA: Trata-se de estudo clínico, observacional, longitudinal retrospectiva, de cerca de 5 anos, que envolverá 54 indivíduos adultos, pacientes do Ambulatório de Esclerose Múltipla do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, que foram inicialmente avaliados em 2017, e que serão submetidos à avaliação Clínica , neuropsicológica e realização de ressonância magnética de crânio. Esperamos convocar 54 pacientes com diagnóstico definitivo de Esclerose Múltipla pelos critérios de McDonald revisados 2010 que são acompanhados no Ambulatório de Esclerose Múltipla do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Hospital das Clínicas da UNICAMP) e que já passaram por avaliação neuropsicológica da BRB-N , pela escala MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite Measure) e pela escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) , todos em 2017, e realizaram RNM de crânio em aparelho de 3T no mesmo ano, com intervalo de no máximo 30 dias entre a avaliação neuropsicológica e a RNM. Dos pacientes que serão reavaliados, 30 pacientes são portadores de EMP (13 mulheres e 17 homens) e 24 pacientes são portadores de EMRR (14 mulheres e 10 homens). Estes pacientes serão submetidos, após fornecer consentimento livre, a nova realização da mesma bateria de testes e RNM, a saber: BRB-N, MSFC, EDSS e RNM de crânio, utilizando o mesmo aparelho e tecnologia e respeitando o intervalo de no máximo 30 dias entre a avaliação neuropsicológica e o exame de imagem. Avaliação Clínica e Neuropsicológica:1) História médica e exame físico geral e neurológico completo, incluindo exame da acuidade visual por meio da tabela de optótipos de Snellen.2) Aplicação da escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (Expanded

Disability Status Scale – EDSS).3) Aplicação da bateria BRB-N de testes cognitivos. Os subtestes serão aplicados na seguinte ordem fixa: memória verbal (SRT), memória espacial (10/36 SPART), símbolos-dígitos (SDMT), PASAT, evocação tardia do SRT, reconhecimento tardio do SRT, evocação tardia do 10/36 SPART, fluência verbal semântica (WLG).4) Teste de nomeação de Boston para avaliação da linguagem usando a versão de 30 itens pares.5) Avaliação do desempenho executivo por meio do Teste da Torre de Londres.6) Avaliação da reserva cognitiva através do Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq).7) A Escala de Zung para Autoavaliação da Depressão.8) A Escala de Severidade da Fadiga (Fatigue Severity Scale – FSS.9) Aplicação da escala MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite Measure) : escala que envolve uma composição de três testes: 9-Hole Peg Test, Timed 25-Foot Walk e PASAT. Avaliação por Neuroimagem: Todos os pacientes serão submetidos a exame de Ressonância Magnética (RM) cerebral com aparelho de 3T disponível no HC-UNICAMP.O protocolo consistirá de aquisições em T1 e FLAIR com cortes axiais, sagitais e coronais. Análise dos dados: Os dados serão submetidos a análise qualitativa e descritiva bem como a uma análise quantitativa por testes paramétricos e não paramétricos.

ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA: Este é um projeto que envolve a avaliação de pacientes portadores de Esclerose Múltipla (EM) que acompanham no Ambulatório de Neurologia do HC- UNICAMP. Eles serão selecionados pelo pesquisador responsável e serão primeiramente esclarecidos e orientados sobre os procedimentos utilizados nesta investigação após a leitura, concordância e assinatura do termo de consentimento. A avaliação será realizada por meio de exames neurológicos e neuropsicológicos, sendo a avaliação cognitiva já realizada de forma rotineira no acompanhamento dos pacientes no ambulatório, porém nesta pesquisa será feita de uma forma mais extensa e sistemática. Devido os testes cognitivos exigirem tempo mais prolongado, o pesquisador deve deixar os participantes à vontade sem que haja qualquer interferência emocional e externa. Além disso, uma vez que os questionários abordam questões potencialmente sensíveis, pode haver risco de desconforto psíquico. Também será utilizado exame de ressonância magnética, apresentando risco apenas para os portadores de marca-passo, clipes metálicos ou claustrofóbicos, fazendo parte do acompanhamento de rotina dos pacientes com Esclerose Múltipla em nosso ambulatório e costuma ser feito independentemente desta pesquisa. Os pesquisadores assumem o compromisso de cumprir as exigências da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os pacientes ou seus responsáveis legais receberão um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que autorize nossa instituição a utilizar as informações provenientes de suas avaliações clínicas para a execução desta pesquisa, e terão total liberdade para eventualmente recusar de participar no estudo. Não haverá qualquer vantagem direta ou

gratificação para o indivíduo em decorrência de sua participação no estudo, a não ser em função do conhecimento adquirido com a conclusão do projeto, que poderá reverter-se em benefícios para a saúde da coletividade como um todo. Os resultados da pesquisa tornar-se-ão públicos, sejam eles favoráveis ou não às hipóteses estabelecidas.

MÉTODOS:

Sujeitos: Considerando a emergência sanitária decorrente da pandemia COVID-19, a pesquisa adotará medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades da pesquisa, seguindo o protocolo de medidas sanitárias da Unicamp publicados à página: https://www.unicamp.br/unicamp/cartilha-covid-19/area-da-saude.

Esperamos convocar 54 pacientes com diagnóstico definitivo de Esclerose Múltipla pelos critérios de McDonald revisados 2010 [37] que são acompanhados no Ambulatório de Esclerose Múltipla do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Hospital das Clínicas da UNICAMP) e que já passaram por avaliação neuropsicológica da BRB-N , pela escala MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite Measure) e pela escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) , todos em 2017, e realizaram RNM de crânio em aparelho de 3T no mesmo ano, com intervalo de no máximo 30 dias entre a avaliação neuropsicológica e a RNM [20]. Dos pacientes que serão reavaliados, 30 pacientes são portadores de EMP (13 mulheres e 17 homens) e 24 pacientes são portadores de EMRR (14 mulheres e 10 homens).

Estes pacientes serão submetidos, após fornecer consentimento livre, a nova realização da mesma bateria de testes e RNM, a saber: BRB-N, MSFC, EDSS e RNM de crânio, utilizando o mesmo aparelho e tecnologia e respeitando o intervalo de no máximo 30 dias entre a avaliação neuropsicológica e o exame de imagem

Critérios de inclusão: 54 pacientes com EMP e EMRR de ambos os sexos que já participaram de estudo em 2017 com utilização da avaliação neuropsicológica do BRB-N, MSFC, EDSS e RNM de crânio em aparelho de 3T, com pelo menos o curso fundamental completo (4o ano primário), capazes (quanto à sua visão, audição e motricidade) de executar os testes e tarefas propostos, além de ter assinado o termo de consentimento para participar deste estudo, após as devidas informações e esclarecimentos.

Critérios de exclusão: (1) Pacientes que não fizeram parte do estudo realizado em 2017. (2) pacientes com outras comorbidades significativas (doenças sistêmicas descompensadas); (3) pacientes com sintomas e sinais evidentes de efeito colateral de drogas sedativas ou hipnóticas, uso de corticóide nos últimos 30 dias, ou que tenham dormido insuficientemente na noite anterior

à avaliação, devendo a inclusão e avaliação de tais pacientes serem prorrogadas para outra ocasião em que tais problemas ou impedimentos tenham desaparecido; (4) pacientes que não preenchem os critérios de inclusão acima discriminados.

Avaliação Clínica e Neuropsicológica: Todos os pacientes serão submetidos à avaliação clínica e neuropsicológica descrita a seguir, com duração de cerca de 90 minutos (incluindo uma pausa de 10 a 15 minutos para descanso).

1. História médica e exame físico geral e neurológico completo, incluindo exame da acuidade visual por meio da tabela de optótipos de Snellen.

2. Aplicação da escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke [38] (Expanded Disability Status Scale – EDSS): é um método de quantificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da esclerose múltipla ao longo do tempo. A escala EDSS quantifica as incapacidades em oito sistema funcionais (SF): funções piramidais, cerebelares, do tronco cerebral, sensitivas, vesicais, intestinais, visuais e mentais.

3. Aplicação da bateria BRB-N de testes cognitivos [39]. A BRB-N será administrada de modo padronizado, no período diurno, em um quarto ou sala silenciosa (com a presença apenas do examinador e do sujeito). Os subtestes serão aplicados na seguinte ordem fixa: memória verbal (SRT), memória espacial (10/36 SPART), símbolos-dígitos (SDMT), PASAT, evocação tardia do SRT, reconhecimento tardio do SRT, evocação tardia do 10/36 SPART, fluência verbal semântica (WLG).

Descrição dos subtestes da BRB-N, aplicação e sistemas de escores:

3.1. O teste de aprendizado e memória verbal ("Selective Reminding Test - SRT) [40] é um teste de aprendizado de lista de 12 palavras. Será aplicada a versão A das 12 palavras, as quais serão apresentadas oralmente pelo examinador (1 palavra a cada 2 segundos) e logo a seguir repetidas pelo sujeito, em qualquer ordem. O teste é repetido mais cinco vezes consecutivas, perfazendo um total de seis tentativas. Em cada nova tentativa o examinador diz apenas as palavras que o sujeito não repetiu (esqueceu) na tentativa anterior, mas o sujeito deve dizer a lista completa de 12 palavras. Após um intervalo de 15 minutos ocupado com a administração de outros testes da BRBN (SDMT, PASAT), é avaliada a evocação espontânea tardia, em que o sujeito é solicitado a tentar lembrar e dizer novamente a lista completa de 12 palavras.

Dois tipos diferentes de escores do SRT serão considerados na análise:

3.1.1. Escore de evocação consistente a longo-prazo (consistent long-term retrieval - CLTR): se a palavra é consistentemente (continuamente) evocada em todas as tentativas subsequentes até a última (a sexta), então ela é pontuada como evocação consistente a longo-prazo em cada tentativa; e a soma total das palavras da CLTR de todas as tentativas (até a sexta) é considerada

como o escore total da CLTR.

3.1.2. Escore de evocação tardia (delayed recal - DR) é a soma total das palavras evocadas após a pausa de 15 minutos.

3.2. O teste de aprendizado e memória espacial (10/36 Spatial Recall Test - SPART) avalia primeiro o aprendizado e posteriormente (após 15 minutos) a evocação tardia das posições espaciais de 10 fichas pretas distribuídas em um tabuleiro de xadrez constituído de 6x6 (=36) quadrículos. A fase de aprendizado consiste de três tentativas nas quais o examinador mostra o tabuleiro, no qual cada uma das 10 fichas está distribuída em 10 diferentes posições (quadrículos), as quais o sujeito deve memorizar durante 10 segundos. Logo a seguir, o tabuleiro com as fichas é retirado e o sujeito é solicitado a pôr as 10 fichas nas mesmas posições (quadrículos) em um tabuleiro idêntico vazio. O número total de respostas corretas nas três tentativas consecutivas é o escore de aprendizado; e o número total de respostas corretas após 15 minutos é o escore de evocação tardia.

3.3. O teste de símbolos-dígitos (Symbol Digit Modalities Test - SDMT) examina a atenção sustentada, capacidade de concentração e rapidez de coordenação visual-motora. Primeiro, o examinador mostra ao sujeito, na parte superior de uma folha de papel, nove diferentes símbolos, debaixo de cada um dos quais se encontra o número que lhe corresponde, de 1 a 9. Logo abaixo, na mesma folha de papel, estão os mesmos símbolos distribuídos aleatoriamente em oito fileiras de 15 símbolos, com um quadrado vazio debaixo de cada símbolo. A tarefa do sujeito é ir dizendo, o mais depressa possível e ininterruptamente, qual número corresponde a cada símbolo. Após 90 segundos, o sujeito é solicitado a interromper. O escore é o número de respostas corretas nos 90 segundos.

3.4. O teste de adição seriada (Paced Auditory Serial Addition Task -PASAT) é um teste de atenção sustentada e dividida, rapidez de processamento de informações e memória operacional. Neste teste, uma gravação sonora apresenta oralmente uma série de 61 números, de 1 a 9, um número a cada 3 segundos. Ao ouvir os dois primeiros números, o sujeito deve somá-los e dizer a resposta. Quando ele ouvir o número seguinte (ou seja, o terceiro), deve somá-lo com o que ouviu imediatamente antes, o segundo, e dizer a resposta; e assim por diante, dizendo a soma do número dito em cada momento com o último que foi dito e não a soma total dos números ditos anteriormente. O teste definitivo é precedido por um treino em três tentativas. O escore é o número de respostas (somas) corretas.

3.5. No teste de fluência verbal semântica (Word List Generation - WLG), de evocação semântica e fluência verbal, o sujeito é solicitado a dizer o máximo possível de nomes de “frutas e vegetais”

durante 90 segundos. O escore é o número total de respostas aceitáveis (ou seja, descartando as palavras repetidas ou ditas pelo sujeito com flexões singular e plural da mesma palavra).

4. Teste de nomeação de Boston para avaliação da linguagem usando a versão de 30 itens pares [41].

5. Avaliação do desempenho executivo por meio do Teste da Torre de Londres [42,43] consiste na transposição de três esferas de cores diferentes (vermelha, azul e verde) a partir de uma posição fixa (ponto de partida) para 12 posições-alvo (problemas). O sujeito deve atingir a posição-alvo dada (problema) com o menor número de ações ou movimento. As esferas são manipuladas, uma a uma, por três hastes verticais de comprimentos diferentes afixadas a uma base, de modo que a mais curta sustente apenas 1 esfera, a média até 2 esferas e a mais longa até 3 esferas. Uma resposta correta significa que a solução foi alcançada com o número mínimo de ações. São permitidas três tentativas para cada problema. Um acerto na primeira tentativa vale 3 pontos, na segunda dois pontos e na terceira um ponto, o que totaliza um máximo possível de 36 pontos.

6. Avaliação da reserva cognitiva através do Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq)[44]. Os participantes irão preencher um questionário que está subdividido em 3 secções: 1) CRI-Escola que registra o grau de escolaridade alcançado por um indivíduo durante a sua vida; 2) CRI-Trabalho que indica o tipo e o número de anos de trabalho realizado por uma pessoa; 3) CRI-Tempo Livre que se refere a todas as atividades que normalmente são realizadas fora dos horários de trabalho ou de frequência da escola.

7. A Escala de Zung para Autoavaliação da Depressão [45] consiste de vinte declarações, dez positivas e dez negativas. Ao lado das declarações há quatro colunas intituladas: quase nunca, algumas vezes, boa parte do tempo e a maior parte do tempo. Nas perguntas negativas, a tabela dá um ponto para "quase nunca" e um ponto adicional para cada coluna seguinte. Nas perguntas positivas, os pontos são concedidos inversamente.

8. A Escala de Severidade da Fadiga (Fatigue Severity Scale - FSS) [46] é composta por nove itens com pontuação de um (1) a sete (7) pontos. Essencialmente, a FSS consiste em responder um breve questionário que exige que o sujeito pontue seu próprio nível de fadiga. Um valor baixo indica que a declaração não é muito apropriada, enquanto um valor alto indica concordância. Trata-se de um questionário com nove afirmações, em que o paciente escolhe um número de 1 a 7, sendo que o número 1 significa que ele discorda completamente e o número 7 que concorda integralmente com a afirmação. Utilizamos os valores do índice da FSS que consiste no valor obtido pela divisão da pontuação total pelos nove itens do questionário.

9. Aplicação da escala MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite Measure) [47]: escala para

avaliação dos pacientes portadores de esclerose múltipla, desenvolvida pela National Multiple Sclerosis Society dos EUA em 1994, que envolve uma composição de três testes: 9-Hole Peg Test, Timed 25-Foot Walk e PASAT.

9.1. Caminhada Cronometrada de 25 Pés (Timed 25-Foot Walk – T25FW): medida quantitativa do funcionamento dos membros inferiores. O indivíduo é dirigido para uma faixa pintada em piso antiderrapante e instruído para andar o mais rapidamente possível de forma segura. A tarefa é imediatamente repetida quando o indivíduo caminha a mesma distância de volta ao ponto de início da caminhada. São realizadas duas tentativas de caminhada cronometrada. O teste pode ser interrompido caso o paciente não consiga realizar a caminhada em três minutos ou em caso de não completar a prova na segunda tentativa depois de um período de descanso de cinco minutos.

9.2. Teste Cronometrado dos 9 Pinos nos Buracos (9 Hole Peg Test – 9HPT): é um mensurador de medida quantitativa da destreza dos membros superiores (mãos e braços). O equipamento é um estojo confeccionado de plástico e consiste de um espaço para guardar os pinos e de uma plataforma com buracos. A mão utilizada para a escrita é considerada como a mão dominante. A tarefa realizada irá avaliar a função da mão-dominante e da mão não dominante ao encaixar os nove pinos nos buracos apropriados o mais rapidamente possível. São realizadas duas tentativas com cada membro superior. O tempo para a medição da tarefa é cronometrado, pode ser realizado no máximo de cinco minutos ou 300 segundos para cada tarefa. A tarefa pode ser interrompida caso o paciente não consiga realizar a tarefa em três minutos ou em caso de não completar a prova na segunda tentativa depois de um período de descanso de cinco minutos. A tarefa será cancelada caso o indivíduo não consiga realizar a tarefa em cinco minutos.

9.3. Teste Cognitivo (Paced Auditory Serial Addition Task - PASAT): descrito no item 3.4.

Avaliação por Neuroimagem: Todos os pacientes serão submetidos a exame de Ressonância Magnética (RM) cerebral com aparelho de 3T disponível no HC-UNICAMP. O protocolo consistirá de aquisições em T1 e FLAIR com cortes axiais, sagitais e coronais. Serão feitos cortes milimétricos para análise volumétrica e de espessura cortical. Serão utilizados para acompanhamento os seguintes índices:

1. Número e volume de lesões de substância branca detectadas por FLAIR, volume de lesões hipointensas em T1 (black holes). Serão analisados através do Medical Image Processing, Analysis, and Visualization (MIPAV), software desenvolvido no Center for Information Technology, National Institutes of Health e gratuitamente disponível (https://mipav.cit.nih.gov/)

2. Volumetria de estruturas cerebrais com o software FreeSurfer versão 7.1.0 (http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/)[48]. É uma ferramenta utilizada para a análise e visualização de dados de

neuroimagem estruturais em estudos transversais ou longitudinais. Fornece um fluxo de processamento completo para o estudo das estruturas cerebrais corticais e subcorticais de ressonância magnética. Vamos incluir como variáveis de interesse o volume do córtex cerebral, núcleo caudado, putâmen, tálamo, hipocampo e corpo caloso.

Análise dos dados: Os dados serão submetidos a uma análise qualitativa e descritiva por meio de tabelas e gráficos, bem como a uma análise quantitativa, nas comparações entre pacientes e controles, por meio de testes não-paramétricos (tabelas de contingência, teste exato de Fisher e teste de MannWhitney) para as frequências e escores, testes paramétricos apropriados (t de Student, ANOVA) para as médias, e testes de correlação de Spearman quando apropriado. Utilizaremos a análise de regressão linear multivariada para avaliar os fatores clínicos (sexo, escolaridade, idade e EDSS) e de RM (volume de lesões hiperintensas em FLAIR e hipointensas em T1 e volumes do tálamo, córtex cerebral, estriado, hipocampo e corpo caloso) correlacionando aos dados da bateria BRB-N.

Local de realização da pesquisa: Departamento de Neurologia e setor de Radiologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

Cronograma: distribuição de atividades do programa de mestrado (total 2 anos)

Orçamento do Projeto de Pesquisa: Nome do Projeto: Disfunção Cognitiva nas Formas Progressivas e Remitente-recorrente da Esclerose Múltipla: Estudo longitudinal de 4 anos com avaliação neuropsicológica e por neuroimagem Pesquisador Responsável: André Augusto Lemos Vidal de Negreiros Instituição/Unidade/Departamento: Departamento de Neurologia – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP; Fonte (Instituição). *Os custos com material de consumo envolvem os gastos com papelaria e com contraste gadolínio para ressonância magnética a que os pacientes serão submetidos no Hospital das Clínicas – UNICAMP. Não haverá custos para o Hospital. Os recursos do financiamento serão realizados pela FAPESP: projeto Cepid BRAINN # 2013/07559-3. +As avaliações neurológicas e testes neuropsicológicos que serão realizados não terão custos adicionais ao hospital, sendo realizados dentro da rotina da consulta ambulatorial e no dia de realização da RM.

Desfecho Primário: As disfunções cognitivas das formas EMRR e EMP apresentam perfis fenotípicos diferentes e estão relacionadas a um padrão distinto de acometimento encefálico e de evolução através exames de RNM realizados.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese: Hipótese: 1. As disfunções cognitivas na EM podem atingir um ou mais domínio cognitivos com perfis fenotípicos supostamente diferentes entre as formas EMRR e EMP e com

possível tendência de piora ao longo do tempo. 2. As alterações encefálicas evidenciadas na RNM parecem ter padrões diferentes de acometimento e de evolução nos pacientes com as formas EMP/EMRR. 3. O grau de atrofia cerebral (cortical e subcortical) e o acúmulo de carga lesional parecem ser preditores de declínio cognitivo e podem ter um perfil de acometimento e de evolução distintos nas formas EMP e EMRR.

Objetivo primário: Investigar o padrão de comprometimento cognitivo nas formas progressivas da Esclerose Múltipla (EMSP/EMPP) e a forma remitente-recorrente (EMRR) através de avaliação neuropsicológica abrangente e correlacionar com achados de neuroimagem por ressonância magnética (RM) em estudo longitudinal de 4 anos.

Objetivos secundários: 1.Comparar o grupo de pacientes com EMSP/EMPP com o de EMRR em relação aos achados dos testes neuropsicológicos feitas em duas avaliações com intervalo de 4 anos entre elas. 2.Analisar comparativamente o grupo de pacientes com EMSP/EMPP com o de EMRR quanto aos achados de RM realizado por meio de dois exames em um intervalo de 4 anos entre eles. 3.Comparar os preditores de declínio cognitivo da RNM entre grupos EMSP/EMPP e EMRR através dos achados de RM realizados em duas oportunidades em um intervalo de 4 anos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informaram quanto aos riscos e desconfortos previstos para os participantes da pesquisa que "A avaliação será realizada por meio de exames neurológicos e neuropsicológicos, sendo a avaliação cognitiva já realizada de forma rotineira no acompanhamento dos pacientes no ambulatório, porém nesta pesquisa será feita de uma forma mais extensa e sistemática. Devido os testes cognitivos exigirem tempo mais prolongado, o pesquisador deve deixar os participantes à vontade sem que haja qualquer interferência emocional e externa. Além disso, uma vez que os questionários abordam questões potencialmente sensíveis, pode haver risco de desconforto psíquico. Também será utilizado exame de ressonância magnética, apresentando risco apenas para os portadores de marca-passo, clipes metálicos ou claustrofóbicos, fazendo parte do acompanhamento de rotina dos pacientes com Esclerose Múltipla em nosso ambulatório e costuma ser feito independentemente desta pesquisa".

Os pesquisadores informaram quanto aos benefícios diretos previstos para os participantes da pesquisa que "Não haverá qualquer vantagem direta ou gratificação para o indivíduo em decorrência de sua participação no estudo, a não ser em função do conhecimento adquirido com a conclusão do projeto, que poderá reverter -se em benefícios para a saúde da coletividade como um todo. Os resultados da pesquisa tornar-se-ão públicos, sejam eles favoráveis ou não às hipóteses estabelecidas".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A EQUIPE DE PESQUISADORES citada na capa do projeto de pesquisa e na PB inclui ALFREDO DAMASCENO (Médico, Neurologista do Departamento de Neurologia e Coordenador do Serviço de Doenças Desmielinizantes do HC-UNICAMP, Pesquisador responsável, Orientador) e ANDRÉ AUGUSTO LEMOS VIDAL DE NEGREIROS (Médico, Mestrando no PPG em Ciências Médica da FCM-UNICAMP, Orientando).

O orçamento descrito na PB informa que a pesquisa terá custo de R$ 5.000,00 para aquisição de material de consumo e será bancado pela Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador: Os custos com material de consumo envolvem os gastos com papelaria e com contraste gadolínio para ressonância magnética a que os pacientes serão submetidos no Hospital das Clínicas – UNICAMP. Não haverá custos para o Hospital. Os recursos do financiamento serão realizados pela FAPESP: projeto Cepid BRAINN # 2013/07559-3. As avaliações neurológicas e testes neuropsicológicos que serão realizados não terão custos adicionais ao hospital, sendo realizados dentro da rotina da consulta ambulatorial e no dia de realização da RM.

A pesquisa foi classificada na Grande Área 4 (Ciências da Saúde) e tem como título público "Disfunção Cognitiva nas Formas Progressivas e Remitente-recorrente da Esclerose Múltipla: Estudo longitudinal de 4 anos com avaliação neuropsicológica e por neuroimagem".

A pesquisa não foi classificada nas áreas temáticas especiais.

A Instituição proponente do protocolo é a Hospital de Clínicas - UNICAMP e não foi listada Instituição Coparticipante.

O cronograma proposto no projeto informa o início em 02/08/2021, o término em 31/07/2023 e prevê 24 meses para conclusão da pesquisa. O cronograma descrito na PB indica que a pesquisa será iniciada em 02/08/2021 e será concluída em 31/07/2023, em cerca de 24 meses.

Necessidade de registro de Biorrepositório: A descrição da metodologia indica que não serão coletadas amostras biológicas para a realização da pesquisa e, portanto, não há necessidade de registro de biorrepositório.

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc), detalhado como "Esperamos convocar 54 pacientes com diagnóstico definitivo de Esclerose Múltipla pelos critérios de McDonald revisados 2010 que são acompanhados no Ambulatório de Esclerose Múltipla do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Hospital das Clínicas da UNICAMP) e que já passaram por avaliação neuropsicológica da BRB-N , pela escala MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite Measure) e

pela escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) , todos em 2017, e realizaram RNM de crânio em aparelho de 3T no mesmo ano, com intervalo de no máximo 30 dias entre a avaliação neuropsicológica e a RNM . Dos pacientes que serão reavaliados, 30 pacientes são portadores de EMP (13 mulheres e 17 homens) e 24 pacientes são portadores de EMRR (14 mulheres e 10 homens). Estes pacientes serão submetidos, após fornecer consentimento livre, a nova realização da mesma bateria de testes e RNM, a saber: BRB -N, MSFC, EDSS e RNM de crânio, utilizando o mesmo aparelho e tecnologia e respeitando o intervalo de no máximo 30 dias entre a avaliação neuropsicológica e o exame de imagem".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos e blocos de informação utilizados para elaboração do parecer foram:

Registro do protocolo na Plataforma Brasil: Arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1751477.pdf" de 20/07/2021.

Carta resposta ao parecer: Arquivo "Carta_Resposta2.pdf" de 20/07/2021.

Modelo de TCLE a ser aplicado: Arquivos "TCLE_corrigido_sem_destaques_em_vermelho2.pdf" e "TCLE_corrigido_com_destaques_em_vermelho2.pdf", ambos de 20/07/2021.

CV do Pesquisador André Augusto: Arquivo "Curriculo_Lattes_Andre_Augusto_Lemos_Vidal_de_Negreiros.pdf" de 20/07/2021.

Também foram apresentados 9 outros arquivos das versões anteriores do protocolo, que não foram considerados na elaboração deste parecer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há mais pendências por resolver:

Pendência 1 (atendida em 03/07/2021). Os cuidados pertinentes às medidas preventivas para a pandemia COVID-19 foram informados.

Pendência 2 (atendida em 20/07/2021). Foi apresentado o modelo ajustado de TCLE. Destaca-se que os termos "ANEXOS" e "Anexo 1:" devem ser retirados do modelo antes de sua apresentação aos participantes, como solicitado na pendência.

Pendência 3 (atendida em 20/07/2021). O Item da PB "Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco" foi assinalado como "Não".

Pendência 4 (atendida em 20/07/2021). Foram informados/confirmados os dados do pesquisador André.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,

na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1751477.pdf	20/07/2021 11:37:15		Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Andre_Augusto_Lemos_Vidal_de_Negreiros.pdf	20/07/2021 11:32:54	André Augusto Lemos Vidal de	Aceito

Outros	Curriculo_Lattes_Andre_Augusto_Lemos_Vidal_de_Negreiros.pdf	20/07/2021 11:32:54	Negreiros	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido_sem_destaques_em_vermelho2.pdf	20/07/2021 11:29:39	André Augusto Lemos Vidal de Negreiros	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido_com_destaques_em_vermelho2.pdf	20/07/2021 11:29:10	André Augusto Lemos Vidal de Negreiros	Aceito
Outros	Carta_Resposta2.pdf	20/07/2021 11:28:31	André Augusto Lemos Vidal de Negreiros	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DO_PESQUISADOR_RESPONSAVEL.pdf	03/07/2021 16:38:14	André Augusto Lemos Vidal de Negreiros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_mestrado_detalhado_com_destaques_em_vermelho.pdf	03/07/2021 16:36:15	André Augusto Lemos Vidal de Negreiros	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido_sem_destaques_em_vermelho.pdf	03/07/2021 16:35:51	André Augusto Lemos Vidal de Negreiros	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido_com_destaques_em_vermelho_e_trechos_tachados.pdf	03/07/2021 16:35:37	André Augusto Lemos Vidal de Negreiros	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTA_RESPOSTA.pdf	03/07/2021 16:35:21	André Augusto Lemos Vidal de Negreiros	Aceito
Declaração de Pesquisadores	comprovantevinculoinstitucionalpesquisador.pdf	03/06/2021 11:11:37	André Augusto Lemos Vidal de Negreiros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_mestrado.pdf	02/06/2021 21:52:01	André Augusto Lemos Vidal de Negreiros	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	02/06/2021 21:43:47	André Augusto Lemos Vidal de Negreiros	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_mestrado.docx	02/06/2021 21:38:35	André Augusto Lemos Vidal de Negreiros	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

CAMPINAS, 05 de Agosto de 2021

Assinado por:
jacks jorge junior
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br