



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

MARIA DO CÉU FERNANDES FERREIRA

ALTERAÇÕES COGNITIVAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR.^a LÍVIA MARIA ABREU FREIRE DIOGO SOUSA

DR.^a SÓNIA RAQUEL MARQUES BATISTA

FEVEREIRO/2011

Índice

Glossário de abreviaturas.....	3
Abstract	5
Introdução	8
Espectro clínico da EM	9
Bases neuronais da disfunção cognitiva associada à EM	16
Patologia da substância cinzenta	16
A substância cinzenta aparentemente normal	19
Patologia da substância branca.....	20
Disfunção cognitiva e neuroplasticidade	22
Técnicas imagiológicas não convencionais e disfunção cognitiva.....	25
Baterias neuropsicológicas e disfunção cognitiva.....	28
Disfunção cognitiva e diagnóstico de EM.....	33
Disfunção cognitiva e EM benigna	36
Disfunção cognitiva e prognóstico de EM	38
Conclusões.....	41
Bibliografia.....	42

Glossário de abreviaturas

Brief visuospatial memory test revised- BVMT-R

California verbal learning test- CVLT

Controlled oral word association test- COWAT

Delis Kaplan executive function system- D-KEFS

Disfunção cognitiva- DC

Esclerose Múltipla- EM

Espectroscopia de ressonância magnética- MRS

Expanded Disability Status Score- EDSS

Faces symbol test-FST

Forma benigna de esclerose múltipla- B-EM

Imagem de tensor de difusão- DTI

Judgment of line orientation test- JLO

Magnetização de transferência- MTI

Minimal assessment of cognitive function in MS- MACFIMS

Multiple sclerosis inventory cognition- MUSIC

N- acetil-aspartato- NAA

Neuropsychological screening questionnaire-MSNQ

Paced auditory serial addition test- PASAT

Recuperação de inversão dupla-DIR

Reserva cognitiva- RC

Ressonância magnética- RM

Ressonância magnética funcional- RMf

Screening examination for cognitive impairment- SEFCI

Síndrome clínica isolada- CIS

Síndrome radiológica isolada- RIS

Sistema Nervoso Central- SNC

Substância branca- SB

Substância branca aparentemente normal- SBAN

Substância cinzenta- SC

Substância cinzenta aparentemente normal- SCAN

Symbol digit modalities test- SDMT

Tesla-T

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. Its clinical expression is variable resulting from lesions that can occur in various locations of the central nervous system, involving not only the white matter as previously thought, but also cortical and subcortical gray matter.

Classically it was believed that the cognitive dysfunction associated with multiple sclerosis was a rarity or occurred only in advanced stages of disease. However, recent studies have unequivocally demonstrated their presence at an early stage of the disease, with variable severity. In this context, some authors recommend the performance of neuropsychological tests very early at the diagnosis and then on a regular basis.

Recently, cognitive dysfunction has been proposed as a potential criterion in the early diagnosis of multiple sclerosis and to be included in the current diagnostic criteria for multiple sclerosis (McDonald 2005).

Concurrently, the importance of non-conventional imaging studies has been increasingly recognized, since they have permitted to reveal subclinical neuronal injury and cortical neuroplasticity phenomena.

In this review we discuss the current concepts regarding the pathophysiology of multiple sclerosis-related cognitive dysfunction and its potential value for diagnosis and prognosis.

Resumo

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória crónica e desmielinizante do sistema nervoso central. A sua expressão clínica é variável resultando de lesões que podem ocorrer em vários locais do sistema nervoso central, com envolvimento não apenas da substância branca como se pensava, mas também da substância cinzenta cortical e subcortical.

Classicamente considerava-se que a disfunção cognitiva associada à esclerose múltipla era uma raridade ou acontecia exclusivamente em estadios avançados da doença. No entanto, estudos recentes têm demonstrado inequivocamente a sua presença numa fase precoce da doença com espectro de gravidade variável. Neste contexto, alguns autores recomendam a realização de baterias neuropsicológicas actualmente ainda não realizáveis por rotina, logo aquando do diagnóstico e posteriormente de uma forma regular.

Recentemente, a disfunção cognitiva tem sido proposta como potencial critério auxiliar no diagnóstico precoce de doença e a incorporar nos critérios de diagnóstico actuais de esclerose múltipla (McDonald 2005).

Paralelamente, nos últimos anos tem-se constatado a importância dos estudos de imagiologia não convencional, os quais têm permitido demonstrar a presença de lesão neuronal em fase subclínica e a neuroplasticidade cortical associada.

Nesta revisão serão abordados os conceitos actuais referentes à fisiopatologia da disfunção cognitiva associada à esclerose múltipla, bem como o seu potencial valor no diagnóstico e prognóstico da doença.

Palavras- chave

Substância cinzenta, disfunção cognitiva, baterias neuropsicológicas, imagiologia não convencional, neuroplasticidade

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é a doença neurológica não traumática mais comum em adultos jovens (Staffen *et al.*, 2002). Trata-se de uma doença inflamatória desmielinizante e degenerativa crónica do sistema nervoso central (SNC) de etiologia ainda desconhecida (Schulz *et al.*, 2006).

Do ponto de vista patológico caracteriza-se pela presença de múltiplas placas (lesões focais) a nível cerebral e da espinhal medula. Classicamente consideradas de carácter inflamatório e desmielinizante, desde cedo se constata que havia perda axonal, sabendo-se actualmente que esta perda axonal é precoce no início da doença. Devido ao carácter disperso das lesões, o espectro de manifestações clínicas é muito diverso resultante do envolvimento de diferentes sistemas como por exemplo motor, sensitivo, visual e cognitivo (Chiaravalloti *et DeLuca*, 2008).

A disfunção cognitiva (DC) associada à EM embora já reconhecida anteriormente só recentemente tem sido alvo de investigação, tendo-se constatado que muitos doentes têm alterações cognitivas. Há cerca de 30 anos considerava-se que a DC estava presente em 3% dos doentes com EM e que ocorria apenas numa fase tardia da evolução da doença. No entanto, estudos recentes estimam que ocorre entre 43 a 72% dos doentes, considerando toda a vida do doente (Schulz *et al.*, 2006).

Os domínios cognitivos mais frequentemente comprometidos são a atenção, a velocidade de processamento da informação, a memória, as funções executivas e as capacidades visuo-espaciais (Calabrese, 2006).

Apesar da DC ser um dos sintomas mais frequentes em doentes com EM, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes são mal compreendidos (Heesen *et al.*, 2010). Além

disso, existe uma notória falta de informação sobre a história natural da DC na EM. Os resultados obtidos a partir dos poucos estudos que avaliaram a evolução da DC na EM têm sido controversos (Amato *et al.*, 2001).

Este tema torna-se ainda mais relevante atendendo ao facto de ser uma doença que afecta predominantemente pessoas jovens em que défices cognitivos estão associados a significativa incapacidade não só a nível emocional, social e laboral, mas também a nível das mais simples actividades diárias, determinando necessariamente perda de qualidade de vida, mesmo quando a incapacidade física é mínima (Arnett, 2010).

Espectro clínico da EM

A EM é marcada por uma grande diversidade de sinais e sintomas e de evolução clínica que condicionam uma dificuldade acrescida na classificação da doença (Ramli *et al.*, 2009).

Classicamente consideram-se que os sintomas mais frequentes na EM são alterações do equilíbrio, perturbações da sensibilidade, fadiga, sintomas urinários, paraparésia, disfunção sexual, perda visual, monoparésia, ataxia/descoordenação motora, diplopia, alterações sensoriais e dor. No entanto, estudos recentes evidenciam a DC e a depressão como sintomas muito frequentes na EM (Machado *et al.*, 2010).

A EM pode apresentar padrões evolutivos muito diferentes bem como taxas variáveis de acumulação de incapacidade ao longo do tempo (Chiaravalloti *et DeLuca*, 2008).

A evolução de doença pode ser considerada como a expressão de dois fenómenos clínicos distintos, os surtos e a progressão (Confavreux *et* Vukusic, 2006). Apesar da flutuação da doença ao longo da vida de um doente e da variabilidade interindividual consideram-se quatro subtipos clínicos da designada EM protótipo (figura 1): EM surto-remissão, EM secundária progressiva com ou sem surtos, EM primária progressiva e EM progressiva desde início mas com surtos. A forma surto-remissão caracteriza-se pela presença de surtos (períodos de agravamento clínico), intercalados com períodos de melhoria (remissão) com uma recuperação variável dos défices. A forma secundária progressiva temporalmente é sequencial à primeira e ocorre numa média de tempo variável de 5 a 20 anos, podendo ocorrer ou não surtos e é caracterizada por uma progressão da incapacidade continuada e independente da presença de surtos. A forma primária progressiva caracteriza-se pela presença de progressão da incapacidade desde início e na ausência de surtos. Na EM progressiva com surtos existe progressão da doença desde o início associada a surtos (Lublin, 2005).

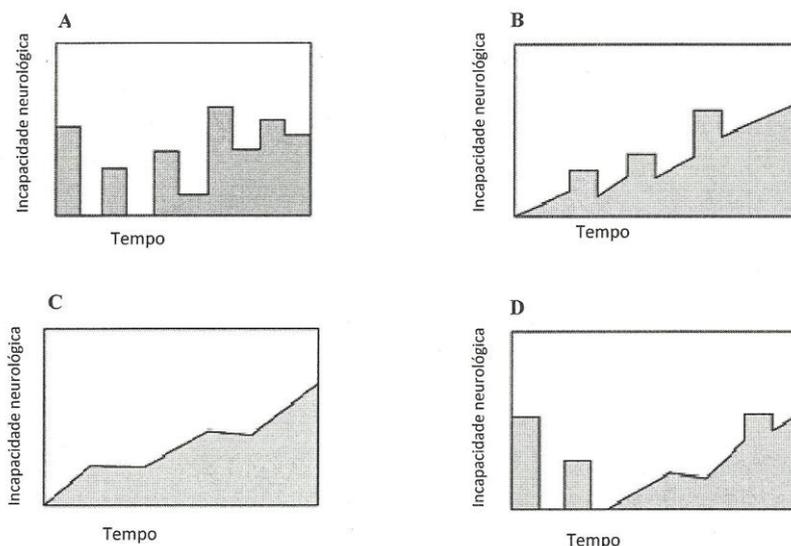


Figura 1: Subtipos clínicos da EM. **A)** EM surto-remissão. **B)** EM progressiva com surtos. **C)** EM primária progressiva. **D)** EM secundária progressiva. Adaptado de Lublin, 2005.

O subtipo surto-remissão corresponde a cerca de 85% dos casos e uma grande parte destes evolui para o subtipo secundária progressiva. A forma primária progressiva representa 10 a 15% dos casos e cerca de 5% dos doentes apresentam um padrão denominado progressivo com surtos (Machado *et al.*, 2010).

A relação existente entre os processos patológicos e a repercussão clínica na EM não é completamente compreendida, apesar dos inúmeros estudos nesta área. Estes têm demonstrado que as lesões cerebrais detectadas por ressonância magnética (RM) convencional não se correlacionam directamente com as manifestações clínicas nem com a evolução clínica da doença pelo que a existência de outras influências deve ser ponderada (Piras *et al.*, 2003; Bermel *et al.*, 2006). Estudos recentes de RM revelam que a incapacidade clínica se correlaciona de uma forma mais importante com a atrofia cerebral do que com a carga lesional em T2 e que a perda axonal é a principal responsável pelos défices clínicos irreversíveis (Huijbregts *et al.*, 2006; Siffrin *et al.*, 2010).

Paralelamente, têm surgido evidências que a variabilidade clínica interindividual na EM se associa a processos activos de adaptação cerebral que são evidentes nas várias fases de doença e podem ter um papel na manutenção dos domínios funcionais, mascarando as manifestações clínicas (Filippi *et al.*, 2010; Siffrin *et al.*, 2010). Isto sugere que a falta ou o esgotamento progressivo das redes adaptativas pode ser um factor significativo para a acumulação de incapacidade neurológica irreversível na EM (Miller *et al.*, 2003).

Disfunção cognitiva na EM

As alterações cognitivas têm sido bem documentadas em doentes com EM e as pesquisas mais recentes têm contribuído para a expansão de conhecimentos a esse nível (Calabrese, 2006; Feuillet *et al.*, 2007).

Apesar da DC estar principalmente descrita nas fases tardias de doença, estima-se a sua ocorrência entre 43% a 72% dos doentes durante toda a sua vida (Schulz *et al.*, 2006). Estes défices foram também evidenciados na EM precoce, com prevalências relatadas variáveis, oscilando entre 26% e mais de 53%, dependendo do estudo (Simioni *et al.*, 2007).

Tradicionalmente descrita como de natureza heterogénea, estudos recentes sugerem que a DC associada à EM tem um padrão característico em que os défices de memória, de atenção, da velocidade de processamento de informação, das funções executivas e da percepção visuoespacial são os mais frequentes (Dineen *et al.*, 2008). Pelo contrário, défices de linguagem e orientação são muito raros (Engel *et al.*, 2009).

Os resultados de vários estudos apontam a DC como um elemento comum na história natural da EM, embora com diferentes graus de gravidade (Amato *et al.*, 2001; Chiaravalloti *et al.*, 2008).

Relativamente à relação entre as características clínicas da doença e a DC, os dados são controversos. Enquanto alguns estudos relatam não haver correlação entre a duração da doença e a performance cognitiva, outros referem uma tendência para um maior envolvimento dos domínios cognitivos em doentes com uma maior duração da doença (Calabrese, 2006). Paralelamente, vários autores sugerem uma associação entre o subtipo clínico de doença e o desempenho cognitivo (Feuillet *et al.*, 2007). De facto, os doentes com as formas progressivas de EM, parecem apresentar um desempenho significativamente pior nos testes

neuropsicológicos comparativamente aos doentes com EM subtipo surto-remissão. Além disso, nestes parece ocorrer um compromisso mais significativo da memória de trabalho e da memória visual e os subtipos progressivos parecem estar associados a um maior défice de atenção e da velocidade de processamento de informação (Schulz *et al.*, 2006).

Embora os défices cognitivos possam permanecer estáveis ao longo do tempo, estes tendem frequentemente a progredir e estão associados com um impacto significativo sobre as actividades da vida diária, incluindo perda laboral precoce bem como outras dificuldades em interações sociais (Achiron *et al.*, 2007).

Várias entidades clínicas como a depressão ou a fadiga coexistem frequentemente com os défices cognitivos, apesar de não se ter documentado uma relação causal evidente (Feinstein, 2004; Goretti *et al.*, 2009).

- **Atenção e processamento da informação**

Atenção e processamento de informação são importantes funções cognitivas que foram durante muito tempo, amplamente negligenciadas (Houtchens *et al.*, 2009).

Estudos recentes demonstraram que os doentes com EM apresentam limitações significativas na realização de tarefas que requerem velocidade de processamento cognitivo (Calabrese, 2006; Houtchens *et al.*, 2009). Segundo alguns autores, os défices cognitivos mais frequentes nos doentes com EM, referem-se ao domínio do processamento de informação. No entanto, os mecanismos subjacentes ainda são mal compreendidos (Deloire *et al.*, 2010; Flavia *et al.*, 2010). Adicionalmente, Sanfilippo *et al.*, 2006 sugerem que a disconexão cortical/subcortical decorrente de alterações dos feixes de substância branca (SB) de

interligação, impede a rápida comunicação entre diferentes regiões cerebrais e pode ser responsável pela lentificação da velocidade de processamento de informação.

Paralelamente, 10% a 38% dos doentes com EM apresentaram défices de atenção especialmente na realização de funções complexas (Schulz *et al.*, 2006; Engel *et al.*, 2009). Os défices de atenção e de processamento de informação parecem ocorrer no início do curso da doença e podem contribuir para disfunção ao nível da memória ou raciocínio abstracto (Calabrese, 2006; Deloire *et al.*, 2010). Por outro lado, os subtipos progressivos de doença parecem estar associados a piores níveis de atenção e a reduzida velocidade de processamento da informação (Schulz *et al.*, 2006).

▪ **Aprendizagem e memória**

Postula-se a existência de uma relação estreita entre a aprendizagem e a memória e que embora sejam processos distintos se complementam. O domínio da aprendizagem abordado de forma independente, tem sido pouco investigado em doentes com EM pelo que é impossível afirmar que os défices de aprendizagem são mais raros (Ferreira, 2010). Um dos poucos estudos sobre este tema, mostrou que existem dificuldades de aprendizagem na EM e que existia associação significativa com a atrofia de substância cinzenta profunda (Deloire *et al.*, 2010).

Alguns autores referem que os défices de memória, nomeadamente da memória de trabalho e de curto prazo, parecem ser o domínio cognitivo afectado com maior frequência na EM variando entre os 40% e 60% (Calabrese, 2006). Estes défices estão presentes em fases precoces da doença, sendo mesmo significativos na forma surto-remissão (Schulz *et al.*, 2006) e podem ser encontrados até em doentes com incapacidade física ligeira (Calabrese, 2006).

Vários estudos documentam uma ausência de correlação entre a carga lesional cerebral e os défices da memória, sendo consensual admitir que estes défices estão mais associados com a atrofia cerebral (Bermel *et Bakshi*, 2006). Especificamente, os défices de memória de trabalho parecem estar correlacionados com a atrofia de SB, nomeadamente do lobo frontal, enquanto os défices de memória verbal parecem estar mais associados com a atrofia da substância cinzenta (SC) a nível do neocórtex ou hipocampo (Sanfilipo *et al.*, 2006).

- **Funções executivas**

De acordo com alguns autores, um terço dos doentes com EM apresenta défices em testes que exigem planeamento, resolução de problemas e raciocínio conceptual (Calabrese, 2006).

Os défices de funções executivas em doentes com EM parecem estar associados com alterações no córtex pré-frontal (Engel *et al.*, 2007) e afectam significativamente as actividades da vida diária, incluindo dificuldades em tarefas domésticas como lavar roupa e engomar, cozinhar, conduzir ou fazer compras (Flavia *et al.*, 2010).

- **Capacidade visuoespacial e visuoconstrutiva**

Investigações sobre o envolvimento das capacidades visuoconstrutivas e visuoespaciais na EM são raras, no entanto, os estudos disponíveis sugerem que os défices nestes domínios não são necessariamente atribuídos a DC, uma vez que défices periféricos (motores, visuais, por exemplo) influenciam também estas funções (Jonsson *et al.*, 2006; Chiaravalloti *et DeLuca*, 2008). Mesmo assim, estudos neste âmbito, incluindo doentes com um diagnóstico recente, verificaram que 34,7% dos doentes apresentavam défices de

organização visual e 17,9% de memória visuoespacial (Jonsson *et al.*, 2006). Paralelamente, há autores que sugerem ainda que os doentes com as formas progressivas de EM parecem ser relativamente vulneráveis nas tarefas que exigem velocidade de processamento de informação visual (Huijbregts *et al.*, 2006).

Bases neuronais da disfunção cognitiva associada à EM

▪ Patologia da substância cinzenta

Em 1962 foi descrita pela primeira vez a existência de alterações na SC cortical em doentes com EM, tendo a sua ocorrência sido desvalorizada durante várias décadas (Kangarlu *et al.*, 2007).

Embora a marca patológica na EM sejam focos macroscópicos desmielinizantes na SB do SNC, geralmente com uma distribuição periventricular, é agora bem conhecido que ocorrem também alterações focais e difusas na SC cortical e subcortical bem como na SB e SC aparentemente normais (Miller *et al.*, 2003).

As técnicas de RM aumentaram significativamente a compreensão da fisiopatologia da EM (Audoin *et al.*, 2003). No entanto, os mecanismos patológicos subjacentes aos défices cognitivos ainda não foram completamente elucidados. É amplamente aceite que a patologia da SB não pode por si só explicar a ocorrência de DC e que as alterações patológicas na SC têm um contributo relevante (Amato *et al.*, 2004). O envolvimento cortical na EM é muito provavelmente um fenómeno complexo e heterogéneo

resultante de diversos processos patológicos, como inflamação, perda neuronal, neurodegeneração e desmielinização (Rinaldi *et al.*, 2010).

A desmielinização cortical tem sido proposta como um evento tardio na EM. Pelo contrário, a perda de neurónios corticais é um processo precoce que ocorre entre 10% a 13% de doentes com EM, estando significativamente associada a défices da memória de trabalho e da velocidade de processamento de informação (Siffrin *et al.*, 2010).

As lesões corticais têm sido descritas como tendo menor infiltrado inflamatório particularmente em relação aos linfócitos do que as placas na SB (Siffrin *et al.*, 2010). Consideram-se três tipos de lesões corticais desmielinizantes: as de tipo I, envolvem simultaneamente a SB e SC, as de tipo II, são intracorticais perivasculares e as de tipo III, envolvem vários giros cerebrais e estendem-se da superfície pial para dentro do cortéx. As lesões mais frequentes correspondem aos tipos I e III (Peterson *et al.*, 2001).

A atrofia cortical envolve muito provavelmente processos patológicos de atrofia dendrítica e de corpos celulares bem como de perda axonal. Dados recentes mostram que a perda axonal, embora seja consistentemente descrita, é relativamente menor do que a atrofia de corpos celulares, variando de 9% a 17% (Siffrin *et al.*, 2010). No entanto, os mecanismos subjacentes à atrofia cortical ainda estão pouco esclarecidos. Uma hipótese é que o dano axonal ao nível da SB possa levar à neurodegeneração retrógrada de áreas corticais. Esta perda axonal pode ocorrer, pelo menos em parte, através de mecanismos que são independentes da desmielinização, provavelmente relacionados com uma interação glia-axonal anormal e que ocorrem mesmo na ausência de inflamação (Revesz, 2000). Paralelamente, outros estudos sugerem que este mecanismo patológico por si só não é suficiente para explicar os processos de atrofia cortical existentes na EM e que muito

provavelmente a patologia cortical inflamatória leva a perda de mielina, transecção axonal e apoptose neuronal, culminando com atrofia cortical (Amato *et al.*, 2004).

Recentemente, vários estudos têm demonstrado a presença de atrofia significativa também da SC subcortical mesmo em estádios precoces da doença (Amato *et al.*, 2004). Paralelamente, foi demonstrado que os défices de aprendizagem e de velocidade de processamento de informação estão mais fortemente associados com a atrofia da SC profunda. Esta parece ocorrer muito precocemente na EM e evolui mais rapidamente do que a atrofia cerebral global (Deloire *et al.*, 2010).

O tálamo é um componente do sistema límbico que possui exuberantes redes de conexão com a maior parte das estruturas cerebrais. Está associado à memória, emoção, atenção, humor, motivação e modulação da linguagem, tendo-se verificado que pode ser particularmente sensível à desmielinização e à perda axonal ao nível da SB cerebral. Esta constatação baseia-se na observação de que a redução talâmica de N-acetil-aspartato (NAA) se correlaciona directamente com a redução de NAA na substância branca aparentemente normal (SBAN) a nível frontal. Paralelamente, vários estudos têm demonstrado uma associação entre DC, particularmente envolvimento das funções executivas e alterações talâmicas, nomeadamente hipointensidades em T2, hipometabolismo, diminuição da integridade neuronal e atrofia macroscópica. A presença de placas desmielinizantes está também bem documentada a nível talâmico (Houtchens *et al.*, 2009).

A atrofia do tálamo passou a ser considerada por alguns autores, o biomarcador clinicamente mais relevante do processo neurodegenerativo subjacente à EM, o qual assume um papel primordial ao nível da patologia da SC com evidente repercussão cognitiva (Houtchens *et al.*, 2009).

Tendo em conta os aspectos referidos, o envolvimento patológico da SC não pode ser negligenciado na EM, uma vez que esta assume um papel significativo no desenvolvimento de DC, mesmo em fases iniciais de EM (Bermel *et al.*, 2006).

- **A substância cinzenta aparentemente normal**

Com o desenvolvimento de técnicas mais sofisticadas de RM tornou-se possível investigar o tecido cerebral aparentemente normal, possibilitando a detecção de mais lesões corticais e subcorticais, para além do número limitado de lesões visíveis. As alterações ao nível da substância cinzenta aparentemente normal (SCAN) e SBAN são desafiadoras na medida em que têm o potencial para explicar os mecanismos de disfunção clínica pouco explicados pelas lesões visíveis convencionalmente (Miller *et al.*, 2003).

A avaliação das alterações na SCAN reveste-se de importância na EM, devido ao seu potencial para definir as bases neuronais de algumas das manifestações mais frequentes da doença, nomeadamente a DC (Miller *et al.*, 2003).

A base patológica das alterações na SCAN ainda não foi completamente elucidada. Curiosamente, as alterações metabólicas na SCAN diferem daquelas observadas na SBAN. Na SBAN foram identificados vários processos patológicos, nomeadamente proliferação de astrócitos, activação microglial, gliose, perda axonal e infiltração inflamatória perivascular. Estes processos podem ser difusos, mas são mais evidentes em torno de lesões preexistentes evoluindo posteriormente para pré-lesões com desenvolvimento secundário de lesões focais. Contrariamente, ao nível da SCAN, as lesões são discretas e difusas, há diminuição dos níveis de NAA, reduzida componente inflamatória e alterações de perfusão com posterior perda neuronal (Peterson *et al.*, 2001).

Embora detectáveis em todas as formas clínicas de EM, as alterações na SCAN parecem ser mais frequentes e importantes em doentes com as formas progressivas, que parecem apresentar simultaneamente um maior envolvimento dos domínios cognitivos (Schulz *et al.*, 2006). No entanto, alterações na SCAN também têm sido relatadas em doentes com EM subtipo surto-remissão e, mais recentemente em doentes com CIS. Estes achados sugerem que as alterações na SCAN podem estar presentes desde os primeiros estadios de doença, tal como a DC e contribuir para a o seu agravamento progressivo (Miller *et al.*, 2003).

- **Patologia da substância branca**

A patologia da SB por si só é insuficiente para explicar a presença de DC em doentes com EM. No entanto, é amplamente aceite que as alterações patológicas na SB têm repercussões significativas na cognição (Amato *et al.*, 2004).

As lesões focais presentes na SB envolvem processos de desmielinização, inflamação e remielinização e localizam-se preferencialmente na SB periventricular, na medula espinhal e no tronco cerebral. Vários estudos tentaram encontrar uma correlação entre a localização das placas na SB e a DC, no entanto, os resultados foram controversos, sugerindo que outros mecanismos patológicos estão presentes a nível dos tecidos cerebrais (Miller *et al.*, 2003).

As técnicas imagiológicas não convencionais contribuíram para um melhor conhecimento das alterações patológicas na SB, nomeadamente na SBAN e permitiram aumentar a compreensão da fisiopatologia da DC (Dineen *et al.*, 2009).

As alterações da SBAN são difusas e mais evidentes em redor das lesões preexistentes, resultando principalmente da proliferação de astrócitos, gliose, perda axonal e inflamação perivascular. Estas lesões têm potencial para evoluir posteriormente no sentido da formação de placas na SB. Isto sugere que as alterações na SBAN, de alguma forma, predispoem à formação de lesão focal. No entanto, não há uma correlação directa entre as alterações na SBAN e a carga lesional, pelo que podem existir alterações significativas na SBAN mesmo na ausência de lesões focais (Revesz, 2000).

As alterações na SBAN foram evidenciadas em todos os subgrupos clínicos da EM, sendo mais significativas nas formas progressivas. Neste contexto, há autores que recomendam o estudo da SBAN em todos os doentes com EM de forma a investigar possíveis relações com os achados clínicos (Miller *et al.*, 2003).

Curiosamente, constatou-se que os doentes com alterações significativas na SBAN, nomeadamente no corpo caloso, apresentam também maior envolvimento cognitivo e alguns estudos sugerem uma correlação entre as alterações da SBAN e a incapacidade neurológica na EM (Evangelou *et al.*, 2000).

Estudos recentes documentam uma correlação importante entre a atrofia da SB e a DC, nomeadamente défices de velocidade de processamento de informação e de memória de trabalho (Sanfilippo *et al.*, 2006). Alguns autores evidenciam o papel relevante do corpo caloso na cognição sugerindo que a sua atrofia afecta negativamente o desempenho em tarefas que exigem a transferência inter-hemisférica de informação, nomeadamente, a velocidade de processamento de informação e a capacidade de resolução de problemas (Evangelou *et al.*, 2000). Assim, as alterações patológicas no corpo caloso podem ser responsáveis por processos de disconexão inter-hemisférica com repercussão evidente na cognição (Giorgio *et De Stefano*, 2010).

Nos últimos anos tem havido um interesse especial no papel da desconexão na etiologia da DC, supondo-se que alterações patológicas da SB de interligação cerebral interrompam a transferência de informação, ocorrendo assim desconexão entre importantes regiões cognitivas corticais e subcorticais envolvidas no processamento de domínios cognitivos ou em possíveis vias compensatórias (Dineen *et al.*, 2009). Assim, alterações da SB de conexão ao nível do esplénio do corpo caloso foram associadas a défices na velocidade de processamento de informação e da memória de trabalho e o envolvimento do giro do cíngulo parece interromper importantes redes de conexão temporais e parietais importantes para a cognição (Evangelou *et al.*, 2000).

Tendo em conta estes aspectos, a patologia da SB é complexa e a sua repercussão na cognição é decorrente da presença de placas desmielinizantes e de alterações na SBAN, as quais, associadas a processos de desconexão, podem contribuir parcialmente para a fisiopatologia da DC na EM (Dineen *et al.*, 2009).

Disfunção cognitiva e neuroplasticidade

A presença de mecanismos adaptativos, como o recrutamento de vias neuronais secundárias, pode limitar a associação entre os danos estruturais e o quadro clínico em estadios precoces de doença. Assim, a provável integridade de outros circuitos e estruturas, contribuirá para a manutenção de uma função cognitiva normal (Houtchens *et al.*, 2009). Estes mecanismos cerebrais compensatórios podem ajudar a explicar a fraca correlação entre os défices cognitivos e a carga lesional, uma vez que alguns doentes têm um desempenho

cognitivo normal em testes neuropsicológicos, apesar de graves lesões cerebrais detectadas por RM convencional (Deloire *et al.*, 2010).

Na última década, a utilização da RM funcional (RMf) na avaliação de redes cognitivas, permitiu evidenciar processos activos de neuroplasticidade, sugerindo que a eficiência da plasticidade cerebral é susceptível de desempenhar um papel importante na explicação da heterogeneidade clínica interindividual (Filippi *et Rocca*, 2010).

No âmbito da avaliação cognitiva, a RMf demonstrou a activação de sistemas indirectos/vicariantes com provável recrutamento de novas redes sinápticas implicadas em processos cognitivos. Este mecanismo ocorre em doentes com RM cerebral normal, em doentes com o diagnóstico de EM e em doentes CIS, contribuindo para mascarar a expressão clínica cognitiva. Deste modo, considera-se que a reorganização cortical com padrões alterados de activação cerebral seja uma característica precoce na EM (Miller *et al.*, 2003; Audoin *et al.*, 2003). Por outro lado, estudos mais recentes correlacionam o tempo necessário para a activação destes mecanismos cerebrais compensatórios com a extensão do dano cerebral avaliado pela RM, pelo menos nas fases iniciais de doença (Deloire *et al.*, 2010).

Simultâneamente, alguns autores defendem a existência de um limiar de tolerância cerebral que ao ser ultrapassado, culmina com a ocorrência de manifestações clínicas cognitivas (Calabrese, 2006).

Segundo Deloire *et al.*, 2010, os mecanismos de compensação cerebral são menos eficientes na protecção de défices de velocidade de processamento de informação, dando consistência a estudos que evidenciam a velocidade de processamento de informação como o domínio cognitivo mais frequentemente envolvido na EM desde os estadios iniciais.

Recentemente, ainda na tentativa de explicar a relação incompleta existente entre as lesões cerebrais e a DC na EM, foi introduzida a hipótese de reserva cognitiva (RC), a qual,

postula que o enriquecimento intelectual está associado à eficiência cerebral. Como tal, os doentes com EM e com maior enriquecimento intelectual devem apresentar um padrão mais eficiente de activação cerebral avaliado por RMf, diminuindo assim o impacto negativo da lesão cerebral na cognição. Paralelamente, os doentes com menor enriquecimento intelectual necessitam de mais recursos cerebrais para executar a mesma tarefa cognitiva comparativamente com os doentes com maior enriquecimento (Sumowski *et al.*, 2009).

Apesar da RC ser amplamente estudada na doença de Alzheimer, as pesquisas sobre o seu provável envolvimento na EM são relativamente recentes. Contudo, alguns autores demonstraram que o enriquecimento intelectual estimado através da escolaridade ou do conhecimento de vocabulário, protege contra o declínio neurocognitivo secundário a várias doenças neurológicas, incluindo a EM. Com base nestes aspectos, os autores argumentam que a RC pode explicar a associação limitada entre as medidas de neuroimagem e os défices cognitivos (Arnett, 2010).

Uma vez que o enriquecimento intelectual está fortemente relacionado com padrões de actividade cerebral antes das alterações clínicas serem evidentes, o reforço da RC seria provavelmente eficaz se implementado numa fase precoce (Sumowski *et al.*, 2009; Arnett, 2010). Assim, seria razoável encorajar os doentes com EM a participar em actividades que possam melhorar a RC, nomeadamente, incentivando-os a fazer exercício físico regular, a contribuir activamente para as relações sociais e a envolverem-se em actividades mentalmente estimulantes (Arnett, 2010).

Finalmente, pesquisas recentes têm sugerido que a RMf é uma ferramenta promissora para controlar, a curto prazo, mudanças de activação cerebral posteriores aos surtos e para investigar a presença, extensão e natureza da plasticidade cortical em doentes com EM estabelecida (Miller *et al.*, 2003). Por outro lado, apesar dos estudos de RMf serem restritos a

centros de pesquisa e não serem convencionalmente utilizados na avaliação de doentes com EM, esta pode tornar-se futuramente um método útil para caracterizar a reorganização cortical compensatória precoce e fornecer índices objectivos de função cerebral na avaliação da evolução da doença (Audoin *et al.*, 2003).

Técnicas imagiológicas não convencionais e disfunção cognitiva

É incontestável que as técnicas de RM estão intrínsecamente relacionadas com o diagnóstico e seguimento dos doentes com EM. Na última década, os estudos de RM têm sido largamente aplicados para investigar as alterações cerebrais associadas à DC na EM, demonstrando que uma parcela significativa de lesões inflamatórias está localizada na SC, especialmente no córtex cerebral (Rinaldi *et al.*, 2010). Tradicionalmente, os estudos de RM convencional investigam a relação entre a cognição e a patologia cerebral na EM focando a sua atenção sobre as lesões T2 e a atrofia cerebral (Giorgio *et De Stefano*, 2010). No entanto, estes estudos imagiológicos convencionais têm tido correlações decepcionantes com os aspectos clínicos, especialmente com os défices cognitivos (Kangarlu *et al.*, 2007). Esta falta de correlação significativa sugere que a DC pode ser anterior ao aparecimento de graves alterações estruturais (Giorgio *et De Stefano*, 2010). Uma potencial explicação seria a presença de outras alterações para além das visíveis ao nível da SB e SC. Assim, novas modalidades imagiológicas surgiram na última década de forma a proporcionar uma avaliação mais específica dos aspectos celulares e histopatológicos, incluindo perda neuronal, desmielinização, remielinização e gliose, envolvidos no processo de DC, definindo

funcionalmente com mais precisão estruturas importantes, tais como feixes de SB e regiões de conexão a nível da SC (Miller *et al.*, 2003). As recentes técnicas de neuroimagem permitem portanto, a detecção de importantes lesões microscópicas cerebrais não vistas na metodologia convencional, as quais têm um carácter difuso e envolvem áreas cerebrais aparentemente normais (Piras *et al.*, 2003). O desenvolvimento e a aplicação destas novas técnicas de RM resultou numa melhor compreensão da fisiopatologia da EM e permitiu a divulgação adicional de factores, previamente desconhecidos ou negligenciados, susceptíveis de contribuir para o aparecimento e desenvolvimento de défices em diversas funções cognitivas (Filippi *et Rocca*, 2010).

Os estudos de RMf constataram a existência de plasticidade cortical, a qual pode desempenhar um papel na limitação das consequências neuropsicológicas resultantes das alterações estruturais nos diferentes estadios de doença (Miller *et al.*, 2003).

Além disso, as técnicas quantitativas de RM estrutural, incluindo magnetização de transferência (MTI), imagem de tensor de difusão (DTI) e espectroscopia de RM (MRS) apresentam visões críticas na patogénese dos défices cognitivos na EM, sugerindo que existe tecido cerebral alterado para além daquele visualizado pela RM convencional e que contribui significativamente para os défices neuropsicológicos em doentes com EM (Kangarlu *et al.*, 2007).

A maior intensidade de campo em RM, incluindo 4 e 8 Tesla (T) demonstrou maior sensibilidade na detecção de lesões na SB e SC cortical comparativamente com 1.5T (Ramli *et al.*, 2009). Na verdade, constatou-se que várias lesões cerebrais na SC cortical não são evidentes em 1.5T mas visíveis em 8T, pelo que o envolvimento cortical detectado por RM convencional com 1.5T é amplamente subestimado. A RM de alto campo permite portanto, uma melhor detecção e definição das placas na SC cortical, bem como nos núcleos

de SC profunda com um nível de detalhe até agora apenas possível por exame histopatológico. As imagens obtidas representam um significativo avanço na capacidade de analisar pequenas características anatómicas do córtex cerebral com métodos de imagem não invasivos (Kangarlu *et al.*, 2007).

A MTI é uma técnica simples usada desde 1998 para avaliar as lesões presentes na EM e é um bom indicador de perda axonal e desmielinização, apesar de ser um mau indicador de inflamação e edema. No entanto, a discriminação entre placas edematosas e desmielinizantes pode ser realizada (Algin *et al.*, 2010). A combinação de MTI e DTI permite diferenciar placas agudas com inflamação e edema de placas crônicas (Ramli *et al.*, 2009).

A aplicação de sequências de recuperação de inversão dupla (DIR) demonstrou que a presença de lesões corticais é um achado frequente em doentes com EM. Em comparação com a RM convencional, a RM com DIR mostrou um aumento de 500% na detecção de lesões corticais (Rinaldi *et al.*, 2010). Assim, sequências de DIR permitem detectar e monitorizar a evolução das lesões no córtex na EM (Filippi *et Rocca*, 2010).

A MRS tem relacionado alterações metabólicas em determinadas áreas cerebrais com défices cognitivos específicos (Giorgio *et De Stefano*, 2010). A MRS pode fornecer informações relativas a anomalias presentes na SCAN e simultaneamente dar indicações sobre a progressão das lesões, sendo útil nos estudos de acompanhamento dos doentes com EM (Kangarlu *et al.*, 2007). O marcador mais frequentemente utilizado é o NAA, um possível marcador da integridade neuroaxonal. A diminuição de NAA está associada à perda axonal e gliose. A colina é um marcador da renovação da membrana celular e está aumentada nos processos de inflamação e remielinização. Outras substâncias estão a ser investigadas como o glutamato, glutamina, ácido ascórbico e glutatona (Ramli *et al.*, 2009).

A RM com subtração tridimensional produz uma melhor qualidade de imagem, levando a uma maior detecção de lesões activas independentemente do tamanho e a um maior acordo interobservador, comparativamente com imagens de subtração dimensional. Esta técnica exhibe um bom detalhe anatómico diferenciando bem a SB da SC, o que facilita a detecção de pequenas lesões, especialmente infratentoriais (Moraal *et al.*, 2010).

Estes métodos recentes ainda não foram utilizados no âmbito da prática clínica mas são largamente utilizados em ambiente de pesquisa. Têm-se revelado promissores para o avanço na compreensão de processos patológicos, nomeadamente inflamação, edema, perda axonal e desmielinização que potencialmente ocorrem em tecidos aparentemente normais e que excedem a capacidade de detecção das técnicas convencionais (Ramli *et al.*, 2009). Estas novas técnicas de RM podem ajudar a revelar as relações entre a DC e as alterações do tecido cerebral, uma vez que a DC tem uma etiologia complexa que não é adequadamente explicada pelas alterações patológicas capturadas pela RM convencional (Zipoli *et al.*, 2009). Paralelamente, estes avanços imagiológicos quando utilizados na rotina clínica, permitirão integrar novas abordagens de diagnóstico e de seguimento de doentes com EM (Miller *et al.*, 2003).

Baterias neuropsicológicas e disfunção cognitiva

Embora exista consciência crescente da presença frequente de défices neuropsicológicos na EM, alguns são subtis e portanto podem não ser identificados durante uma avaliação neurológica de rotina. Além disso, como já foi referido anteriormente, a DC é

um sintoma precoce na EM, pelo que alguns autores defendem que uma avaliação cognitiva compreensiva deve ser obrigatória (Calabrese, 2006).

Estudos da última década demonstram que as baterias de testes neuropsicológicos, no âmbito da EM, devem privilegiar a avaliação da atenção, velocidade de processamento de informação, memória (particularmente memória visual) e das funções executivas (Schulz *et al.*, 2006).

Até agora, não há um consenso internacional relativamente ao procedimento padronizado para o diagnóstico de DC na EM. Necessariamente, os testes cognitivos utilizados têm especificidade cultural e não são globalmente aplicáveis. Já foram propostos mais de 30 diferentes testes cognitivos (tabelas I e II) desde testes de rastreio a testes específicos para avaliação de determinadas funções cognitivas (Engel *et al.*, 2007). A falta de uniformização das baterias de avaliação cognitiva está a dificultar a obtenção de evidências para recomendar a sua incorporação como rotina diagnóstica (Ferreira, 2010).

Apesar de tudo, Benedict *et al.*, 2007 consideraram possível avaliar por rotina os doentes com EM desde que o procedimento fosse simplificado. Com esta finalidade, estes autores propuseram um método de rastreio cognitivo- Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ) bem como uma bateria mínima de avaliação e acompanhamento neuropsicológico- Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS). Estes métodos são considerados confiáveis e válidos em países de língua inglesa e a sua validade em outras línguas está sob investigação. O MSNQ é um método de rastreio cognitivo, rápido e barato que se baseia num questionário com 15 itens apresentado aos doentes e informantes (por exemplo, cônjuge, membro da família). As questões formuladas permitem avaliar défices na velocidade de processamento, atenção, memória, função executiva e comportamento. A MACFIMS é uma bateria de avaliação neuropsicológica, tem a duração de 90 minutos e é

composta por sete testes relativos aos domínios da velocidade de processamento de informação e memória de trabalho, aprendizagem e memória verbal e visual, fluência verbal, processamento visuoespacial e funções executivas. Os testes seleccionados para avaliar a velocidade de processamento de informação foram o Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) e o Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Para avaliar a aprendizagem e a memória verbal são usados o California Verbal Learning Test (CVLT-II) e o Brief Visuospatial Memory Test- Revised (BVMT-R). As funções executivas são estudadas pelo Delis- Kaplan Executive Function System (D-KEFS) Sorting Test. Para avaliar a fluência verbal e o processamento visuo-espacial são utilizados respectivamente, o Controlled Oral Word Association Test (COWAT) e o Judgment of Line Orientation Test (JLO). Estes testes estão disponíveis comercialmente, têm confiabilidade aceitável e são adequados para avaliações seriadas (Benedict *et al.*, 2007). O SDMT provou ser um método promissor, porque é rapidamente aplicado e está fortemente correlacionado com os resultados de RM em doentes com EM (Benedict *et al.*, 2007). Constitui um teste muito sensível para avaliar a velocidade de processamento de informação, considerada por muitos autores como um défice cognitivo central na EM. Assim, tem-se sugerido o SDMT como um potencial teste para fins de rastreio cognitivo na EM (DeLoire *et al.*, 2010).

Tabela I: Testes para avaliação da memória. Adaptado de Engel *et al.*, 2007

Teste	Dimensão	Duração
7/24 Spatial Recall Test	Memória curto prazo	10-30 minutos
California Verbal Learning Test	Memória curto prazo Memória longo prazo	10-30 minutos
Story Recall Test	Memória longo prazo	10-30 minutos
Rivermead Behavioural Memory Test	Memória longo prazo	>30 minutos

Wechsler Memory Scale-Revised	Memória curto prazo Memória longo prazo Memória de trabalho	>30 minutos
-------------------------------	---	-------------

Tabela II: Testes para avaliar as funções executivas. Adaptado de Engel *et al.*, 2007

Teste	Função	Duração
Raven's Standard Progressive Matrices	Raciocínio indutivo	10-30 minutos
Tower of Hanoi	Resolução de problemas	10-30 minutos
Wisconsin Card Sorting Test	Elaboração de estratégias	10-30 minutos
Word List Generation Test	Pensamento divergente	10-30 minutos

Actualmente, existem várias baterias de rastreio propostas para a avaliação de cognição em doentes com EM. Calabrese desenvolveu “Multiple Sclerosis Inventory Cognition” (MUSIC) e Beatty *et al.* desenvolveram “Screening Examination for Cognitive Impairment” (SEFCI) que avalia a memória verbal (Short Word List), a capacidade de abstracção, a atenção (SDMT) e o vocabulário verbal. Paralelamente, Rao *et al.* desenvolveram uma bateria neuropsicológica de triagem para a EM (NSBMS) que se tornou um padrão na triagem cognitiva em doentes com EM. O NSBMS tem a duração máxima de 30 minutos e avalia a aprendizagem verbal e espacial, atenção, memória de trabalho e funções verbais (Achiron *et al.*, 2007). A bateria inclui os seguintes testes: Selective Reminding Test (SRT), 10/36 Spatial Recall Test (SPART), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), PASAT e Word List Generation Test (WLGT) (Engel *et al.*, 2007).

Assim, alguns autores sugerem um procedimento de diagnóstico padrão (figura 2) que deve ser aplicado a todos os doentes. A realização de um teste de rastreio como PASAT, Faces Symbol Test (FST) ou MUSIC permite a avaliação da função cognitiva global,

identificando rapidamente sintomas cognitivos relevantes no contexto de EM (Engel *et al.*, 2007).

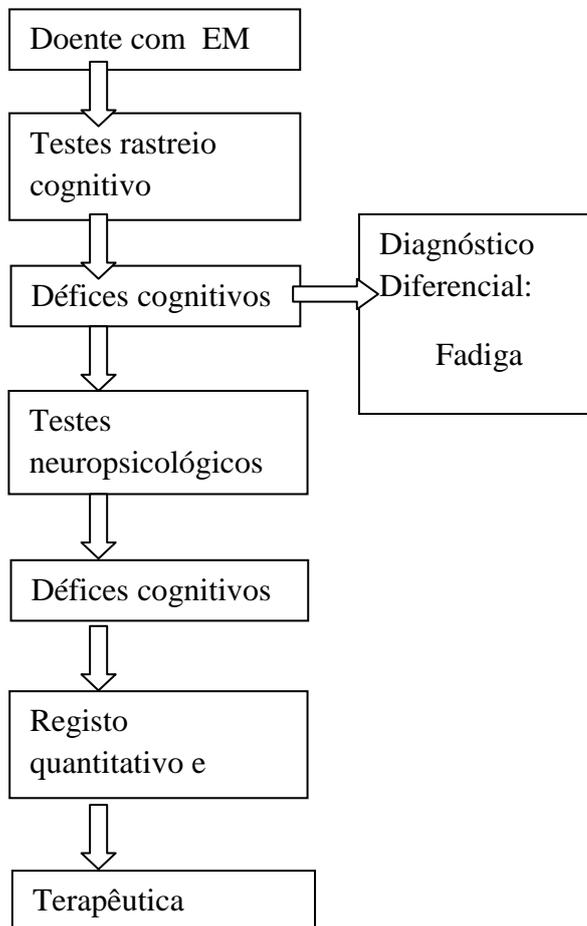


Figura 2: Procedimento recomendado para a avaliação cognitiva na EM. Adaptado de Engel *et al.*, 2007.

A tendência de efectuar testes cognitivos muito precocemente tem-se generalizado dada a constatação da presença de DC em estadios iniciais de EM (Simioni *et al.*, 2007). A avaliação neuropsicológica é actualmente recomendada como rotina nos estadios iniciais da doença, mesmo quando o comprometimento neurológico é mínimo e a imagiologia cerebral

não revela lesões extensas (Schulz *et al.*, 2006). Apesar de todos os esforços, ainda não é possível considerar uma bateria universal de avaliação cognitiva que possa ser utilizada por rotina (Ferreira, 2010).

Disfunção cognitiva e diagnóstico de EM

Os critérios diagnósticos de McDonald (tabela III), introduzidos em 2001 e modificados em 2005, são amplamente utilizados e integram dados clínicos, informações imagiológicas de RM, análise do líquido cefalorraquídeo e os potenciais evocados, sobretudo, visuais (PEV) (Meyn *et al.*, 2010). No entanto, muitos autores consideram que existe ambiguidade destes critérios, levando a uma interpretação errada e a uma incorrecta classificação com impacto quer na assistência do doente, quer em programas de investigação e estudos epidemiológicos (Hawkes *et al.*, 2010; Hawkes *et Giovanni*, 2010).

Tabela III : Critérios de diagnóstico de EM. Adaptado de Polman *et al.*, 2005.

Apresentação clínica	Dados adicionais para o diagnóstico
Dois ou mais surtos Evidência clínica objectiva de duas ou mais lesões	Nenhum
Dois ou mais surtos Evidência clínica objectiva de uma lesão	Disseminação espacial demonstrada por: RM ou Duas ou mais lesões vistas em RM consistentes com EM associadas a LCR positivo ou Surto clínico futuro com envolvimento de diferentes localizações

Um surto Evidência clínica objectiva de duas ou mais lesões	Disseminação cronológica demonstrada por: RM ou segundo surto
Um surto Evidência clínica objectiva de uma lesão (apresentação monossintomática, CIS)	Disseminação espacial demonstrada por: RM ou Duas ou mais lesões vistas em RM consistentes com EM associadas a LCR positivo e Disseminação cronológica, demonstrada por RM ou segundo surto
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM	Um ano de progressão da doença (determinado retrospectivamente ou prospectivamente) e dois dos seguintes: a. RM cerebral positiva (9 lesões T2 ou ≥ 4 lesões T2 com VEP positivo) b. RM medular positiva (2 lesões focais T2) c. LCR positivo

Dado que os défices cognitivos podem estar presentes em fases precoces de EM e a sua presença tem valor prognóstico na conversão para a doença, vários autores defendem a necessidade de incluir a avaliação cognitiva na rotina de diagnóstico de EM, apesar da DC não constituir critério de diagnóstico no âmbito dos actuais critérios (Zipoli *et al.*, 2009).

Segundo alguns estudos, o défice cognitivo é detectado numa proporção considerável de doentes com síndrome clínica isolada (CIS) sugestiva de EM e não apenas nas formas clinicamente definidas de EM (Zipoli *et al.*, 2009; Giorgio *et De Stefano*, 2010). Nestes doentes, o papel da RM convencional na definição do risco de vir a desenvolver EM clinicamente definida é bem reconhecido (Zipoli *et al.*, 2009). Além disso, as novas técnicas

de RM permitiram demonstrar alterações ao nível da SBAN não só em doentes com EM mas também com CIS (Miller *et al.*, 2003). Os estudos de RMf evidenciaram também a presença de reorganização motora cortical nesses doentes sugerindo a sua contribuição para a manutenção de um desempenho motor normal, apesar da presença de lesões cerebrais (Audoin *et al.*, 2003).

A avaliação clínica do perfil cognitivo em doentes com CIS, revelou um comprometimento cognitivo em 27% a 57% dos doentes em que os domínios mais afectados foram a memória, velocidade de processamento de informação, atenção e funções executivas (Feuillet *et al.*, 2007). Mais ainda foi demonstrado que dentro da população CIS, aqueles que apresentam envolvimento cognitivo têm maior risco de evoluir para EM clinicamente definida (Simioni *et al.*, 2007; Zipoli *et al.*, 2009).

Estudos recentes de RM, permitiram a introdução de um novo conceito caracterizado por doentes clinicamente assintomáticos mas com alterações imagiológicas evidenciadas por hipersinal em T2 típicas de EM, definindo assim, a síndrome radiológica isolada (RIS). Esta entidade recentemente definida, é sugestiva de EM subclínica e caracteriza-se pela descoberta acidental de lesões cerebrais, embora sem expressão clínica e com um exame neurológico normal. Adicionalmente, a avaliação cognitiva destes doentes aparentemente assintomáticos, através de testes neuropsicológicos, sugeriu que estes possuem um perfil cognitivo semelhante aos doentes com EM. Apesar do desempenho cognitivo ser significativamente pior nos doentes com EM, quando comparados com doentes com RIS, verificou-se que os domínios cognitivos prejudicados eram semelhantes em ambos (Lebrun *et al.*, 2010).

Tendo em conta que a DC tem sido demonstrada nos estádios iniciais de doença mesmo quando existe um baixo nível de incapacidade física e que a DC significativa em

doentes com CIS tem valor prognóstico na conversão para EM, os doentes com RIS e DC foram também considerados de alto risco para desenvolver EM (Lebrun *et al.*, 2010).

Em suma, as investigações mais recentes têm demonstrado consistentemente que a DC está presente muito precocemente na EM. Neste contexto, alguns autores sugerem a realização de uma avaliação neuropsicológica de rotina como método auxiliar no diagnóstico precoce de EM (Schulz *et al.*, 2006).

▪ **Disfunção cognitiva e EM benigna**

Ao longo dos últimos anos, a chamada forma benigna de EM (B-EM) recebeu crescente atenção por causa da tendência para tratar os doentes com EM precoce. Até à data, no entanto, não existem marcadores clínicos e paraclínicos que tenham provado ser úteis para a identificação precoce de doentes destinados a ter um curso de doença leve (Amato *et al.*, 2007). Além disso, a própria definição de B-EM ainda é controversa. Embora seja consensual classificar como B-EM aqueles doentes que são plenamente funcionais depois de 10 anos ou mais do diagnóstico, o modo pelo qual o doente é classificado como totalmente funcional foi contestado, por ser apenas baseado na EDSS (Expanded Disability Status Score), a qual leva em consideração principalmente a capacidade motora do indivíduo, com pouca ou nenhuma relevância para outras características igualmente importantes, particularmente a cognição (Amato *et al.*, 2007). Neste contexto, nem pontuações de incapacidade física ou outras características clínicas no início da doença parecem representar adequadamente os doentes com B-EM ou prevêr a sua evolução. Assim, apesar da constatação que um número considerável de doentes com EM pode permanecer durante muito tempo sem qualquer incapacidade significativa, sugerindo que uma forma menos

agressiva de EM pode ser uma verdadeira entidade, a sua identificação é mais complexa do que se pensava (Amato *et al.*, 2007).

Paralelamente, alguns estudos têm demonstrado que a B-EM pode muitas vezes ser apenas uma condição transitória porque, 10 anos após a avaliação inicial, 50% a 70% dos doentes com B-EM mostrou um agravamento significativo na EDSS (Rovaris *et al.*, 2008). Por outro lado, é amplamente aceite, que a definição actual de B-EM pode causar uma supervalorização dos indivíduos incluídos na categoria de B-EM, dado que a DC foi encontrada em 45% dos indivíduos classificados como com B-EM. Deste modo, sugere-se a necessidade de reavaliar a definição de B-EM, integrando os domínios cognitivos e recorrendo a marcadores paraclínicos como os provenientes de RM (Amato *et al.*, 2007). Os resultados de RMf, inequivocamente reconhecidos por serem mais objectivos do que qualquer avaliação clínica, podem ajudar a diferenciar os doentes com uma evolução completamente benigna daqueles classificados como sendo benignos, mas que exibem DC considerável em testes neuropsicológicos. Isto é consistente com a hipótese de que apenas os doentes com preservação das funções cognitivas podem representar aqueles que realmente integram a B-EM (Rovaris *et al.*, 2008).

Tendo em conta estes aspectos, a preservação da função cognitiva foi recentemente proposta como um requisito importante para definir de forma confiável doentes com a forma B-EM (Giorgio *et De Stefano*, 2010).

Disfunção cognitiva e prognóstico de EM

Classicamente considerava-se que o sexo feminino, a idade mais jovem do início da doença, a apresentação clínica sob a forma de nevrite óptica ou sintomas sensitivos indicavam um prognóstico mais favorável enquanto que o sexo masculino, a idade de início mais tardia e a presença precoce de sintomas motores ou cerebelares se associava a uma evolução clínica desfavorável. No entanto, estudos recentes vieram mostrar a ausência de influência consistente destes factores no prognóstico. Paralelamente, demonstrou-se que os preditores mais fortes a longo prazo de incapacidade física em doentes com o subtipo surto-remissão e que alertam para uma evolução potencialmente pior são a presença de sintomas esfinterianos precoces, a recuperação incompleta após o primeiro surto e um intervalo curto entre o primeiro e o segundo surto (Langer-Gould *et al.*, 2006).

Muitos autores têm procurado marcadores alternativos clínicos ou imagiológicos capazes de prever a progressão da incapacidade ao longo dos anos na EM. No entanto, esta previsão é um enorme desafio e os resultados têm sido controversos, uma vez que existe uma ampla variabilidade interindividual na evolução da doença (DeLoire *et al.*, 2010). Ainda assim, os estudos disponíveis que avaliam a história natural da doença são concordantes em relação à necessidade de considerar o subtipo clínico quando se avaliam os factores prognósticos de incapacidade a longo prazo (Langer-Gould *et al.*, 2006). Neste contexto, há autores que consideram a descrição do curso e do prognóstico na EM uma espécie de "missão impossível" ou, pelo menos, uma tarefa particularmente difícil (Confavreux *et Vukusic*, 2006).

Outro aspecto que desde há muito que se questiona, é a relação entre incapacidade física e incapacidade global, existindo vários estudos que alertam para a necessidade de considerar outros domínios como indicadores de incapacidade na EM, para além da

deficiência física (Deloire *et al.*, 2010). Apesar do envolvimento motor subjacente à EM ser amplamente aceite como factor prognóstico, o impacto da DC na vida social e profissional dos doentes com EM tem sido subestimado (Amato *et al.*, 2001). Investigações recentes têm demonstrado que a DC, nomeadamente os défices de memória, pode ter um impacto dramático sobre diversos aspectos da qualidade de vida (Simioni *et al.*, 2007; Zipoli *et al.*, 2009), sendo uma importante causa de incapacidade em doentes com EM (Giorgio *et De Stefano*, 2010). De facto, tem-se constatado que os doentes com défices cognitivos têm um maior risco de desemprego e são particularmente susceptíveis ao isolamento social (Schulz *et al.*, 2006; Engel *et al.*, 2007), independentemente do grau de incapacidade física (Amato *et al.*, 2001; Zipoli *et al.*, 2009; Deloire *et al.*, 2010). Existem, no entanto, alguns estudos com resultados opostos, sugerindo que a DC não parece interferir de forma especial, quer nas actividades de vida diária dos doentes quer na sua actividade laboral (Piras *et al.*, 2003).

Numa análise global, a magnitude da redução da qualidade de vida nos doentes com EM parece correlacionar-se com múltiplos factores, nomeadamente, com défices cognitivos, sintomatologia depressiva, aumento da incapacidade física e duração da doença (Flavia *et al.*, 2010). Os défices de cognição podem coexistir frequentemente com transtornos de humor e fadiga cuja interacção não está ainda bem elucidada (Feinstein, 2004). Finalmente, os défices cognitivos, juntamente com a incapacidade física, constituem os principais determinantes de incapacidade associada à EM (Amato *et al.*, 2001).

Globalmente, estes dados apoiam a noção de que os défices cognitivos precisam de ser considerados para uma caracterização clínica mais completa de doentes com EM (Giorgio *et De Stefano*, 2010). Assim, o estudo da cognição nestes doentes não deve ser considerado apenas para diagnosticar, mas também para integrar o planeamento de um programa de reabilitação (Ferreira, 2010).

A complexidade deste assunto contribui para que ainda não exista uma abordagem consensual aos doentes com DC. Existem autores que defendem a importância de identificar os doentes com envolvimento cognitivo ainda que subtil com a finalidade de aplicar precocemente intervenções farmacológicas que possam retardar o declínio cognitivo (Achiron *et al.*, 2007). Por outro lado, estudos mais recentes sugerem que a identificação precoce de défices cognitivos pode proporcionar uma abordagem "cognitiva" para o tratamento multifacetado de défices neuropsicológicos (Flavia *et al.*, 2010). Esta nova forma de intervenção surge na sequência de estudos que documentam os efeitos positivos da manutenção de uma ocupação sobre a flexibilidade mental destes doentes e tem como finalidade melhorar o prognóstico global da doença (Schulz *et al.*, 2006; Zipoli *et al.*, 2009). Nesse sentido, foi investigada a eficácia da reabilitação neurocomportamental sobre os resultados dos testes neuropsicológicos, revelando que as abordagens cognitivo-comportamentais são benéficas (Flavia *et al.*, 2010; Giorgio *et De Stefano*, 2010).

A questão da melhor altura para o treino cognitivo deve também ser abordada uma vez que tem implicações no recrutamento de doentes que podem ser considerados candidatos para a reabilitação neuropsicológica (Flavia *et al.*, 2010). Alguns estudos sugerem que as funções executivas podem ser mais susceptíveis de benefícios após o treino cognitivo em doentes mais jovens (Flavia *et al.*, 2010). Por outro lado, verificou-se que os doentes que receberam treino cognitivo também mostraram uma significativa diminuição de depressão. Estes resultados indicam que a reabilitação neuropsicológica específica para os défices clínicos do doente pode melhorar simultaneamente o défice cognitivo e o estado de humor (Flavia *et al.*, 2010).

Apesar disso, pouca importância se tem dado à investigação da relação dos efeitos de treino cognitivo com as características imagiológicas de RM, especialmente com a atrofia cerebral (Giorgio *et De Stefano*, 2010).

Conclusões

A constatação de que a DC é altamente frequente em doentes com EM, veio revolucionar as noções amplamente aceites da fisiopatologia de EM, sugerindo que existiria um envolvimento generalizado do SNC que ultrapassava em muito as lesões focais visíveis na SB. Efectivamente, documentaram-se alterações patológicas também ao nível da SC do SNC e ainda a nível das SBAN e SCAN, não detectadas por imagiologia convencional. A complexidade dos mecanismos neuropatológicos associados à EM traduz-se necessariamente numa heterogeneidade clínica inter-individual.

A DC descrita em todos os subtipos de doença mesmo em fases precoces, para além do valor diagnóstico de EM, tem valor prognóstico para a conversão em EM e pode ter influência significativa nas actividades diárias do doente, condicionando a sua qualidade de vida. No entanto, a integração da DC nos critérios diagnósticos e de prognóstico de EM, exige a adaptação de metodologias neuropsicológicas capazes de avaliar adequadamente o envolvimento cognitivo tanto como forma de rastreio cognitivo como forma de acompanhamento dos doentes com EM. Paralelamente, a utilização de técnicas especiais de neuroimagem pode oferecer um contributo importante para a visualização de alterações estruturais e funcionais a nível do SNC subjacentes à DC.

Futuramente, o desenvolvimento de baterias neuropsicológicas adequadas para a EM e a sua integração na prática clínica em associação com as novas técnicas de neuroimagem, poderá seleccionar doentes ainda em fases subclínicas de EM ou em fases muito precoces de forma a aplicar estratégias terapêuticas adequadas, retardando a progressão da doença e simultaneamente diminuindo a incapacidade neurológica.

Bibliografia

Achiron A, Doniger GM, Harel Y *et al* (2007) Prolonged response times characterize cognitive performance in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 14: 1102-1108

Algin O, Hakyemez B, Taskapilioglu O *et al* (2010) Imaging of active multiple sclerosis plaques: efficiency of contrast-enhanced magnetization transfer subtraction technique. *Diagn Interv Radiol* 16:106–111

Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V *et al* (2004) Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *J Neurol* 63: 89-93

Amato MP, Ponziani G, Siracusa G *et al* (2001) Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 58:1602-1606

Amato MP, Portaccio E, Stromillo ML *et al* (2008) Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis. *J Neurol* 71: 632-638

Arnett PA (2010) Does cognitive reserve apply to multiple sclerosis?. *Neurology* 74:1934–1935

Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva JP *et al* (2003) Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapping* 20:51-58

Beatty WW, Paul RH, Wilbanks SL *et al* (1995) Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology* 45:718–723

Benedict RHB, Zivadinov R (2007) Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS. *J Neurol* 254 Suppl II:22-25

Bermel RA, Bakshi R (2006) The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 5:158–170

Calabrese P, Kalbe E, Kessler J (2004) The multiple sclerosis inventory Cognition. *Psychoneuro* 30:384–388

Calabrese P (2006) Neuropsychology of multiple sclerosis. *J Neurol* 253 Suppl I: 10-15

Chiaravalloti ND, DeLuca J (2008) Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7:1139-1151

Confavreux C, Vukusic S (2006) Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 129: 606-616

Deloire M, Ruet A, Hamel D *et al* (2010) Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Multiple Sclerosis* 16(5): 581-587

Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J *et al* (2009) Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 132: 239-249

Engel C, Greim B, Zettl UK (2007) Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *J Neurol* 254 Suppl 2: 30–34

Evangelou N, Esiri MM, Smith S *et al* (2000) Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 47: 391–395

Falautano M (2010) Neuropsychological assessment: experimental and clinical research. *Neurol Sci* 10: 371-379

Feinstein A (2004) The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 49:157-163

Ferreira MLB (2010) Cognitive deficits in multiple sclerosis A systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 68(4): 632-641

Feuillet L, Reuter F, Audoin B *et al* (2007) Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 13: 124-127

Filippi M, Rocca MA (2010) MRI and cognition in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 10: 365-367

Filippi M, Rocca MA (2010) Novel MRI approaches to assess patients with multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 23:212–217

Flavia M, Stampatori C, Zanotti D *et al* (2010) Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 288: 101–105

Giorgio A, De Stefano N (2010) Cognition in multiple sclerosis: relevance of lesions, brain atrophy and proton MR spectroscopy. *Neurol Sci* 10: 370-380

Goretti B, Portaccio E, Zipoli V *et al* (2010) Impact of cognitive impairment on coping strategies in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 112: 127–130

Hawkes CH, Giovannoni G (2010) The McDonald Criteria for Multiple Sclerosis: time for clarification. *Multiple Sclerosis* 16(5): 566–575

Hecke WV, Nagels G, Leemans A *et al* (2010) Correlation of Cognitive Dysfunction and Diffusion Tensor MRI Measures in Patients With Mild and Moderate Multiple Sclerosis. *Journal of magnetic resonance imaging* 31:1492–1498

Heesen C, Schulz KH, Fiehler J *et al* (2010) Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity* 24: 1148–1155

Houtchens MK, Benedict RHB, Killiany R *et al* (2007) Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *J Neurol* 69: 1213-1223

Huijbregts SCJ, Kalkers NF, Sonnevile LMJ *et al* (2006) Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sciences* 245: 187-194

Jonsson A, Andresen J, Storr L *et al* (2006) Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: A 4-year follow-up study. *J Neurol Sciences* 245:77-85

Kangarlu A, Bourekas EC, Ray-Chaudhury A *et al* (2007) Cerebral cortical lesions in multiple sclerosis detected by MR imaging at 8 tesla. *J Neuroradiol* 28: 262-66

Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an extended disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444–1452

Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM *et al* (2006) Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol* 63(12):1686-91

Lebrun C, Blanc F, Brassat D *et al* (2010) Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis* 16(8): 919–925

Lublin FD (2005) Clinical features and diagnostic of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 23:1-15

Machado FV, Reis M, Saraiva P *et al* (2010) Esclerose múltipla- implicações sócio-económicas. *Acta Med Port* 23(4): 631-640

Meyn H, Kraemer M, Greiff A *et al* (2010) Activation of working memory in patients at the earliest stage of multiple sclerosis-An fMRI study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 112: 490–495

Miller DH, Thompson AJ, Filippi M (2003) Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 250:1407-1419

Moraal B, Wattjes MP, Geurts JJG *et al* (2010) Improved Detection of Active Multiple Sclerosis Lesions: 3D Subtraction Imaging. *Neuroradiology*-Volume 255: Number 1

Peterson JW, Bo L, Mork S *et al* (2001) Transected neuritis, apoptotic neurons and reduced inflammation in cortical MS lesions. *Ann Neurol* 50:389-400

Piras MR, Magnano I, Canu EDG *et al* (2003) Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 878–885

Polman CH, Reingold SC, Edan G *et al* (2005) Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 58:840-846

Ramli N, Rahmat K, Azmi K *et al* (2010) The past, present and future of imaging in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neuroscience* 17: 422–427

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L *et al* (1991) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41: 685–691

Revesz T (2000) Axonal lesions in multiple sclerosis: an old story revisited. *Brain* 123:203–204

Riccitelli G, Rocca MA, Pagani E *et al* (2010) Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Is Associated to Different Patterns of Gray Matter Atrophy According to Clinical Phenotype. *Human Brain Mapping* 00:00–00

Rinaldi F, Calabrese M, Grossi P *et al* (2010) Cortical lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 10: 368-372

Rovaris M, Riccitelli G, Judica E *et al* (2008) Cognitive impairment and structural brain damage in benign multiple sclerosis. *J Neurol* 71:1521-1526

Sanfilippo MP, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B *et al* (2006) Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 66:685-692

Schulz D, Kopp B, Kunkel A *et al* (2006) Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 253(8): 1002-1010

Siffrin V, Vogt J, Radbruch H *et al* (2010) Multiple sclerosis – candidate mechanisms underlying CNS atrophy. *Trends in Neurosciences* Vol. 33 No. 4

Simioni S, Ruffieux C, Bruggimann L *et al* (2007) Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med* 137: 496–501

Staffen W, Mair A, Zauner H *et al* (2002) Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 125: 1275-1282

Stoll G, Bendzus M (2010) New approaches to neuroimaging of central nervous system inflammation. *Current Opinion in Neurology* 23:282–286

Sumowski JF, Wylie GR, DeLuca J *et al* (2010) Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain* 133: 362–374

Zipoli V, Goretti B, Hakiki B *et al* (2010) Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis* 16(1) 62–67