



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**LARISSA CARLA DE PAULA GOIS EMERENCIANO**

**COMPROMETIMENTO COGNITIVO NAS FORMAS PROGRESSIVAS DE  
ESCLEROSE MÚLTIPLA: AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E POR  
NEUROIMAGEM**

CAMPINAS

2020

LARISSA CARLA DE PAULA GOIS EMERENCIANO

**COMPROMETIMENTO COGNITIVO NAS FORMAS PROGRESSIVAS DE  
ESCLEROSE MÚLTIPLA: AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E POR  
NEUROIMAGEM**

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

ORIENTADOR: PROF. DR. ALFREDO DAMASCENO

COORIENTADOR: PROF. DR. BENITO PEREIRA DAMASCENO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA  
ALUNA LARISSA CARLA DE PAULA GOIS EMERENCIANO E  
ORIENTADA PELO PROF. DR. ALFREDO DAMASCENO

CAMPINAS

2020

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

G561c Gois Emerenciano, Larissa Carla de Paula, 1987-  
Comprometimento cognitivo nas formas progressivas de esclerose múltipla : avaliação neuropsicológica e por neuroimagem / Larissa Carla de Paula Gois Emerenciano. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

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

1. Cognição. 2. Epidemiologia. 3. Esclerose múltipla. 4. Ressonância magnética. 5. Testes neuropsicológicos. I. Damasceno, Alfredo, 1979-. II. Damasceno, Benito Pereira, 1942-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Cognitive impairment in progressive multiple sclerosis : neuropsychological and neuroimaging assessment

**Palavras-chave em inglês:**

Cognition

Epidemiology

Magnetic resonance imaging

Multiple sclerosis

Neuropsychological tests

**Área de concentração:** Neurologia

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Alfredo Damasceno [Orientador]

Ana Carolina Coan

Carolina de Medeiros Rimkus

**Data de defesa:** 20-08-2020

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências Médicas

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-1363-9420>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3768024139751723>

# **COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

Larissa Carla de Paula Gois Emerenciano

---

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Alfredo Damasceno**

**COORIENTADOR: Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno**

---

## **MEMBROS TITULARES:**

**1. PROF. DR. ALFREDO DAMASCENO**

**2. PROF. DRA. ANA CAROLINA COAN**

**3. PROF. DRA. CAROLINA DE MEDEIROS RIMKUS**

---

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas 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: 20/08/2020**

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho aos meus pais Paulo e Albanita, meu esposo Daniel e nossa filha Marina, aos pacientes e seus familiares e à equipe do departamento de neurologia da UNICAMP por todo o apoio recebido.

**“Aprender é, de longe, a maior recompensa.”**

William Hazlitt

## RESUMO

Esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, inflamatória, desmielinizante e crônica do sistema nervoso central. Acomete principalmente adultos por volta dos 30 anos de idade, tem predileção pelo sexo feminino e constitui a causa não traumática mais comum de incapacidade em adultos jovens.

O comprometimento cognitivo (CC) está presente em 40 a 70% dos casos, acomete todos os estágios e subtipos da doença e tem grande impacto na capacidade funcional dos pacientes. Entretanto, a maioria dos estudos avaliaram pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR). Ainda não está claro se os indivíduos portadores de esclerose múltipla progressiva (EMP) apresentam perfil de CC distinto dos portadores de EMRR. Além disso, há dados conflitantes sobre a correlação entre incapacidade física e cognitiva na EM.

Nesse contexto, é nosso objetivo avaliar o padrão de CC na EMP em comparação com a EMRR através de avaliação neuropsicológica e de neuroimagem. Para isso, 30 pacientes com EMP e 24 pacientes com EMRR foram submetidos a avaliação neurológica, neuropsicológica (BRB-N, Teste de nomeação de Boston e Teste de Torre de Londres) e por ressonância magnética (RM) de 3 tesla. Para avaliarmos o volume cerebral e carga lesional, utilizamos os programas FreeSurfer e MIPAV respectivamente. A Análise de Componentes Principais dos itens da avaliação neuropsicológica resultou em 6 domínios cognitivos: memória verbal, memória visual, velocidade de processamento de informação, nomeação, planejamento e fluência verbal. Classificamos os pacientes quanto a extensão do CC em 3 categoriais: sem CC, comprometimento em domínio cognitivo isolado e comprometimento em domínios cognitivos combinados.

Na amostra global, os domínios cognitivos mais acometidos foram velocidade de processamento de informação e memória visual respectivamente. O grupo EMP apresentou maior prevalência de déficits de memória verbal e fluência verbal, e pior performance em vários domínios cognitivos em comparação com o grupo EMRR. Em relação a extensão do CC, houve maior prevalência de déficits cognitivos combinados entre os pacientes com EMP. Após análise de regressão multivariada das variáveis clínicas, EDSS teve associação significativa com a maioria dos

domínios cognitivos analisados. Todavia, após incluirmos o volume de lesões hipointensas em T1 no modelo, este foi o preditor mais consistente com o desempenho cognitivo. Para melhor analisarmos a interação entre EDSS e o volume de lesões em T1, explicando a diferença de desempenho cognitivo entre os grupos, nós utilizamos o modelo linear geral com EDSS e volume de lesões em T1 como covariáveis. Nesse modelo, o volume de lesões em T1 teve melhor ajuste para memória verbal ( $p=0,013$ ), velocidade de processamento de informação ( $p=0,021$ ) e número total de domínios afetados ( $p=0,021$ ).

Em conclusão, os grupos EMRR e EMP tiveram perfis neuropsicológicos semelhantes em geral, mas a extensão do CC foi maior no grupo EMP. O pior desempenho cognitivo foi associado ao aumento da incapacidade física, entretanto esta correlação não foi mais significativa após controle para volume de lesões em T1, sugerindo que a patologia subjacente da EM pode influenciar essa relação. Os volumes talâmico e de lesões em T1 foram os preditores de RM mais consistentes associados à deficiência cognitiva.

Palavras-chave: cognição; epidemiologia; esclerose múltipla; ressonância magnética; testes neuropsicológicos.

## ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory, demyelinating and chronic disease of the central nervous system. It mainly affects adults around the age of 30, has a predilection for women, and is the commonest nontraumatic cause of acquired disability amongst young adults.

Cognitive impairment (CI) affects 40 to 70% of patients with MS, is present in all stages and subtypes of the disease and has a great impact on patients' functional capacity. However, the majority of studies examined relapsing-remitting (RRMS) patients. It is still not clear whether patients with progressive MS (PMS) have a distinct pattern of CI compared to RRMS. In addition, there is conflicting data regarding the correlation between clinical and cognitive disability.

In this context, we aimed to evaluate the pattern of cognitive impairment in progressive forms of MS comparing with the relapsing-remitting MS through a broad neuropsychological evaluation. Thirty patients with PMS and twenty-four with RRMS underwent neurological, neuropsychological (BRB-N, Boston Naming, and Tower of London), and 3 tesla magnetic resonance imaging (MRI). Brain volume and lesion load evaluations were performed using FreeSurfer and MIPAV respectively. Principal Components Analysis on neuropsychological yielded six principal cognitive domains: verbal memory, visual memory, information processing speed, naming, planning and verbal fluency. Cognitive deficits were classified according to three categories as a measure of the extent of CI: no CI, impairment in isolated cognitive domain, or impairment in combined domains.

In the overall sample, the most frequently impaired cognitive domains were information processing speed (IPS) and visual memory. PMS patients had a higher prevalence of verbal memory and verbal fluency deficits, and more frequent impairment in combined cognitive domains compared to RRMS individuals. After multivariable regression analysis with clinical variables, EDSS was associated with most cognitive domains. Nevertheless, after including T1-lesion volume in the model, it was the most consistent predictor of cognitive performance. To further analyze the interaction between EDSS and T1-lesions, we performed GLM analysis with EDSS and T1-hypointense lesion volume as covariates, and T1-lesion volume adjusted

better the model for verbal memory ( $p = 0.013$ ), IPS ( $p = 0.021$ ) and total number of impaired cognitive domains ( $p = 0.021$ ).

In conclusion, RRMS and PMS patients tend to have a similar neuropsychological profile in general, but the extent of CI was greater in PMS patients. Worse cognitive performance was associated with increased physical disability, but this correlation was no longer significant after controlling for T1-lesion volume, suggesting that the underlying MS pathology can influence this relationship. Thalamic and T1-lesion volumes were the most consistent MRI predictors associated with cognitive disability.

Keywords: cognition; epidemiology; magnetic resonance imaging; multiple sclerosis; neuropsychological tests.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 9HPT (9 Hole Peg Test) - Teste dos nove pinos nos buracos
- BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests) - Bateria breve de testes neuropsicológicos de Rao
- CC - Comprometimento cognitivo
- CLTR - Evocação consistente a longo-prazo
- DR (Delayed Recal) - Evocação tardia
- DTI (Diffusion Tensor Imaging) - Imagem por tensor de difusão
- EDSS - Escala de incapacidade funcional de Kurzke
- EM - Esclerose múltipla
- EMP - Esclerose múltipla progressiva
- EMPP - Esclerose múltipla primariamente progressiva
- EMRR - Esclerose múltipla remitente-recorrente
- EMSP - Esclerose múltipla secundariamente progressiva
- FSS (Fatigue Severity Scale) - Escala de severidade da fadiga
- ICV (Intracranial Volume) - Volume intracraniano
- GLM (General linear model) - Modelo linear geral
- MTR (magnetization transfer ratio) - Taxa de transferência de magnetização
- PASAT (Paced Auditory Serial Addition Task) - Teste auditivo compassado de adição seriada
- RM – Ressonância magnética
- SDMT (Symbol Digit Modalities Test) - Teste de símbolos e dígitos
- SNC – Sistema Nervoso Central
- SPART (10/36 Spatial Recall Test) - Teste de aprendizado e memória espacial

SRT (Selective Reminding Test) - Teste de aprendizado e memória verbal

T25FW (Timed 25-Foot Walk) - Teste de caminhada cronometrada de 25 pés

VPI – Velocidade de processamento de informação

WLG (Word List Generation) - Fluência verbal semântica

## SUMÁRIO

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....                                                | 14 |
| 2. OBJETIVOS .....                                                 | 18 |
| 2.1. Objetivo geral .....                                          | 18 |
| 2.2. Objetivos específicos .....                                   | 18 |
| 3. METODOLOGIA .....                                               | 19 |
| 3.1 Sujeitos .....                                                 | 19 |
| 3.2 Avaliação Clínica e Cognitiva .....                            | 20 |
| 3.3 Análise dos dados cognitivos .....                             | 24 |
| 3.4 Avaliação por Neuroimagem .....                                | 25 |
| 3.5 Análise estatística .....                                      | 25 |
| 4. RESULTADOS .....                                                | 27 |
| 4.1 Dados descritivos: clínicos e cognitivos .....                 | 27 |
| 4.2 Comprometimento cognitivo e incapacidade física .....          | 31 |
| 4.3 Desempenho cognitivo e interação <i>EDSS x lesões T1</i> ..... | 34 |
| 5. DISCUSSÃO GERAL .....                                           | 35 |
| 6. CONCLUSÃO .....                                                 | 38 |
| 7. REFERÊNCIAS .....                                               | 39 |
| 8. ANEXOS .....                                                    | 44 |
| 8.1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da.....                | 44 |
| 8.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....               | 45 |
| 8.3. Comprovante de submissão do artigo .....                      | 48 |

## 1. INTRODUÇÃO

Esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, inflamatória, desmielinizante e crônica do sistema nervoso central (SNC). Acomete principalmente adultos por volta dos 30 anos de idade, tem predileção por mulheres e constitui a causa não traumática mais comum de incapacidade em adultos jovens [1].

Atualmente, estima-se que a doença afete cerca de 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo e vários estudos epidemiológicos mostram um aumento contínuo de sua incidência nas últimas décadas, principalmente em países desenvolvidos. Segundo o ministério da Saúde, a média de prevalência no Brasil é de 15/100 mil habitantes e observa-se maior prevalência da doença no sul e no sudeste do país [2]. Estes dados estão de acordo com o evidente gradiente latitudinal demonstrado em diversos estudos epidemiológicos [3]. Ocorre dessa forma, menor prevalência em países próximos à linha do Equador provavelmente relacionado com a interação entre fatores genéticos e influências ambientais.

A EM é caracterizada por lesões disseminadas no tempo e no espaço, com predileção pelo nervo óptico, região periventricular, justacortical e medula espinhal. Estas lesões ou placas afetam a bainha de mielina dos neurônios, causando perturbação da transmissão axonal, em um processo desmielinizante inflamatório que tem sido tradicionalmente visto como o principal componente fisiopatológico da doença; no entanto, além da inflamação, está cada vez mais documentado o aspecto neurodegenerativo da EM, ocorrendo não apenas em estágios tardios e progressivos, mas presente desde o início de seu curso, e causando danos permanentes [4]. Além disso, com o avanço das técnicas de neuroimagem e histopatológicas a desmielinização em regiões de substância cinzenta na EM tem recebido grande destaque e o envolvimento cortical foi documentado como extenso e parcialmente independente da presença de lesões na substância branca [4]. As evidências de comprometimento cortical trouxeram subsídios para a compreensão da complexidade clínica da EM, uma vez que a desmielinização focal da substância branca, não é suficiente para explicar toda a extensão dos déficits clínicos, incluindo cognitivos, em pacientes com esta doença [5].

Devido à diversidade de lesões e heterogeneidade fisiopatológica descrita, a EM pode apresentar ampla variedade de sintomas que incluem afecções motoras, sensitivas, cognitivas e neuropsiquiátricas. Embora geralmente não seja uma doença fatal, o acúmulo de incapacidades ao longo da vida gera grande impacto nas atividades diárias dos pacientes, afetando sua qualidade de vida e também de seus familiares.

Em 2013 pelo Comitê de Especialistas da Sociedade Nacional de Esclerose Múltipla do Estados Unidos (US National Multiple Sclerosis Society - NMSS) em conjunto com o Comitê Europeu de Investigação e Tratamento da Esclerose Múltipla (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis -ECTRIMS), classificou a EM com base na atividade inflamatória (i.e., surtos clínicos, novas lesões ou lesões em atividade na ressonância magnética (RM) e progressão da doença. Dessa forma, atualmente, os fenótipos da EM podem ser categorizados da seguinte maneira: (1) esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) ativa e não ativa; (2) formas progressivas de EM (EMP) com/sem atividade e com/sem progressão [6]. Nessa nova classificação, utiliza-se as seguintes definições: a) Doença ativa: (1) Presença de surtos, episódios agudos ou subagudos de novo déficit neurológico ou piora de déficit preexistente, seguido por recuperação completa ou parcial, na ausência de febre ou infecção; e/ou (2) presença lesão captante de gadolínio hiperintensa em T1 ou novas lesões hiperintensas em T2 na RM; b) Progressão da doença: aumento objetivo de déficits neurológicos na ausência de recuperação (flutuações e períodos de estabilidade podem ocorrer).

A disfunção cognitiva está presente em 40 a 70% dos casos, acomete todos os subtipos da doença [4] e tem grande impacto na capacidade funcional dos pacientes. Rao et al. [7] demonstraram que indivíduos com EM e comprometimento cognitivo participavam menos de atividades sociais e profissionais, tiveram maior dificuldade em realizar atividades domésticas rotineiras, manter-se empregados e eram mais vulneráveis a doenças psiquiátricas do que os indivíduos com incapacidade puramente física. Estudos prévios sugerem maior comprometimento cognitivo nas formas progressivas de EM [8], mas déficits cognitivos podem ser detectados mesmo nas apresentações iniciais e fases precoces [9]. Os domínios cognitivos tipicamente afetados são déficit de memória recente, atenção, processamento de informação e funções executivas [10]. Queixas cognitivas são

subjetivas em cerca de 50% dos casos, causadas por comorbidades como depressão, ansiedade, fadiga ou distúrbio do sono [11]. Estas comorbidades devem ser pesquisadas ativamente através de anamnese criteriosa e auxílio de inventários complementares como escalas de fadiga, ansiedade e depressão. Por exemplo, Arnett et al. demonstraram que a depressão tem contribuição substancial para déficits de função executiva e velocidade de processamento de informação observados em pacientes com esclerose múltipla [11, 12]. O método padrão ouro para documentar objetivamente déficits cognitivos é submeter o paciente a uma avaliação neuropsicológica ampla, através de testes cognitivos apropriados.

No intuito de superar as limitações dos testes cognitivos, foram desenvolvidas baterias neuropsicológicas breves direcionadas as funções mais comprometidas na EM. Uma das mais amplamente é a *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests* (BRB-N) [13]. A BRB-N compreende os seguintes testes: (1) *Selective Reminding Test* (SRT) para aprendizado verbal; (2) *10/36 Spacial Recall Test* (SPART) para avaliar o aprendizado e evocação tardia visual-espacial; (3) *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) para atenção sustentada, capacidade de concentração e rapidez de processamento de informações; (4) *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT) avalia a atenção dividida e sustentada, a memória operacional e a rapidez de processamento de informações, e (5) *Word List Generation* (WLG) que consiste em um teste de fluência verbal semântica. Trata-se de uma bateria sensível para avaliação cognitiva na EM, mas é influenciada por idade, nível educacional e déficits físicos, além de não incluir testes mais específicos para função executiva.

Os déficits cognitivos relacionados às formas progressivas da doença têm sido pouco estudados em comparação com a forma remitente-recorrente e, portanto, ainda não está claro quais aspectos estão mais afetados e quais são as principais diferenças da disfunção cognitiva entre estas formas. Sabe-se que há diferenças tanto clínicas quanto fisiopatológicas entre os subtipos da EM. Desse modo, generalizações quanto ao padrão de comprometimento cognitivo na EM podem não ser fidedignas e novos estudos são necessários para melhor caracterizar a disfunção cognitiva nas formas progressivas da EM. Um recente estudo italiano analisou dados de um grande número de pacientes e encontrou perfil neuropsicológico semelhante entre os subtipos de EM, com envolvimento frequente da velocidade de processamento da informação e funções executivas [8]. No entanto, outros autores

demonstraram maior comprometimento de linguagem e funções visuoespaciais nos pacientes com EMP [14]. Ruano et al descreveram frequências crescentes de CC dos pacientes com síndrome clinicamente isolada (34,5%) para as formas progressivas da doença (79,4% a 91,3%) [8]. Eles também demonstraram que essas diferenças estavam principalmente associadas à idade e à incapacidade física, e não ao subtipo da doença em si. Embora haja dados conflitantes a respeito da correlação entre deficiência física e cognitiva em curtos períodos de acompanhamento, um corpo maior de evidências sugere que a deterioração clínica e cognitiva tende a ocorrer após longos períodos de observação e conforme a EM progride [8, 15, 16, 17]. Aqui é interessante notar que vários preditores de declínio cognitivo na RM também estão associados à incapacidade física [15, 18]. Portanto, pode-se questionar se o mecanismo subjacente a esta associação físico-cognitiva o extenso dano cerebral de MS e atrofia de substância cinzenta que está presente em pacientes com EMP, por exemplo.

Nesse contexto, nosso objetivo foi investigar as diferenças de CC entre pacientes com EMP e EMRR através de avaliação neuropsicológica e por neuroimagem.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Investigar o padrão do comprometimento cognitivo na EMP em comparação com a EMRR através de avaliação neuropsicológica abrangente em correlação com achados de neuroimagem por RM.

### **2.2 Objetivos Específicos**

2.2.1 Comparar o grupo de pacientes com EMP com o de EMRR quanto ao desempenho cognitivo.

2.2.2 Avaliar associação do desempenho cognitivo com às métricas clínicas.

2.2.3 Comparar o grupo de pacientes com EMP com o de EMRR quanto às métricas de RM.

2.2.4 Avaliar associação do desempenho cognitivo com às métricas de RM.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 Sujeitos

Foram avaliados 54 pacientes com diagnóstico definitivo de Esclerose Múltipla pelos critérios de McDonald revisados em 2010 [19] e 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). Inicialmente, incluímos 24 indivíduos portadores de EMSP e 6 com EMPP. Uma vez que os grupos com EMSP e EMPP tinham perfil demográfico (e.g. idade:  $p=0,70$ ; escolaridade:  $p=0,43$ ), clínico (e.g. EDSS:  $p=0,74$ ; duração de doença:  $p=0,63$ ) cognitivo ( $p > 0,05$  para todas as variáveis) e de RM ( $p > 0,25$  para todas as variáveis) semelhantes, agrupamos em um único grupo denominado EMP. Em seguida, selecionamos 24 pacientes com EMRR, buscando parear, quando possível, para idade, gênero, escolaridade e duração de doença.

Critérios de inclusão: Pacientes com EMP e EMRR de ambos os sexos, com pelo menos o 4º ano primário completo, 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: Pacientes com comorbidades prévias sabidamente associadas a atrofia cerebral; portadores de doença psiquiátrica grave (p. ex. esquizofrenia e transtorno bipolar); sob efeito colateral de drogas sedativas ou hipnóticas; surto clínico ou uso de corticoide nos últimos 90 dias; sono insuficientemente na noite anterior à avaliação; pacientes que não preenchem os critérios de inclusão acima discriminados.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas e todos os indivíduos concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 3.2 Avaliação Clínica e Cognitiva

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).

- 3.2.1 História médica e exame físico geral e neurológico completo, incluindo exame da acuidade visual por meio da tabela de optótipos de Snellen.
- 3.2.2 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 sistemas funcionais (SF): funções piramidais; cerebelares; do tronco cerebral; sensitivas; vesicais e intestinais; visuais; mentais e deambulação [20].
- 3.2.3 Aplicação da bateria BRB-N (versão A) de testes cognitivos [13]. A BRB-N foi administrada de modo padronizado, no período diurno, em um quarto ou 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:

O teste de aprendizado e memória verbal (“Selective Reminding Test - SRT”) 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 BRB-N (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 foram considerados em nossa análise:

Escore de evocação consistente a longo-prazo (*consistent long-term retrieval - CLTR*): se a palavra é consistentemente (continuamente) evocada em todas as tentativas subseqüentes 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.

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

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.

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.

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 vai apresentando 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 (somadas) corretas.

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).

3.2.4 Teste de Nomeação de Boston para avaliação da linguagem usando a versão de 30 itens pares [21] .

3.2.5 Avaliação do desempenho executivo por meio do Teste da Torre de Londres [22] 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.

3.2.6 A Escala de Zung para Autoavaliação da Depressão [23] 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.

3.2.7 A Escala de Severidade da Fadiga (Fatigue Severity Scale - FSS) [24] 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 (FRIEDBERG; JASON, 2010). 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.

3.2.8. Aplicação da escala MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite Measure) [25]: 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.

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.

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 os buracos. A mão utilizada com maior frequência 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.

Teste Cognitivo (Paced Auditory Serial Addition Task - PASAT): descrito no item 3.2.3.

### **3.3 Análise dos dados cognitivos**

Os escores dos testes BRB-N foram convertidos em escores-z, usando modelos de regressão ajustados demograficamente, para sexo, idade e educação, de acordo com dados normativos brasileiros [26]. Os escores do teste de Nomeação de Boston e do teste Torre de Londres também foram convertidos em escores-z usando dados normativos [27, 28]. A falha no teste foi definida como escore-z  $< -1,5$  DP [29, 30]. Realizamos Análise de Componentes Principais (Principal Components Analysis - PCA) dos dados neuropsicológicos para encontrar padrões de domínios cognitivos. PCA gerou seis componentes principais (total: 91,1% da variabilidade dos dados), representando os seguintes domínios: fluência verbal (32,2% da variabilidade dos dados; WLG; fator de carga: 0,999), planejamento (18,39%; teste Torre de Londres; fator de carga: 0,992), nomeação (13,74%; teste de Nomeação de Boston; fator de carga: 0,999), memória verbal (13,01%; SRT-CLTR e SRT-DR; fatores de carga: 0,926 e 0,923, respectivamente), memória visual (8,30%; SPART evocação imediata e evocação tardia; fatores de carga: 0,787 e 0,949, respectivamente) e velocidade de processamento de informações (5,44%; SDMT e PASAT; fatores de carga 0,649 e 0,978, respectivamente). O comprometimento em qualquer domínio foi definido como pelo menos um teste deficiente naquele domínio. Em seguida, medimos o número total de domínios prejudicados (total 0 - 6). Da mesma forma, o escore z de cada domínio era o escore z do próprio teste (quando o domínio compreendia apenas um teste) ou o escore z médio de dois testes.

Os déficits cognitivos também foram classificados quanto à extensão do comprometimento cognitivo, em três categorias: nenhum comprometimento cognitivo, comprometimento em domínio cognitivo isolado ou comprometimento em domínios cognitivos combinados [30].

### **3.4 Avaliação por Neuroimagem**

Todos os pacientes foram submetidos a exame de Ressonância Magnética (RM) cerebral com aparelho de 3 tesla disponível no HC-UNICAMP. O protocolo consistiu de aquisições em T1 e FLAIR com cortes axiais, sagitais e coronais. Foram feitos cortes milimétricos para análise volumétrica e de espessura cortical. Foram utilizados para análise os seguintes índices:

3.4.1 Número e volume de lesões de substância branca detectadas por FLAIR e volume de lesões hipointensas em T1 (*black holes*). 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>) [31].

3.4.2 Volumetria de estruturas cerebrais com o software FreeSurfer versão 6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) [32]. Selecionamos a espessura do córtex cerebral, volumes dos núcleos caudado, putâmen, tálamo e hipocampo (volumes dos hemisférios direito + esquerdo). Os volumes do caudado e putâmen foram somados para formar o volume do corpo estriado. Todas as imagens foram controladas para erros e artefatos e corrigidas manualmente quando necessário.

### **3.5 Análise estatística**

Realizamos a análise estatística usando o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Versão 21.0., SPSS Inc, Chicago, Illinois). Os valores de p foram bicaudais e o nível de significância estatística foi  $p < 0,05$ . Realizamos testes de normalidade para cada variável / resíduos com o teste de Shapiro-Wilk e gráficos

Q-Q. Realizamos comparações de grupos com testes U de Mann-Whitney, teste t de Student ou qui-quadrado de Pearson quando apropriado. Nós relatamos os tamanhos dos efeitos para comparações de grupos usando d de Cohen e eta quadrado ( $\eta^2$ ), conforme apropriado.

Utilizamos o Modelo Linear Geral univariado (GLM) para analisar os volumes de substância cinzenta controlando para volume intracraniano (ICV) e os escores FSS controlando para deficiência física (EDSS) entre os subtipos de EM.

Também realizamos análise de regressão linear multivariável em etapas para testar a associação de métricas clínicas (EDSS, duração da doença, idade, escores de depressão e gravidade de fadiga) e de RM (volume de lesões hipointensas em T1, tálamo, estriado, hipocampo e espessura cortical) com desempenho cognitivo e EDSS. As variáveis independentes foram testadas quanto à multicolinearidade e as variáveis com correlação  $> 0,8$  foram excluídas da análise (lesões em T2 vs. lesões em T1 e T25FW e 9HPT vs. EDSS). O subtipo de EM, escore EDSS e / ou volume de lesões T1 foram incluídos no bloco final quando apropriado, com um valor de p para entrada de 0,05 e um valor de p para remoção de 0,10. Para testar a estabilidade das estimativas de regressão e validar internamente nossos achados, aplicamos a técnica de bootstrap usando o método Bias-corrected and accelerated (BCa) com 1.000 reamostragens para cada modelo.

Por fim, realizamos uma análise post hoc para explorar a relação entre as variáveis mais consistentes (clínicas e ressonância magnética) associadas ao desempenho cognitivo que permaneceram no modelo final após a análise de regressão. Portanto, construímos um GLM multivariado incluindo memória verbal e visual, IPS e número de domínios cognitivos afetados, com EDSS e volume de lesões hipointensas em T1 como covariáveis para avaliar melhor a contribuição da deficiência clínica e dano cerebral ao CC observado.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Dados descritivos: clínicos e cognitivos

Os grupos EMRR e EMP foram semelhantes em relação às características demográficas e escores de depressão, porém os pacientes com EMP apresentaram maior incapacidade física (Tabela 1). O grupo EMP também apresentou escores de fadiga mais elevados, entretanto essa diferença não foi mais significativa após o controle estatístico para incapacidade física (EDSS;  $F_{1,50} = 0,607$ ,  $p = 0,44$ ).

Na amostra geral, os domínios cognitivos mais frequentemente prejudicados foram velocidade de processamento de informação e memória visual. Em comparação com o grupo EMRR, os pacientes com EMP apresentaram maior prevalência de déficits de memória verbal e fluência verbal (Figura 1), e pior desempenho em vários domínios cognitivos (Tabela 2).

Em relação à extensão do CC, os pacientes com EMP apresentaram maior prevalência de déficits em domínios cognitivos combinados em comparação ao grupo com EMRR (Figura 2).

**Tabela 1:** Características clínicas, demográficas e de RM dos pacientes com EM por fenótipos clínicos.

|                                             | EMRR (n = 24)        | EMP (n = 30)         | Comparação entre os grupos* |
|---------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| Sexo: n <sup>o</sup> (%)                    |                      |                      |                             |
| Feminino                                    | 14 (58.3%)           | 13 (43.3%)           | p = 0.273                   |
| Masculino                                   | 10 (41.7%)           | 17 (56.7%)           |                             |
| Idade: anos                                 | 46.71 ± 11.55        | 48.37 ± 11.86        | p = 0.608                   |
| Escolaridade: anos                          | 11 (4 – 17)          | 11 (4 – 16)          | p = 0.114                   |
| Duração de doença: anos                     | 13.09 ± 7.49         | 16.31 ± 9.14         | p = 0.169                   |
| EDSS (escore)                               | 2.25 (0 – 6.0)       | 6.5 (3.5 – 8.0)      | p < 0.001                   |
| T25FW: segundos                             | 5.0495 (3.1 – 8.1)   | 8.199 (6.2 – 81.4)   | p < 0.001                   |
| 9HPT: segundos                              | 21.75 (17.0 – 33.05) | 30.8 (20.95 – 58.75) | p < 0.001                   |
| ZDS: escore                                 | 33 (24 – 68)         | 35.5 (23 – 54)       | p = 0.324                   |
| FSS index                                   | 1.77 (1.0 – 6.11)    | 3.44 (1.0 – 6.7)     | p = 0.045                   |
| Lesões hiperintensas em T2: cm <sup>3</sup> | 8.91 (0.11 – 47.95)  | 17.63 (1.34 – 67.2)  | p = 0.004                   |
| Lesões hipointensas em T1: cm <sup>3</sup>  | 1.11 (0.03 – 9.37)   | 3.98 (0.02 – 19.78)  | p = 0.003                   |
| Tálamo: cm <sup>3</sup>                     | 11.63 ± 1.98         | 10.67 ± 1.36         | F = 6.16<br>p = 0.016       |
| Estriado: cm <sup>3</sup>                   | 14.34 ± 2.48         | 12.93 ± 2.57         | F = 7.57<br>p = 0.008       |
| Hipocampo: cm <sup>3</sup>                  | 7.59 ± 1.13          | 7.09 ± 0.97          | F = 5.47<br>p = 0.023       |
| Espessura cortical: mm                      | 2.36 ± 0.10          | 2.31 ± 0.08          | p = 0.047                   |

Estão expressos as médias ± desvios-padrão, exceto para sexo (número de pacientes e porcentagem), escolaridade, EDSS, T25FW, 9HPT, índice FSS, escore de Zung e lesões de MS (mediana e intervalo).

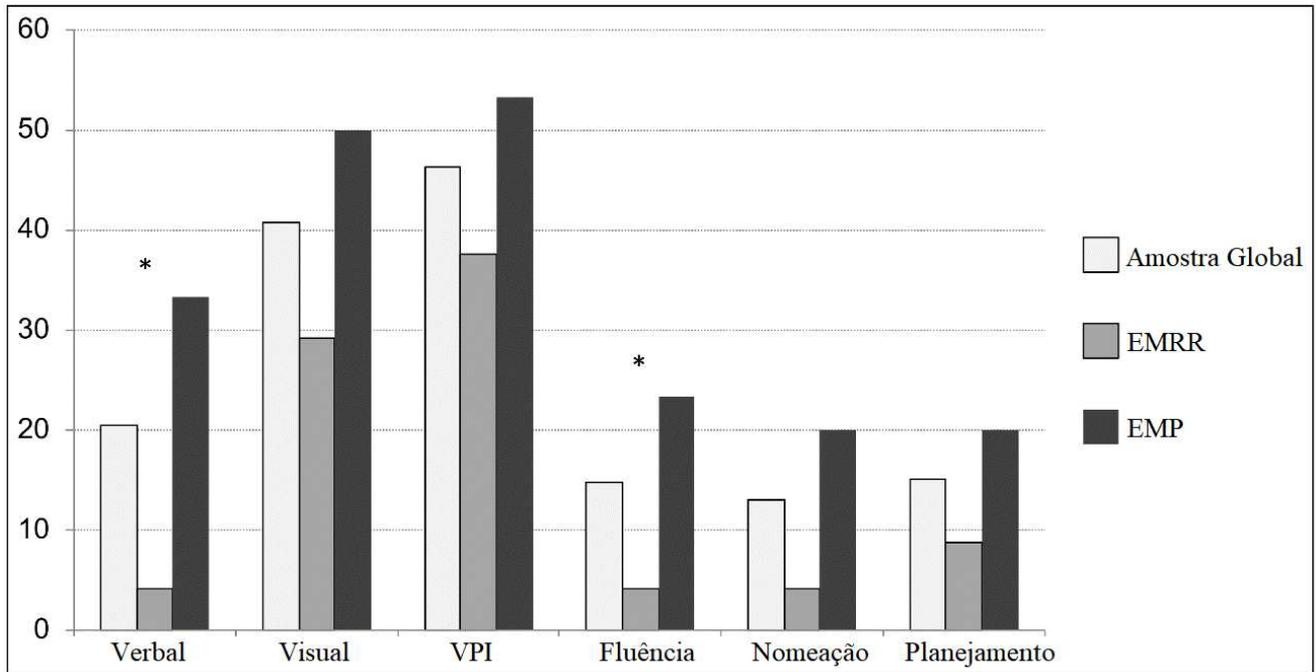
\* As comparações dos grupos foram realizadas com qui-quadrado de Pearson (distribuição por gênero), teste de Mann-Whitney (educação, EDSS, 9HPT, T25FW, índice FSS, ZDS e volume lesional) e teste t de Student (idade, duração da doença e espessura cortical). As comparações dos volumes de substância cinzenta foram realizadas com a análise do Modelo Linear Geral com o volume intracraniano como covariável.

9HPT: nine-hole peg test; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSS: Fatigue Severity Scale; EMP: Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR: Esclerose múltipla Remitente-

recorrente; T25FW: imed twenty-five-foot walk test; ZDS: Zung Self-Rating Depression Scale.

**Figura 1:** Frequência de comprometimento cognitivo estratificado por domínio cognitivo.

O grupo EMP apresentou maior prevalência de comprometimento da memória verbal ( $p = 0,008$ ) e fluência verbal ( $p = 0,049$ ). As comparações estatisticamente significativas estão



destacadas com um asterisco.

VPI: velocidade de processamento de informação.

**Tabla 2:** Desempenho cognitivo dos pacientes com EMRR e EMP.

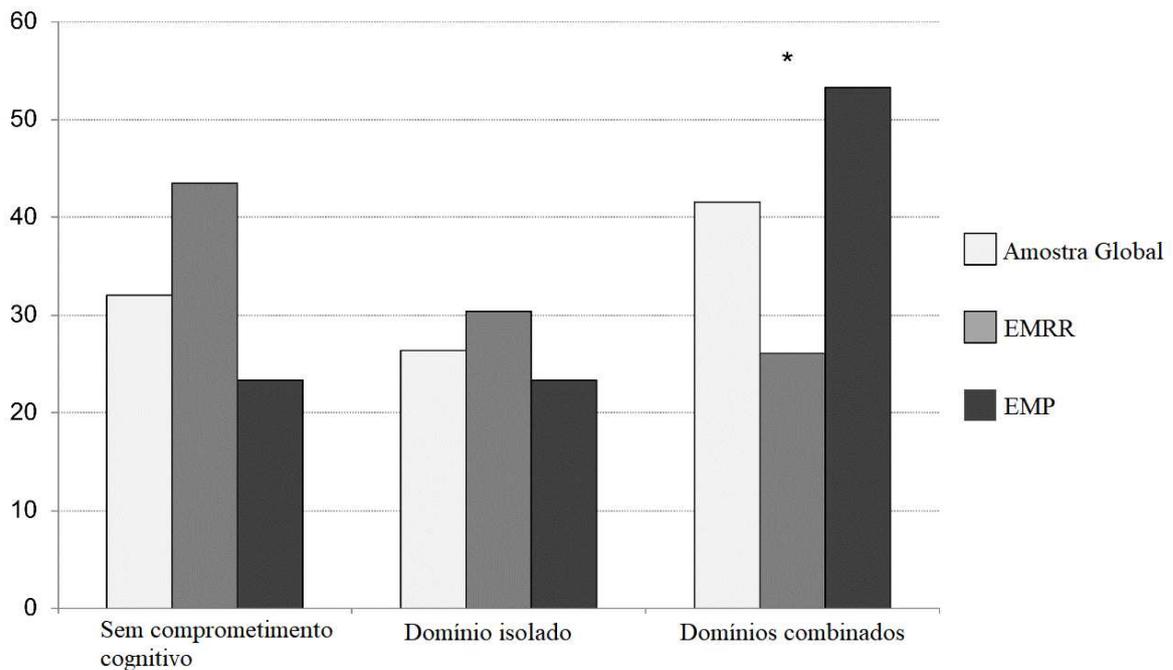
| Medidas Cognitivas                                                            |                                           | EMRR         | EMP          | Comparação entre os grupos* | Cohen's <i>d</i> |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------|--------------|-----------------------------|------------------|
| Domínios cognitivos: escore-z                                                 | Memória verbal                            | 0.072 ± 0.83 | -0.50 ± 1.15 | 0.044                       | 0.543            |
|                                                                               | Memória visual                            | -0.56 ± 0.77 | -1.02 ± 0.92 | 0.098                       | 0.541            |
|                                                                               | Velocidade de processamento de informação | -0.74 ± 0.67 | -1.43 ± 1.02 | 0.007                       | 0.790            |
|                                                                               | Fluência verbal                           | 0.64 ± 1.09  | -0.10 ± 1.37 | 0.034                       | 0.721            |
|                                                                               | Nomeação                                  | 0.07 ± 0.84  | -0.67 ± 1.93 | 0.365                       | 0.535            |
|                                                                               | Planejamento                              | -0.24 ± 1.16 | -0.58 ± 1.47 | 0.780                       | 0.352            |
| Número total de domínios cognitivos comprometidos: n <sup>o</sup> (intervalo) |                                           | 1 (0 – 4)    | 2 (0 – 6)    | 0.017                       | 0.809            |

Os dados estão expresso em media ± desvios-padrão, exceto para número total de domínios cognitivos comprometidos, que usamos mediana e intervalo.

\*As comparações entre os grupos foram realizadas através dos testes: Mann–Whitney e T de Student.

EMRR: Esclerose múltipla Remitente-recorrente; EMP: Esclerose Múltipla Progressiva.

**Figura 2:** Frequência de pacientes com comprometimento cognitivo estratificado pela extensão do déficit.



Houve maior prevalência de déficits cognitivos combinados no grupo com EMP ( $p = 0,048$ ). A comparação estatisticamente significativa está destacada com um asterisco.

Na amostra geral, os domínios isolados mais frequentemente prejudicados foram memória visual ( $n = 7$ ) e IPS ( $n = 6$ ), enquanto para os domínios combinados foram IPS + memória visual ( $n = 4$ ) e IPS + memória verbal ( $n = 3$ ).

#### 4.2 Comprometimento cognitivo e incapacidade física

Após a análise de regressão linear multivariável, EDSS foi a única variável associada à memória verbal ( $R^2 = 0,09$ ,  $\beta = -0,14$ , IC 95%  $-0,26$  a  $-0,02$ ;  $p = 0,021$ ; BCa  $p = 0,014$ , IC 95%  $-0,24$  a  $-0,04$ ), memória visual ( $R^2 = 0,11$ ,  $\beta = -0,12$ , IC 95%  $-0,22$  a  $-0,02$ ;  $p = 0,013$ ; BCa  $p = 0,010$ , IC 95%  $-0,23$  a  $-0,04$ ) e IPS ( $R^2 = 0,14$ ,  $\beta = -0,16$ , IC 95%  $-0,26$  a  $-0,05$ ;  $p = 0,004$ ; BCa  $p = 0,002$ , IC 95%  $-0,26$  a  $-0,06$ ).

Também foi a única variável associada ao número total de domínios cognitivos prejudicados ( $R^2 = 0,13$ ,  $\beta = 0,24$ , IC de 95%  $0,07$  a  $0,42$ ;  $p = 0,007$ ; BCa  $p = 0,007$ , IC de 95%  $0,08$  a  $0,44$ ). A fluência verbal foi associada a EDSS e FSS ( $R^2 = 0,15$ ;  $\beta = -0,20$ , IC 95%  $-0,36$  a  $-0,05$ ,  $p = 0,009$ , BCa  $p = 0,012$ , IC 95%  $-0,36$  a  $-0,05$ ; e  $\beta = 0,19$ , IC de 95%  $0,001$  a  $0,39$ ;  $p = 0,049$ , BCa  $p = 0,034$ , IC de 95%  $0,03$  a  $0,38$ ,

respectivamente). Nenhuma variável foi inserida na equação para nomeação ou planejamento.

**Table 3:** Relação entre as variáveis de RM e comprometimento cognitivo na amostra global (n = 54).

| Medidas cognitivas                               |                                           | Variáveis de RM (cm <sup>3</sup> ) | R <sup>2</sup> | β      | p               | 95% CI                 | BCa p (95% CI)          |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|----------------|--------|-----------------|------------------------|-------------------------|
| Domínios cognitivos: escore-z                    | Memória verbal                            | Lesões T1                          | 0.245          | -0.075 | 0.008           | -0.13 to -0.02         | 0.005 (-0.12 to -0.04)  |
|                                                  |                                           | Tálamo                             |                | 0.170  | 0.031           | 0.01 to 0.32           | .007 (0.05 to 0.31)     |
|                                                  | Memória visual                            | Lesões T1                          | 0.079          | -0.051 | 0.039           | -0.10 to -0.003        | 0.030 (-0.10 to -0.005) |
|                                                  |                                           | Tálamo                             |                | -0.067 | 0.006           | -0.11 to -0.02         | 0.022 (-0.13 to -0.02)  |
|                                                  | Velocidade de processamento de informação | Lesões T1                          | 0.294          | 0.184  | 0.009           | 0.04 to 0.31           | 0.001 (0.09 to 0.29)    |
|                                                  |                                           | Tálamo                             |                | -0.075 | 0.038           | -0.14 to -0.004        | 0.055 (-0.16 to -0.007) |
| Fluência verbal                                  | -                                         | -                                  | -              | -      | -               | -                      |                         |
| Nomeação                                         | Lesões T1                                 | 0.085                              | -0.080         | 0.034  | -0.15 to -0.006 | 0.085 (-0.18 to -0.01) |                         |
| Número total de domínios cognitivos prejudicados | Lesões T1                                 | 0.249                              | 0.127          | 0.002  | 0.04 to 0.20    | 0.009 (0.04 to 0.23)   |                         |
|                                                  | Hipocampo                                 |                                    | -0.376         | 0.041  | -0.73 to -0.01  | 0.018 (-0.68 to -0.08) |                         |

Estão expressas todas as variáveis de ressonância magnética que permaneceram no modelo final. As variáveis de RM testadas foram: volume da lesão hipointensa em T1 (cm<sup>3</sup>), tálamo (cm<sup>3</sup>), estriado (cm<sup>3</sup>), hipocampo (cm<sup>3</sup>) e espessura cortical (mm). Nenhuma variável foi inserida na equação para nomeação.

BCa: Bias-corrected and accelerated method (técnica de bootstrap).

### 4.3 Desempenho cognitivo e interação *EDSS x lesões T1*

Para melhor analisar a interação entre EDSS e lesões T1, explicando a diferença de desempenho cognitivo entre os grupos EMRR e EMP, realizamos a análise GLM post hoc com EDSS e o volume da lesão T1-hipointensa como covariáveis. Não encontramos diferenças na memória verbal ( $F_{1,48} = 0,002$ ,  $\eta^2 = 4,7 \times 10^{-5}$ ,  $p = 0,96$ ), memória visual ( $F_{1,48} = 0,76$ ,  $\eta^2 = 0,016$ ,  $p = 0,38$ ), IPS ( $F_{1,48} = 0,93$ ,  $\eta^2 = 0,002$ ,  $p = 0,76$ ), fluência verbal ( $F_{1,48} = 0,48$ ,  $\eta^2 = 0,002$ ,  $p = 0,77$ ) e número total de domínios cognitivos prejudicados ( $F_{1,48} = 0,04$ ,  $\eta^2 = 0,001$ ,  $p = 0,84$ ) entre subtipos de EM. No entanto, a lesão T1 ajustou significativamente o modelo para memória verbal ( $F_{1,48} = 6,59$ ,  $\eta^2 = 0,121$ ,  $p = 0,013$ ), IPS ( $F_{1,48} = 5,68$ ,  $\eta^2 = 0,106$ ,  $p = 0,021$ ) e número total de deficientes domínios cognitivos ( $F_{1,48} = 5,66$ ,  $\eta^2 = 0,105$ ,  $p = 0,021$ ).

## 5. DISCUSSÃO GERAL

O comprometimento cognitivo em indivíduos portadores de esclerose múltipla tem sido reconhecido como sintoma central da doença, com alta prevalência e grande impacto na qualidade de vida do paciente. Estudos sobre as características clínicas e fisiopatológicas tem crescido, porém ainda não está bem estabelecido as diferenças do perfil da disfunção cognitiva entre os fenótipos da doença. Alguns autores têm demonstrado maior comprometimento da memória verbal nas formas progressivas de EM [33], enquanto outros grupos reportaram pior desempenho dos fenótipos progressivos em todos os domínios cognitivos avaliados pela BRB-N [34].

Em nosso estudo, embora o desempenho cognitivo em todos os domínios cognitivos tenha sido pior no grupo EMP, essa diferença foi estatisticamente significativa para memória verbal, velocidade de processamento de informação e fluência verbal, com apenas uma tendência para memória visual. Em relação à extensão do comprometimento cognitivo, a prevalência de déficits cognitivos combinados também foi maior no grupo EMP em comparação aos pacientes com EMRR.

Uma questão importante que surge na literatura é se as diferenças no comprometimento cognitivo entre os subtipos de EM estariam relacionadas principalmente às características clínicas e demográficas ou à patologia subjacente de cada subtipo. Estudos recentes sugerem que um dos principais determinantes da frequência variável de disfunção cognitiva nos subtipos de EM é a incapacidade física (medida pelo EDSS) [8]. Conseqüentemente, estudos longitudinais mostraram que a deterioração clínica e cognitiva tende a coocorrer após períodos mais longos de observação [17, 35]. Aqui é interessante notar que vários preditores de RM de comprometimento cognitivo também estão associados à incapacidade física [15,18]. Por exemplo, atrofia da substância cinzenta e volume de lesões hipointensas em T1 têm sido frequentemente associados a ambos [36, 37]. Portanto, pode-se questionar se o mecanismo subjacente dessa associação físico-cognitiva é o extenso dano cerebral e a atrofia da substância cinzenta que estão presentes nos pacientes com EMP. Para esse objetivo, analisamos as métricas estruturais da RM de danos à massa cinzenta, juntamente com a carga lesional. Após análise de regressão multivariada, lesões hipointensas em T1, volume talâmico e hipocampal foram associadas ao desempenho cognitivo. De fato, a atrofia talâmica e hipocampal tem

sido associada ao comprometimento cognitivo em vários estudos [38, 39, 40]. A atrofia talâmica tem sido especialmente associada ao comprometimento nos testes de velocidade de processamento de informação [38]. No entanto, a carga lesional em T1 foi o preditor mais consistente em nosso estudo, mesmo após a inclusão do EDSS e subtipo de EM no modelo. Essa métrica também foi associada ao escore EDSS (juntamente com a espessura cortical). As lesões hipointensas em T1 geralmente refletem danos neuroaxonais crônicos e demonstraram correlação com a magnitude da perda axonal [41]. Além de que, as lesões em T1 também estão correlacionadas com os níveis de neurofilamentos do líquido cefalorraquidiano, especialmente em pacientes com EMP, que também é um biomarcador para perda axonal [42]. Como tal, o acúmulo de perda axonal que ocorre em pacientes com EM provavelmente está subjacente à progressão da incapacidade clínica e cognitiva.

Para analisar melhor a interação entre as lesões em T1 e EDSS justificando as diferenças de desempenho cognitivo entre os grupos EMRR e EMP, realizamos a análise GLM com o volume da lesão EDSS e volume de lesões hipointensas em T1 como covariáveis. Curiosamente, as diferenças no desempenho cognitivo entre os subtipos de EM não eram mais significativas após a inclusão desses substratos clínicos e patológicos subjacentes no modelo. Além disso, o volume de lesões hipointensas em T1 ajustou significativamente o modelo com tamanhos de efeito relevantes para memória verbal, velocidade de processamento de informação e número total de domínios cognitivos comprometidos. Esse achado enfatiza a contribuição da lesão cerebral subjacente ao comprometimento cognitivo, e não ao subtipo de EM *per se*,

Nosso estudo não é sem limitações. Embora tenhamos avaliado importantes métricas de RM, não usamos outras medidas, como taxa de transferência de magnetização (MTR) e imagem por tensor de difusão (DTI), que também estão associados ao desempenho cognitivo [43]. Além disso, não controlamos nossos resultados para reserva cognitiva, que também pode influenciar o desempenho cognitivo. Agrupamos pacientes com EMSP e EMPP, visto que eles apresentavam dados demográficos, clínicos, cognitivos e de RM semelhantes em nosso estudo. No entanto, essas semelhanças podem não ocorrer necessariamente em amostras diferentes ou em um grupo maior de pacientes. No entanto, repetimos a análise excluindo o EMPP e os resultados gerais foram os mesmos (dados não mostrados). Outra limitação foi o número relativamente pequeno de indivíduos recrutados em um

hospital universitário terciário, e nossos modelos eram exploratórios. Os resultados apresentados aqui devem ser interpretados dentro dessas limitações. No entanto, as simulações de bootstrap revelaram que as estimativas de regressão foram reproduzíveis em todos, exceto dois preditores (fluência verbal e planejamento), sugerindo generalização.

Podemos concluir, portanto, que os grupos EMRR e EMP tiveram perfis neuropsicológicos semelhantes em geral, mas a extensão do CC foi maior no grupo EMP. O pior desempenho cognitivo foi associado ao aumento da incapacidade física, entretanto esta correlação não foi mais significativa após controle para volume de lesões em T1, sugerindo que a patologia subjacente da EM pode influenciar essa relação. Os volumes talâmico e de lesões em T1 foram os preditores de RM mais consistentes associados à deficiência cognitiva.

## 6. CONCLUSÃO

6.1 O perfil neuropsicológico foi semelhante entre os grupos EMRR e EMP, exceto pelo maior comprometimento da memória verbal e da fluência verbal no grupo EMP.

6.2 A extensão do CC é maior em pacientes com EMP e se correlaciona com o aumento da incapacidade física.

6.3 O grupo EMP apresentou maior carga lesional e atrofia de substância cinzenta.

6.4 Os volumes talâmico e de lesões em T1 foram os preditores de RM mais consistentes associados à deficiência cognitiva.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002; 359: 1221-1231.
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Portaria número 391, de 5 de maio de 2015. Diário Oficial da União (DOU). 2015 maio 6;84.
3. Kurtzke J F. On the fine structure of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1967; 43: 257–282.
4. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 1139–51.
5. Geurts JJ, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):841–851.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83:1–9
7. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692–96.
8. 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: 1258–1267.
9. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003; 74:443-446.
10. Rao, SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1986; 8: 503–542.
11. Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ. Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001; 7: 665–74.
12. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Bender WI, Wurst JM, Tippin JM. Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology* 1999; 13: 546–56.

13. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, de Groot V, Reuling IEW, Polman, CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63: 335–339
14. Connick P, Chandran S, Bak TH. Patterns of cognitive dysfunction in progressive MS. *Behav Neurol.* 2013;27(3):259–265.
15. Eijlers AJC, van Geest Q, Dekker I, et al. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain.* 2018; 141: 2605-2618.
16. Amato, MP, Ponziani, G, Siracusa, G, Sorbi, S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol.* 2001; 58: 1602–1606.
17. Damasceno A, Pimentel-Silva LR, Damasceno BP, Cendes F. Cognitive trajectories in relapsing–remitting multiple sclerosis: A longitudinal 6-year study [published online ahead of print, 2019 Oct 11]. *Mult Scler.* 2019.
18. Vollmer T, Huynh L, Kelley C, Galebach P, Signorovitch J, DiBernardo A, et al. Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. *Neurol Sci.* 2016; 37: 165–179.
19. 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, 292–302.
20. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33: 1444–1452.
21. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. *Boston naming test* (2nd edition). Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
22. Krikorian R, Bartok J, Glay N. Tower of London procedure: A standard method and developmental data. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1994; 16:840-850.
23. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry.* 1965; 12, 63-70.

24. 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.
25. 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: 871–882.
26. Damasceno A, Amaral JMSS, 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. Neuro-Psiquiatr.* 2018; 76 (3): 163-169.
27. Miotto EC, Sato J, Lucia MCS, Camargo CHP, Scaff, M. Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2010; 32(3), 279–282.
28. De 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. Neuro-Psiquiatr.* 2012; 70 (10): 828-830.
29. 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.
30. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C. Cognition in multiple sclerosis: state of the field and priorities for the future. *Neurology.* 2018; 90: 278–288.
31. McAuliffe M, Lalonde F, McGarry D, Gandler W, Csaky K, Trus BL, et al. Medical image processing, analysis and visualization in clinical research. In: *Proceedings of the 14th IEEE symposium on computer-based medical systems.* Bethesda; 2001
32. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuro Image.* 1999; 9:179–94.

33. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2001; 14: 32–44.
34. 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: e69820.
35. 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):1602-1606.
36. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner I-K, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14: 302–317.
37. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Valerie MA, Daniel RA, Katherine AM, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis [published correction appears in *Ann Neurol.* 2009 Feb;65(2):232]. *Ann Neurol.* 2008;64(3):247-254.
38. Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer, MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Multiple Sclerosis Journal.* 2016; 22(10), 1327–1336
39. Hulst HE, Schoonheim MM, Van Geest Q, Uitdehaag BM, Barkhof F, Geurts JJ. Memory impairment in multiple sclerosis: relevance of hippocampal activation and hippocampal connectivity. *Mult Scler.* 2015. 21:1705–12
40. 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. 38:18–24.

41. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009; 122(1), 1–8.
42. Damasceno A, Dias-Carneiro RPC, Moraes AS, Boldrini VO, Quintiliano, RPS, da Silva, VAPG et al. Clinical and MRI correlates of CSF neurofilament light chain levels in relapsing and progressive MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 30:149-153.
43. Filippi M, Rocca MA. MR imaging of gray matter involvement in multiple sclerosis: implications for understanding disease pathophysiology and monitoring treatment efficacy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010. 31(7):1171–7.

## 8. ANEXOS

### 8.1 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa aprovando o trabalho





---

CEP, 26/02/19.  
(PARECER CEP: N° 1057/2009)

**PARECER**

**I – IDENTIFICAÇÃO:**

PROJETO: “AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DA ATROFIA CEREBRAL E ESPESSURA CORTICAL E SUA RELAÇÃO COM FATORES CLÍNICOS E IMUNOLÓGICOS EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA”.

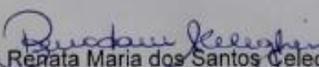
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Alfredo Damasceno

**II – PARECER DO CEP.**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) aprovou a inclusão da pesquisadora Larissa Carla de Paula Gois como membro da equipe de pesquisa, responsável pelo subprojeto “COMPROMETIMENTO COGNITIVO NAS FORMAS PROGRESSIVAS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA: AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E POR NEUROIMAGEM”, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

**III – DATA DA REUNIÃO.**

Homologado na I Reunião Ordinária do CEP/UNICAMP, em 26 de fevereiro de 2019.

  
 Dra. Renata Maria dos Santos Celeghini  
 COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
 UNICAMP

---

Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
13083-867 Campinas – SP  
☎ <http://www.prp.unicamp.br/index.php/comite-de-etica-em-pesquisa>

Fone/Fax (019) 3521-8936  
Fone/Fax (019) 3521-7187  
[cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

**8.2** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme resolução 196/96.

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

***Título do Projeto:***

“Comprometimento Cognitivo nas Formas Progressivas e Remitente-recorrente da Esclerose Múltipla: avaliação neuropsicológica e por neuroimagem.”

***Pesquisador Responsável:*** Dra Larissa Carla de Paula Gois Emerenciano

***Orientador Responsável:*** Professor Dr. Alfredo Damasceno

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Nome do (a) Paciente</b>  |  |
| <b>Prontuário HC-UNICAMP</b> |  |
| <b>RG do (a) Paciente</b>    |  |
| <b>Endereço</b>              |  |

Eu entendo que fui convidado(a) a participar de um estudo para avaliar pacientes com Esclerose Múltipla.

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.

Se eu concordar em participar, e meu (minha) responsável também aceitar, farei testes para avaliar minha memória, exame clínico, bem como exames de ressonância magnética do cérebro. As consultas para participação serão realizadas no Hospital das Clínicas – UNICAMP por neurologistas do Departamento de Neurologia. Se acontecer algum problema causado pelos exames realizados ou pelo tratamento, serei atendido(a) no Hospital das Clínicas – UNICAMP.

Devo comparecer para consulta com a Dra Larissa Carla de Paula Gois Emerenciano no ambulatório de Neurologia conforme agendamento. Não terei nenhuma vantagem ou melhora da minha doença por participar do estudo. Só estarei colaborando para um melhor conhecimento dos problemas de pacientes com Esclerose Múltipla, como é o meu caso.

#### CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Eu entendo que todas as informações desta pesquisa ficarão no meu prontuário, isto é, na minha pasta do hospital, e serão submetidas às normas do Hospital das Clínicas – UNICAMP relacionadas ao sigilo médico. Quando os resultados do estudo forem apresentados em aulas ou em publicações científicas, meu nome ou os nomes dos pacientes participantes não serão mostrados.

#### INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Eu entendo que posso pedir informações sobre o estudo quando precisar. A dra Larissa Carla de Paula Gois Emerenciano vai me atender durante as consultas; ela e o professor Dr Alfredo Damasceno estarão disponíveis para aliviar minhas preocupações pelos telefones (+19) 3521-7754 e 3521-7372. Em caso de dúvidas ou reclamações, poderei 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

#### VOLUNTARIEDADE DE PARTICIPAÇÃO

Eu entendo que a minha participação é voluntária, isto é, só participo se tiver vontade de participar. Não sou obrigado(a) a participar. Se eu não aceitar participar, ou se após começar o estudo eu decidir sair dele, não terei nenhum problema e continuarei a ser atendido(a) normalmente no Hospital das Clínicas – UNICAMP. Eu compreendo também que a Dra Larissa Carla de Paula Gois Emerenciano poderá parar a minha participação neste estudo em qualquer momento que achar necessário.

#### CONFIRMAÇÃO DE CONCORDÂNCIA DO (A) PACIENTE

Eu, \_\_\_\_\_, confirmo que a Dra Larissa Carla de Paula Gois Emerenciano me explicou o objetivo de seu estudo, bem como os procedimentos aos quais eu serei submetido (a) e o fato de não existir possibilidade de riscos

causados pelas avaliações, a não ser pelas complicações que podem surgir por causa dos exames complementares a que serei submetido (a). Se houver suspeita de riscos, estes exames não serão realizados. Compreendo que os exames e o tratamento empregado deverão aumentar os conhecimentos sobre as doenças neurológicas. Eu li e compreendi este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e concordo por minha vontade em participar deste estudo.

\_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_

---

**ASSINATURA DO (A) PACIENTE**

**RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR**

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ e a seu (sua) responsável \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos necessários e o fato de não haver riscos advindos das consultas clínicas. Explicitei também as eventuais complicações que correm o risco de surgir em decorrência dos exames complementares que serão solicitados. Os exames de diagnóstico complementar realizados terão sempre por objetivo a investigação clínica para o enriquecimento científico com os resultados da pesquisa, de modo que eventuais riscos sejam sempre suplantados pelos benefícios provenientes de sua execução, utilizando sempre da melhor forma possível o meu conhecimento para a tomada deste tipo de decisão. Eu me comprometo a fornecer uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ao (à) participante, e outra cópia a seu (sua) responsável.

\_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_

---

**Dra Larissa Carla de Paula Gois Emerenciano**

### 8.3 Comprovante de submissão do artigo

A manuscript number has been assigned: **MSARD-D-20-00604**



Caixa de entrada x



**Multiple Sclerosis and Related Disorders** <eesserver@eesmail.elsevier.com>  
para mim ▾

qua., 3 de jun. 04:00 (há 1 dia)



inglês ▾ > português ▾ [Traduzir mensagem](#)

[Desativar para: inglês](#) x

\*\*\* Automated email sent by the system \*\*\*

Ms. Ref. No.: **MSARD-D-20-00604**

Title: Associations between cognitive and clinical disability across MS subtypes: the role of the underlying brain damage  
Multiple Sclerosis and Related Disorders

Dear Larissa,

Your submission "Associations between cognitive and clinical disability across MS subtypes: the role of the underlying brain damage" has been assigned manuscript number **MSARD-D-20-00604**.