



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

ALYNE MENDONÇA MARQUES TON

**DESCRIÇÃO DOS ACHADOS DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA BENIGNA COM
DÉFICIT COGNITIVO**

RIO DE JANEIRO
2016

ALYNE MENDONÇA MARQUES TON

**DESCRIÇÃO DOS ACHADOS DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA BENIGNA COM
DÉFICIT COGNITIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Claudia Cristina
Ferreira Vasconcelos

RIO DE JANEIRO
2016

T663 Ton, Alyne Mendonça Marques.
Descrição dos achados de neuroimagem em pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla benigna com déficit cognitivo / Alyne Mendonça Marques Ton, 2016.
51 f. ; 30 cm

Orientadora: Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos.
Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

1. Esclerose múltipla. 2. Cognição. 3. Neuroimagem. I. Vasconcelos, Claudia Cristina Ferreira. II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Mestrado em Neurologia. III. Título.

CDD – 616.834

ALYNE MENDONÇA MARQUES TON

**DESCRIÇÃO DOS ACHADOS DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA BENIGNA COM
DÉFICIT COGNITIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Sergio Luis Schmidt
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Gualter e Soraya, por todo amor e dedicação.

Ao meu irmão, Felipe, pela ajuda de sempre.

Aos meus amores, Angelo e Valentim, pela felicidade diária.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela sua presença constante em minha vida, por me guiar pelos Seus caminhos e me segurar em Seus braços por toda a jornada.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Claudia Vasconcelos, pela sua confiança e pelo seu valioso apoio e seus inestimáveis ensinamentos.

À Prof^a. Dr^a. Regina Alvarenga, que acreditou em meu potencial apesar de todas as limitações de tempo e distância, meus sinceros agradecimentos.

Ao corpo docente do curso de Mestrado em Neurologia da UNIRIO, por me fazerem crescer como pessoa e como profissional.

Aos secretários do curso, por toda colaboração e atenção.

Aos amigos e familiares, pela compreensão nos momentos de ausência.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é referida como uma doença autoimune crônica que atinge o sistema nervoso central (SNC). O curso evolutivo da EM é heterogêneo, com diferentes níveis de progressão e sobreposições clínicas. Dentre os sintomas não motores, o comprometimento cognitivo é cada vez mais reconhecido como uma manifestação da EM, podendo ocorrer relativamente cedo no curso da doença. A existência real de uma forma benigna da EM é um tema controverso e sua definição exata tem sido sujeita a alterações. Atualmente, não existem marcadores prognósticos que possam prever a evolução benigna da EM (EMB). No entanto, o uso de marcadores radiológicos associados a um curso benigno duradouro da EM pode levar a uma definição mais confiável da EMB. **Objetivo:** Descrever os principais achados de neuroimagem em uma amostra de pacientes com esclerose múltipla benigna com déficit cognitivo. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo com 9 pacientes com EMB com transtorno cognitivo e avaliação de neuroimagem. Adicionalmente, realizou-se uma revisão sistemática da literatura com busca sistematizada dos estudos publicados entre outubro de 1964 e outubro de 2015. **Resultados:** Dentre os pacientes com transtorno cognitivo detectável, todos pertencem ao sexo feminino, sendo a média de idade de 44,8 anos. A média do tempo total de doença, na data do exame, foi 15,4 anos. No que diz respeito à localização das lesões, 7 pacientes tinham nove ou mais lesões supratentoriais no momento do exame e todos os sujeitos apresentavam lesões na substância branca subcortical, na substância branca profunda e na substância branca periventricular. Quanto às imagens no corpo caloso, 8 pacientes apresentavam evidências de envolvimento desta estrutura, sendo todos localizados no joelho, corpo e esplênio. Sete pacientes apresentavam lesões no cerebelo e 5 tinham evidências da presença de black holes. Após a avaliação neuropsicológica dos sujeitos da pesquisa, dois pacientes apresentaram transtorno cognitivo leve e sete apresentaram transtorno cognitivo moderado. **Discussão:** Diversos estudos de follow up têm demonstrado, com resultados estatisticamente significativos, que grande parte dos pacientes que inicialmente preenchem os critérios para EM benigna progridem, invariavelmente, para a EM secundariamente progressiva, acumulando disfunções motoras e cognitivas. A grande variabilidade na determinação da frequência real da EMB reflete, predominantemente, a multiplicidade dos desenhos de estudo empregados,

além da ausência de um consenso conceitual. Além disso, a ausência de marcadores prognósticos, clínicos, demográficos, laboratoriais ou genéticos fidedignos impede a previsão da evolução, ou não, de um curso benigno da doença. A diferença nos resultados expostos deve-se, possivelmente, à reduzida amostra utilizada, ao desenho do estudo empregado, à limitação do método de neuroimagem utilizado, que impediu a avaliação de outros parâmetros, tais como volumetria cerebral e tractografia, que, poderiam adicionar dados comprovadamente significativos à pesquisa. **Conclusão:** Tendo em vista o potencial grau de incapacidade funcional decorrente do déficit cognitivo nestes pacientes, sugere-se que esforços devem ser concentrados no sentido de desenvolver pesquisas com técnicas de neuroimagem avançadas e valor de amostra estatisticamente relevante, que permitam relacionar, de forma fidedigna, as evidências de danos estruturais ao desenvolvimento de sintomatologia cognitiva, a fim de detectar e intervir precocemente.

Palavras-chave: Esclerose múltipla benigna. Cognição. Neuroimagem.

ABSTRACT

Background: Multiple sclerosis (MS) is referred to as a chronic neurodegenerative disease that affects the central nervous system. Most MS patients present a clinical profile of outbreaks and remissions. After a few years, most of these patients experience a gradual progression of deficit symptoms. Among the non-motor symptoms, cognitive impairment is increasingly recognized as a manifestation of MS and may occur relatively early in the course of the disease. The actual existence of a benign form of MS is a controversial topic and its exact definition has been subject to change over time. Currently, there is no clinical prognostic marker which can predict the benign course of MS (BMS). However, the use of radiological markers associated with a permanent benign course of MS can lead to a more reliable definition of BMS.

Objective: To describe the main neuroimaging findings in a sample of patients with benign multiple sclerosis and cognitive impairment. **Methods:** A descriptive study about 9 BMS patients diagnosed with cognitive impairment and neuroimaging assessment. In addition, we performed a systematic literature review with on data published between October of 1964 and October of 2015. **Results:** Among patients with detectable cognitive impairment, all of them were female, with a mean age of 44.8 years. The average duration of disease on the date of examination was 15.4 years. Concerning the lesions localization, 7 patients had nine or more supratentorial lesions at the time of examination and all had subcortical white matter, deep white matter and periventricular white matter lesions. Regarding the lesions located in the corpus callosum, 8 patients had evidence of involvement of this structure. They are all located in the knee, body and splenius. Seven patients had lesions in the cerebellum and 5 had evidence of the presence of black holes. After the neuropsychological assessment of the subjects, two patients exhibit mild cognitive impairment and seven patients exhibit moderate cognitive impairment. **Discussion:** Several follow up studies have shown, with statistically significant results that most patients who initially meet the criteria for BMS progresses to SPMS, accumulating motor and cognitive dysfunction The great variability in determining the actual frequency of BMS reflects predominantly, the multiplicity of study designs and the absence of a conceptual consensus. Moreover, the lack of prognostic, clinical, demographic, laboratorial or genetic markers prevents reliable prediction of the development of a benign course of the disease. The exposed contradictory results

are probably due to the reduced sample studied, the study design, the limitation of the neuroimaging method used, preventing the evaluation of other parameters, such as cerebral volume and tractography, which could add significant data to the research. **Conclusion:** In view of the potential degree of disability resulting from cognitive impairment in these patients, it is suggested that efforts should be concentrated to develop researches using advanced neuroimaging techniques and statistically relevant sample values to relate, in a reliable way, the evidences of structural damage with the development of cognitive symptoms, in order to detect and intervene.

Keywords: Benign multiple sclerosis. Cognition. Neuroimaging.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Diagrama indicando a seleção dos pacientes para análise, a partir da amostra inicial avaliada por Paes (2011)	35
----------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência e definição da EMB, segundo os autores	17
Tabela 2	Avaliação da terapêutica medicamentosa em pacientes EMB, segundo os autores	18
Tabela 3	Aspectos cognitivos e de neuroimagem, segundo os autores.....	20
Tabela 4	Associação da avaliação cognitiva e dos achados de neuroimagem, segundo os autores	25
Tabela 5	Dados demográficos e clínicos	36
Tabela 6	Características das lesões	37
Tabela 7	Localização das lesões	38
Tabela 8	Localização das lesões de acordo com o nível do transtorno cognitivo (TC)	39
Tabela 9	Características das lesões de acordo com o nível do transtorno cognitivo (TC)	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDI	Inventário de Depressão de Beck
COWT	<i>Controlled Oral Word Association Test</i>
DP	Desvio Padrão
DSMT	<i>Digit Symbol Modalities Test</i>
DSS	<i>Disability Status Scale</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerose múltipla
EMB	Esclerose múltipla benigna
EMRR	Esclerose múltipla remitente recorrente
EMSP	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
HVOT	<i>Hooper Visual Organization Test</i>
MTr	Relação de transferência de magnetização
RALVT	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SBAN	Substância branca de aparência normal
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TC	Transtorno cognitivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	ESCLEROSE MÚLTIPLA BENIGNA	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	DEFINIÇÃO E FREQUÊNCIA	16
2.2	ASPECTOS COGNITIVOS	20
2.3	ASPECTOS DE NEUROIMAGEM	22
2.4	COGNIÇÃO E NEUROIMAGEM	25
3	OBJETIVOS	30
3.1	OBJETIVO GERAL	30
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4	METODOLOGIA	31
4.1	DESENHO DO ESTUDO	31
4.2	AMOSTRA	32
4.2.1	Crítérios de inclusão da amostra	32
4.2.2	Crítérios de exclusão da amostra	32
4.3	COLETA DE DADOS	32
4.4	MEDIDAS DE AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	33
4.4.1	Instrumentos e funções aferidas	33
4.5	MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DE NEUROIMAGEM	34
5	RESULTADOS	35
5.1	DESCRIÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA	36
5.2	COMPROMETIMENTO COGNITIVO	37
5.3	DESCRIÇÃO DOS ACHADOS DE NEUROIMAGEM	37
6	DISCUSSÃO	41
7	CONCLUSÃO	46
	REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

1.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA BENIGNA

A esclerose múltipla (EM) é referida como uma doença autoimune crônica que atinge o sistema nervoso central (SNC) (RAMSARANSING; DE KEYSER, 2006), de caráter inicialmente inflamatório e desmielinizante, porém, com variável componente neurodegenerativo a curto, médio e longo prazo. O curso evolutivo da EM é heterogêneo, com diferentes níveis de progressão e sobreposições clínicas (HAWKINS; MCDONELL, 1999; RAMSARANSING; DE KEYSER, 2006; THOMPSON et al., 1986).

A maioria dos pacientes com EM apresenta um quadro clínico caracterizado por surtos e remissões. Após alguns anos, grande parte destes pacientes experimenta uma progressão gradual dos sintomas deficitários (RAMSARANSING; DE KEYSER, 2006).

No entanto, há um subgrupo de pacientes que apresenta, após décadas da primeira manifestação clínica, pouca ou nenhuma progressão da doença e um nível mínimo de invalidez. Este é o chamado curso benigno da EM (HAWKINS; MCDONELL, 1999; PITTOCK et al., 2004; RAMSARANSING; DE KEYSER, 2006).

Diversos estudos de *follow up* têm demonstrado, com resultados estatisticamente significativos, que grande parte dos pacientes que inicialmente preenchem os critérios para EM benigna (EMB) progridem, invariavelmente, para a EM secundariamente progressiva, acumulando disfunções motoras e cognitivas. (GLAD et al., 2010; HAWKINS; MCDONELL, 1999; LERAY et al., 2013). Além disso, alguns estudos demonstram que técnicas de neuroimagem, tais como avaliação com ressonância magnética por tensor de difusão e a tractografia cerebral, evidenciam um padrão estrutural, em sua maior parte, semelhante àquele encontrado nas formas não benignas da doença (CORREALE; PEIRANO; ROMANO, 2012; PAGANI et al., 2008; RAMSARANSING; DE KEYSER, 2006).

A existência real de uma forma benigna da EM é um tema controverso e sua definição exata tem sido sujeita a alterações ao longo do tempo, não havendo, até a presente data, qualquer consenso oficial sobre o tema.

Atualmente, não existem marcadores prognósticos clínicos, laboratoriais ou genéticos que possam prever a evolução benigna da EM. No entanto, de acordo

com Correale, Peirano e Romano (2012), o uso de marcadores radiológicos associados a um curso benigno duradouro da EM pode levar a uma definição mais confiável da EMB.

Nesta dissertação, baseada em uma revisão de literatura acerca da EMB, foi realizada uma descrição das características cognitivas e radiológicas de uma amostra de pacientes atendidos no centro de referência e reconhecidos com o curso clínico benigno da esclerose múltipla.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO E FREQUÊNCIA

Em 1952, McAlpine descreveu de forma sistemática, pela primeira vez, o quadro de EMB e sugeriu uma definição do curso como “o grupo de pacientes que, após 10 anos da doença, não apresenta restrição de atividade laborativa ou doméstica, mas que, não necessariamente, encontra-se totalmente livre de sintomas” (GLAD et al., 2010; MCALPINE, 1952 apud HAWKINS; MCDONELL, 1999; RAMSARANSING; DE KEYSER, 2006). Na discussão do mesmo trabalho, o curso benigno foi caracterizado como “um ataque inicial leve ou grave, mas com boa recuperação, recaídas leves e pouco frequentes ou até ausentes, com a possibilidade de cura permanente” (MCALPINE, 1952 apud RAMSARANSING; DE KEYSER, 2006).

Em 1996, a definição pela Sociedade Nacional de Esclerose Múltipla (apud CORREALE; YSRRAELIT; FIOL, 2012) foi: doença na qual o paciente permanece totalmente funcional em todos os sistemas neurológicos após 15 anos do início dos sintomas.

O uso de um parâmetro da incapacidade física na conceituação da EMB passou a ser normatizado a partir da publicação do Disability Status Scale (DSS), em 1983, elaborado por Kurtzke e, posteriormente, ajustado para o Expanded Disability Status Scale (EDSS). Com isto, foi possível individualizar com exatidão o grau de deficiência neurológica (KURTZKE, 1983).

Atualmente, propõe-se que EMB seja relatada como a esclerose múltipla em pacientes com duração da doença superior ou igual a 10 anos e com pontuação no EDSS menor ou igual a 3.0 (PITTOCK et al., 2004).

A frequência estimada da EMB oscila, na literatura geral, entre 6% a 73,9% (LERAY et al., 2013; RAMSARANSING; DE KEYSER, 2006). Os dois principais fatores para essa variabilidade são os diferentes critérios de definição utilizados e a duração do tempo de acompanhamento (GLAD et al., 2010; RAMSARANSING; DE KEYSER, 2006), além da base populacional estudada e da inclusão ou exclusão dos índices de mortalidade (GLAD et al., 2010) (Tabela 1).

No entanto, para alguns autores, a EM benigna representa apenas um descritor temporário do status da doença, recusando o seu caráter permanente.

Para Sayao, Devonshire e Tremlett (2007) a EM benigna foi considerada quando o EDSS menor ou igual a 3.0 após, pelo menos, 10 anos de doença. E os mesmos autores observaram que entre os 169 pacientes com EMB avaliados em sua pesquisa, cerca de 50% evoluíram, após 20 anos de acompanhamento, para o status de EM secundariamente progressiva (EMSP), com mais de 21% de chance de se tornarem gravemente incapacitados. Costelloe e colaboradores (2008) avaliaram um grupo de 436 pacientes durante 21 anos, sendo 397 sujeitos inicialmente diagnosticados como EMB. Dentre estes últimos, apenas 15% manteve-se com o mesmo diagnóstico ao final do seguimento. Da mesma forma, Leray e colaboradores (2013), em seu trabalho com 874 pacientes classificados como EMB por terem EDSS inferior a 3, verificaram que aproximadamente metade dos sujeitos não era mais considerada benigna após uma década de evolução.

Tabela 1: Frequência e definição da EMB, segundo os autores

Autor	Ano	População (n)	País	Definição	F (%)	F05 (%)	F10 (%)	F20 (%)
Hawkins e Mc Donell	1999	181	Irlanda	3	19,90	-	9,80	-
Pittock et al.	2004	162	Irlanda	4	30,24	-	20,98	-
Glad et al.	2010	188	Noruega	2	14,50	-	-	-
				3	26,30	-	-	-
				4	40,80	-	-	-
McAlpine	1964	241	Londres	1	32,36	25,72	-	-
Thompson et al.	1986	240	Irlanda	3	42,00	-	-	-
Sayao, Devonshire e Tremlett	2007	169	Inglaterra	3	-	-	-	52,10
Costelloe et al.	2008	356	Irlanda	-	14,32	-	-	11,00
Leray et al.	2013	874	França	2	57,70	-	12,01	2,63
				3	73,90	-	18,53	5,03
Correale, Peirano e Romano	2012	342	Argentina	3	12,50	-	-	-

1 - Sem restrição da atividade para atividades laborativas e domésticas, mas não necessariamente sem sintomas; 2 - EDSS menor ou igual a 2 com duração da doença superior a 10 anos; 3 - EDSS menor ou igual a 3 com duração da doença superior a 10 anos; 4 - EDSS menor ou igual a 4 com duração da doença superior a 10 anos; F (%) = Frequência; F05 (%) = Frequência após 05 anos de acompanhamento; F10 (%) = Frequência após 10 anos de acompanhamento; F20 (%) = Frequência após 20 anos de acompanhamento.

Adicionalmente, observa-se, na literatura, divergentes decisões terapêuticas no que diz respeito à administração de drogas modificadoras da doença em pacientes com o curso benigno da esclerose múltipla. Dentre os 18 autores que citaram o uso de drogas nos sujeitos da pesquisa, apenas 5 (FALINI et al., 1998; FILIPPI et al., 1995; FISNIKU et al., 2008; GONZALES-ROSA et al., 2006; PITTOCK et al., 2004) referiram que os pacientes com EMB não receberam quaisquer medicamentos durante o período de acompanhamento. Gauthier e colaboradores (2009), Glad e colaboradores (2010), Sayao, Devonshire e Tremlett (2007), Correale, Peirano e Romano (2012) e Leray e colaboradores (2013) relataram que parte dos sujeitos com EMB em suas pesquisas foram submetidos à terapêutica medicamentosa não especificada, na frequência respectiva de 9,04%, 23,00%, 8,74%, 71,79% e 48,93%. Haase e Faustmann (2004) utilizaram somente azatioprina em 17,07% dos pacientes incluídos na amostra. Strasser-Fuchs e colaboradores (2008) utilizaram somente interferon beta em 30,76% dos sujeitos. Bester e colaboradores (2013), Rovaris e colaboradores (2008), Mesaros e colaboradores (2009), De Stefano e colaboradores (2006) administraram interferon beta e acetato de glatirâmer em 20,96%, 24,07% e 100% dos pacientes com EMB, respectivamente. Ainda, Amato e colaboradores (2006) e Amato e colaboradores (2008) analisaram pacientes com 47,85% e 44,68% EMB em uso de azatioprina, acetato de glatirâmer ou interferon beta durante o acompanhamento da pesquisa, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2: Avaliação da terapêutica medicamentosa em pacientes EMB, segundo os autores

Autor	Ano	País	População (n)	Terapêutica medicamentosa
Pittock et al.	2004	EUA	162 EMB	Todos os pacientes com EMB estavam isentos de medicação durante o acompanhamento
Glad et al.	2010	Noruega	188 EMB	17 pacientes com EMB foram submetidos à terapêutica imunomoduladora não especificada.
Haase e Faustmann	2004	Alemanha	41 BEM	7 pacientes com BEM foram submetidos à terapia com azatioprina
Sayao, Devonshire e Tremlett et al.	2007	Canadá	200 EMB	46 pacientes com EMB foram submetidos à terapêutica imunomoduladora não especificada.

Autor	Ano	País	População (n)	Terapêutica medicamentosa
Leray et al.	2013	França	504 EMB	44 pacientes com EMB foram submetidos à terapêutica não especificada.
Correale, Peirano e Romano	2012	Argentina	47 EMB	23 pacientes com EMB foram submetidos à terapêutica não especificada.
Beste et al.	2013	EUA	26 EMB	1 paciente com EMB foi submetido à terapêutica com interferon beta 1 e 5 com acetato de glatirâmer.
Rovaris et al.	2008	Londres	62 EMB	13 pacientes com EMB foram submetidos à terapêutica com interferon beta 1 e 7 com acetato de glatirâmer.
Amato et al.	2008	Itália	47 EMB	21 pacientes com EMB foram submetidos à terapêutica com interferon beta 1, acetato de glatirâmer ou azatioprina.
Mesaros et al.	2009	Itália	54 EMB	13 pacientes com EMB foram submetidos à terapêutica com interferon beta 1 e 5 com acetato de glatirâmer.
González-Rosa et al.	2006	Espanha	10 EMB	Todos os pacientes com EMB estavam isentos de medicação durante o acompanhamento
Filippi et al.	1995	Itália	13 EMB	Todos os pacientes com EMB estavam isentos de medicação durante o acompanhamento
Falini et al.	1998	Itália	16 EMB	Todos os pacientes com EMB estavam isentos de medicação durante o acompanhamento
Fisniku et al.	2008	Londres	26 EMB	Todos os pacientes com EMB estavam isentos de medicação durante o acompanhamento
De Stefano et al.	2006	Itália	50 EMB	50 pacientes com EMB foram submetidos à terapêutica com interferon beta 1 ou acetato de glatirâmer.
Amato et al.	2006	Itália	163 EMB	78 pacientes com EMB foram submetidos à terapêutica com interferon beta 1a, 6 com interferon beta 1, 6 com azatioprina e 4 com acetato de glatirâmer.
Gauthier et al.	2009	EUA	39 EMB	28 pacientes com EMB foram submetidos à terapêutica medicamentosa não especificada.
Strasser-Fuchs et al.	2008	Áustria	13 EMB	4 pacientes com EMB foram submetidos à terapêutica com interferon beta 1.

2.2 ASPECTOS COGNITIVOS

Dentre os sintomas não motores, o comprometimento cognitivo é cada vez mais reconhecido como uma manifestação da EM, podendo ocorrer relativamente cedo no curso da doença, afetando 40-65% dos pacientes e impactando a qualidade de vida (CORREALE; YSRRAELIT; FIOL, 2012; FILIPPI et al., 2010; GAUTHIER et al., 2009; MESAROS et al., 2009; ROVARIS et al., 2009).

A falha nos testes neuropsicológicos parece apresentar-se como um importante índice prognóstico, mostrando que 90% dos pacientes com preservação cognitiva manteve-se dentro dos critérios de EMB após 5 anos de seguimento e, comprovando, que o funcionamento neuropsicológico é uma importante medida da integridade cerebral (PORTACCIO et al., 2009).

Na revisão de literatura realizada, sete estudos analisaram a prevalência do transtorno cognitivo (AMATO et al., 2006; AMATO et al., 2008; BESTER et al., 2013; CORREALE; PEIRANO; ROMANO, 2012; DAWSON, 2008; MESAROS et al., 2009; PAGANI et al., 2008; ROVARIS et al., 2008), com valores variando de 19% a 45% dos casos (Tabela 3).

Tabela 3: Aspectos cognitivos e de neuroimagem, segundo os autores

Autor	Ano	População (n)	Déficit cognitivo (%)	Achados de neuroimagem
Pagani et al.	2008	60 EMB	20	-
		35 EMSP	-	-
		21 hígdos	-	-
Correale, Peirano e Romano	2012	47 EMB	47	-
		299 EMNB	-	-
Bester et al.	2013	26 EMB	38	-
		24 hígdos	-	-
Rovaris et al.	2008	62 EMB	19	-
		32 EMSP	-	-
		19 hígdos	-	-
Amato et al.	2008	47 EMB	23	-
Mesaros et al.	2009	54 EMB	17	-
Filippi et al.	1995	13 EMB	-	Menor carga lesional (P=0,03)
		13 EMSP	-	-

EMB: Esclerose múltipla benigna; EMRR: Esclerose múltipla remitente recorrente; EMSP: Esclerose múltipla secundariamente progressiva; MTr: Índice de transferência de magnetização; SBAN: Substância branca aparentemente normal

Autor	Ano	População (n)	Déficit cognitivo (%)	Achados de neuroimagem
De Stefano et al.	2006	50 EMB	-	MTr lesional e perilesional inferior aos controles saudáveis (P<0,0001) e maior do que dos sujeitos com EMRR.
		50 EMRR	-	MTr da SBAN e cortical similar aos controles (P>0,05) e maior do que dos sujeitos com EMRR (P<0,0001)
		32 hígdos	-	-
Calabrese et al.	2009	48 EMB	-	Número inferior de lesões intracorticais (P < 0,001)
		96 EMRR	-	-
Gauthier et al.	2009	39 EMB	-	Menor índice de atrofia cerebral (P=0,02)
		40 EMRR	-	-
Strasser-Fuchs et al.	2008	13 EMB	-	Sem diferença em relação à carga lesional em T2 (P=0,19)
		15 EMSP	-	-
Amato et al.	2008	163 EMB	45%	-
		111 hígdos	-	-

EMB: Esclerose múltipla benigna; EMRR: Esclerose múltipla remitente recorrente; EMSP: Esclerose múltipla secundariamente progressiva; MTr: Índice de transferência de magnetização; SBAN: Substância branca aparentemente normal

No estudo de Amato e colaboradores (2006), a disfunção cognitiva foi encontrada em 45% dos indivíduos classificados como EMB com impacto negativo no trabalho e nas atividades sociais. Gonzales-Rosa e colaboradores (2006), em seu estudo com 10 pacientes com EMB e 17 pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR), concluiu que os pacientes do primeiro grupo apresentaram uma pior execução nos testes cognitivos, especialmente no que tange à análise de tempo de reação e um maior número de erros quando comparados aos sujeitos com EMRR.

Outro estudo conduzido por Amato e colaboradores (2008), no qual foram avaliados 163 pacientes com EMB, foram encontradas disfunção cognitiva, fadiga significativa e depressão em 45% dos pacientes, com impacto negativo nas atividades sociais e de trabalho com níveis semelhantes àqueles apresentados por pacientes com EM não benigna (EMNB).

Correale, Ysrraelit e Fiol (2012) em uma análise prospectiva de neuroimagem de pacientes com EM benigna, evidenciaram que 35 dos 43 pacientes (81%) com critérios de benignidade apresentavam significante prejuízo cognitivo.

2.3 ASPECTOS DE NEUROIMAGEM

Durante a última década, o uso de novas tecnologias em estudos clínicos de EM apresentou-se como uma importante contribuição na avaliação *in vivo* de manifestação clínicas e patológicas da doença (CORREALE; YSRRAELIT; FIOL, 2012; ROVARIS et al., 2009). Atualmente, não existem marcadores prognósticos clínicos, laboratoriais ou genéticos que possam prever a evolução benigna da EM. No entanto, o uso de marcadores radiológicos associados a um curso benigno permanente da EM pode levar a uma definição mais confiável da EMB.

De acordo com Ramsaransing e colaboradores (2001), em sua revisão acerca da EMB, vários estudos de ressonância magnética não foram capazes de evidenciar grandes diferenças no número de lesões cerebrais em pacientes com EMB e esclerose múltipla secundariamente progressiva (EMSP), apesar das importantes diferenças clínicas.

Correale, Ysrraelit e Fiol (2012) confirmaram este fato, ao demonstrarem que a carga média da lesão em T2 nos pacientes EMB pode ser semelhante àquela encontrada em pacientes com EMRR com curta duração da doença, ou com EDSS maior ou, ainda, em ambos os casos. No entanto, afirmaram, no mesmo estudo, que nos pacientes com EMB a distribuição topográfica das lesões pode ser mais seletiva, com menor distribuição nas regiões clinicamente eloquentes, assim como um acúmulo mais lento de lesões como resultado da reorganização cortical e de mecanismos de reparo tecidual.

Calabrese e colaboradores (2009), estudaram 48 pacientes com EMB e 96 controles com EMRR. Aqueles com EMB apresentam um número de lesões intracorticais inferior em relação aos EMRR. Fisniku e colaboradores (2008) corroboraram este achado em 107 sujeitos, evidenciando, em seu estudo, uma carga lesional maior em pacientes com EMSP em relação àqueles com EMB.

Segundo Rovaris e colaboradores (2009), em sua revisão, diversos estudos comparando pacientes com EMB e EMSP apresentam resultados conflitantes, com

alguns sem diferença em relação à carga lesional e outros relatando que os pacientes com EMB apresentam maior carga lesional média do que aqueles com EMSP.

Uma possível razão para explicar a importância prática destes resultados contraditórios deve-se ao fato da localização da lesão em regiões clinicamente importantes do SNC, tais como córtex, cápsula interna, tronco cerebral e medula espinhal, ser mais relevante do que a sua carga total na determinação da gravidade dos distúrbios neurológicos desenvolvidos. Uma segunda explicação pode ser a diferença entre a taxa de acúmulo lesional ao longo do tempo entre os pacientes com EMB e aqueles com outros fenótipos clínicos da EM, possivelmente associada a diferentes fatores de susceptibilidade genética e ambientais (ROVARIS et al., 2009). Além disso, em seu estudo investigando o padrão de evolução de lesões recém formadas em pacientes com EMB, os autores afirmam que a frequência de lesões que se tornam *black holes* nestes pacientes é inferior àquela encontrada em pacientes com EMSP. Isto pode indicar que a gravidade do dano tecidual dentro de lesões macroscópicas é menos pronunciada na EMB do que nos fenótipos mais incapacitantes de EM.

Adicionalmente, em alguns estudos, uma redução significativa do volume cerebral tem sido descrita em pacientes com EMB quando comparados a indivíduos saudáveis (GAUTHIER et al., 2009; PAGANI et al., 2008; ROVARIS et al., 2009). Utilizando-se de estudos morfometria baseada em voxel, Pagani e colaboradores (2008) evidenciaram predominância de atrofia cortical e subcortical nestes pacientes. No entanto, de acordo com Rovaris e colaboradores (2009), a gravidade da atrofia cerebral não é diferente quando comparados os indivíduos com EMB e EMSP, apesar de Filippi e colaboradores (1995) terem evidenciado em seu estudo que estes últimos apresentam maior gravidade da atrofia em regiões infratentoriais.

Rovaris e colaboradores (2008) compararam pacientes com EMB sem comprometimento cognitivo a pacientes com EMSP, e encontraram uma carga lesional maior e atrofia cerebral mais pronunciada no segundo grupo, em contraste com o achado de outros estudos, sugerindo que apenas os pacientes com funções cognitivas preservadas podem representar aqueles com a EM verdadeiramente benigna.

Em outro trabalho publicado por Rovaris e colaboradores, em 2009, a presença de uma redução significativa no volume do tálamo, quando comparada a

indivíduos saudáveis tem sido descrita tanto em indivíduos com EMB quanto naqueles com EMRR. Porém, segundo Gauthier e colaboradores (2009), esse achado pode ser uma característica típica de todos os pacientes com EM, refletindo a vulnerabilidade do tálamo para danos específicos da doença devido à presença de lesões focais.

Análises métricas de ressonância nuclear magnética (RNM) mostraram que a relação de transferência de magnetização (MTr) da substância cinzenta foi significativamente maior em pacientes com EMB em relação àqueles com EMRR, apesar de apresentarem uma carga semelhante de lesões na substância branca, sugerindo, assim, que a escassez de danos à substância cinzenta é uma marca da EMB (CALABRESE et al., 2009).

Outros estudos mostraram valores de MTr inferiores em todas as áreas, incluindo na substância branca de aparência normal (SBAN) e em regiões corticais em pacientes com EMRR, sugerindo que a lesão cerebral pode ser mais branda em pacientes com EMB, mesmo naqueles com longa duração da doença (DE STEFANO et al., 2006). De forma interessante, em pacientes com EMB e transtorno cognitivo, valores de MTr inferiores foram observados quando comparados com aqueles com preservação cognitiva (AMATO et al., 2006) sugerindo que diferenças na cognição estão associadas ao dano neocortical difuso.

Adicionalmente, segundo Pagani e colaboradores (2008), os danos à medula espinhal são um dos principais determinantes da incapacidade em pacientes com EM. No entanto, o aspecto macroscópico da quantificação da lesão espinhal cervical não foi significativamente diferente entre pacientes com EMB e pacientes com EMSP. A atrofia espinhal cervical têm sido constatada predominantemente em pacientes com EMSP, mas não em na EMB.

Fisniku e colaboradores (2008), também avaliaram comparativamente os danos à medula entre os dois grupos de pacientes. A frequência e o tamanho médio das lesões da medula cervical foram significativamente menores em pacientes com EMB do que em com EMSP. Além disso, estes últimos apresentaram uma maior tendência de agravamento das lesões após 20 anos de evolução da doença.

2.4 COGNIÇÃO E NEUROIMAGEM

A deterioração cognitiva na EM compromete, mais comumente, a atenção sustentada, a velocidade de processamento, o raciocínio abstrato, a fluência verbal e a percepção visuo-espacial. Segundo Gonzales-Rosa e colaboradores (2006), o padrão de deterioração cognitivo deve ser, de alguma forma, relacionado com a anatomopatologia e com o número e a localização das lesões. Entretanto, a discrepância entre o funcionamento cognitivo-comportamental e os achados de ressonância magnética convencional tem promovido o uso de outras técnicas para objetivamente explorar a relação entre as disfunções cerebrais e a deterioração neuropsicológica (CORREALE; YSRRAELIT; FIOL, 2012; GONZALES-ROSA et al., 2006).

Em nossa revisão, seis (AMATO et al., 2008; BESTER et al., 2013; CORREALE; PEIRANO; ROMANO, 2012; MESAROS et al., 2009; PAGANI et al., 2008; ROVARIS et al., 2008) estudos foram investigados acerca da relação entre neuroimagem e anormalidade cognitivas em pacientes com EMB (Tabela 3).

Tabela 4: Associação da avaliação cognitiva e dos achados de neuroimagem, segundo os autores

Autor	Ano	País	População (n)	Cognição e neuroimagem
Pagani et al.	2008	Itália	60 EMB 35 EMSP 21 hígidos	Não houve diferença nos níveis de atrofia da substância cinzenta entre os pacientes com e sem perda cognitiva - -
Correale, Ysraelit e Fiol	2012	Argentina	47 EMB 299 EMNB	Os pacientes com EMB sem perda cognitiva apresentaram menor progressão da carga lesional em relação aos demais. Quando comparados com os sujeitos com EMB com perda cognitiva, não houve diferença.
Bester et al.	2013	EUA	26 EMB 24 hígidos	O comprometimento cognitivo foi associado a um aumento do volume lesional em T2 da região talâmica anterior. (P<0,001) -

EMBs: Esclerose múltipla benigna; EMRR: Esclerose múltipla remitente recorrente; EMSP: Esclerose múltipla secundariamente progressiva; MTr: Índice de transferência de magnetização; SBAN: Substância branca aparentemente normal.

Autor	Ano	País	População (n)	Cognição e neuroimagem
Rovaris et al.	2008	Londres	62 EMB	Os pacientes com EMB sem comprometimento cognitivo foram associados a uma menor carga lesional em T2 (P=0,03), volume cerebral normal (PP=0,006) e média de difusão da substância cinzenta inferior em relação aos controles com EMSP. (P=0,03).
			32 EMSP	Os pacientes com EMB com comprometimento cognitivo não apresentou diferenças em neuroimagem em relação aos demais.
			19 hígidos	-
Amato et al.	2008	Itália	47 EMB	O comprometimento cognitivo foi associado a uma carga lesional aumentada em T1 (P=0,001) e T2 (0,05). Os pacientes com EMB com comprometimento cognitivo apresentaram atrofia cortical mais pronunciada (P=0,005) e redução da MTr cortical (P=0,02)
Mesaros et al.	2009	Itália	54 EMB	O comprometimento cognitivo foi associado a maior carga lesional no corpo caloso (P=0,02) e média de difusão na SBAN superior aos demais. (P=0,02)

EMBs: Esclerose múltipla benigna; EMRR: Esclerose múltipla remitente recorrente; EMSP: Esclerose múltipla secundariamente progressiva; MTr: Índice de transferência de magnetização; SBAN: Substância branca aparentemente normal.

Os dados disponíveis sugerem que as lesões focais em substância branca desempenham algum papel, mas o efeito da carga total de lesões em T2 no comprometimento cognitivo relacionado à EM é limitado. A localização das lesões em áreas cerebrais críticas parece ser importante e, neste contexto, a melhoria da capacidade em detectar lesões corticais é essencial (AMATO et al., 2008; BESTER et al., 2013; FILIPPI et al., 2010).

A perda irreversível de tecido cerebral, medida em termos de atrofia global e regional, é fortemente associada à déficits cognitivos (FILIPPI et al., 2010). Além disso, outros componentes da patologia da EM, tais como o dano difuso à SBAN e à substância cinzenta podem estar relacionados ao prejuízo cognitivo, nestes pacientes (AMATO et al., 2008; BESTER et al., 2013; CORREALE; YSRRAELIT; FIOL, 2012; FILIPPI et al., 2010).

Uma correlação significativa foi encontrada entre o aumento do volume de

lesões em T2 durante os primeiros 5 anos da doença e à gravidade de seus distúrbios cognitivos (FISNIKU et al., 2008).

Pagani e colaboradores (2008), em seu estudo com 60 pacientes com EMB, relataram que 12 pacientes (20%) deste subgrupo tiveram um desempenho anormal em três ou mais testes neuropsicológicos. Além disso, estes pacientes apresentaram redução do volume da substância cinzenta em regiões subcorticais e frontoparietais. No entanto, não houve diferença no padrão regional de atrofia entre pacientes com EMB com ou sem prejuízo cognitivo.

Estes achados foram corroborados por Amato e colaboradores (2008), em seu estudo avaliando 47 sujeitos com EMB cujos resultados de exames de RNM foram comparados com os resultados de 24 controles saudáveis. Apenas 23% dos pacientes apresentaram transtorno cognitivo detectável. Em comparação ao grupo com prejuízo cognitivo, os pacientes com cognição preservada exibiram menor carga lesional em T2 e T1.

Os dados apresentados por De Stefano e colaboradores (2006) assemelham-se aos anteriores, evidenciando que a lesão do tecido cerebral avaliada por RNM quantitativa foi mais branda em pacientes com EM benigna do que naqueles pacientes com EMRR.

Segundo Rovaris e colaboradores (2009), as características de difusão cerebral dos pacientes com EMB e comprometimento cognitivo não diferem daquelas do grupo de pacientes com EMSP, enquanto a análise por imagem dos sujeitos com EMB e preservação cognitiva apresentou maior volume cerebral, isto é, menor atrofia cerebral e diminuição da taxa de difusão em substância cinzenta em relação aos sujeitos com EMSP. Rovaris e colaboradores (2008), concluíram que 19% de 62 pacientes com EMB apresentava disfunção cognitiva. Estes pacientes apresentavam um aumento nas anormalidades da difusão de água tanto na substância cinzenta como na SBAN em relação aos indivíduos saudáveis. Quando os pacientes com EMB sem prejuízo cognitivo são comparados com o grupo-controle formado por pacientes com EMSP, uma maior carga lesional e uma atrofia cerebral mais pronunciada são encontrados nos pacientes do segundo grupo, contrastando com os achados de outros estudos.

De acordo com Bester e colaboradores (2013), estudos anteriores de tractografia em pacientes com EMB identificaram danos lesionais e difusos do corpo caloso como um dos principais achados correlacionados ao comprometimento

cognitivo. Em seu estudo, foram avaliados 26 pacientes com EMB, definida pelo EDSS menor ou igual a 3 por, pelo menos, 15 anos. A análise do perfil cognitivo dos pacientes demonstrou que 38% dos sujeitos com EMB apresentava disfunção cognitiva. A análise específica de tractografia do corpo caloso demonstrou a presença generalizada de anormalidades, especificamente no joelho, corpo e esplênio. No entanto, quando os pacientes com comprometimento cognitivo foram comparados com aqueles cognitivamente preservados, houveram diferenças estatisticamente significativas apenas em relação à anisotropia fracional e a média de difusão do esplênio do corpo caloso. O volume das lesões em T2 do tálamo anterior foi maior em pacientes com comprometimento cognitivo do que em pacientes cognitivamente preservados. Finalmente, encontrou-se uma correlação moderada entre o dano aos tratos que conectam o joelho e o tronco do corpo caloso às áreas pré-frontais e motoras suplementares dos dois hemisférios e os déficits de aprendizagem verbal e funções executivas.

A demonstração de uma relação entre os danos ao corpo caloso e uma disfunção cognitiva está de acordo com a hipótese de que o prejuízo cognitivo na EM resulta, provavelmente, de uma síndrome de desconexão múltipla (MESAROS et al., 2009).

Mesaros e colaboradores (2009) avaliaram 54 pacientes com EMB e 21 controles saudáveis, demonstrando que apenas 17% destes apresentou prejuízo cognitivo, predominantemente de memória e de competências executivas. A análise de toda a carga lesional cerebral demonstrou um aumento das lesões em pacientes com prejuízo cognitivo quando comparados àqueles com preservação cognitiva, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. No entanto, o volume das lesões em T2 no corpo caloso foi significativamente maior em pacientes com prejuízo cognitivo. Neste estudo, também se definiu a distribuição topográfica através de estudo morfometria baseada no voxel das lesões do corpo caloso, evidenciando que os pacientes com déficit cognitivo apresentaram uma frequência significativamente maior de lesões no esplênio e no tronco direito do corpo caloso. Em conjunto, estes resultados apoiaram a noção de que as lesões em T2 localizadas no corpo caloso podem servir como um marcador da disfunção cognitiva na EMB.

Estes achados foram confirmados por Amato e colaboradores (1995) em estudo com técnicas de transferência de magnetização que demonstraram que estas

estruturas encontram-se intensamente danificadas em pacientes com EM e prejuízo cognitivo.

Descobriu-se, ainda, no trabalho de Mesaros e colaboradores (2009) que os valores de difusão média da SBAN e o volume de lesão do corpo caloso em T2 foram as únicas variáveis, dentre as analisadas, que diferem-se entre os pacientes com prejuízo cognitivo e aqueles com cognição preservada. Os resultados sustentam o papel da extensão e da localização da carga lesional no desempenho cognitivo, no que diz respeito à atenção e a velocidade do processamento de informação, sugerindo que a avaliação do dano estrutural e da função clínica de forma regional pode representar uma estratégia na identificação de pacientes com EM verdadeiramente benigna. Além disso, apoia a inclusão de uma avaliação do perfil cognitivo dos pacientes como critério adicional na definição dos fenótipos da doença.

Correale, Ysrraelit e Fiol (2012) encontraram, também, mudanças à RNM funcional em pacientes com EMB. As anormalidades foram majoritariamente caracterizadas por um aumento do recrutamento de áreas normalmente ativadas em pacientes saudáveis e pela ativação bilateral em pacientes cognitivamente preservados.

Avaliações prévias do grupo de pacientes estudado nesta pesquisa (PAES, 2011), adicionalmente a outros 82 sujeitos com os demais subtipos da EM e os sujeitos-controle evidenciaram déficits cognitivos importantes em pacientes com EMB, quando comparados àqueles com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) e aos controles saudáveis. No entanto, não foi traçado qualquer paralelo com os aspectos de neuroimagem evidenciados por ressonância magnética.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os principais achados de neuroimagem em uma amostra de pacientes com esclerose múltipla benigna com déficit cognitivo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever as características demográficas deste grupo de pacientes.

Descrever o grau do déficit cognitivo em sujeitos com esclerose múltipla benigna.

Descrever os achados de neuroimagem da amostra.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O estudo realizado foi desenvolvido sob o modelo descritivo, utilizando, como base, os dados obtidos por Paes (2011) em sua pesquisa para tese de dissertação com 81 pacientes com EM, atendidos no Hospital da Lagoa no período de agosto de 2008 e outubro de 2011 que preencheram pelo menos um dos 3 critérios específicos: Thompson e colaboradores (2000), McDonald e colaboradores (2001) e Polman e colaboradores (2011). Os doentes foram pareados individualmente por sexo, escolaridade e idade. Foram excluídos os pacientes com doenças clínicas, outras doenças neurológicas, história ou evidência de transtornos psiquiátricos, traumatismo craniano, eventos com perda da consciência, déficit visuais e auditivos que pudessem comprometer a realização dos testes neuropsicológicos assim como falta de fluência da língua portuguesa. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação neuropsicológica por meio de uma bateria neuropsicológica breve e à avaliação de neuroimagem com RNM contrastada de encéfalo e medula cervical. As imagens foram avaliadas por neuro-radiologista cego para o diagnóstico.

Foi realizada, adicionalmente, uma revisão sistemática da literatura com busca sistematizada dos estudos publicados entre outubro de 1964 e outubro de 2015 nas bases de dados Cochrane, PubMed e Lillacs utilizando-se como termo de busca "*benign multiple sclerosis*", sem restrição de idioma.

Foram incluídos os estudos observacionais descritivos e analíticos do tipo transversal e corte, prospectivo e retrospectivo e casos-controle que abordavam aspectos gerais da doença, tais como critérios de definição, taxa de prevalência e marcadores clínicos, assim como aqueles que dissertavam acerca do tema corrente, com avaliações cognitivas e de neuroimagem. Foram excluídos os editoriais, as revisões sistemáticas, as meta-análises e os relatos de casos.

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: Cochrane, PubMed e Lilacs. A autora realizou a seleção manual na lista de referência dos artigos selecionados, visando o preenchimento critérios de inclusão. O descritor utilizado foi "*benign multiple sclerosis*". Os resumos dos artigos selecionados foram avaliados para inclusão ou exclusão na revisão sistemática

4.2 AMOSTRA

A amostra foi composta de pessoas adultas do sexo feminino, na faixa etária de 26 a 57 anos atendidos e acompanhados no Hospital Federal da Lagoa no período de agosto de 2008 e outubro de 2011.

4.2.1 Critérios de inclusão da amostra

Foram incluídos pacientes com EMB definidos através da avaliação do EDSS, com resultado exigido igual ou inferior a 3.0 e com duração da doença igual ou superior a 10 anos, de acordo com os critérios de inclusão originais apresentados por Paes em 2011 descritos no item 4.1 deste trabalho, submetidos à avaliação neuropsicológica breve e com transtorno cognitivo detectável e com avaliação de neuroimagem por RNM convencional do encéfalo e de medula cervical.

4.2.2 Critérios de exclusão da amostra

Foram excluídos da amostra os pacientes que, apesar da avaliação cognitiva, não tiveram disponíveis dados de avaliação de neuroimagem.

4.3 COLETA DE DADOS

Para análise descritiva dos sujeitos, foram utilizados os dados colhidos em estudo prévio, aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Graffée e Guinle em 15 de Setembro de 2011, sob o número 68/2011 de acordo com a Resolução CNS nº 196/96, comunicado através do memorando de número 110/2011 e apresentado como tese de doutorado pela aluna Renata Alves Paes intitulada “Frequência das alterações cognitivas em três formas evolutivas da esclerose múltipla: remitente-recorrente, progressiva primária e benigna. Aplicação de uma bateria neuropsicológica breve”.

4.4 MEDIDAS DE AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

4.4.1 Instrumentos e funções aferidas

O teste *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) é um teste que avalia a capacidade de aprendizagem verbal, memória de trabalho, memória a curto prazo, memória a longo prazo e capacidade de reconhecimento da informação apresentada. Este teste é composto por uma lista de 15 palavras que devem ser repetidas pelo examinando por 5 vezes (RAVLT EV1 a EV5). Nesta etapa do teste é possível verificar a curva de aprendizagem e memória de trabalho. Além desta lista, lista A, tem a lista B composta também de 15 palavras que será repetida apenas uma vez após a quinta recordação da lista A. Após a recordação da lista B, lista distratora, a lista A é recordada novamente (evocação não imediata) para avaliar a memória de curto prazo. Após um intervalo de 15 minutos a lista A é recordada novamente para aferir a memória de longo prazo (EV6 e AV7). O teste tem ainda uma terceira lista composta de 30 palavras dentre as quais estão as palavras originais da lista A. Após a evocação tardia da lista, é lido para a pessoa as 30 palavras onde ele deve reconhecer as palavras que são da lista original.

O *Digit Symbol Modalities Test* (DSMT) mede a capacidade de atenção e a velocidade do processamento da informação. Pode ser administrado em duas versões: oral e escrita. O formato é de uma folha ofício e no topo da folha há um quadro associando os números de um a nove a símbolos. Nas linhas subsequentes até o final da folha estão impressos apenas os símbolos onde o examinando deve parear os números correspondentes aos símbolos. Na versão escrita, o pareamento é realizado escrevendo abaixo do símbolo o número correspondente. Na versão oral, o paciente diz o número que associa ao símbolo e o examinador anota no local indicado. O tempo é cronometrado e o teste deve ser interrompido ao completar noventa segundos.

O *Hooper Visual Organization Test* (HVOT) é utilizado para aferir a percepção e organização visoespacial. É apresentado no formato de bloco contendo 30 folhas com uma figura recortada em pedaços impressa em cada folha. As figuras são apresentadas uma a uma e o examinando olha, monta mentalmente e diz o nome. O examinador anota as respostas em uma folha própria.

O *Controlled Oral Word Association Test* (COWT) é um teste de associação verbal de palavras controladas que avalia a linguagem na capacidade de *output* verbal. É apresentado na forma de fluência semântica pela expressão de nomes de animais e frutas e na forma de fluência fonêmica pela expressão das letras “F” “A” “S”. O examinando é solicitado a falar o maior número de nomes de animal e de frutas que puder durante um minuto. Este procedimento é repetido para as letras. O examinador anota as palavras ditas pelo examinando em uma folha própria. O tempo de aplicação estimado desta bateria foi de aproximadamente 30 minutos para cada examinando.

Os níveis de ansiedade e de depressão foram mensurados respectivamente, pelo Inventário de Ansiedade Beck (BAI) e Inventário de Depressão Beck (BDI). Os inventários foram administrados de forma auto-aplicada para as pessoas com nível médio de escolaridade e acima. Para aqueles com escolaridade abaixo do nível médio, o instrumento foi administrado pelo examinador.

4.5 MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DE NEUROIMAGEM

Os sujeitos foram avaliados através de ressonância magnética de encéfalo, com contraste intravenoso à base de gadolínio e dicotomizados de acordo com os seguintes parâmetros de neuroimagem: (1) presença de lesões encefálicas; (2) realce das lesões após o uso de gadolínio; (3) número de lesões supratentoriais; (4) presença de lesões infratentoriais; (5) diâmetro das lesões; (6) definição das margens das lesões; (7) presença de lesões bilaterais simétricas e (8) assimétricas; (9) presença de lesões unilaterais; (10) presença de lesões na substância cinzenta cortical; (11) presença de lesões na substância branca subcortical, (12) profunda e (13) periventricular; (14) localização das lesões no corpo caloso; (15) presença de lesões no cerebelo; (16) localização das lesões no tronco; (17) presença de lesões do tipo *black holes*; (18) presença de sinais de atrofia cerebral; (19) presença de sinais de atrofia focal; (20) presença de sinais de atrofia de nervo ótico.

5 RESULTADOS

Entre 91 sujeitos com o diagnóstico de EM acompanhados no Hospital Federal da Lagoa que foram submetidos a avaliação cognitiva através da bateria neuropsicológica, 24 preenchem critérios para EMB. Transtorno cognitivo foi detectado em nove pacientes, constituindo a amostra final do estudo, cujas alterações de neuroimagem foram analisadas.

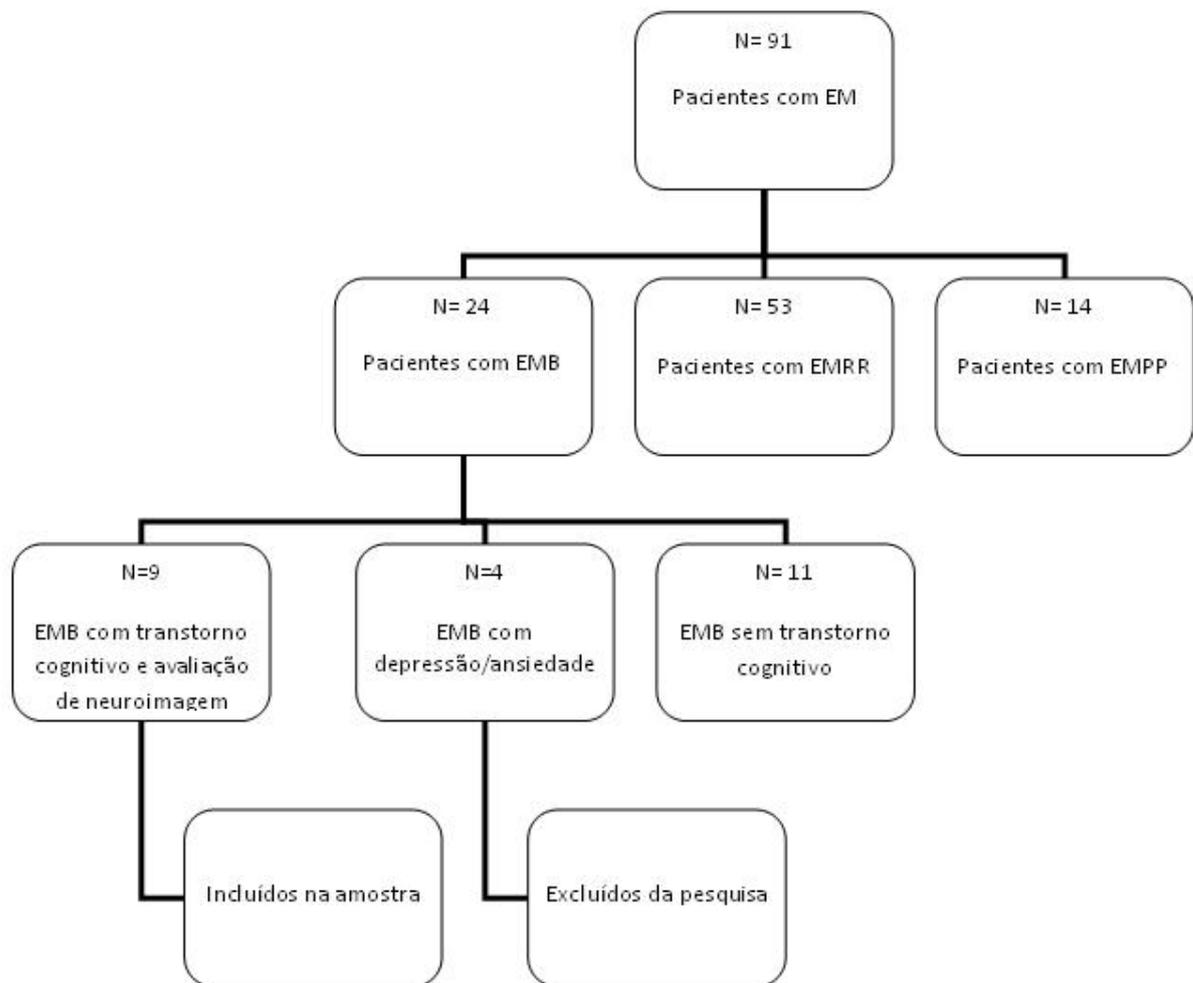


Figura 1: Diagrama indicando a seleção dos pacientes para análise, a partir da amostra inicial avaliada por Paes (2011)

5.1 DESCRIÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA

Os nove sujeitos apresentaram média de idade igual a 44,8 anos, desvio-padrão de 9,5 anos, idade mínima de 26 e máxima de 57 anos, todos do sexo feminino. Apenas 2 mulheres afrodescendentes, e as demais brancas.

A média do tempo total de doença, na data do exame, foi $15,4 \pm 3,1$ anos. Após o primeiro surto, 6 pacientes recuperaram-se completamente dos sintomas, enquanto 3 apresentaram recuperação parcial. O intervalo médio de tempo entre o primeiro e o segundo surtos foi de $4,4 \pm 4,2$ anos. Após cinco anos de doença, 5 pacientes tiveram no máximo 2 episódios de surto da doença e 4 apresentaram três ou mais surtos neste período.

Somente um sujeito estudado não recebeu tratamento. Drogas imunomoduladoras foram administradas a sete pacientes e drogas imunossupressoras foram administradas apenas à um paciente. No início da doença, seis pacientes estudados apresentavam apenas um sistema funcional envolvido e três exibiam sinais de envolvimento de dois sistemas funcionais. Dentre eles, o piramidal foi acometido em apenas dois casos, cinco sujeitos apresentaram sintomas de acometimento do sistema sensitivo, três exibiram acometimento do tronco e o sistema visual foi afetado em dois casos. Não houve relatos de envolvimento do cerebelo ou disfunção esfíncteriana entre os pacientes abordados.

Tabela 5: Dados demográficos e clínicos

		N (%)	Média em anos (DP)
Sexo	Feminino	9 (100%)	
	Masculino	-	
Raça	Branca	7 (77,77%)	
	Afrodescendente	2 (22,22%)	
Idade			41,49 (8,92)
Tempo de doença			15,40 (3,08)
Recuperação completa após o primeiro surto		6 (66,66%)	
Recuperação parcial após o primeiro surto		3 (33,33%)	
Intervalo entre os surtos			4,36 (4,23)
Sistemas funcionais afetados	Piramidal	2 (22,22%)	
	Sensitivo	5 (55,55%)	
	Tronco	3 (33,33%)	
	Visual	2 (22,22%)	
Tratamento	Não recebeu	1 (11,11%)	
	Droga imunomoduladora	7 (77,77%)	
	Droga imunossupressora	1 (11,11%)	

5.2 COMPROMETIMENTO COGNITIVO

Após a avaliação neuropsicológica dos sujeitos da pesquisa, dois pacientes apresentaram transtorno cognitivo leve e sete apresentaram transtorno cognitivo moderado.

5.3 DESCRIÇÃO DOS ACHADOS DE NEUROIMAGEM

Todos os pacientes submetidos à avaliação de neuroimagem apresentaram evidências de lesão cerebral. Dentre eles, três apresentaram lesões realce após o uso de gadolínio. Todas as lesões tinham margens definidas e apenas um paciente apresentava lesões confluentes à neuroimagem. Quanto ao diâmetro das imagens, oito sujeitos exibiam lesões que mediam entre 5 e 10 milímetros.

Tabela 6: Características das lesões

	N
Localização no encéfalo	9
Realce por gadolínio	3
Definição das margens	9
Diâmetro (mm)	
< 5	8
5 a 10	8
> 10	1
Confluência	1
Bilaterais simétricas	1
Unilaterais	1
<i>Black holes</i>	5
Atrofia espinhal	6

No que diz respeito à localização das lesões, sete pacientes tinham 9 ou mais lesões supratentoriais no momento do exame. Todos os sujeitos apresentaram lesões infratentoriais. Evidências de lesões bilaterais e simétricas estavam presentes em um sujeito e, de lesões unilaterais, em apenas um paciente. Todos os sujeitos avaliados tinham lesões na substância branca subcortical, na substância branca profunda e na substância branca periventricular. Acerca da localização destas

últimas, quatro pacientes tinham 3 ou mais lesões, três tinham 2 lesões e dois tinham apenas uma lesão.

Quanto às imagens no corpo caloso, oito pacientes apresentavam evidências de envolvimento desta estrutura, sendo todos localizados no joelho, corpo e esplênio. Ainda, sete pacientes apresentavam lesões no cerebelo e cinco tinham evidências da presença de *black holes*. Acerca das lesões de tronco encefálico, seis pacientes tinham envolvimento da ponte, um do mesencéfalo, ponte e bulbo e dois da ponte e bulbo, conjuntamente.

Apenas três não apresentaram evidências de atrofia espinhal. Não houve evidências de lesão do nervo ótico.

Tabela 7: Localização das lesões

		Frequência (n)
Supratentoriais	< 9 lesões	2
	9 lesões ou mais	7
Infratentoriais		9
Substância cinzenta cortical		0
Substância branca subcortical		9
Substância branca profunda		9
Substância branca periventricular	1 lesão	2
	2 lesões	3
	3 ou mais lesões	4
Corpo caloso	Sem lesões	1
	Joelho + corpo + esplênio	8
Cerebelo		6
Tronco	Ponte	6
	Mesencéfalo + ponte + bulbo	1
	Ponte + bulbo	2
Nervo ótico		0

A relação entre o grau do déficit cognitivo e os achados de neuroimagem foi investigada por meio de tabelas de referencia cruzada, com teste o Qui-quadrado, ou o exato de Fisher, e o teste de Correlação de Spearman. Contudo, não foram encontrados valores significativos para nenhum dos testes aplicados, com valores de p sempre superiores a 0,11.

Tabela 8: Localização das lesões de acordo com o nível do transtorno cognitivo (TC)

		N TC leve	N TC moderado
Supratentoriais	< 9 lesões	0	3
	9 lesões ou mais	2	4
Infratentoriais		2	7
Substância cinzenta cortical		0	0
Substância branca subcortical		2	7
Substância branca profunda		2	7
Substância branca periventricular	1 lesão	1	0
	2 lesões	0	3
	3 ou mais lesões	1	4
Corpo caloso	Sem lesões	0	1
	Joelho + corpo + esplênio	2	8
Cerebelo		1	5
Tronco	Ponte	1	4
	Mesencéfalo + ponte + bulbo	0	3
	Ponte + bulbo	1	0
Nervo ótico		0	0

No que diz respeito à localização das lesões de acordo com o nível do déficit cognitivo, àqueles com TC leve apresentavam maior distribuição do número de lesões nas regiões supratentoriais, com todos os sujeitos com 9 lesões ou mais, quando comparados àqueles com TC moderado (apenas 4 dos 7 sujeitos). Todos os pacientes com TC leve apresentavam lesões detectáveis no corpo caloso, enquanto dois dos sujeitos com TC moderado não apresentavam lesões nesta estrutura. O acometimento cerebelar foi de 50% (1 sujeito) no grupo com TC leve e de 6 sujeitos no grupo com TC moderado.

Tabela 9: Características das lesões de acordo com o nível do transtorno cognitivo (TC)

		N TC leve	N TC moderado
Localização no encéfalo		2	7
Realce por gadolínio		1	3
Definição das margens		2	7
Diâmetro (mm)	< 5	0	0
	5 a 10	2	6
	> 10	0	0
	Confluentes	0	1
Black holes		1	4
Atrofia espinhal		2	4

Quanto às características das lesões de acordo com o prejuízo cognitivo, 100% dos sujeitos nos dois grupos apresentavam lesões localizadas no encéfalo com ampla definição das margens. O grupo com TC leve exibiu, em sua totalidade, lesões com diâmetro de 5 a 10 milímetros, enquanto apenas 6 pacientes com TC moderada apresentavam lesões com tamanho semelhante e 1 paciente com TC moderada exibiu lesões confluentes. Os *black holes* estiveram presentes em ambos os grupos avaliados, estando presente na análise por neuroimagem de 1 dos 2 pacientes com TC leve e em 4 dos 7 pacientes com TC moderado.

No entanto, em relação à presença de atrofia espinhal na avaliação de neuroimagem, todos os sujeitos com TC leve evidenciaram dados comprobatórios, enquanto somente 4 pacientes com TC moderado apresentaram evidência à análise.

6 DISCUSSÃO

Nos moldes utilizados, foram identificados, na base de dados do PubMed, 72 artigos publicados com o descritor “*benign multiple sclerosis*”, enquanto no Cochrane foi encontrado apenas 1 artigo. Na base de dados Lillacs não foram identificados artigos. Inicialmente, foi excluído 1 artigo por similaridade e, posteriormente, após a leitura dos resumos, foram excluídos 58 artigos que não adicionavam dados quanto ao tema proposto. Em seguida, pela busca manual, foram identificados 13 artigos que não apresentavam o descritor aplicado, mas apresentavam dados relevantes.

Após a seleção, 36 artigos foram definidos para leitura completa. Posteriormente, a lista de referência foi utilizada para definir outros artigos relevantes. Ao total, foram incluídos 31 artigos, assim classificados: 1 estudo descritivo (HAWKINS; MCDONELL, 1999), 23 estudos transversais (AMATO et al., 1995; AMATO et al., 2008; ANDERSEN, 2010; BESTER et al., 2013; CORREALE; PEIRANO; ROMANO, 2012; COSTELLOE et al., 2008; DAWSON, 2008; DE STEFANO et al., 2006; FALINI et al., 1998; FILIPPI et al., 1995; GAUTHIER et al., 2009; GLAD et al., 2010; GONZALES-ROSA et al., 2006; MCALPINE, 1964; MESAROS et al., 2009; MUMFORD et al., 1994; PAGANI et al., 2008; ROVARIS et al., 2008; ROVARIS et al., 2009; SMITH; AMETT, 2005; STRASSER-FUSCHS et al., 2008; THOMPSON et al., 1986), 2 estudos longitudinais do tipo caso-controle (AMATO et al., 2006; PITTOCK et al., 2004) e 6 estudos longitudinais do tipo coorte (AMATO et al., 2006; DEVONSHIRE; TREMLETT, 2007; FISNIKU et al., 2008; LERAY et al., 2013; POSER et al., 1981; SAYAO; CALABRESE et al., 2009).

No que diz respeito à definição do termo EM benigna, 8 (CORREALE; PEIRANO; ROMANO, 2012; GLAD et al., 2010; HAWKINS; MCDONELL, 1999; LERAY et al., 2013; MCALPINE, 1964; PITTOCK et al., 2004; SAYAO; DEVONSHIRE; TREMLETT, 2007; THOMPSON et al., 1986) estudos apresentaram conceitos discordantes (tabela 1). Em relação à frequência da EMB nas coortes acompanhadas, 8 estudos (CORREALE; YSRRAELIT; FIOL, 2012; COSTELLOE et al., 2008; GLAD et al., 2010; HAWKINS; MCDONELL, 1999; LERAY et al., 2013; MCALPINE, 1964; PITTOCK et al., 2004; THOMPSON et al., 1986) continham esta informação.

Em relação aos diferentes métodos de neuroimagem utilizados em pacientes classificados como portadores de EMB, na tabela 3 estão expostos as técnicas de

avaliação e os respectivos achados. Além disso, 6 estudos (AMATO et al., 2008; BESTER et al., 2013; CORREALE; YSRRAELIT; FIOL, 2012; MESAROS et al., 2009; PAGANI et al., 2008; ROVARIS et al., 2008) investigaram se há a relação entre neuroimagem e anormalidade cognitivas em pacientes com EMB.

Diversos estudos de *follow up* têm demonstrado, com resultados estatisticamente significativos, que grande parte dos pacientes que inicialmente preenchem os critérios para EM benigna progridem, invariavelmente, para a EM secundariamente progressiva, acumulando disfunções motoras e cognitivas (GLAD et al., 2010; HAWKINS; MCDONELL, 1999; LERAY et al., 2013). Além disso, técnicas de neuroimagem evidenciam um padrão estrutural, em sua maior parte, semelhante àquele encontrado nas formas não benignas da doença, embora hajam resultados conflitantes (CORREALE; YSRRAELIT; FIOL, 2012; PAGANI et al., 2008; RAMSARANSING; DE KEYSER, 2006).

A grande variabilidade na determinação da frequência real da EMB reflete, predominantemente, a multiplicidade dos desenhos de estudo empregados, além da ausência de um consenso conceitual. Além disso, a ausência de marcadores prognósticos, clínicos, demográficos, laboratoriais ou genéticos fidedignos impede a previsão da evolução, ou não, de um curso benigno da doença.

No corrente estudo, em uma amostra de pacientes atendidos no Hospital Federal da Lagoa, encontramos a frequência de 26,37% de EMB, segundo critérios reconhecidos. Este valor corrobora os achados de Hawkins e McDonell (1999) e contextualiza a importância da determinação de um consenso na conceituação do termo, uma vez que assemelha-se à frequência apresentada por Glad e colaboradores (2010) quando são utilizados os mesmos critérios na definição da EMB que os descritos em nossa metodologia, e destoa-se, nitidamente, dos valores de frequência revelados pelos mesmos autores quando são empregados critérios diferentes nesta definição.

Neste estudo descritivo, todos os pacientes com EMB incluídos na pesquisa pertenciam ao sexo feminino, e a maioria caucasiana. Recuperação completa do primeiro surto, intervalo de tempo igual ou maior que dois anos e somente um sistema funcional comprometido foram observados na maioria, além disso, predominou comprometimento do sistema sensitivo como primeira manifestação. Vasconcelos e colaboradores (2016) definiram, em seu estudo com 303 pacientes com EMRR, a proporção individual para cada fator de risco apresentado,

evidenciando que a recuperação incompleta após o primeiro surto da doença implica em uma chance 13 vezes superior de desenvolver incapacidade. Ainda, outros fatores como o número de surtos no primeiro ano e um intervalo de tempo inferior a 2 anos entre o primeiro e o segundo surtos conferem um risco elevado de progressão secundária. A ausência desses fatores prognósticos em nossa amostra definida como EMB, reforça a probabilidade de um curso mais favorável.

Na revisão de literatura realizada, sete estudos analisaram a prevalência do transtorno cognitivo (AMATO et al., 2006; AMATO et al., 2008; BESTER et al., 2013; CORREALE; PEIRANO; ROMANO, 2012; DAWSON, 2008; MESAROS et al., 2009; PAGANI et al., 2008; ROVARIS et al., 2008), com valores variando de 19% a 45% dos casos. Em nosso estudo, a frequência do déficit cognitivo dentre os pacientes com EMB foi de 38%, com dois pacientes apresentando transtorno cognitivo leve e sete evidenciando critérios para o diagnóstico de transtorno cognitivo moderado, com comprometimento mais pronunciado da atenção concentrada, da velocidade do processamento de informação e da memória de longo prazo.

De acordo com Portaccio e colaboradores (2009), a falha nos testes neuropsicológicos parece apresentar-se como um importante índice prognóstico, mostrando que 90% dos pacientes com preservação cognitiva manteve-se dentro dos critérios de EMB após cinco anos de seguimento e, comprovando, que o funcionamento neuropsicológico é uma importante medida da integridade cerebral.

Cinco estudos avaliaram os achados de neuroimagem em pacientes com EMB. Calabrese e colaboradores (2009) e Filippi e colaboradores (1995) evidenciaram uma menor carga lesional quando comparados a pacientes com EM não benigna, enquanto Strasser-Fuchs e colaboradores (2008) não encontraram diferenças em relação a carga lesional nos dois grupos de pacientes. Gauthier e colaboradores (2009) concluíram que os pacientes com EMB apresentam menor grau de atrofia cortical quando comparados a sujeitos com EMRR e De Stefano e colaboradores (2006), em sua análise de transferência de magnetização com 50 pacientes com EMB, encontrou valores de MTr lesional e perilesional inferiores aos controles saudáveis e superiores aos pacientes com EM não benigna.

Seis estudos analisaram de forma pormenorizada a relação entre os achados de neuroimagem e o transtorno cognitivo nestes pacientes. Destes, quatro avaliaram comparativamente o padrão radiológico dos pacientes com EMB com comprometimento cognitivo e EMNB, encontrando achados semelhantes nos dois

grupos, no que diz respeito à atrofia de substância cinzenta (PAGANI et al., 2008) e carga lesional total (CORREALE; YSRRAELIT; FIOL, 2012; ROVARIS et al., 2008), carga lesional em região talâmica anterior (BESTER et al., 2013) e volume cerebral total (ROVARIS et al., 2008). Quando os pacientes com EMB com comprometimento cognitivo são comparados com os sujeitos com EMB sem comprometimento cognitivo, os estudos evidenciam alterações importantes, tais como aumento da carga lesional e diferenças na MTr (AMATO et al., 2008; MESAROS et al., 2009). No entanto, diferenças na presença de atrofia cortical entre os dois grupos de pacientes foram relatadas por Amato e colaboradores (2008), que evidenciaram uma atrofia mais pronunciada nos sujeitos com comprometimento cognitivo, enquanto Pagani e colaboradores (2008) não encontraram diferenças detectáveis em seu estudo com 60 pacientes com EMB.

Os dados disponíveis na literatura sugerem que as lesões focais em substância branca desempenham algum papel, mas o efeito da carga total de lesões em T2 no comprometimento cognitivo relacionado à EM é limitado. De acordo com Amato e colaboradores (2008), Bester e colaboradores (2013) e Filippi e colaboradores (2010), a localização das lesões em áreas cerebrais críticas parece ser importante e, neste contexto, a melhoria da capacidade em detectar lesões corticais é essencial.

No que diz respeito à localização das lesões de acordo com o nível do déficit cognitivo, àqueles com TC leve apresentavam maior distribuição do número de lesões nas regiões supratentoriais, quando comparados àqueles com TC moderado. Todos os pacientes com TC leve apresentavam lesões detectáveis no corpo caloso, enquanto 2 dos sujeitos com TC moderado não apresentavam lesões nesta estrutura. Houve acometimento cerebelar em 1 sujeito no grupo com TC leve e 6 sujeitos no grupo com TC moderado.

De acordo com Vasconcelos e colaboradores (2016), a administração de drogas modificadoras da doença, tais como imunomodulares e imunossupressores desempenha um papel fundamental na evolução dos sinais e sintomas, com um risco aumentado de progressão secundária naqueles pacientes que não são submetidos à terapia medicamentosa. A literatura geral demonstra intensa divergência no que diz respeito à decisão de introdução terapêutica em pacientes com curso benigno da esclerose múltipla e na escolha medicamentosa. Dentre os 18 autores que citaram o uso de drogas nos sujeitos da pesquisa, apenas 5 (FALINI et

al., 1998; FILIPPI et al., 1995; FISNIKU et al., 2008; GONZALES-ROSA et al., 2006; PITTOCK et al., 2004) referiram que os pacientes com EMB não receberam quaisquer medicamentos durante o período de acompanhamento. Em nosso estudo, apenas 1 paciente não foi submetido à esta terapia, o que pode ter contribuído de forma significativa na manutenção do EDSS em valores menor ou iguais a 3 nos primeiros anos da doença nos sujeitos da amostra.

A diferença nos resultados expostos deve-se, possivelmente, à reduzida amostra utilizada, ao desenho do estudo empregado, à limitação do método de neuroimagem utilizado, que impediu a avaliação de outros parâmetros, tais como volumetria cerebral e tractografia, que, poderiam adicionar dados comprovadamente significativos à pesquisa. Quando avaliados em conjunto, os dados de testes neuropsicológicos e de RNM parecem indicar que a definição atual de EMB subestima a presença de lesões estruturais cerebrais clinicamente relevantes, que por sua vez, podem estar associadas a déficits cognitivos, o que é contrastante com o conceito de um perfil de doença não incapacitante.

7 CONCLUSÃO

De forma geral, os resultados da análise demográfica evidenciaram resultados concordantes com a literatura existente, corroborando os índices de prevalência do espectro benigno dentre os pacientes com EM e a frequência do acometimento cognitivo nestes indivíduos. Os dados divergentes refletem à grande diversidade no desenho dos estudos empregados, predominantemente, no que diz respeito ao número de sujeitos estudados, à conceituação empregada na definição dos casos e ao método de análise de neuroimagem.

Conclui-se que, de fato, existem extensas variações no espectro clínico da EMB no que diz respeito à disfunção cognitiva, podendo ocorrer relativamente cedo no curso da doença e atingir índices elevados dentre esses pacientes. No entanto, o impacto do transtorno cognitivo, como atualmente definido na literatura e determinado nos testes de incapacidade funcional em pacientes com EM, não reflete, exatamente, o real impacto negativo nas atividades sociais e de trabalho, que, segundo Amato e colaboradores (2006) pode assemelhar-se àquele apresentado por pacientes com EM não benigna.

Tendo em vista o potencial grau de incapacidade funcional decorrente do déficit cognitivo nestes pacientes, sugere-se que esforços devem ser concentrados no sentido de desenvolver pesquisas com técnicas de neuroimagem avançadas e valor de amostra estatisticamente relevante, que permitam relacionar, de forma fidedigna, as evidências de danos estruturais ao desenvolvimento de sintomatologia cognitiva, a fim de detectar e intervir precocemente.

REFERÊNCIAS

AMATO, M.P.; PONZIANI, G.; PRACUCCI, G.; BRACCO, L.; SIRACUSA, G.; AMADUCCI, L. Cognitive Impairment in Early-Onset Multiple Sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol.*, [S.l.], v. 52, n. 2, p. 168-72, 1995.

AMATO, M.P.; PORTACCIO, E.; STROMILLO, M.L.; GORETTI, B.; ZIPOLI, V.; SIRACUSA, G.; BATTAGLINI, M.; GIORGIO, A.; BARTOLOZZI, M.L.; et al. Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to indentify multiple sclerosis. *Neurology*, [S.l.], v, 71, n. 9, p. 632-8, 2008.

AMATO, M.P.; ZIPOLI, V.; GORETTI, B.; PORTACCIO, E.; DE CARO, M.F.; RICCHIUTI, L.; SIRACUSA, G.; MASINI, M.; SORBI, S.; TROJANO, M. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol.*, v. 253, n. 8, p. 1054-9, 2006.

ANDERSEN, O. Natural history of multiple sclerosis: 50 years of follow up. *Mult Scler*, [S.l.], v. 16, p. 72-9, 2010.

BESTER, M.; LAZAR, M.; PETRACCA, M.; BABB, J.S.; HERBERT, J.; GROSSMAN, R.I.; INGLESE, M. Tract-specific white matter correlates of fatigue and cognitive impairment in benign multiple sclerosis. *J Neurol Sci.*, [S.l.], v. 330, n. 1-2, p. 61-6, 2013.

CALABRESE, M.; FILIPPI, M.; ROVARIS, M.; BERNARDI, V.; ATZORI, M.; MATTISI, I.; FAVARETTO, A.; GROSSI, P.; BARACHINO, L.; et al. Evidence for relative cortical sparing in benign multiple sclerosis: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Mult Scler.*, [S.l.], v. 15, n. 1, p. 36-41, 2009.

CORREALE, J.; PEIRANO, I.; ROMANO, L. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. *Mult Scler.*, [S.l.], v. 18, n. 2, p. 210-8, 2012.

CORREALE, J.; YSRRAELIT, M.C.; FIOL, M.P. Benign multiple sclerosis: does it exist? *Curr Neurol Neurosci Rep.*, [S.l.], v. 12, n. 5, p. 601-9, 2012.

COSTELLOE, L.; THOMPSON, A.; WALSH, C.; TUBRIDY, N.; HUTCHINSON, M. Long term clinical relevance of criteria for designating multiple sclerosis as benign after 10 years of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.l.], v. 79, n. 11, p. 1245-8, 2008.

DAWSON, D.M. Benign multiple sclerosis: some recent ideas. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, [S.I.], v. 8, n. 1, p. 1-4, 2008.

DE STEFANO, N.; BATTAGLINI, M.; STROMILLO, M.L.; ZIPOLI, V.; BARTOLOZZI, M.L.; GUIDI, L.; SIRACUSA, G.; PORTACCIO, E.; GIORGIO, A.; SORBI, S., et al. Brain damage as detected by magnetization transfer imaging is less pronounced in benign than in early relapsing multiple sclerosis. *Brain*, [S.I.], v. 129, n. Pt 8, p. 2008-16, 2006.

FALINI, A.G.; CALABRESE, M.; FILIPPI, D.; et al. Benign versus Secondary-Progressive Multiple Sclerosis: The Potential Role of Proton MR Spectroscopy in Defining the Nature of Disability. *AJNR Am J Neuroradiol*, [S.I.], v. 19, p. 222-39, 1998.

FILIPPI, M.; ROCCA, M.A.; BENEDICT, R.H.; DELUCA, J.; GEURTS, J.J.; ROMBOUITS, S.A.; RON, M.; COMI, G. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, [S.I.], v. 75, n. 23, p. 2121-8, 2010.

FILIPPI, M.; CAMPI, A.; MAMMI, S.; MARTINELLI, V.; LOCATELLI, T.; SCOTTI, G.; AMADIO, S.; CANAL, N.; COMI, G. Brain magnetic resonance imaging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 58, n. 1, p. 31-7, 1995.

FISNIKU, L.K.; BREX, P.A.; ALTMANN, D.R.; MISZKIEL, K.A.; BENTON, C.E.; LANYON, R.; THOMPSON, A.J.; MILLER, D.H. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*, [S.I.], v. 131, n. Pt 3, p. 808-17, 2008.

GAUTHIER, S.A.; BERGER, A.M.; LIPTAK, Z.; DUAN, Y.; EGOROVA, S.; BUCKLE, G.J.; GLANZ, B.I.; KHOURY, S.J.; BAKSHI, R.; WEINER, H.L.; GUTTMANN, C.R. Rate of Brain Atrophy in Benign vs Early Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 66, n. 2, p. 234-7, 2009.

GLAD, S.B.; AARSETH, J.H.; NYLAND, H.; RIISE, T.; MYHR, K.M. Benign multiple sclerosis: a need for a consensus. *Acta Neurol Scand.*, [S.I.], v. 190, p. 44-50, 2010.

GONZALEZ-ROSA, J.J.; VAZQUEZ-MARRUFO, M.; VAQUERO, E.; DUQUE, P.; BORGES, M.; GAMERO, M.A.; GOMEZ, C.M.; IZQUIERDO, G. Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC Neurosci.*, [S.I.], v. 7, p. 39, 2006.

HAASE, C.G.; FAUSTMANN, P.M. Benign multiple sclerosis is characterized by a stable neuroimmunologic network. *Neuroimmunomodulation*, [S.I.], v. 11, p. 273-277, 2004.

HAWKINS, S.A.; MCDONNELL, G.V. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [S.I.], v. 67, n. 2, p. 148-52, 1999.

KURTZKE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, [S.I.], v. 33, n. 11, p. 1444-52, 1983.

LERAY, E.; COUSTANS, M.; LE PAGE, E.; YAOUANQ, J.; OGER, J.; EDAN, G. Clinically definite benign multiple sclerosis, an unwarranted conceptual hodgepodge: evidence from a 30 year observational study. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 19, n. 4, p. 458-65, 2013.

MCALPINE, D. The benign form of multiple sclerosis: results of a long term study. *Br Med J.*, [S.I.], v. 2, n. 5416, p. 1029-32, 1964.

MCDONALD, W.I.; COMPSTON, A.; EDAN, G.; GOODKIN, D.; HARTUNG, H.P.; LUBLIN, F.D.; MCFARLAND, H.F.; PATY, D.W.; POLMAN, C.H.; et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, [S.I.], v. 50, p. 121-7, 2001.

MESAROS, S.; ROCCA, M.A.; RICCITELLI, G.; PAGANI, E.; ROVARIS, M.; CAPUTO, D.; GHEZZI, A.; CAPRA, R.; BERTOLOTTO, A.; COMI, G.; FILIPPI, M. Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS. *Hum Brain Mapp.*, [S.I.], v. 30, n. 8, p. 2656-66, 2009.

MUMFORD, C. J.; WOOD, N.W.; KELLAR-WOOD, H.; THORPE, J.W.; MILLER, D.H.; COMPSTON, D.A. The british isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology*, [S.I.], v. 44, p. 11-5, 1994.

PAES, R.A. *Frequência das alterações cognitivas em três formas evolutivas da esclerose múltipla: remitente-recorrente, progressiva primária e benigna por meio da aplicação de uma bateria neuropsicológica breve*. 2011. 91f. Tese (Doutorado em Neurologia) - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2011.

PAGANI, E.; MESAROS, S.; ROVARIS, M.; CAPUTO, D.; ZAFFARONI, M.; CAPRA, R.; BERTOLOTTI, A.; MARTINELLI, V.; COMI, G.; FILIPPI, M. Structural MRI correlates of benign multiple sclerosis. A voxel-based morphometry study of regional grey matter atrophy. *Proc Intl Soc Mag Reson Med*, [S.I.], v. 16, 2008.

PITTOCK, S.J.; MCCLELLAND, R.L.; MAYR, W.T.; JORGENSEN, N.W.; WEINSHENKER, B.G.; NOSEWORTHY, J.; RODRIGUEZ, M. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20 year population based follow up study. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 56, n. 2, p. 303-6, 2004.

POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; BANWELL, B.; CLANET, M.; COHEN, J.A.; FILIPPI, M.; FUJIHARA, K.; HAVRDOVA, E.; HUTCHINSON, M.; et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, [S.I.], v. 69, p. 292-302, 2011.

PORTACCIO, E.; STROMILLO, M.L.; GORETTI, B.; ZIPOLI, V.; SIRACUSA, G.; BATTAGLINI, M.; GIORGIO, A.; BARTOLOZZI, M.L.; GUIDI, L.; et al. Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology*, [S.I.], v. 73, n. 7, p. 498-503, 2009.

POSER, S.; RITTER, G.; BAUER, H.J.; GROSSE-WILDE, H.; KUWERT, E.K.; RAUN, N.E. HLA-Antigens and the prognosis of multiple sclerosis. *J Neurol*, [S.I.], v. 225, p. 219-21, 1981.

RAMSARANSING, G.S.M.; DE KEYSER, J. Benign course in multiple sclerosis: a review. *Acta Neurol Scand.*, [S.I.], v. 113, n. 6, p. 359-69, 2006.

RAMSARANSING, G.; MAURITS, N.; ZWANIKKEN, C.; DE KEYSER, J. Early prediction of a benign course of multiple sclerosis on clinical grounds: a systematic review. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 7, n. 5, p. 345-7, 2001.

ROVARIS, M.; RICCITELLI, G.; JUDICA, E.; POSSA, F.; CAPUTO, D.; GHEZZI, A.; BERTOLOTTI, A.; CAPRA, R.; FALAUTANO, M.; MATTIOLI, F.; et al. Cognitive impairment and structural brain damage in benign multiple sclerosis. *Neurology*, [S.I.], v. 71, n. 19, p. 1521-6, 2008.

ROVARIS, M.; BARKHOF, F.; CALABRESE, M.; DE STEFANO, N.; FAZEKAS, F.; MILLER, D.H.; MONTALBAN, X.; POLMAN, C.; ROCCA, M.A.; THOMPSON, A.J.; et al. MRI features of benign multiple sclerosis: Toward a new definition of this disease phenotype. *Neurology*, [S.I.], v. 72, n. 19, p. 1693-701, 2009.

SAYAO, A.L.; DEVONSHIRE, V.; TREMLETT, H. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology*, [S.l.], v. 68, n. 7, p. 496-500, 2007.

SMITH, M. M.; ARNETT, P. A. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*, [S.l.], v. 11, p. 602-9, 2005.

STRASSER-FUCHS, S.; ENZINGER, C.; ROPELE, S.; WALLNER, M.; FAZEKAS F. Clinically benign multiple sclerosis despite large T2 lesion load: Can we explain this paradox? *Mult Scler.*, [S.l.], v. 14, n. 2, p. 205-11, 2008.

THOMPSON, A.J.; HUTCHINSON, M.; BRAZIL, J.; FEIGHERY, C.; MARTIN, E.A. A clinical and laboratory study of benign multiple sclerosis. *Q J Med.*, [S.l.], v. 58, n. 225, p. 69-80, 1986.

THOMPSON, A. J.; MONTALBAN, X.; BARKHOF, F.; BROCHE, T.B. FILIPPI, M.; MILLER, D. H.; POLMAN, C.H.; STEVENSON, V.L.; MCDONALD, W.I. Diagnostic Criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*, [S.l.], v. 47, p. 831-5, 2000.

VASCONCELOS, C.C.; AURENÇÃO, J.C.; THULER, L.C.; CAMARGO, S.; ALVARENGA, M.P.; ALVARENGA, R.M. Prognostic factors associated with long-term disability and secondary progression in patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, [S.l.], v. 8, p. 27-34, 2016.