

## ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO SOBRE O COMPROMETIMENTO COGNITIVO

### MULTIPLE SCLEROSIS: A REVIEW OF COGNITIVE IMPAIRMENT

Matheus de Sousa Lacerda<sup>1</sup>

Pablo Ferreira do Val Silva<sup>2</sup>

Rafael Soares Xavier<sup>3</sup>

Rebeca Dornelas Araújo<sup>4</sup>

Yasmin Luiza Peruzzo<sup>5</sup>

**RESUMO:** A esclerose múltipla é uma doença crônica e desmielinizante do Sistema Nervoso Central. O comprometimento cognitivo é um sinal por vezes negligenciado, mas que possui um grande impacto nas atividades instrumentais da vida diária do paciente afetado. A prevalência do comprometimento cognitivo na esclerose múltipla varia ao longo da vida e pode ser difícil de distinguir de outras causas na idade avançada. Estudos de ressonância magnética mostram que mudanças generalizadas nas redes cerebrais contribuem para a disfunção cognitiva, sendo a atrofia da massa cinzenta um sinal precoce do declínio cognitivo futuro.

**Palavras-chave:** Esclerose múltipla. Neurologia. Neuroimagem. Déficit cognitivo.

**ABSTRACT:** Multiple sclerosis is a chronic, demyelinating disease of the Central Nervous System. Cognitive impairment is a sign that is sometimes overlooked, but has a great impact on the instrumental activities of the affected patient's daily life. The prevalence of cognitive impairment in multiple sclerosis varies across the lifespan and may be difficult to distinguish from other causes in older age. MRI studies show that widespread changes in brain networks contribute to cognitive dysfunction, with gray matter atrophy being an early sign of future cognitive decline. 4278

**Keywords:** Multiple sclerosis. Neurology. Neuroimaging. Cognitive deficit.

## 1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória e desmielinizante do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo a neurodegeneração mais proeminente nos fenótipos progressivos. O curso da esclerose múltipla varia amplamente, sendo que alguns pacientes apresentam um único

---

<sup>1</sup>Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Caratinga, Centro Universitário de Caratinga - UNEC.

<sup>2</sup>Graduado em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce, Universidade Vale do Rio Doce UNIVALE.

<sup>3</sup>Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina do Mucuri (Fammuc), Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

<sup>4</sup>Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Caratinga, Centro Universitário de Caratinga - UNEC.

<sup>5</sup>Graduanda em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce, Universidade Vale do Rio Doce - UNIVALE.

episódio ou ataque, denominado síndrome clinicamente isolada ou radiologicamente isolada. Pacientes com múltiplas lesões do SNC ou sinais neurológicos separados no tempo são diagnosticados com esclerose múltipla remitente-recorrente, a qual apresenta um curso progressivo referente ao acúmulo ou agravamento da incapacidade neurológica, independente de recaídas. A deficiência cognitiva pode desenvolver-se de forma insidiosa e progredir gradualmente, ou diminuir abruptamente durante as recaídas. (DEMA et al, 2021)

Os défices cognitivos podem ocorrer nas fases iniciais da esclerose múltipla, mesmo na ausência de outros défices neurológicos. Ao diagnosticar o comprometimento cognitivo, os médicos devem levar em conta comorbidades psiquiátricas, efeitos colaterais de medicamentos e sintomas de esclerose múltipla que podem afetar adversamente o desempenho cognitivo. Como todos os sintomas da esclerose múltipla, o comprometimento cognitivo é caracterizado por uma grande variabilidade entre os pacientes. Déficits nas funções executivas e no processamento visuoespacial também são relatados, mas com menor frequência. A linguagem básica, a memória semântica e a capacidade de atenção raramente são prejudicadas (em cerca de 10% dos pacientes com esclerose múltipla). (DEMA et al, 2021) (FERNÁNDEZ et al, 2024)

O comprometimento cognitivo ocorre em todos os fenótipos de esclerose múltipla. Em pacientes com síndrome radiologicamente isolada, em que achados de ressonância magnética 4279 sugestivos de esclerose múltipla são encontrados incidentalmente em um indivíduo assintomático, defeitos cognitivos podem ser anteriores ao aparecimento de outros sintomas e sinais neurológicos e estão associados a lesões do SNC observadas na ressonância magnética. Pacientes com síndrome clinicamente isolada ou esclerose múltipla remitente-recorrente apresentam perfis neuropsicológicos semelhantes com envolvimento proeminente do SNC, enquanto nas formas progressivas da doença o comprometimento da memória e da função executiva são mais comuns. (DEMA et al, 2021) (FERNÁNDEZ et al, 2024)

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é fornecer uma perspectiva concisa e atualizada do comprometimento cognitivo associado à esclerose múltipla, obter uma apreciação de como esse declínio cognitivo se apresenta ao longo da vida, apresentando desafios únicos ao manejo clínico de pacientes pediátricos (ou seja, <18 anos) e mais velhos (ou seja, >50 anos).

### 3 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: Epilepsy, Neurology, Antiepileptics, Neuroimaging, Public Health. Foram encontrados 17 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação anteriores ao ano de 2018 foram excluídos da análise, selecionando-se 6 artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

### 4 AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO COGNITIVO

Os neuropsicólogos clínicos abandonaram baterias de testes longas e abrangentes para pacientes com esclerose múltipla, em favor de testes mais direcionados e sensíveis, sendo o Teste de Modalidades de Símbolos e Dígitos (SDMT) um dos exemplos, sendo a resposta oral SDMT o padrão ouro para avaliar a cognição em pacientes com esclerose múltipla. Esse teste é considerado sensível mas inespecífico, ele enfatiza a velocidade de processamento, mas o desempenho do paciente também depende, até certo ponto, de outras funções, como memória de trabalho, aprendizagem associada em pares e varredura visual, podendo então ter seu resultado alterado por essas questões. (OTIS, 2022) (LÓPEZ-GÓMEZ et al,2021)

4280

Testes de memória episódica que enfatizam o aprendizado em tentativas sucessivas, seguidos por uma medida de retenção ou recordação retardada após 20 a 30 minutos, são um dos pilares da neuropsicologia clínica. Os testes de memória como RAVLT, CVLT e BVMTR são quase tão eficazes quanto o SDMT na distinção do comprometimento cognitivo em pacientes com esclerose múltipla de indivíduos saudáveis. Os pacientes com esclerose múltipla raramente apresentam evidências de esquecimento rápido nestes testes de memória, ao contrário dos pacientes com doença de Alzheimer, nos quais o esquecimento rápido da informação aprendida é uma característica distintiva. Pelo contrário, na esclerose múltipla, a aprendizagem inicial discrimina mais claramente os pacientes dos controles saudáveis. (OTIS, 2022)

Muitos pacientes com esclerose múltipla apresentam declínio cognitivo progressivo devido à neurodegeneração, apresentando abrandamento gradual nos testes, o que se relaciona com uma perda de volume de massa cinzenta (por exemplo, atrofia talâmica) e é parcialmente mitigado pelos efeitos da reserva cognitiva. O monitoramento da progressão da disfunção

cognitiva é, portanto, um objetivo do rastreamento em ambientes clínicos. (LÓPEZ-GÓMEZ et al,2021)

Os déficits cognitivos também são um sinal de atividade aguda da doença. As recidivas são definidas como sinais ou sintomas neurológicos novos ou agravados que duram mais de 24 horas, na ausência de febre ou infecção. As recidivas são comumente tratadas com um curto período de corticoterapia em altas doses e são tipicamente diagnosticadas por sinais sensoriais e manifestações físicas por meio de exame neurológico. (LÓPEZ-GÓMEZ et al,2021)

A atividade aguda da doença pode ser identificada pelo realce do gadolínio na ressonância magnética e pode ser considerada clinicamente silenciosa, especialmente se o estado cognitivo do paciente não for avaliado. As recidivas de esclerose múltipla com manifestações cognitivas ou recidivas cognitivas isoladas podem afetar significativamente as funções diárias. (OTIS, 2022) (LÓPEZ-GÓMEZ et al,2021)

## 5 TRATAMENTO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO

De modo geral, as terapias modificadoras da doença de primeira linha (por exemplo, interferon beta ou acetato de glatirâmero) mostram benefícios em relação ao placebo para os resultados tradicionais de taxa anualizada de recaída e progressão da incapacidade, e novas terapias modificadoras da doença de escalonamento (por exemplo, fingolimod, ocrelizumabe ou ozanimod) são mais eficazes do que as terapias mais antigas. (MARTÍN-AGUILAR et al, 2022) (OSTOLAZA IBÁÑEZ et al, 2023) 4281

Não existem medicamentos aprovados para o tratamento de sintomas cognitivos em pacientes com esclerose múltipla, embora a literatura esteja repleta de limitações metodológicas. São necessários estudos controlados e com poder adequado, tendo a cognição como resultado primário, para examinar adequadamente os efeitos dos agentes farmacológicos na função cognitiva. (MARTÍN-AGUILAR et al, 2022) (OSTOLAZA IBÁÑEZ et al, 2023)

Existem evidências mais fortes sobre o treinamento cognitivo em pacientes com esclerose múltipla, tratando-se de abordagens restaurativas, as quais se baseiam no treino repetitivo para funções cognitivas específicas (por exemplo, velocidade de processamento e memória de trabalho), muitas vezes através de tarefas informatizadas em ambientes clínicos ou em casa através de treino guiado remotamente. As abordagens restaurativas demonstraram que a melhoria da cognição está associada a alterações na ativação e conectividade cerebral. (MARTÍN-AGUILAR et al, 2022)

Exemplos de outras abordagens baseadas em estratégias incluem imagens mentais, mnemônicos musicais, treinamento para atingir metas e estratégias compensatórias gerais. Apesar do maior grau e amplitude do comprometimento cognitivo em pacientes com formas progressivas de esclerose múltipla, a maioria dos estudos de reabilitação tem se concentrado na esclerose múltipla remitente-recorrente. Estudos sugerem que tanto as abordagens restaurativas como compensatórias também são úteis no tratamento do comprometimento cognitivo em pessoas com evolução progressiva, embora esses estudos sejam escassos e haja exceções. (OSTOLAZA IBÁÑEZ et al, 2023)

Como os pacientes com doença progressiva têm menor reserva cognitiva e menos volume de massa cinzenta, poderão ser menos capazes de beneficiar de uma abordagem restauradora do que os pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente. Os resultados promissores da reciclagem cognitiva em pacientes com esclerose múltipla proporcionam uma oportunidade para uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes associados à resposta ao tratamento, que devem ser investigados mais detalhadamente em pesquisas futuras. (OSTOLAZA IBÁÑEZ et al, 2023)

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

4282

O comprometimento cognitivo não é mais considerado um sinal raro ou mal medido em pacientes com esclerose múltipla. Testes sensíveis e de fácil aplicação, como o SDMT, tornam a avaliação cognitiva acessível em clínicas de neurologia e em ensaios de fase 3. Embora o processamento lento seja a marca registrada do comprometimento cognitivo em todos os fenótipos, os pacientes com esclerose múltipla de início pediátrico também lutam para desenvolver habilidades linguísticas e reserva cognitiva, afetando o desempenho acadêmico e a resiliência mais tarde na vida. (DEMA et al, 2021) (FERNÁNDEZ et al, 2024)

No outro extremo da vida, os pacientes mais velhos (>50 anos) com esclerose múltipla são cada vez mais levados à clínica de neuropsicologia com o que podem ser queixas de memória associadas à idade. Em alguns casos, o comprometimento cognitivo do paciente pode ser difícil de distinguir daquele da doença de Alzheimer precoce ou de demências relacionadas. Portanto, embora testes neuropsicológicos simples sejam úteis para cuidados de rotina para pacientes com esclerose múltipla, existe uma necessidade de avaliação mais abrangente nestas subpopulações de esclerose múltipla. (OTIS, 2022) (LÓPEZ-GÓMEZ et al, 2021)

O curso do declínio cognitivo precisa de mais estudos. Os médicos devem ter em mente que o comprometimento cognitivo pode se manifestar em pacientes com esclerose múltipla na ausência de outros sinais ou sintomas neurológicos. A acessibilidade aos testes neuropsicológicos aumentou substancialmente na última década, além disso, a gama de plataformas está a expandir-se rapidamente para a avaliação da cognição, incluindo a telemedicina e dispositivos computadorizados de avaliação neuropsicológica. (OTIS, 2022) (LÓPEZ-GÓMEZ et al, 2021)

O SDMT é o teste neuropsicológico mais amplamente recomendado devido à sua sensibilidade, confiabilidade e validade preditiva em pacientes com esclerose múltipla. O comprometimento cognitivo precoce é um prenúncio de incapacidade neurológica futura e perda de emprego. A contabilização da recaída cognitiva poderia aumentar o poder estatístico em ensaios clínicos nos quais a taxa anualizada de recaída é o resultado primário. Na clínica, ignorar ou omitir alterações cognitivas pode atrasar a oferta de terapias de reabilitação. Se o comprometimento cognitivo for ignorado, os pacientes poderão ser privados de um tratamento eficaz. (MARTÍN-AGUILAR et al, 2022) (OSTOLAZA IBÁÑEZ et al, 2023)

Concluindo, a literatura recomenda a avaliação rotineira da função cognitiva em pacientes com esclerose múltipla, tanto para fins clínicos quanto de pesquisa. Essa avaliação ampliará a compreensão de situações em que nenhuma outra evidência de atividade da doença é relatada e 4283 identifica pacientes que necessitam de intervenção precoce e aumentará a apreciação da relevância clínica das terapias modificadoras da doença.

## REFERÊNCIAS

DEMA, María et al. “Immunosenescence in multiple sclerosis: the identification of new therapeutic targets.” *Autoimmunity reviews* vol. 20,9 (2021): 102893. doi:10.1016/j.autrev.2021.102893

FERNÁNDEZ, Óscar et al. “Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review.” *Frontiers in immunology* vol. 15 1379538. 5 Apr. 2024, doi:10.3389/fimmu.2024.1379538

MOTHER To Baby | Fact Sheets [Internet]. Brentwood (TN): Organization of Teratology Information Specialists (OTIS); 1994-. Esclerose múltipla. 2022 Nov. PMID: 35952136.

LÓPEZ-Gómez, J et al. “Clinically isolated syndrome: Diagnosis and risk of developing clinically definite multiple sclerosis.” *Neurologia* vol. 38,9 (2023): 663-670. doi:10.1016/j.nrleng.2021.01.010

MARTÍN-Aguilar, L et al. “Gadolinium-enhanced brain lesions in multiple sclerosis relapse.”  
Neurologia vol. 37,7 (2022): 557-563. doi:10.1016/j.nrleng.2021.10.005

OSTOLAZA Ibáñez, A et al. “Immunosenescence: the role of age in multiple sclerosis.”  
Neurologia vol. 38,4 (2023): 284-290. doi:10.1016/j.nrleng.2020.05.023.