

# Sinapse®

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

SUPLEMENTO 1 | Volume 16 | Nº2 | Novembro de 2016

Suplemento  
especial



MS Brain Health  
Time Matters

## Editorial

## Entrevista

Saúde do cérebro: o tempo conta na Esclerose Múltipla

## Artigos Originais

Um novo modo de pensar a Esclerose Múltipla: implicações da classificação fenotípica de 2013 para a prática clínica.

Papel da RM na monitorização da atividade da doença: estaremos a falhar uma oportunidade para melhorar os outcomes do tratamento?

Disfunção cognitiva na Esclerose Múltipla: revisão do "estado da arte"

Da medicina baseada na evidência à evidência do mundo real

Tratamento precoce e "sem evidência de atividade da doença" (NEDA): estamos prontos para mudar a nossa prática clínica?



# Sinapse®

Publicação da  
Sociedade Portuguesa de Neurologia

**Órgão oficial de:** Sociedade Portuguesa de Neurologia; Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências; Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla; Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral; Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; Secção da Neurologia do Comportamento da SPN; Sociedade Portuguesa de Cefaleias; Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento; Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares; Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia; Sociedade Portuguesa de Neuropatologia; Sociedade Portuguesa de Neuropediatria

**Versão eletrónica:** www.spneurologia.com  
Indexada nas bases bibliográficas: EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier), SCOPUS (Elsevier), www.indexrmp.com

<b>Administração</b>	<b>Secretariado</b>
Vitor Oliveira	Sónia Barroso
Ana Amélia Pinto	Anabela Mateus

## Ficha Editorial

### Director

Catarina Resende Oliveira (Coimbra)

### Conselho Científico

Alexandre Castro Caldas (Lisboa)  
António Bastos Lima (Porto)  
António Freire Gonçalves (Coimbra)  
Isabel Pavão Martins (Lisboa)  
Luís Cunha (Coimbra)  
José Ferro (Lisboa)  
Paula Coutinho (Santa Maria da Feira)  
Teresa Paiva (Lisboa)

### Conselho Editorial

António Cerejo (Porto)  
Cristina Januário (Coimbra)  
Francisco Pinto (Lisboa)  
Isabel Santana (Coimbra)  
João de Sá (Lisboa)  
João Maroco (Lisboa)  
João Paulo Farias (Lisboa)  
Joaquim Ferreira (Lisboa)  
José Pimentel (Lisboa)  
Mamede de Carvalho (Lisboa)  
Patrícia Canhão (Lisboa)  
Teresinha Evangelista (Lisboa)  
Teresa Temudo (Porto)

### Sinapse®

Campo Grande, 380, 3C (K), Piso 0 - Escritório E  
1700-097 LISBOA, Portugal  
Tel./Fax: +351 218 205 854 | Tm.: +351 938 149 887  
Correio eletrónico:  
res.spn@gmail.com - Submissão de Resumos  
sinapse.spn@gmail.com - Revista Sinapse  
**Design:** Isabel Monteiro, Next Color, Porto  
**Imagem capa:** Vitor Oliveira  
**Produção gráfica:** Multitema, Porto  
**Propriedade:** Sociedade Portuguesa de Neurologia  
**Registo de Marca:** 358 268  
(Instituto Nacional de Propriedade Industrial)  
**ISSN:** 1645-281X  
**Depósito Legal:** 172 674/01  
**Tiragem:** 600 exemplares  
**Edição:** Publicação semestral; SUPLEMENTO 1 -  
Volume 16 - Número 2 - Novembro de 2016  
**Preço unitário:** €10; **Assinatura anual:** €15

A coordenação editorial do presente suplemento foi da responsabilidade do Departamento Médico da Roche Portugal, em acordo estabelecido com o Editor da Sinapse. Os autores receberam um educational grant sem restrições para redação independente dos artigos. A Roche Portugal efetuou apenas alterações de conteúdo relacionadas com as suas obrigações legais e regulamentares. Os autores assumem as responsabilidades científica, ética, disciplinar e legal dos trabalhos publicados.

PT/NEUR/1116/0002, Nov 2016

# Index

## Pág.

### Editorial

3 José Vale

### Entrevista

5 **Saúde do cérebro: o tempo conta na Esclerose Múltipla**  
Entrevista com Gavin Giovanonni

### Artigos Originais

- 13 **Um novo modo de pensar a Esclerose Múltipla: implicações da classificação fenotípica de 2013 para a prática clínica.**  
João José Cerqueira
- 20 **Papel da RM na monitorização da atividade da doença: estaremos a falhar uma oportunidade para melhorar os outcomes do tratamento?**  
Marta Gomes Rodrigues, Daniela Seixas, Joaquim Pinheiro
- 26 **Disfunção cognitiva na Esclerose Múltipla: revisão do “estado da arte”**  
Ana Martins Silva, Sara Cavaco
- 33 **Da medicina baseada na evidência à evidência do mundo real**  
João de Sá
- 36 **Tratamento precoce e “sem evidência de atividade da doença” (NEDA): estamos prontos para mudar a nossa prática clínica?**  
Sónia Batista, Lúvia Sousa



## Sociedade Portuguesa de Neurologia

### Direcção

#### Presidente

Vítor Rocha de Oliveira (Lisboa)

#### Vice-Presidentes

Ana Amélia Nogueira Pinto  
- *Secretária-Geral* (Amadora)

Rita Simões (Loures)

Luís Negrão (Coimbra)

Carolina de Almeida Garrett (Porto)

### Mesa da Assembleia Geral

#### Presidente

Celso Pontes (Porto)

#### Vogais

João Ramalho Fontes (Braga)

Mário Rui Silva (Vila Real)

### Conselho Fiscal

#### Presidente

Grilo Gonçalves (Coimbra)

#### Vogais

João Vasconcelos (Ponta Delgada)

Maria Antónia Ferro (Coimbra)

# Editorial

José Vale<sup>1,2</sup>

1-Serviço de Neurologia, Hospital Beatriz Ângelo; 2-Presidente do Grupo de Estudos da Esclerose Múltipla.

Não há provavelmente nenhuma área da Neurologia que, nas últimas duas décadas, tenha tido tão grande evolução como a Esclerose Múltipla. Para além de alterações conceptuais quanto à classificação, critérios de diagnóstico e à caracterização clínica da doença, foi sobretudo no tratamento que se registaram os maiores avanços. Beneficiando do desenvolvimento da biologia molecular e de um melhor conhecimento da imunopatogénese da EM, têm vindo a ser desenvolvidos múltiplos fármacos que permitem um controlo efetivo da atividade inflamatória da doença reduzindo assim o aparecimento de surtos e minimizando a sua progressão.

Com base neste facto, o paradigma do tratamento tem evoluído no sentido de tratar o mais precocemente possível e de intervir quando for demonstrada atividade ou progressão da doença.

Neste suplemento da Sinapse é dado particular destaque a uma importante iniciativa - *Brain Health: time matters in multiple sclerosis* – um projeto liderado pelo Prof. Gavin Giovannoni que congrega um grupo alargado de peritos europeus e que tem como objetivo o desenvolvimento de um conjunto de recomendações que visam conseguir um diagnóstico e tratamento precoces, tolerância ‘zero’ à atividade da doença e garantir o acesso às melhores opções terapêuticas. Os objetivos são ambiciosos, mas parecem incontornáveis. Um dos aspetos mais interessantes nesta iniciativa é a abertura à participação ativa dos doentes e a procura de uma equidade no tratamento que, como sabemos, não é fácil garantir. A sua implementação exigirá empenho dos neurologistas, o envolvimento de múltiplas entidades e a definição de políticas de saúde que permitam a sua exequibilidade.

Na sequência da apresentação da iniciativa *Brain Health: time matters in multiple sclerosis* foi pedido a um conjunto de peritos nacionais que discutissem alguns dos tópicos mais relevantes no que respeita às mudanças recentes na abordagem clínica da doença.

Assim, o Prof. João Cerqueira analisa a nova classificação fenotípica da EM publicada em 2014 e discute as implicações práticas da introdução dos chamados ‘modificadores fenotípicos’ – atividade e progressão. É reconhecido que esta classificação se adequa muito melhor à experiência clínica e traz uma nova perspetiva de tratamento para as formas progressivas.

De seguida a Dra. Marta Rodrigues e cols. fazem uma revisão compreensiva do papel da RM no diagnóstico e na avaliação da resposta à terapêutica. São descritas as recentes sugestões do grupo MAGNIMS (2016) para uma nova reformulação dos critérios de diagnóstico e discutidos os outcomes bem como a calendarização dos exames para uma adequada monitorização da doença.

A Prof<sup>a</sup>. Ana Martins da Silva e a neuropsicóloga Sara Cavaco caracterizam as alterações cognitivas na EM realçando a sua alta prevalência e o impacto que têm no prognóstico e na qualidade de vida dos doentes. São analisados os mecanismos implicados no aparecimento destes sintomas e demonstrada que a EM é também uma doença da substância cinzenta afetando o córtex cerebral e os núcleos cinzentos profundos. A ausência de um tratamento eficaz faz com que a demência da EM represente uma grande ameaça, sobretudo para os doentes um pouco mais idosos.

O Prof. João de Sá sob o título “Da Medicina baseada na evidência à evidência do mundo real” relança a discussão sobre o contributo dos dados provenientes dos vários intervenientes do ‘mundo real’ (registos clínicos, associações de doentes e prestadores de saúde públicos e privados) na definição das melhores opções terapêuticas. Este é de facto um tema que merece ponderação. Será necessário que as instituições criem facilidades para a criação de registos padronizados, que estabeleçam soluções informáticas para troca de informação e que este trabalho seja devidamente recompensado. No entanto, vão valendo algumas bases de dados internacionais de grande dimensão (e.g. MSBase).

No artigo final, a Dra. Sónia Batista e a Dra. Lúcia Sousa discutem o tema do tratamento precoce, nomeadamente como garantir o NEDA (*No Evidence of Disease Activity*) e que implicações esse objetivo pode ter na prática clínica. As autoras fazem uma avaliação muito criteriosa do conceito de NEDA, reveem os prós e contras e discutem o modelo de otimização do tratamento de forma a garantir maior eficácia.

Numa nota final, importa salientar que os tempos nunca foram tão auspiciosos para os doentes com EM. Os novos fármacos vieram revolucionar o tratamento, trazendo também novos desafios para os neurologistas. Os trabalhos aqui apresentados fornecem uma visão atualizada dos recentes desenvolvimentos e são uma boa orientação para uma correta abordagem clínica da doença. ■

**Correspondência:**  
 José Vale  
 Av. Carlos Teixeira 514  
 2674 Loures  
 josevale.neuro@gmail.com



ENTREVISTA

## Saúde do cérebro: o tempo conta na Esclerose Múltipla *Brain Health Initiative: Time Matters in MS*

Gavin Giovannoni<sup>1</sup>, Licínio Craveiro<sup>2</sup>

1-Department of Neurology, Royal London Hospital; Queen Mary University London, Barts and The London School of Medicine and Dentistry; 2-Departamento Médico, Roche Portugal.

### Resumo

Em Outubro de 2015, um grupo internacional de peritos publicou o relatório *Brain health: time matters in multiple sclerosis*, um documento que recomenda uma mudança radical na gestão e tratamento da esclerose múltipla. Este documento deu origem à iniciativa *MS Brain Health* que é liderada pelo Professor Gavin Giovannoni, neurologista, professor e investigador na Queen Mary University London que integra a Barts and The London School of Medicine and Dentistry. Fomos entrevistar o Professor Giovannoni que nos falou sobre a importância desta iniciativa e as ações futuras. Tivemos ainda oportunidade de falar sobre o Barts MS Blog.

### Abstract

In October 2015, a group of international experts published the report *Brain health: time matters in multiple sclerosis*, which is calling for a radical change in the management of multiple sclerosis. From this report, the *MS Brain Health* initiative has emerged, Professor Gavin Giovannoni, neurologist, professor and researcher at Queen Mary University London, Barts and The London School of Medicine and Dentistry. We interviewed Professor Giovannoni who talked to us about this initiative and future actions. We also took the opportunity to talk about the Barts MS Blog.

**Nota do editor:** a entrevista foi realizada por videoconferência no dia 20 de Outubro e conduzida pelo Dr. Licínio Craveiro, Medical Manager para as Neurociências da Roche Portugal. A entrevista foi transcrita *ipsis verbis* e depois editada pela equipa médica da Roche Portugal. A versão editada foi aprovada pelo Professor Giovannoni e posteriormente traduzida pela equipa médica da Roche Portugal. A Dr.ª Mónica Marta, neurologista portuguesa e colega do Professor Giovannoni no Barts Hospital, fez a revisão final para controlo de qualidade.

### Licínio Craveiro: A Brain Health Initiative foi lançada no ano passado por esta altura. O que o levou a iniciar esta campanha?

**Gavin Giovannoni:** Tenho um blog sobre investigação onde durante muito tempo publiquei posts sobre a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces na esclerose múltipla (EM). A determinada altura fui abordado por elementos de uma organização chamada *Oxford Policy Forum* que tinham lido o blog e disseram “Achamos que precisa de um documento oficial sobre os assuntos que aborda no blog, se quer que alguma coisa aconteça”. Eles têm muita experiência na redação de documentos de políticas de saúde. Para tal, reunimos um grupo de especialistas internacionais que compreendem e defendem o conceito, fizemos uma revisão sistemática que foi depois usada para formular um conjunto de recomendações baseadas em evidência. Demorou cerca de um ano até

chegarmos a um documento consensual, seguindo um método de Delphi modificado. Este documento é escrito para profissionais de saúde, entidades pagadoras, políticos, pessoas com EM e outros interessadas e o seu objetivo é basicamente aumentar a perceção de quão importante é tratar a EM precoce e eficazmente.

De modo a dar força a estas recomendações era necessário que as pessoas tivessem verdadeira consciência dos danos que a EM pode causar se não for tratada precoce e eficazmente. Por esse motivo, usamos a expressão *Time is Brain* do AVC: qualquer atraso no tratamento da EM, tem um custo para o cérebro. Gerir o tempo no acompanhamento clínico da EM é o tema principal deste documento. Como podemos melhorar o reconhecimento precoce de EM por parte da comunidade e dos médicos de família, de forma a que os doentes sejam rapidamente referenciados para neurologistas ou especialistas de EM. Uma vez aqui

### Informações:

Entrevista, publicado em Sinapse, Suplemento 1, Volume 16, Número 2, Novembro de 2016. Versão eletrónica em [www.spneurologia.com](http://www.spneurologia.com) © 2016 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

### Palavras-chave:

Saúde do Cérebro  
NEDA  
Treat-to-target  
Reserva cerebral  
Tratamento precoce  
ThinkHand  
9HPT

### Key-words:

Brain Health  
NEDA  
Treat-to-target  
Brain reserve  
Early treatment  
ThinkHand  
9HPT

### Correspondência com o autor:

Licínio Craveiro  
Roche Farmacêutica Química, Lda.  
Medical Direction  
Estrada Nacional, 249 – 1  
2720-413 Amadora – Portugal  
[licinio.craveiro@roche.com](mailto:licinio.craveiro@roche.com)

chegados, como é que asseguramos que os doentes são rapidamente diagnosticados e colocados num tratamento, e que são também monitorizados de modo a que o tratamento seja intensificado o mais rapidamente possível, se houver uma resposta sub-ótima ao tratamento anterior. Decidimos adotar da reumatologia o conceito de **tratar a EM com um alvo definido (*treat-to-target*)** e prevemos melhorar os outcomes usando essa estratégia.

Outra questão que se tornou bem clara, é a desigualdade na prática clínica e nos padrões de prescrição na EM por toda a Europa. A nossa esperança é que ao discutir estas questões de política de saúde consigamos, de alguma forma, incentivar a comunidade médica para abordar o tratamento da EM de acordo com o nível que recomendamos no documento.



Figura 1. Capa do Sumário Executivo (versão portuguesa) do relatório Saúde do cérebro: o tempo conta na esclerose múltipla.

**LC:** De facto, analisaram as disparidades na forma como a EM é tratada não só entre países, mas também dentro dos próprios países...

**GG:** Sim, só no Reino Unido verificámos disparidades enormes na forma como a EM é tratada e foi, por isso, que decidimos analisar as diferenças entre regiões e centros. Mas na verdade, creio que temos de levar este documento para o nível seguinte. A vantagem deste documento é que está de tal forma bem escrito que facilmente captou a atenção da maioria dos *stakeholders*. Temos recebido apoio público de *stakeholders* de todo o mundo, os quais subscrevem a importância destas recomendações e con-

cordam que este é, pelo menos, um enquadramento para o modo como devemos abordar a terapêutica da EM.

Para a próxima fase precisamos que o documento ganhe vida pondo em prática as recomendações, através do desenvolvimento de programas de melhoria da qualidade para auditoria e avaliação na qualidade dos cuidados que prestam relativamente a estas recomendações.

**LC:** Falava do envolvimento com toda a comunidade de EM e, de facto, parece que foi disseminado de uma forma bastante inclusiva. Além dos compromissos de apoio, têm conseguido atrair promotores locais para a iniciativa?

**GG:** Tem sido um processo lento. Primeiro tivemos de lançar o documento e só a partir daí é que começámos a tentar identificar, pelo mundo fora, Promotores (*champions*) nacionais ou regionais. Tratam-se de pessoas com EM, neurologistas ou outros profissionais de saúde que esperamos que venham ajudar a pôr em prática este documento, agindo como catalisadores e contribuindo para que estas recomendações sejam adotadas nos respetivos países. Escolhemos o laranja como a nossa cor porque essa é a cor mais associada à EM. Para várias das associações de doentes de EM o laranja é a cor escolhida. O nosso objetivo é, pois, o de tentar pintar o mundo de laranja, à medida que vamos angariando novos defensores por todo o mundo empenhados numa abordagem eficaz da EM.

Eu acredito que os defensores vão ser muito importantes no próximo ano, quando lançarmos o programa de melhoria contínua da qualidade. As pessoas poderão usar o programa para avaliar diferentes parâmetros na sua prática clínica e como é que estão a atuar enquanto serviço de EM relativamente às recomendações do documento, em termos de diagnóstico, início e intensificação de tratamento, recolha de dados, etc. E o ênfase não é apenas nos tratamentos modificadores da doença, mas numa abordagem holística da EM...

**LC:** Tenho algumas questões sobre isso, mas em primeiro lugar gostaria de voltar atrás e explorar o slogan do documento que diz que *"time matters in MS"*. Neste documento fala-se muito na persistência da atividade da doença. Um aspeto da doença que é ainda amplamente ignorado na EM é o do défice cognitivo. A maioria dos neurologistas não avaliam a função cognitiva em doentes com EM, embora os défices cognitivos sejam um claro sinal subjacente de atividade da doença?

**GG:** Infelizmente (e é um grande infelizmente) a nossa visão da EM é baseada no EDSS e, como sabe, a doença não é verdadeiramente perceptível até que se atinja um EDSS de 3.0. Sabemos que a EM é uma doença muito incapacitante, responsável por uma taxa elevada de desemprego em fase inicial da doença e, por isso, é praticamente certo que é provocada por sintomas não detetados, nomeadamente o défice cognitivo. Uma parte importante do processo neurodegenerativo ocorre muito antes de o doente ficar fisicamente incapacitado e um dos contributos deste documento é o de alertar os colegas para o facto



de as lesões, particularmente ao nível do córtex cerebral ou substância cinzenta, surgirem numa fase inicial da doença. Temos já dados que demonstram que, para um número significativo de doentes, as lesões ocorrem muito antes do primeiro ataque, quando vemos por exemplo perda significativa do volume cerebral em doentes com CIS e estes achados estão associados a défice cognitivo precoce. Isto diz-nos que provavelmente a doença teve início muitos anos antes do aparecimento dos sintomas. No documento falamos muito da saúde do cérebro e como podemos maximizar a saúde do cérebro ao longo do curso da doença. Estamos a tentar que as pessoas se afastem desta visão centrada no EDSS. É necessário, por isso, que deixemos de pensar apenas no défice físico e comecemos a olhar também para o défice cognitivo.

**LC: Na última conferência da ABN discutiu-se se estamos efetivamente preparados para avaliações cognitivas anuais. Considera que, para que isso aconteça, é apenas necessária uma alteração na prática dos neurologista ou terá de haver uma reformulação em todo o sistema de saúde?**

**GG:** Depende do que queremos pôr em prática. Acredito que, se aceitarmos a ideia de que um tratamento precoce eficaz atrasa o défice cognitivo e protege o cérebro, então esta deve ser a abordagem na terapêutica da EM. Não estou certo de que a realização de um teste cognitivo irá promover essa mudança, mas certamente que torna logo à partida as pessoas mais conscientes desta situação. Contudo, há grandes problemas em termos logísticos e de recursos para levar a cabo testes cognitivos com regularidade. O neurologista vai precisar de um técnico que realize o teste cognitivo, mesmo que envolva fazer uma bateria de testes limitada tal como o BICAMS. Este é um teste curto que demora cerca de 15 minutos. Além disso, ferramentas como o BICAMS ainda não foram verdadeiramente validadas na prática clínica, por isso, não acredito que a comunidade esteja preparada para testes cognitivos de rotina em todos os doentes, mas talvez sejam possíveis ensaios piloto. Precisamos de pensar na EM como uma demência suscetível de prevenção, porque não há qualquer dúvida de que muitos doentes com EM eventualmente desenvolvem demência clara.

**LC: Para o objetivo geral de maximizar a saúde do cérebro ao longo da vida, disse que minimizar os atrasos no diagnóstico e na iniciação do tratamento é vital. Contudo, num artigo publicado em 2015<sup>1</sup> foi demonstrado que apenas 9% dos neurologistas escoceses inquiridos aplicaram corretamente os critérios de McDonald de 2010 para o diagnóstico de EM. Referiu anteriormente que precisamos de aumentar o reconhecimento da doença nos médicos de família, mas parece que mesmo entre especialistas há ainda muito a fazer...**

**GG:** Este documento foi criado para um público-alvo amplo. A disseminação do documento destina-se aos médicos de família, pessoas com a doença, entidades pagadoras, pessoas responsáveis pelos serviços de



**Figura 2.** Professor Giovannoni a falar sobre a MS Brain Health Initiative durante o lançamento da campanha.

saúde, mas também neurologistas, quer sejam especialistas em EM ou não.

Há aqui uma questão educacional primordial. Quando se pensa em inovação há algo conhecido como curva de adoção que nos diz que algumas pessoas adotam inovação mais rapidamente, enquanto a maioria o fazem a um ritmo mais lento. Obviamente que isto não vai acontecer repentinamente. A campanha terá de estar ativa durante meses e anos, por forma a que todas as pessoas adotem estas recomendações e eventualmente alterem a sua prática. A adoção lenta deste documento resulta do facto de estarmos a pedir às pessoas para efetivamente mudarem a forma como tratam EM.

Isto aconteceu antes numa outra área terapêutica, há cerca de 15 anos, com a introdução de DARDMs biológicos mais eficazes para o tratamento de Artrite Reumatoide (AR). Isto causou uma mudança fundamental no tratamento da AR, o que implicou que os reumatologistas tivessem que alterar a sua prática habitual, para passarem a monitorizar e intensificar DMARDs rapidamente ou a inverter completamente a pirâmide terapêutica iniciando o tratamento com fármacos mais eficazes tendo em conta o perfil prognóstico dos doentes. Isto teve um enorme impacto evidente pelo número de artroplastias em doentes com AR que foi reduzido em mais de 80%. Eu prevejo que o mesmo acontecerá com a EM. Nos próximos 10-15 anos deixaremos de precisar de cadeiras de rodas ou bengalas. As pessoas permanecerão cognitivamente bem e serão capazes de continuar a trabalhar e a contribuir para a sociedade. Alterar a abordagem terapêutica da EM, é essa a ambição deste projeto.

**LC: Os novos critérios MAGNIMS<sup>2</sup> que serão provavelmente incorporados em breve nos critérios de McDonald irão também ajudar a estabelecer um diagnóstico precoce, por exemplo no caso de lesões no nervo óptico e lesões sintomáticas que terão agora um valor diagnóstico.**

**GG:** Sim, cada versão dos critérios de diagnóstico tem-nos permitido fazer um diagnóstico de EM cada vez mais precoce. Não ficarei surpreendido se, em breve, formos capazes de “diagnosticar” doentes assintomáticos na fase de síndrome radiológica isolado (RIS). Do ponto de vista biológico, seria melhor se pudessemos estabelecer um diagnóstico numa fase pré-sintomática ou, melhor ainda, em doentes com factores de risco significativos. Isto significa

que as nossas metas de tratamento irão no sentido de tentarmos prevenir todo o processo degenerativo patológico. Isto irá requerer novas ferramentas de diagnóstico, mas para qualquer pessoa que trabalhe nesta área o desafio é pensarmos como é que atualmente podemos diagnosticar os doentes antes que eles desenvolvam o primeiro ataque, ou ainda melhor, como é que podemos prevenir esta doença. É para aí que caminha a investigação em todas as outras doenças neurodegenerativas. Não só no caso da EM, mas também no caso das doenças de Alzheimer e Parkinson, onde percebemos que no momento em que a doença se manifesta já ocorreu uma perda significativa da reserva cerebral.

**LC: Em relação ao tratamento precoce referiu já muitas vezes no seu blog como é pequena a janela de oportunidade que temos para melhorar *outcomes* a longo prazo. No entanto, num artigo recente<sup>3</sup> baseado nos dados da MSBase os autores demonstraram que os DMTs de alta eficácia parecem melhorar a acumulação de incapacidade até em doentes com EM por surtos avançada. Parece que a janela de oportunidade é afinal mais larga do que aquilo que se pensava...**

**GG:** Eu considero aliás que a janela é bastante larga, mas em termos de maximização da saúde do cérebro ao longo do curso da doença, se pudermos manter os doentes nos níveis inferiores da escala de incapacidade, melhor. Mas há claramente uma mensagem para as pessoas com doença mais avançada: começa a ser claro que já temos à nossa disposição DMTs altamente eficazes para pessoas mesmo com a doença em estado mais avançado ou progressivo. Simplesmente não desenhámos os ensaios devidamente e não utilizámos os *outcomes* apropriados para aprovar esses medicamentos. Os doentes com EDSS de 6-6.5, ou seja doentes que necessitam de auxiliares de marcha, têm sido a principal população dos ensaios para as formas progressivas de EM. Nestes doentes, os DMTs não são eficazes no atraso de progressão de incapacidade dos membros inferiores, ao longo dos 2 a 3 anos de duração do ensaio. Nestes doentes, esta progressão resulta de inflamação prévia. No entanto, nestes mesmos doentes, os DMTs têm um impacto na função dos membros superiores. Se falar com alguém com EM que necessite de uma cadeira de rodas, a pessoa dir-lhe-á que os seus braços passaram a ser as suas pernas. Porque devemos dizer a



**Figura 3.** Professor Giovannoni no ECTRIMS 2016 em entrevista com um repórter do projeto *shift.ms* sobre a iniciativa #ThinkHand.

alguém com um EDSS de 7.0 que “é tramado mas perdes-te a carruagem”, quando na realidade temos tratamentos que podem proteger a função dos membros superiores.

**LC: Foi, por isso, que criou a campanha #ThinkHand. O poster apresentado no ECTRIMS em Londres estava muito interessante e extremamente criativo. Acho que captou a atenção de toda a gente...**

**GG: (risos)** Foi por esse motivo que o fizemos, para captar a atenção. Queremos que as pessoas percebam que, mesmo que tenham a doença em estado avançado, temos DMTs eficazes para doentes com EM progressiva que podem proteger a função dos membros superiores e possivelmente a função cognitiva. Por isso, não podemos desistir desses doentes. O que precisamos de fazer agora é voltar a realizar mais ensaios e conseguir que as entidades reguladoras aceitem a função dos membros superiores como objetivo primário para ensaios em formas progressivas de EM. Creio que as entidades reguladoras começam agora a perceber que a função manual é tão importante como a marcha. A FDA já referiu que está preparada para aceitar o 9-hole-peg test (9HPT) como objetivo primário para ensaios em formas progressivas de EM. Isto significa que podemos conseguir no futuro mais tratamentos aprovados e comparticipados para pessoas com EM avançada.

**LC: Focemo-nos agora na segunda recomendação do documento, a da monitorização da atividade da doença e do *treat-to-target*. Pode partilhar connosco a sua opinião sobre qual deve ser o papel da RM na monitorização da atividade da doença e também nas decisões de tratamento?**

**GG:** O princípio da estratégia do *treat-to-target* é baseado no princípio biológico que lesões inflamatórias focais são prejudiciais. Sabemos que no interior destas lesões temos axónios seccionados ou, pelo menos, axónios danificados que provavelmente irão degenerar no futuro. Numa fase inicial da doença os doentes têm uma reserva cerebral que lhes permite compensar os danos e, por isso, a incapacidade não é visível. Mas se pensarmos biologicamente, a maior parte da atividade ocorre a um nível subclínico e, por isso de um ponto de vista científico, temos de eliminar toda a atividade inflamatória. A monitorização clínica não vai definitivamente capturar toda a atividade da doença, pelo que teremos de utilizar biomarcadores e aquele com maior validação na prática clínica é a RM. Porquê não tratar os doentes com ressonâncias que mostram atividade da doença, se podemos suprimir a atividade e prevenir lesões futuras?

Eu acredito que a maior parte das pessoas entende o conceito *treat-to-target*. O motivo por que estão relutantes em pô-lo em prática é porque isso significa que terão de alterar a sua prática e começar a fazer RM anuais. Há também uma questão de recursos. Aqui no Barts, fazemos RMs anualmente, usamos a mesma máquina, temos neurorradiologistas muito bons que entendem o que estamos a tentar fazer quando interpretam os scans. Temos inclusivamente software de registo que compara duas séries de

scans e assinala as novas lesões. Estamos pois a adotar um *treat-to-target* de NEDA (*no evidence of disease activity*) e defendemos tolerância zero, porque acreditamos que os doentes não devem ter qualquer atividade inflamatória. Os dados que justificam esta estratégia advêm não só de ensaios clínicos, mas também de dados do mundo real. Por isso, penso que é apenas uma questão de tempo até que esta estratégia terapêutica seja amplamente aceite. A maior parte dos centros que entende a biologia da EM querem o *treat-to-target*. Não têm é talvez os recursos para o implementar.

**LC: Falou do NEDA e muitas pessoas pensam que não é um objetivo alcançável. Outros dizem que o atual NEDA reflete apenas uma pequena fração da realidade. O que acha que vai acontecer quando começarmos a utilizar um NEDA 5, NEDA 6, NEDA 7, etc.? Acha que tornará este objetivo ainda mais inalcançável?**

**GG:** Eu acho que é alcançável. Em muitos dos dados do mundo real publicados com análises por épocas (*epochs*), a maior parte dos doentes não foi tratada *treat-to-target* e, nesses casos, os doentes faziam RM regulares mas naqueles que precisavam de ser *treated-to-target* não houve uma intensificação do tratamento. O outro problema resulta dos dados de ensaios clínicos. Na maioria dos estudos não foi feito *rebaselining*, ou seja, o primeiro scan do estudo foi incluído no cálculo da pontuação NEDA. Mas a maioria dos fármacos demora algum tempo a produzir efeitos terapêuticos. No último ECTRIMS vimos dados de um medicamento altamente eficaz em que, incluindo todos os scans dos 2 anos do ensaio, o NEDA estava abaixo dos 50%

mas uma vez efetuado *rebaselining* aos seis meses, o NEDA aumentou para 80%. É só uma questão de recalibrarmos o nosso compasso. Como comunidade temos de compreender que se vamos implementar o NEDA como uma meta de tratamento, temos de efetuar *rebaselining*. Mas concordo plenamente consigo. Isto é só o início da nossa meta. Na realidade, o que pretendemos é prevenir destruição dos órgãos-alvo (cérebro e espinal medula). Teremos de incorporar outros biomarcadores e outras medidas no NEDA: NEDA-4 com perda de volume cerebral, NEDA-5 com neurofilamentos, NEDA-6 com *outcomes* reportados pelos doentes ou cognição. As novas versões de NEDA, trarão também novas metas de tratamento. Mas com essas novas metas, e considerando a biologia da doença, a minha expectativa é a de que os *outcomes* também melhoraram.

**LC: Mesmo que consideremos apenas os surtos, uma vez que observamos os doentes uma vez por ano, às vezes a cada dois anos, é simplesmente impossível capturar com rigor aquilo que se passa com os nossos doentes. Assim sendo, concorda que há potencial para revelar mais atividade clínica se houver uma monitorização mais adequada? Acha que há uma oportunidade para o fazer se permitirmos que os doentes se automonitorizem?**

**GG:** Claro que sim. A única questão relativamente à automonitorização dos doentes é que têm de lhe ser dadas as ferramentas para o fazerem, mas por outro lado, aquilo que eles estão já a monitorizar tem de ser considerado válido pelos médicos. Existe um site de social media cha-

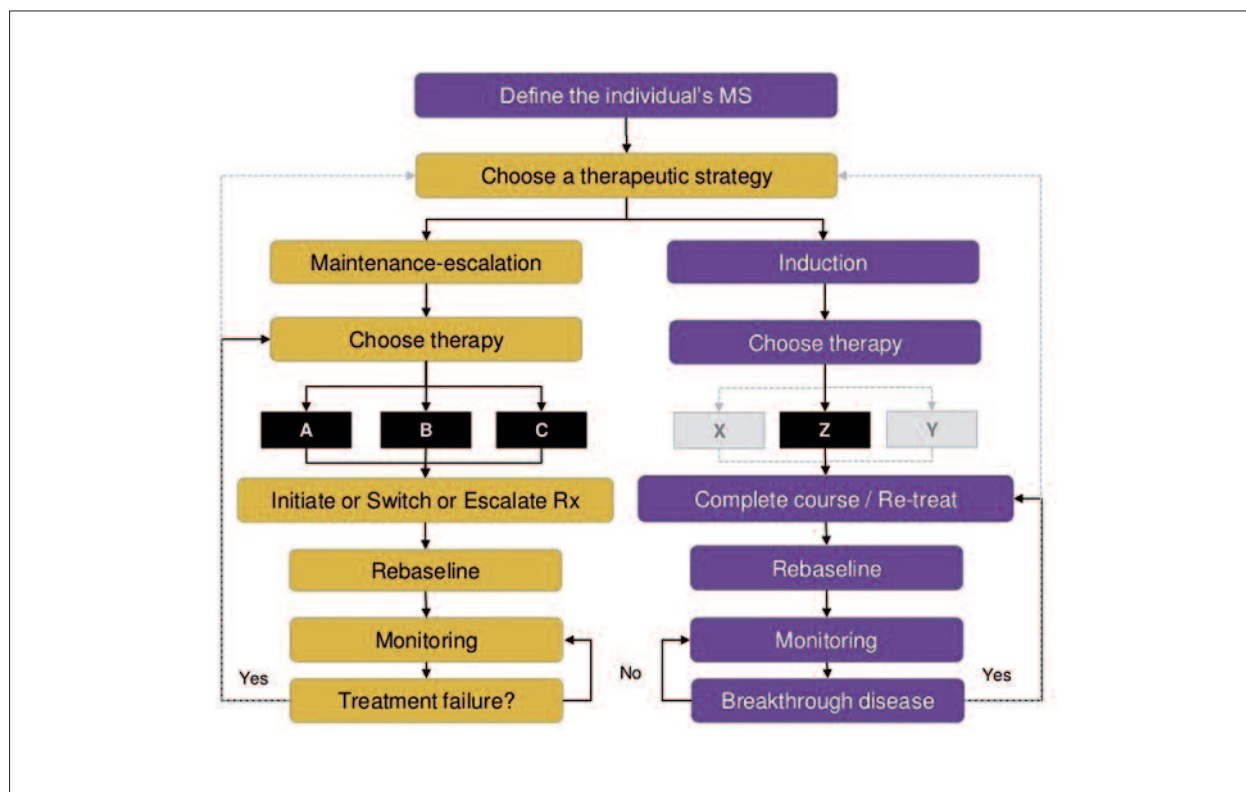


Figura 4. Barts MS "treat-to-target of NEDA" algorithm.

mado *PatientsLikeMe*<sup>TM</sup> que tem um grande número de pessoas com EM e que se têm automonitorizado utilizando *outcomes* desenvolvidos pelos próprios doentes. Acho isto fantástico mas também precisamos de os associar às medidas com que a comunidade médica se sente confortável, como a escala EDSS, o 9-HPT ou o T25FWT. Por sua vez isto servirá de incentivo para os doentes os quais passarão a sentir-se mais envolvidos/ouvidos. Espero que isso torne o doente no agente da mudança, pois eles dirão “Estou a piorar, e porque estou a piorar?” e dirigem-se a um neurologista e dizem “Por que é que estou a piorar?” e o neurologista responderá “Bem, provavelmente porque a doença está ativa.” “Então porque não faço uma RM?” Existe ainda outra questão. No NHS e em todos os sistemas de saúde há um grande foco em ganhos de eficiência. Não temos mais colaboradores ou dinheiro, por isso temos de pensar de forma criativa e inovadora.

**LC: Então a automonitorização é também uma oportunidade nesse contexto...**

**GG:** É a oportunidade de mudar a forma como praticamos neurologia e eu não tenho qualquer problema com a automonitorização. Os nutricionistas fazem o mesmo há anos, pedindo às pessoas que se pesem em casa. As pessoas com hipertensão avaliam a sua própria tensão arterial e os diabéticos monitorizam a sua glicose por isso não vejo nenhum motivo pelo qual as pessoas com EM não possam monitorizar a sua própria progressão. Não é mais que uma extensão do que já fazemos em outras áreas da medicina.

**LC: Isso está relacionado com a minha questão seguinte, sobre comorbilidades na EM. Acabou de falar na tensão arterial. Evidência<sup>4</sup> que emergiu da investigação do grupo da Ruth Ann Marie da Universidade de Manitoba demonstra claramente que as comorbilidades estão associadas com aumento da progressão da incapacidade. Relacionado com isto, colocou a si próprio um desafio este ano, ao qual decidiu chamar “Desafio Saúde do Cérebro”. Pode falar-nos sobre isso?**

**GG:** Como neurologistas e especialistas em EM, se falarmos apenas sobre a EM estaremos a deixar escapar muita coisa porque as comorbilidades e questões relacionadas com o estilo de vida, como fumar (suponho que podemos dizer que fumar é uma comorbilidade), induzem progressão e nós sabemos que estes são os doentes com os piores *outcomes*. Por isso, se quisermos maximizar a saúde do cérebro, devemos olhar holisticamente para o doente: conseguimos que ele pratique exercício físico, conseguimos que ele deixe de fumar, conseguimos que ele perca peso e que coma alimentos mais saudáveis. No último ECTRIMS, a Ruth Anne Marie mostrou que o controlo da hipertensão pode traduzir-se em melhores *outcomes* do que qualquer tratamento modificador da doença nas formas progressivas de EM.

Por isso temos de mudar a forma como pensamos! Eu lancei o Desafio Saúde do Cérebro, porque como clínico, como é que diz a um doente para deixar de fumar se você também é fumador? Como é que diz a um doente para pra-

cticar exercício físico se você próprio não pratica? Como todas estas questões são relevantes para a população em geral, são também sobre a saúde do cérebro em geral. O Desafio Saúde do Cérebro pretende tornar os profissionais de saúde mais responsáveis relativamente à sua própria saúde cerebral e ser um exemplo para os seus doentes. Para os neurologistas isso deveria ser um “*no brainer*”. (risos)

**LC: Tem razão. Há pouco nesta entrevista falou sobre o futuro desta iniciativa. Quais são os próximos passos? O que é que acha que precisa de ser feito para que este documento seja plenamente implementado nos diferentes serviços de saúde?**

**GG:** O próximo passo é demonstrar que isto fará diferença em termos de economia da saúde e, por isso, precisaremos de um estudo que mostre que grupos de doentes nos quais esta estratégia de tratamento precoce e eficaz foi implementada estão melhores do que outros grupos. Estes resultados virão de análises de dados da vida real e isto dará, esperemos, um incentivo às entidades pagadoras para que os sistemas de saúde passem a tratar a EM de forma mais eficaz.

O que também se torna necessário é o *empowerment* de médicos e doentes com informação para que alterem o seu próprio comportamento. Já falei nos programas de Melhoria da Qualidade para os centros de EM, mas também pretendemos criar um outro programa chamado *MS Advisor* que basicamente é uma checklist em formato de aplicação móvel, ou mesmo em papel, que permita às pessoas com a doença colocar as questões certas aos seus prestadores de cuidados de saúde. Colocando as questões certas, a nossa expectativa é de que isto possa alterar o comportamento do neurologista/cuidador. Não falo disto de uma forma negativa, uma vez que estamos todos a tentar fazer a mesma coisa, que é a melhoria dos resultados dos doentes. Criando essa pressão pelo doente, esperamos ter toda a gente empenhada neste objetivo de mudança da forma como a EM é tratada a nível global. Estas são as estratégias que mudarão a curva de adoção da inovação na direção certa

**LC: Esta entrevista será lida pela maioria dos neurologistas em Portugal. Gostaria de deixar uma mensagem aos nossos colegas aqui em Portugal?**

**GG:** Gostaria que lessem o documento e se concordarem podem ir ao site ([www.msbrainhealth.org](http://www.msbrainhealth.org)) e manifestar o seu apoio. Uma vez que o façam, podem passar a receber atualizações e se algum deles pretender ser um “Promotor Local” pode facilmente entrar em contacto comigo ou com a equipa da Iniciativa da Saúde do Cérebro. Disponibilizaremos quaisquer materiais de que necessitem.

E depois temos a Ferramenta de Melhoria da Qualidade que será provavelmente iniciada em fase piloto no Reino Unido, porque consideramos que ela não deve ser disseminada até que se prove que ela funciona em, pelo menos, uma realidade clínica. Esta ferramenta será depois disponibilizada para que possa ser adaptada aos diferentes sistemas de saúde, mas com uma série de métricas comuns

## Barts MS Blog



**LC:** A forma e o ritmo a que comunica com a comunidade de EM através do seu Blog é fantástica. Como é que consegue manter-se tão ativo? Toda a equipa contribui, mas nota-se que o professor em particular é bastante prolífico... parece que tem uma energia interminável.

**GG:** (sorrisos) Bom, eu não o faço sozinho. Como sabe, temos uma equipa de pessoas que nos ajuda, entre eles o Mouse Doctor (aka Prof. David Baker), Dr. Gnanapavan e Dr. Klaus Schmierer. Mas isto ocupa imenso tempo. Embora eu acho que haja uma recompensa a longo prazo. Mas este blog não serve estritamente para comunicações científicas. Não sei se viu, mas lançámos uma iniciativa de *crowdfunding* no blog para financiar um projeto de investigação (*CROWDACURE*) e, embora seja um pequeno projeto, o nosso objetivo de financiamento foi alcançado ao fim de 20 dias. O blog abriu-nos também uma série de portas como grupo de investigação que nunca estariam disponíveis de outra forma. Neste sentido, desafio alguém em Portugal a fazer o mesmo. Somos bastante ativos no sentido em que publicamos praticamente todos os dias e até duas e três vezes por dia, mas não precisa de ser tão intenso e talvez conseguissem criá-lo como um consórcio entre vários hospitais e postar uma ou duas vezes por semana. Às vezes publicamos para os nossos seguidores internacionais, mas penso que se torna mais eficaz se for feito localmente porque há diferenças culturais na forma como os sistemas de saúde e a política funcionam.

Uma das coisas que descobri recentemente é que muitos neurologistas leem o blog, nomeadamente neurologistas no Reino Unido e, por isso, temos agora diferentes posts: *#NeuroSpeak* está vocacionado para neurologistas, enquanto que *#ClinicSpeak* está direcionado para pessoas com a doença e *#PoliticalSpeak* dirige-se a todas as pessoas. A nossa audiência é agora muito alargada... Como é que eu faço? Pergunte à minha esposa, ela acha que eu trabalho demasiado e, sim, eu trabalho muito.

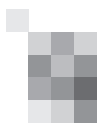
**LC:** (risos) Provavelmente ela tem razão...

**GG:** Mas eu gosto disto. Se não gostasse não o faria. Só mais uma questão... Temos uma funcionalidade no blog chamada *#GuestPost* que permite que outras pessoas façam posts e isso é muito interessante porque os comentários de outras pessoas são novos e diferentes. Por isso, se alguém em Portugal estiver interessado em publicar algo

sobre investigação ou sobre qualquer assunto relevante para a comunidade de EM, pode entrar em contacto e nós dar-lhe-emos acesso à plataforma. Temos algumas regras e, por exemplo, uma regra bem clara é que não pretendemos que seja uma plataforma de publicidade.

**LC:** O que eu considero bastante interessante no blog é que os seus leitores estão sempre muito envolvidos nas discussões, nomeadamente doentes com EM. Habitualmente colocam questionários para testar novas hipóteses e recebem centenas de respostas em poucos dias e eu creio que isso é um verdadeiro testemunho da eficácia da vossa interação com a comunidade e da forma como a comunidade confia em si e na equipa de Barts MS.

**GG:** Bom, espero que sim. Frequentemente colocamos hipóteses e somos criticados por várias pessoas que dizem que estamos a partilhar as nossas ideias. Mas eu penso que é muito raro ter uma ideia original. Mesmo que tenha uma ideia nova, em algum momento alguém vai ter a mesma ideia. Por exemplo, a minha hipótese de *length-dependent axonopathy*<sup>5</sup>. Eu achava que era uma ideia nova, mas na realidade era uma ideia antiga em que Kurtzke pensou nos anos sessenta, mas simplesmente não a comunicou devidamente. Não acredito no egoísmo em termos de ideias. O mais importante é que as ideias sejam adotadas e traduzidas em investigação. Eu venho de uma escola onde se é encorajado a pensar alto, daí a secção *#ThinkSpeak* no nosso blog. Ao partilhar as ideias, as outras pessoas irão pensar sobre elas, refiná-las e testá-las em investigação formal. No fim de contas, o que nós estamos a tentar fazer é avançar a investigação em EM o mais rapidamente possível. Creio que o *crowdsourcing* e a partilha de informação são das coisas mais bem sucedidas da cultura moderna. As companhias que têm plataformas abertas sairão vencedoras e eu penso que é esse o conceito do blog, uma plataforma aberta que existe para a comunidade partilhar e discutir ideias. Todavia, temos de ter algum cuidado porque há por aí movimentos anti-ciência e esse foi um dos motivos pelos quais decidimos criar o blog. Tentamos promover verdadeira ciência baseada em evidências e temos sempre o cuidado de indicar se um post é uma hipótese ou algo baseado em evidências. Para tentar cultivar uma boa reputação, tentamos tanto quanto possível que o nosso trabalho seja baseado em evidências.



que nos permitirão estabelecer uma comparação não só com as recomendações do documento como também entre pares. Assim que a ferramenta esteja pronta, provavelmente daqui a uns meses, pedia aos neurologistas portugueses que fizessem o seu download, que a adaptassem,

vissem se se adequa ao seu serviço e que começassem a utilizá-la. Não se trata de apontar falhas a este ou aquele, até porque queremos manter estes dados anónimos. Trata-se antes de encorajar os colegas a mudarem a forma como tratam EM. ■

## Bibliografia

1. Lumley, R., Davenport, R. & Williams, A. Most Scottish neurologists do not apply the 2010 McDonald criteria when diagnosing multiple sclerosis. *J. R. Coll. Physicians Edinb.* 45, 23–26 (2015).
2. Filippi, M. et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 15, 292–303 (2016).
3. Lizak, N. et al. Highly active immunomodulatory therapy ameliorates accumulation of disability in moderately advanced and advanced multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* jnnp–2016–313976 (2016).
4. Marrie, R. A. et al. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology* 72, 117–124 (2009).
5. Giovannoni, G. Length-dependent hypothesis: sensory vs. motor attacks. *Barts MS Blog* (2015). Available at: <http://multiple-sclerosis-research.blogspot.com/2015/03/length-dependent-hypothesis-sensory-vs.html>.

## ARTIGO ORIGINAL

**Um novo modo de pensar a Esclerose Múltipla: implicações da classificação fenotípica de 2013 para a prática clínica.*****A new way to think about multiple sclerosis: implications of the 2014 phenotypic classification for clinical practice***

João José Cerqueira

Serviço de Neurologia, Hospital de Braga e 2CA-Centro Clínico Académico de Braga e Escola de Medicina, Universidade do Minho, Braga.

**Resumo**

**Resumo:** Os sistemas de classificação ajudam a estruturar o pensamento clínico. Em 2014 foi publicada uma nova classificação fenotípica da Esclerose Múltipla.

**Objetivo:** Neste trabalho revemos a mais recente classificação fenotípica da esclerose múltipla e discutimos algumas implicações para a prática clínica.

**Discussão:** À semelhança da anterior, esta nova classificação considera dois grandes grupos de doença: por surtos e com progressão. Como grande novidade, introduz o conceito de modificadores de fenótipo, características objetivas cuja presença deve ser avaliada periodicamente para completar a classificação fenotípica. Reconhecendo, com base em estudos de história natural, que mesmo as formas progressivas podem ter períodos relativamente longos sem aparente progressão clínica, é introduzido o modificador progressão. Deste modo, as formas progressivas (secundariamente ou primariamente caso existam, ou não, surtos prévios) devem ser classificadas como com ou sem progressão (em período de estabilidade). Adicionalmente, tanto estas como as formas por surtos (onde além da esclerose múltipla surto-remissão é introduzida a figura do síndrome clínico isolado sugestivo de esclerose múltipla) devem ser caracterizadas como tendo ou não atividade. De notar, como outra novidade, que a definição de atividade passa pela primeira vez a ter em linha de conta não só a existência de surtos, mas também a existência de lesões a captar ou de novas lesões ou lesões alargadas em T2 na ressonância. Os autores propõem ainda que a classificação individual de cada doente, tendo em conta os fenótipos e seus modificadores, seja reavaliada periodicamente, dado a extrema variabilidade e incerteza associada ao curso da doença e as potenciais implicações terapêuticas desta classificação.

De facto, existindo opções terapêuticas muito eficazes para controlar a atividade da doença, será muito difícil não pensar em atuar perante o reconhecimento de que um doente tem doença ativa, mesmo estando classificado como forma progressiva.

**Conclusões:** A nova classificação fenotípica da esclerose múltipla incorpora dados de ressonância magnética e é considerada mais fluída. Deve ser aplicada periodicamente a cada um dos nossos doentes, dadas as potenciais implicações terapêuticas que acarreta.

**Abstract**

**Abstract:** Classification systems structure our reasoning. In 2014, a new phenotypic classification of multiple sclerosis was published.

**Objectives:** In the present work we revise the most recent phenotypic classification of multiple sclerosis and discuss some implications for clinical practice.

**Discussion:** Like the previous classification, the 2014 version considers two main groups of disease: relapsing and progressing. As a novelty, it brings the concept of phenotype modifiers, objective characteristics whose presence should be periodically assessed to complete phenotypic information. Acknowledging, based on natural history studies, that even progressive forms can have large periods without apparent clinical progression, they created the modifier progression. Therefore, progressive forms (secondary or primary depending on having or not previous relapses) should be classified as having or not progression (stable). In addition, both these and the relapsing forms (where the clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis is introduced, besides relapsing-remitting multiple sclerosis) should be characterized as having or not activity. Of note, as another novelty, the activity definition incorporates now not only relapses but also Gadolinium enhancing or new or enlarging T2 lesions, assessed by magnetic resonance imaging. Authors also propose that the individual classification of each subject, according to phenotype and its modifiers, should be periodically reassessed, given the extreme variability and uncertainty associated with the disease course and the possible therapeutic implications of such classifications. In fact, if highly effective therapeutic options are available to control disease activity, it is hard to avoid acting upon recognizing that a patient has active disease, even if this disease is progressive.

**Conclusions:** The new phenotypic classification of multiple sclerosis incorporates magnetic resonance imaging data and is considered more fluid. It shall be periodically applied to each of our patients, given its potential therapeutic implications.

**Informações:**

Artigo Original, publicado em Sinapse, Suplemento 1, Volume 16, Número 2, Novembro de 2016.  
Versão eletrónica em [www.spneurologia.com](http://www.spneurologia.com)  
© 2016 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

**Palavras-chave:**

Atividade da doença  
Progressão  
Agravamento  
Ressonância Magnética  
Síndrome Clínico Isolado  
Critérios

**Key-words:**

Disease activity  
Progression  
Worsening  
Magnetic resonance imaging  
Clinically isolated syndrome  
Criteria

**Correspondência com o autor:**

João José Cerqueira  
Escola de Medicina da  
Universidade do Minho  
Campus de Gualtar  
4710-057 Braga, Portugal  
[jcerqueira@med.uminho.pt](mailto:jcerqueira@med.uminho.pt)

## Introdução

Apesar de nem sempre serem valorizados, os sistemas de classificação são marcos importantes no desenvolvimento de muitas áreas científicas, pois além de facilitarem a comunicação entre pares, realçam regularidades e padrões e ajudam a estruturar o pensamento. Deste modo, é frequente contribuírem para saltos qualitativos no seu domínio do conhecimento. Por exemplo, o sistema de classificação dos seres vivos de Lineu, permitiu organizar as espécies e alimentou a explosão da biologia no século seguinte, enquanto a organização dos elementos químicos na tabela periódica de Mendeleev, permitiu a predição das características de elementos ainda desconhecidos. Tal como nestas áreas, também na medicina os sistemas de classificação têm importância crítica, pois facilitam a comunicação entre profissionais de saúde e com os doentes e moldam de forma inequívoca o raciocínio clínico, condicionando o diagnóstico e gestão das patologias. Deste modo, torna-se essencial para os clínicos um conhecimento atualizado dos sistemas de classificação das patologias na sua área de conhecimento, bem como do seu racional e das implicações do mesmo para a sua prática clínica.

## Objetivos

O objetivo do presente trabalho é dar a conhecer a mais recente classificação fenotípica da esclerose múltipla (EM), publicada em 2014, rever as principais alterações em relação à classificação anterior (de 1996) e, sobretudo, sugerir que a nova classificação introduz um novo modo de pensar a doença, elencando algumas implicações para a prática clínica diária.

## A classificação fenotípica da Esclerose Múltipla de 1996 e a necessidade de mudança

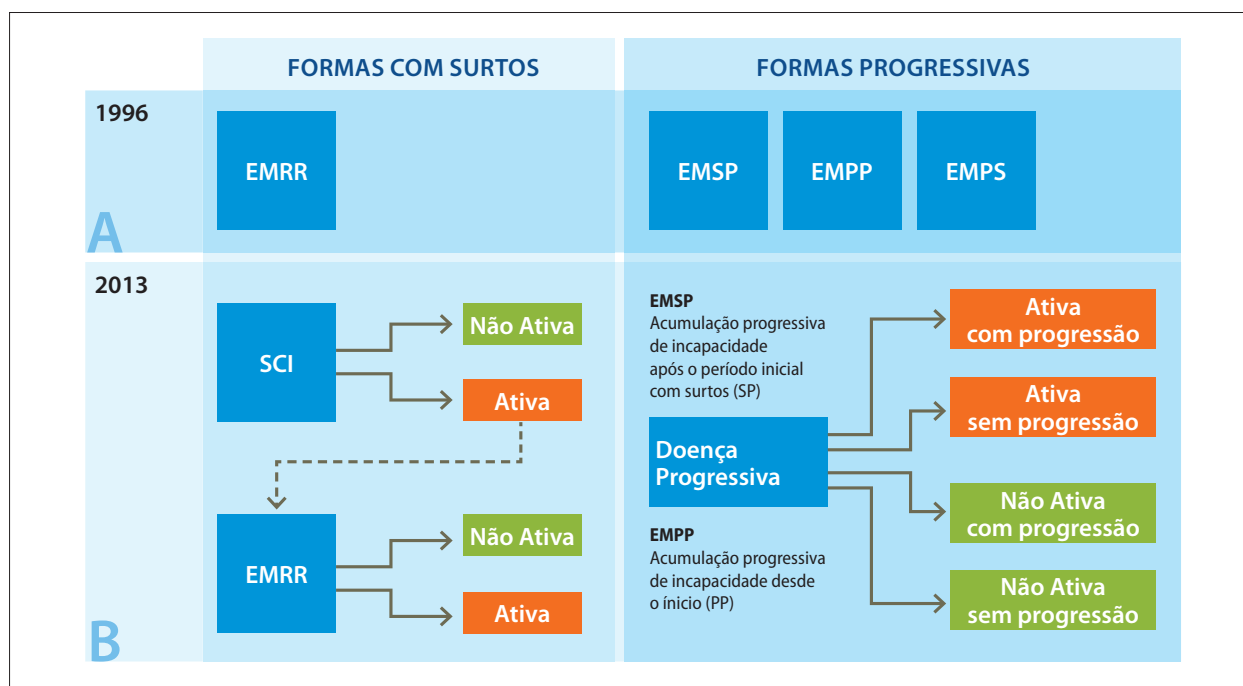
Apesar de ter sido descrita por Charcot ainda no século XIX, a EM permaneceu uma doença misteriosa e pouco conhecida durante quase todo o século XX. Foi o advento da Ressonância Magnética cerebral nos anos 1980 e a sua posterior generalização na década seguinte que permitiu “olhar” para o interior do cérebro dos doentes de modo seriado e começar a compreender e a diagnosticar melhor a doença. Datam da mesma altura os primeiros ensaios clínicos bem sucedidos, com imunomoduladores ainda hoje em uso. É neste contexto que em 1996 é publicada uma primeira classificação fenotípica da doença, sob os auspícios da “National Multiple Sclerosis Society” dos Estados Unidos, ainda hoje largamente utilizada<sup>1</sup>. Esta classificação considerava a existência de 4 fenótipos distintos da doença, classificados de acordo com a existência ou não de duas características clínicas principais: surtos (e correspondentes períodos de remissão) e progressão da incapacidade na ausência de surtos (Fig 1). Assim, a forma remitente-recidivante (EMRR) seria caracterizada pela existência apenas dos primeiros enquanto a forma primariamente progressiva (EMPP) seria caracterizada apenas pela segunda. Adicionalmente, e para incorporar na classificação toda a diversidade clínica da doença, foram também descritas a forma secundariamente progressiva

(EMSP - na qual a progressão da incapacidade na ausência de surtos se sucede a uma fase surto-remissão) e a forma progressiva com surtos (EMPS - na qual os surtos se sobrepõem à progressão na sua ausência). Vista de outro modo, esta classificação considerava duas formas “puras” e mutuamente exclusivas (EMRR e EMPP) e duas formas “mistas”, cada uma dentro do espectro de uma das anteriores (a EMSP como evolução temporal da EMRR e a EMPS como variação muito rara da EMPP). Implícita nesta classificação dualista estava portanto a existência de dois fenómenos distintos, cuja fisiopatologia seria também distinta, se bem que pudesse coexistir. Progressão e surtos seriam pois a manifestação de dois mecanismos fisiopatológicos independentes (inflamação e neurodegeneração), cuja importância se manifestaria de modo distinto em cada doente, dando lugar aos diferentes fenótipos doença.

A utilização em larga escala destes conceitos, ao uniformizar definições, tornou mais fácil a comunicação sobre a doença, incluindo entre médicos e doentes. Adicionalmente, ao fornecer um esquema conceptual sobre as diferentes formas da doença, e compartimentá-las, alimentou um progresso notável na compreensão da sua fisiopatologia, em particular do aspeto inflamatório da esclerose múltipla. Finalmente, a existência destes compartimentos facilitou o recrutamento de grupos mais homogêneos para os ensaios clínicos, o que facilitou a obtenção de resultados positivos. Todas estas implicações positivas se traduziram no desenvolvimento de novos e melhores tratamentos para as formas com surtos. Contudo, esse progresso foi obtido, de certo modo, à custa da marginalização dos doentes com formas primariamente progressivas (e mesmo das formas secundariamente progressivas) que, dadas as diferenças fenotípicas (traduzidas pela classificação de 1996) e a aparente refratoriedade aos tratamentos, foram quase considerados uma doença à parte e, durante muito tempo, alvo do desinteresse de profissionais de saúde, indústria farmacêutica e reguladores.

Apesar de todas as suas vantagens, a classificação de 1996 cedo começou a ser questionada. Em particular, estava em causa uma visão demasiado simples, quase dicotómica, da doença: por um lado formas por surtos e por outro formas progressivas (com alguma confusão no meio). Uma primeira linha de argumentos veio dos trabalhos de história natural da doença, que começaram a ser publicados perto do final do século XX. Nestes, entre os quais merecem especial referência os do grupo liderado por Confavreux, parece evidente que a fase de progressão não tem memória do passado e que a EMPP e a EMSP, além de começarem numa idade semelhante, têm também um curso clínico muito próximo<sup>2</sup>. Estes dados, e outros semelhantes, permitiram a muitos investigadores sugerir que a EMRR e a EMPP são apenas duas realidades fenotípicas do mesmo espectro fisiopatológico, em fases distintas da evolução (e que a EMPP seria precedida por uma fase EMRR-*like*, mas subclínica, tal como a EMRR é sucedida por uma fase EMSP), contrariando assim a visão dicotómica da classificação de 1996. No mesmo sentido, foi também possível perceber que as diferenças neuropatológicas entre doentes com EMRR e com formas progressivas eram essencialmente quantitativas





**Figura 1.** Fenótipos da classificação de EM de 1996 (painel A) e 2013 (painel B). Descritores fenotípicos de acordo com a classificação de 2013, indicando se a doença está 1) ativa ou 2) não ativa e/ou 1) com progressão ou 2) sem progressão (painel B)

vas (menos lesões com atividade, mais lesões inativas, mais lesões difusas) do que qualitativas<sup>3</sup>, reforçando a ideia de um espectro contínuo de todas as formas de esclerose múltipla. Esta convicção foi claramente reforçada com dados da investigação fisiopatológica, que mostrou também que, na esclerose múltipla como em muitas outras patologias, inflamação e neurodegeneração são duas faces da mesma moeda, coexistindo em todas as fases da doença, ainda que não com igual intensidade<sup>4</sup>.

Uma segunda linha de argumentos em favor da revisão da classificação de 1996 resultou do peso crescente da ressonância magnética (RM) cerebral no diagnóstico e monitorização dos doentes e das alterações no conhecimento e gestão da doença decorrentes da generalização do seu uso. Desde que foi publicada a validação por Tintoré e colaboradores<sup>5</sup> dos critérios imagiológicos que sugerem o diagnóstico de esclerose múltipla, primeiramente propostos por Barkhoff, que o papel da RM não parou de crescer, tendo assumido um mesmo papel crucial nas sucessivas revisões dos critérios diagnósticos de MacDonald desde 2001 a 2010<sup>6</sup>. A par do uso diagnóstico, um maior conhecimento e confiança nos dados da RM permitiu cada vez mais a sua utilização também na gestão dos doentes e da doença. Como seria de esperar, esta utilização ganhou expressão primeiro nos ensaios clínicos, onde a evolução da carga lesional passou a ser a medida substituta mais importante para avaliar a eficácia dos novos fármacos, tendo depois sido importada para a prática clínica. Esta adoção foi facilitada pelos diversos estudos, de que se destacam os de Rio e colaboradores<sup>7</sup>, que mostraram que a continuação da acumulação de novas lesões cerebrais (em T2) ou a deteção de lesões a captar contraste (em T1) durante o primeiro ano do tratamento com imunomodu-

ladores tinha um elevado poder preditivo em relação à evolução menos ou mais agressiva da doença. Desde então estes dados foram corroborados e alargados em coortes e circunstâncias diferentes, sendo claro que, pelo menos nos primeiros anos da doença, não só a acumulação de alterações imagiológicas de forma continuada é um fator de mau prognóstico a mais longo prazo como também que a modificação desta trajetória de acumulação de lesões, através da utilização de medicação eficaz, tem um impacto positivo, melhorando o prognóstico da doença<sup>8</sup>. Neste sentido, foi introduzido em 2009<sup>9</sup> o conceito de ausência de evidência de atividade de doença (*no evidence of disease activity*, NEDA-3), para designar o estado daqueles doentes que se mantêm sem surtos, sem progressão da incapacidade e sem sinais de atividade na ressonância magnética (i.e. sem novas lesões em T2 e sem lesões a captar contraste em T1). Contudo, é preciso realçar que, embora atingir o estado NEDA-3 pareça ser desejável no curto prazo, é não só muito difícil manter este objetivo a longo prazo como pode mesmo ser fútil<sup>10</sup>. Talvez por isso, alguns autores proponham já como objetivo para a prática clínica apenas um estado de MEDA (*minimal evidence of disease activity*) que, ainda que pareça lógico, ainda carece de validação publicada.

#### A nova classificação fenotípica da esclerose múltipla de 2013

Tendo em conta os argumentos cada vez mais fortes a favor de uma reapreciação da classificação original, a “National Multiple Sclerosis Society”, desta vez com o apoio do “European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis” e do “Multiple sclerosis phenotype group”, reuniu um novo painel de peritos em 2012, com o objetivo de rever os fenótipos da doença e clarificar defini-

ções, incorporando os novos dados sobre a doença. De modo geral, os novos critérios<sup>11</sup> sugerem manter as designações existentes, dada a sua ampla divulgação e utilização, sendo os fenótipos classificados de acordo com dados atuais e históricos num processo dinâmico que pode evoluir com o tempo (por exemplo: a EMRR pode dar lugar à EMSP). Contudo, o painel sugeriu também introduzir o síndrome clínico isolado sugestivo de esclerose múltipla (SCI) como novo fenótipo da doença, uma vez que estava já incluído desde 2001 nos critérios de diagnóstico (6) e que a sua história natural era já bem conhecida. Em particular, o painel destaca como apoiando esta decisão, o facto de o SCI associado a lesões na RM ter um elevado risco de vir a ser diagnosticado como EM, o facto de fármacos modificadores da doença terem sido aprovados para utilização no SCI e, de modo importante, o facto de com o tratamento adequado, muitos doentes poderem nunca vir a ter um segundo surto ou alterações na ressonância que permitam o diagnóstico de EM. Decisão contrária foi tomada quanto ao síndrome radiológico isolado, por não existir doença clínica e nem evidência suficiente acerca da sua história natural e da sua relação com a EM. Do mesmo modo a EMPS foi eliminada, por se considerar que se trata apenas de uma variante da EMPP na qual persiste atividade (ver adiante). Já em relação à EMPP e à EMSP, apesar de reconhecer a robustez da evidência acerca das suas semelhanças fisiopatológicas, o painel decidiu mantê-las por considerar que, na prática diária, a ausência de surtos prévios é um dado clínico importante. Deste modo, e em resumo, a nova classificação traduz o entendimento de que todas as formas de esclerose múltipla partilham um fundo fisiopatológico comum, sendo a variabilidade fenotípica resultado da ação modeladora de variáveis ambientais e genéticas, nomeadamente fazendo predominar, num determinado doente em cada

ocasião, aspetos mais inflamatórios (nas formas com surtos: SCI e EMRR) ou mais degenerativos (nas formas com progressão: EMPP e EMSP) (Fig 1).

A classificação fenotípica da doença é efetuada essencialmente com base na história médica presente e passada, mas não fornece informação sobre o estado atual da doença. Tal informação torna-se contudo vital numa altura em que já existem, felizmente, múltiplos tratamentos eficazes, que contribuem, por isso, para alterar esse estado de doença. No sentido de incorporar esta informação, o painel decidiu propor que à classificação fenotípica básica da doença fossem incorporados modificadores, descrevendo o estado da doença relativamente a atividade e a progressão (Tabela 1). De facto, tanto a existência de atividade da doença (considerada de acordo com os critérios NEDA como novos surtos, novas lesões em T2 ou lesões captando contraste em T1 na RM) como a progressão da incapacidade refletem um avançar da doença e dos seus danos, por via mais inflamatória ou mais degenerativa, independentemente do fenótipo base.

Em relação à atividade, o grupo recomenda uma avaliação anual clínica e imagiológica, para as formas por surtos, e periódica (anual pelo menos para a avaliação clínica) para as formas progressivas, onde o consenso quanto ao tempo adequado para repetição não foi possível. Na prática, um doente com EMRR com 1 lesão captando contraste em T1 na RM passaria a ter “EMRR com atividade”, enquanto um doente com EMRR sem surtos, sem novas lesões na RM e sem lesões a captar contraste o período de referência (por exemplo 1 ano) teria “EMRR sem atividade” (Fig 2). Doentes sem dados que permitam ajuizar a atividade no período especificado seriam classificados como de atividade indeterminada. Claro que a utilização de critérios imagiológicos de atividade exige que seja prestada

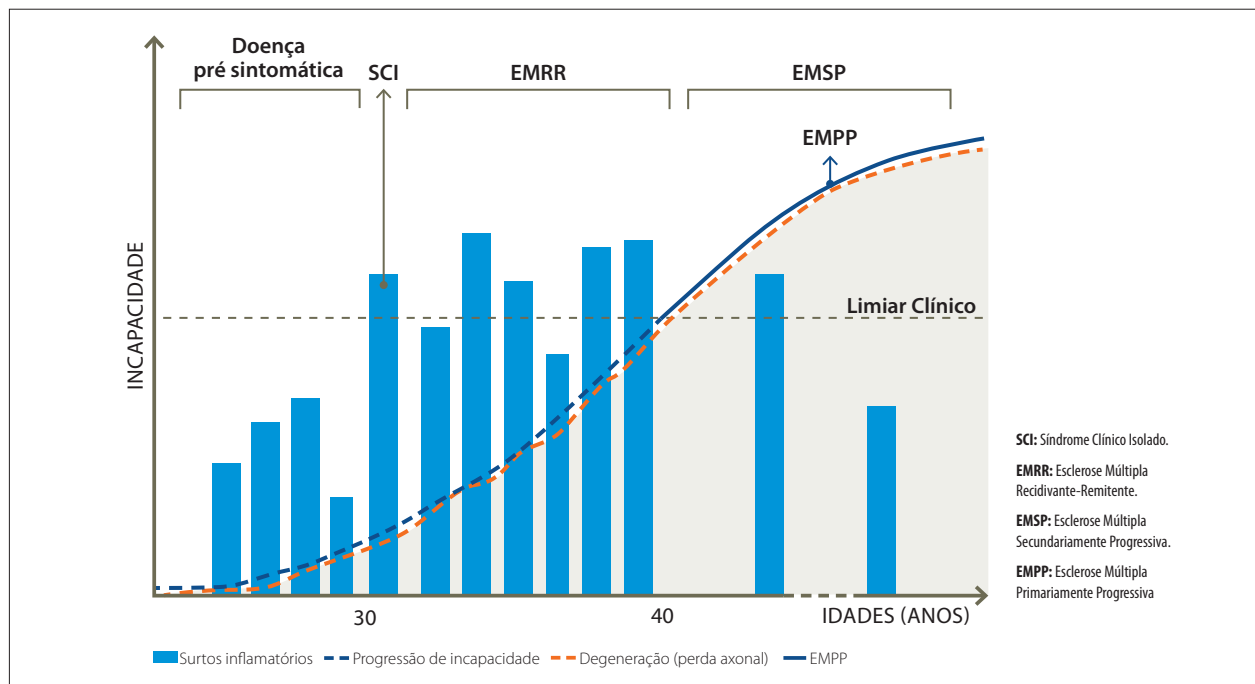


Figura 2. Espectro fenotípico da esclerose múltipla como manifestação de um contínuo fisiopatológico.

**Tabela 1.** Definição de atividade e progressão da doença

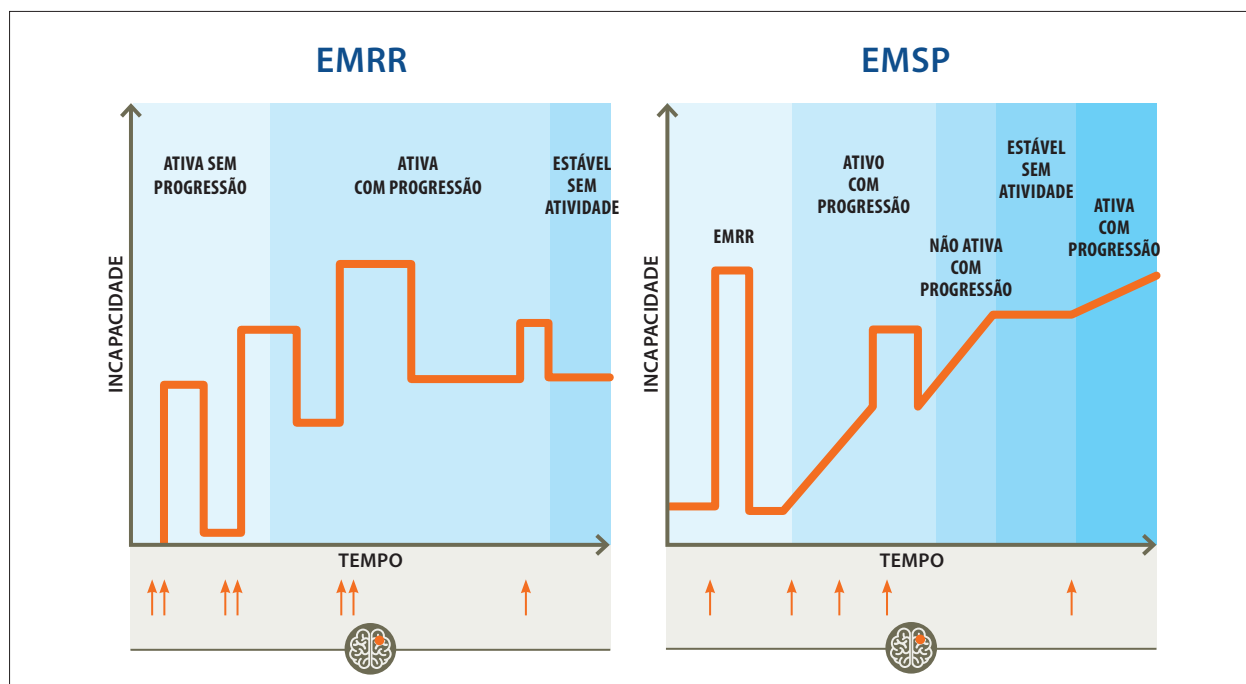
Doença ativa	
Clinicamente	Surtos, episódios agudos ou subagudos de disfunção neurológica de novo ou agravada, seguidos de recuperação parcial ou total, na ausência de febre ou infecção
e/ou	
Imagiologicamente	existência de lesões captantes de gadolínio em T1 ou lesões hiperintensas novas ou inequivocamente maiores em T2
Progressão da doença	
Clinicamente	disfunção/incapacidade neurológica documentada objetivamente com aumento paulatino sem recuperação inequívoca (flutuações ou fases de estabilização poderão ocorrer)
Imagiologicamente	ainda sem marcadores validados, embora múltiplos em estudo

muita atenção ao modo como são adquiridos as RM seriadas, quanto a características técnicas, scanner e posicionamento do paciente, que nem sempre são fáceis na prática clínica. De notar que a inclusão deste modificador também nas formas primárias justifica a eliminação do fenótipo EMPS, que não será mais do que uma EMPP com atividade. Pelo contrário, um doente com EMPP sem surtos e sem atividade na RM terá uma EMPP-não ativa (Fig 2). Mais uma vez, é importante chamar a atenção para o facto destes conceitos serem aplicáveis a um intervalo de tempo determinado e para a característica, daí resultante, de serem extremamente fluidos. Na verdade, não é infrequente um paciente com EMSP (ou até com EMPP) ser

classificado durante vários anos como não ativo e, de surpresa, aparecer com um surto ou lesões a captar na RM, justificando a alteração do fenótipo para com atividade.

Em relação à progressão, o painel faz uma primeira clarificação importante, distinguindo agravamento da doença de progressão. Para os peritos, agravamento da doença é qualquer evolução da incapacidade do doente, independentemente da razão, podendo estar presente em todos os fenótipos da doença. Pelo contrário, o termo progressão da doença deve ser usado apenas perante a existência de evidência clínica de agravamento neurológico, independentemente da existência de surtos, num determinado período de tempo. E numa definição tautológica, esta progressão é característica das formas progressivas, pelo que não se deve referir ao agravamento da incapacidade de um doente com EMRR como progressão da doença, mas antes como agravamento da doença. Mesmo nas formas progressivas, os estudos mostram que a progressão é irregular, existindo períodos de estabilidade relativamente longos<sup>12</sup>. Assim, o painel propõe, em doentes com formas progressivas, uma avaliação anual da progressão, com base em medidas objetivas ou de história do doente, de modo a classificar os doentes em EMPP ou EMSP – sem progressão ou com progressão. De notar que, nas formas progressivas, este modificador deve ser combinado com a atividade. Assim, um doente com EMPP cuja incapacidade não progrediu nem teve nenhum surto nem atividade na RM no último ano será classificado como EMPP sem atividade e sem progressão, enquanto um doente com EMSP que ficou gradualmente pior no último ano e cuja RM mostra lesões a captar será classificado como EMSP com atividade e com progressão (Fig 3).

O sistema de classificação de 1996 fazia referência a formas benignas e malignas de esclerose múltipla, tendo em

**Figura 3.** Exemplo prático de aplicação da nova classificação fenotípica de EM.

conta a rapidez de pioria clínica e a intensidade de atividade da doença num determinado período. Contudo, tais termos, sobretudo EM benigna, por natureza retrospectivos, são frequentemente mal compreendidos e mal utilizados. Além disso, alguns dados coletados desde então mostram que mesmo formas consideradas benignas de acordo com alguns dos critérios propostos para o efeito se associam a, por exemplo, défices cognitivos<sup>14</sup> que levam a questionar a sua benignidade. Deste modo, o painel propõe que os termos benigno e maligno sejam usados com parcimónia e cautela. Finalmente, o painel considera não haver informação suficiente para incorporar, na nova classificação, outros dados imagiológicos cerebrais (como a atrofia cerebral ou medidas não convencionais), de imagem ocular (por exemplo de tomografia de coerência óptica da camada de fibras da retina), de eletrofisiologia (potenciais evocados, por exemplo) ou mesmo de biomarcadores para distinguir os diferentes fenótipos. É feita por isso uma recomendação para que haja mais investigação nesta área incorporando estas medidas em estudos longitudinais de história natural no sentido de obter mais informação que permita utilizar estes marcadores para obter uma classificação mais precisa das diferentes formas da doença.

#### Um novo modo de pensar a esclerose múltipla

Como já foi dito, esta nova classificação da EM parece assentar na ideia de que as diferentes formas da doença são parte de um contínuo de manifestações clínicas de um mesmo conjunto de processos fisiopatológicos, dotadas de grande fluidez entre elas. Mais importante, também considera que tais formas estão sujeitas a um grande dinamismo, ao longo do tempo, na intensidade com que os processos fisiopatológicos subjacentes se manifestam, nomeadamente no grau de atividade (traduzindo um componente mais inflamatório) e progressão (refletindo o componente mais degenerativo) apresentado pelo doente. Tal conceção, em linha com os dados da fisiopatologia, tem implicações importantes. Em primeiro lugar volta a reconciliar as formas progressivas com a doença e permite vislumbrar a existência de tratamentos eficazes também para estas. De facto, dados de dois ensaios clínicos recentes, na EMSP<sup>14</sup> e na EMPP<sup>15</sup> parecem corroborar esta ideia, ao demonstrarem que fármacos com grande eficácia anti-inflamatória podem também alterar o curso da doença progressiva. Em segundo lugar, e de modo muito mais relevante, estimulamos a manter uma atitude vigilante em todos os doentes, acompanhando-os permanentemente e reavaliando periodicamente o seu estado. Esta motivação adicional para um acompanhamento mais próximo dos doentes, fornecida pelo novo modo de pensar a EM, mais fluído e mutável, permitirá seguramente uma deteção mais precoce de doentes cuja doença necessita de controlo adicional e a tomada de medidas adequadas, incluindo, se necessário, a alteração da terapêutica. De notar que, embora esta nova classificação da esclerose múltipla não se pronuncie acerca de quando nem como tratar a doença, recomenda em todos os doentes uma avaliação periódica da progressão e atividade (clínica e imagiológica), precisamente os

dois indicadores utilizados por todas as recomendações de algoritmos de suporte à decisão de alteração terapêutica. A este respeito, cabe mencionar, além do Score de Rio já referido<sup>7,16</sup>, as recomendações de consenso do grupo canadiano de esclerose múltipla<sup>17</sup>. De um modo muito simples estes peritos classificam os dados sobre atividade imagiológica, surtos e agravamento da incapacidade de cada doente num determinado período em níveis de preocupação (baixo, médio e elevado) e utilizam esses indicadores para decidir quando é necessário procurar uma terapêutica mais eficaz ou quando é suficiente manter o doente sob vigilância, de um modo muito fácil de transportar para a prática clínica e completamente alinhado com a nova classificação dos modificadores da doença.

#### Recomendações práticas

Tendo em conta estas considerações, e apesar de os autores não o fazerem explicitamente, apresentam-se, em resumo, algumas sugestões de implementação na prática clínica:

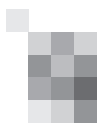
- Todos os doentes com EM devem ser classificados tendo em conta o fenótipo e os seus modificadores;
- Esta avaliação deve ser revista periodicamente em todos os doentes, incluindo aqueles com formas progressivas, com base em dados da história do doente, da avaliação clínica objetiva e de exames de RM (T2 e T1 com contraste) seriados; sempre que possível tal avaliação deverá ser anual (incluindo, nas formas por surtos, imagiologia);
- Doentes com atividade, independentemente do fenótipo base da doença, deverão ser considerados candidatos a tratamento imunomodulador;
- Nos doentes com atividade e/ou agravamento deverá ser considerada a otimização da estratégia terapêutica, preferencialmente de acordo com recomendações e consensos publicados.

#### Conclusão

Aplicando a nova classificação a todos os doentes e pondo em prática as suas recomendações, nomeadamente a avaliação periódica da atividade e agravamento da doença, mesmo nas formas progressivas, é expectável que se consigam ainda melhores resultados no tratamento da EM, sobretudo se a informação recolhida nesta avaliação periódica for utilizada para proporcionar em cada momento, o melhor tratamento ao doente, de acordo com as recomendações internacionais. Deste modo poderemos estar seguros de, em cada momento, estar a contribuir para proporcionar a todos os doentes a melhor qualidade de vida possível. De facto, parece cada vez mais claro, na linha de iniciativas como a “MS Brain health: time matters in multiple sclerosis”, apresentada neste mesmo número, que também na esclerose múltipla, “Tempo é cérebro”. Urge por isso atuar, em defesa dos nossos doentes. ■

## Referências

1. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996;47:907-911.
2. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006; 129:606-616.
3. Lassmann H. Relapsing-remitting and primary progressive MS have the same cause(s)--the neuropathologist's view: 1. *Mult Scler*. 2013;19:266-267.
4. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:647-56.
5. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:702-706.
6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.
7. Río J, Rovira A, Tintoré M, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008;14:479-484.
8. Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, et al. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77:1684-90.
9. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):254-60.
10. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015 Feb;72(2):152-8.
11. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
12. Wolinsky JS; PROMiSe Trial Study Group. The PROMiSe trial: baseline data review and progress report. *Mult Scler*. 2004;10 Suppl 1:S65-71.
13. Rovaris M, Riccitelli G, Judica E, et al. Cognitive impairment and structural brain damage in benign multiple sclerosis. *Neurology*. 2008 Nov 4;71(19):1521-6.
14. Kappos L, Bar-Or A, Cree B, et al. Efficacy and safety of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis - Results of the placebo controlled, double-blind, Phase III EXPAND study. *ECTRIMS Online Library*. 2016; 147077.
15. Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, et al. Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Primary Progressive Multiple Sclerosis: Results of the Phase III Double-Blind, Placebo-Controlled ORATORIO Study (S49.001) *Neurology* 2016;86:16 Supplement S49.001.
16. Río J, Rovira A, Tintoré M, et al. Evaluating the response to glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. *Mult Scler*. 2014;20:1602-8.
17. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2013;40:307-23.



ARTIGO ORIGINAL

## Papel da RM na monitorização da atividade da doença: estaremos a falhar uma oportunidade para melhorar os *outcomes* do tratamento?

### *Magnetic resonance imaging in the monitoring of the disease activity: are we missing an opportunity to improve treatment outcomes?*

Marta Gomes Rodrigues<sup>1</sup>, Daniela Seixas<sup>1,2</sup>, Joaquim Pinheiro<sup>3</sup>

1-Serviço de Imagiologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho; 2-Departamento de Biologia Experimental, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 3-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.

#### Informações:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Suplemento 1, Volume 16, Número 2, Novembro de 2016. Versão eletrónica em [www.spneurologia.com](http://www.spneurologia.com) © 2016 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

#### Palavras-chave:

Esclerose múltipla  
Ressonância magnética  
Tratamento  
Diagnóstico

#### Key-words:

Multiple sclerosis  
Magnetic resonance imaging  
Therapeutics  
Diagnosis

#### Correspondência

##### com o autor:

Joaquim Pinheiro  
Serviço de Neurologia  
Unidade I, Centro Hospitalar  
de Vila Nova de Gaia/Espinho  
Rua Conceição Fernandes  
4434-502 Vila Nova de Gaia,  
Portugal  
[joaquimpinheirosilva@gmail.com](mailto:joaquimpinheirosilva@gmail.com)

#### Resumo

Reflete-se sobre a utilidade da ressonância magnética na monitorização da atividade da esclerose múltipla revendo critérios de diagnóstico, a sua importância como indicador de prognóstico e o seu valor na avaliação da resposta ao tratamento e suas complicações. Discute-se ainda a importância das novas técnicas e da necessidade de trazer algumas delas da investigação para a prática clínica. Considera-se que a definição de “boa prática” neste contexto é a existência de protocolos e equipamentos de imagem adequados e de equipas multidisciplinares com formação específica que partilhem e discutam dúvidas estando abertas à inovação.

#### Abstract

The use of magnetic resonance imaging in the monitoring of multiple sclerosis activity is revisited by reviewing diagnostic criteria, its importance as an indicator of prognosis and its value in the evaluation of the response to treatment and its complications. The importance of new imaging techniques and the need to bring some of them from the research to the clinic is also discussed. The definition of "good practice", i.e. adequate protocols and equipment, availability to perform magnetic resonance imaging in the right time, multidisciplinary teams with specific training that share and discuss doubts while being open to innovation, are considered the best guarantee for not failing the opportunity to improve treatment outcomes.

#### Introdução

A ressonância magnética (RM) apresenta uma ampla variedade de aplicações na esclerose múltipla (EM), permitindo aos clínicos um suporte no seu diagnóstico, uma perspetiva da sua fisiopatologia e uma previsão do prognóstico da doença<sup>1</sup>.

A RM representa um dos pilares cruciais no diagnóstico da EM, tendo sido incorporada pela primeira vez como parte integrante dos seus critérios de diagnóstico em 2001, com a publicação dos critérios de McDonald<sup>2</sup>. Com a evolução destes critérios de diagnóstico (revisões de 2005<sup>3</sup> e de 2010<sup>4</sup>) e com a publicação mais recente do consenso do MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis, [www.magnims.eu](http://www.magnims.eu)) de 2016<sup>5</sup>, o papel e a importância da RM estão bem estabelecidos no diagnóstico da EM<sup>1,6</sup>.

O uso da RM na monitorização da atividade da doença tem sido muitas vezes desvalorizado, apesar das inúmeras potencialidades desta técnica no seguimento da doença<sup>7</sup>. A RM permite não apenas a identificação de novas lesões ao longo do tempo e estabelecer a sua atividade inflamatória, mas também a determinação da carga lesional e do

grau de atrofia encefálica e medular; desta forma é possível estimar um prognóstico e antever a incapacidade associada à doença a longo-prazo<sup>7</sup>. Existe assim a necessidade de estabelecer orientações padronizadas para os protocolos de RM, com a respetiva periodicidade<sup>6</sup>, de forma a melhorar o seguimento destes doentes.

Com o aparecimento da nova geração de terapêuticas imunomoduladoras / imunossupressoras para o tratamento da EM, a RM assume agora também um papel na avaliação da resposta ao tratamento. Esta pode auxiliar na previsão da resposta ao tratamento e na avaliação da sua eficácia e segurança. Esta avaliação deve ainda incluir a deteção e diagnóstico de infeções oportunistas e reações paradoxais ao tratamento<sup>7</sup>.

Torna-se desta forma necessário considerar os achados de RM não só no diagnóstico de EM, mas também no seu seguimento, sendo necessário adaptar a forma como adquirimos e analisamos as imagens de RM consoante o contexto no qual o exame é solicitado, isto é, se no diagnóstico, seguimento de um doente sem tratamento, com o intuito de avaliar a resposta ao tratamento, ou ainda, se

está em causa o diagnóstico de complicações associadas ao mesmo.

### A ressonância magnética no diagnóstico de esclerose múltipla

A RM é um método altamente sensível para a deteção das lesões inflamatórias desmielinizantes associadas à EM, sendo de particular importância para o estabelecimento de um diagnóstico precoce, sensível e específico<sup>6</sup>. Foi recentemente publicada uma nova atualização, proposta pelo grupo MAGNIMS<sup>5</sup>. Neste consenso os autores fazem uma revisão dos critérios anteriores e propõem um conjunto de alterações de forma a melhorar a sua sensibilidade e especificidade.

De uma forma geral, o diagnóstico de EM tem por base a demonstração de disseminação no espaço (DIS) e no tempo (DIT) e a exclusão de patologias que possam simular EM. Os autores defendem que estes critérios sejam aplicados apenas em doentes com síndrome clínico isolado (CIS) típico, sugestivo de EM, ou com sintomas de doença desmielinizante do sistema nervoso central (SNC)<sup>5</sup>.

Os parâmetros que estabelecem a DIS sofreram diversas alterações (Tabela 1) nomeadamente no que concerne ao número de lesões periventriculares necessárias para estabelecer o diagnóstico. Os autores fazem referência ao facto de apenas uma lesão periventricular não ser suficientemente específica para determinar o envolvimento desta região por um evento inflamatório desmielinizante;

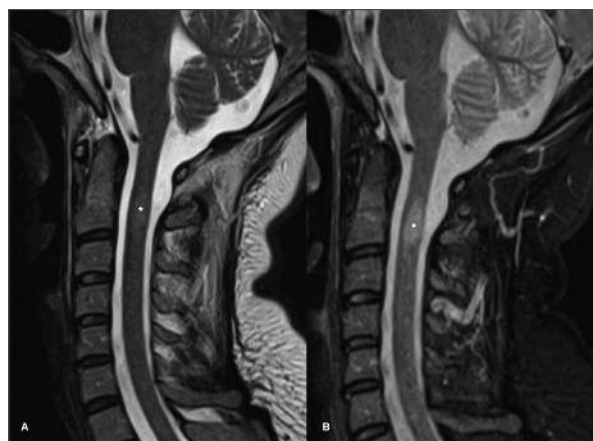
**Tabela 1.** Critérios de ressonância magnética para estabelecer a disseminação no espaço na esclerose múltipla, recomendados pelo grupo MAGNIMS 2016. (Adaptado de: Filippi et al, MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines, Lancet Neurology, January 25, 2016.).

<b>A disseminação no espaço pode ser demonstrada pelo envolvimento de pelo menos duas de cinco áreas no sistema nervoso central, entre as seguintes:</b>
• Três ou mais lesões periventriculares
• Uma ou mais lesões infratentoriais
• Uma ou mais lesões medulares
• Uma ou mais lesões do nervo óptico
• Uma ou mais lesões corticais ou justacorticais

tendo em conta que as lesões periventriculares são frequentes em indivíduos saudáveis ou com outro tipo de patologias<sup>5</sup>. Sendo assim, nos novos critérios propostos são necessárias três ou mais lesões periventriculares como critério de diagnóstico. A necessidade de demonstração de pelo menos uma lesão infratentorial mantém-se, existindo a recomendação do uso de RM medular para estabelecer os critérios de DIS; o estudo completo medular é de extrema importância<sup>5</sup>. Foi ainda incluída mais uma localização cardinal do SNC, o nervo óptico, sendo que a demonstração clínica e/ou imagiológica de disfunção do nervo óptico suportam a DIS<sup>5</sup>.

Tem vindo a ser cada vez mais evidente que a EM pode envolver extensamente a substância cinzenta (Figura 1).

Com a sequência de RM double inversion recovery (DIR, ver secção As Técnicas Avançadas de Ressonância Magnética na Esclerose Múltipla), foram identificadas lesões corticais em mais de 30% dos doentes com SCI<sup>8,9</sup>. Tendo isto por base, a última alteração realizada aos critérios de DIS foi a inclusão de lesões não apenas justacorticais mas também intracorticais agrupadas num critério único que indica o envolvimento da substância branca justacortical, o córtex, ou ambos<sup>5</sup>.



**Figura 1.** A sequência DIR – dupla inversão recuperação – é muito sensível para lesões corticais (seta branca) e justacorticais, uma vez que nesta técnica é realizada supressão tanto do sinal do líquor, como do sinal da substância branca.

Para a determinação da DIT, a maioria dos critérios foi mantida, nomeadamente no que diz respeito às lesões de *black holes* (lesões crónicas que representam lesão axonal e que se traduzem por hipossinal nas imagens ponderadas em T1). A sua presença em doentes com SCI é indicativa de um processo patológico já estabelecido, no entanto estas não devem ser consideradas como um critério alternativo para a disseminação no tempo, em doentes adultos<sup>5</sup>.

Relativamente às lesões medulares, o valor da imagem para o estabelecimento da DIT em doentes sem sinais ou sintomas é muito baixo, uma vez que lesões medulares de novo clinicamente silenciosas são infrequentes. Assim, a RM medular não é recomendada para a determinação da DIT<sup>5</sup>.

Com base na evidência, o grupo MAGNIMS recomenda ainda que não deve ser feita qualquer distinção entre lesões na RM sintomáticas e assintomáticas, para estabelecer tanto a DIS como a DIT, uma vez que a inclusão de lesões sintomáticas melhora a sensibilidade dos critérios de diagnóstico sem comprometer a sua especificidade<sup>5</sup>.

### A ressonância magnética na monitorização da esclerose múltipla

Para além do papel decisivo da RM no diagnóstico da EM, esta é também importante na monitorização da atividade da doença. Várias *guidelines* já tentaram definir e padronizar as indicações para a realização de RM e a sua frequência no seguimento dos doentes<sup>10,11</sup>. As indicações principais para requisição de uma nova RM de *follow-up*, a

um doente com diagnóstico já estabelecido são:

- Necessidade de uma nova avaliação de base (por RM prévia indisponível, de qualidade insuficiente ou com intervalo de tempo longo desde o último exame de imagem);
- Seguimento de rotina da atividade da doença clinicamente silenciosa aquando da monitorização da resposta ao tratamento;
- Na suspeita clínica de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML),
- Deterioração clínica inesperada e/ou reavaliação do diagnóstico de EM<sup>12</sup>.

No seguimento e monitorização dos doentes devem ser tidas em consideração novas lesões focais nas imagens ponderadas em T2, com reforço de sinal em T1 após administração de gadolínio, as quais refletem a atividade inflamatória da doença. Devem ser ainda consideradas as lesões com hipossinal em T1 (*black holes*) que persistam por mais de seis meses; este achado pode ter relevância no prognóstico, na avaliação da progressão de incapacidade e na avaliação do processo de remielinização das vias axonais, representando um possível marcador de outcome para os tratamentos dirigidos<sup>7</sup>.

Outro aspeto a ter em conta no seguimento imagiológico destes doentes é a variação/alteração do volume encefálico e medular. A perda de volume encefálico pode ser evidente desde fases precoces da doença, podendo traduzir, de uma forma geral, o dano tecidual causado pela EM. Estádios mais avançados de atrofia estão associados a defeitos cognitivos que podem evoluir para formas importantes e limitadoras da atividade dos doentes. A avaliação do volume encefálico não tem um papel no diagnóstico da EM; pode, no entanto, ser um bom preditor de incapacidade a longo prazo<sup>7</sup>. A avaliação do volume cerebral pode ser realizada qualitativamente, ou quantitativamente com recurso a *software* específico. A avaliação longitudinal do volume cerebral em contexto clínico é um processo técnico ainda limitado, uma vez que é fortemente influenciada por alterações fisiológicas (e.g. estado de hidratação), erros de medição, além das variações biológicas da própria doença. Pode ainda existir o fenómeno de “pseudoatrofia” associado ao tratamento e que pode induzir falsos resultados<sup>7,21</sup>.

A RM tem ainda um papel essencial na avaliação e monitorização da resposta ao tratamento modificador da doença (DMT). Este exame é recomendado antes do início do tratamento dirigido para a EM e aproximadamente seis meses após uma troca de tratamento. A determinação da estabilidade radiológica é baseada na presença ou ausência de novas lesões nas sequências T2 ou de novas lesões com ganho de sinal após contraste em T1<sup>12</sup>. O papel dos *black holes* e da atrofia encefálica e/ou medular não está tão bem estabelecido na avaliação de resposta ao tratamento<sup>7</sup>.

A frequência e a periodicidade dos estudos de imagem por RM para avaliar a atividade subclínica da EM variam consoante a evolução clínica do doente e a forma da doença. Para as formas surto-remissão, uma RM de seguimento

deve ser realizada anualmente, durante pelo menos dois a três anos após o início do tratamento ou após cada troca de terapêutica. Uma vigilância mais apertada pode ser necessária em formas mais agressivas da doença, devendo ser ponderada individualmente. Mais recentemente e no contexto da meta de tratamento *no evidence of disease activity* (NEDA), tem sido sugerida uma estratégia de “rebaselining” a qual consiste na aquisição de uma RM (que passa a ser utilizada como novo *baseline* de referência), semanas a meses após o início de tratamento com um DMT. O timing exacto para a aquisição deste exame depende das características farmacodinâmicas do DMT<sup>22</sup>.

O uso de RM medular na monitorização da doença, tal como no diagnóstico, tem um papel limitado, não devendo ser realizada por rotina; deve ser limitada apenas a situações clínicas específicas, como sintomas medulares atípicos ou inexplicáveis no contexto da doença<sup>7</sup>.

### As técnicas avançadas de ressonância magnética na esclerose múltipla

Nos últimos anos, assistiu-se à crescente utilização de campos magnéticos cada vez mais elevados, e ao desenvolvimento de sequências de ressonância magnética inovadoras, que têm permitido avançar no conhecimento dos mecanismos da esclerose múltipla. Contudo, nem todas estas técnicas recentes têm, ou virão a ter, aplicação na prática clínica.

De uma maneira geral, o aumento do campo magnético melhora a razão sinal/ruído e a resolução de contraste, potenciando a sensibilidade da ressonância magnética para detetar lesões<sup>13</sup>, nomeadamente lesões de pequenas dimensões com envolvimento do córtex cerebral. No entanto, recordamos que muitos outros parâmetros técnicos podem influenciar a razão sinal/ruído e a resolução de contraste e portanto, por si só, um exame realizado num aparelho de campo magnético mais elevado, não é equivalente a um exame de elevada qualidade técnica. Aliás, o inverso é frequente, dado que normalmente aumenta também o ruído e a dificuldade na otimização das sequências. Inclusivamente, as técnicas utilizadas em campos magnéticos ultraelevados (7T) empregam estratégias técnicas substancialmente diferentes de sequências de aparelhos de campos magnéticos mais baixos.

No presente, não existe evidência suficiente para suportar a utilização de técnicas avançadas, incluindo campos magnéticos altos (3T) ou ultraelevados (7T) para a deteção imagiológica de doença em indivíduos com fatores de risco para o desenvolvimento de esclerose múltipla, ou para caracterizar melhor os doentes com síndrome radiológica isolado. Não porque estas técnicas não sejam sensíveis e/ou específicas para a caracterização das lesões, mas porque ainda não existe conhecimento suficiente sobre os estádios pré-clínicos da doença<sup>5</sup>. De igual modo, não parece existir ainda evidência suficiente para a recomendação de exame de ressonância magnética de 3 ou 7T para o diagnóstico/diagnóstico diferencial de esclerose múltipla, porque não é provável que a sua utilização resulte num diagnóstico mais precoce da doença<sup>5</sup>. Reconhecemos contudo,





que comparativamente com aparelhos de 1.5T, os aparelhos de 3T foram capazes de detetar um número significativamente maior de lesões em doentes com síndromes clínicas isoladas, e aumentar o reconhecimento de lesões corticais, na região infratentorial e periventricular<sup>14,15</sup>.

Campos elevados, e técnicas de ressonância magnética que permitem identificar determinadas características das lesões, como a sua localização perivenular em sequências T2\* em 7T<sup>16</sup>, podem vir a permitir, num futuro próximo, melhorar o diagnóstico diferencial por ressonância magnética. Por exemplo, a técnica de *susceptibility weighted imaging* (SWI) pode ser adicionada ao protocolo normal de estudo para caracterização adicional das lesões de esclerose múltipla.

É conhecido o importante envolvimento da substância cinzenta pela esclerose múltipla. Especificamente em relação às lesões corticais, sugerimos, quando disponíveis, a utilização de técnicas volumétricas para melhor identificação destas lesões, nomeadamente a dupla-inversão recuperação (DIR), e a sequência magnetisation-prepared rapid acquisition with gradient-echo (MPRAGE, mais disponível e de mais fácil otimização técnica)<sup>5,15</sup>.

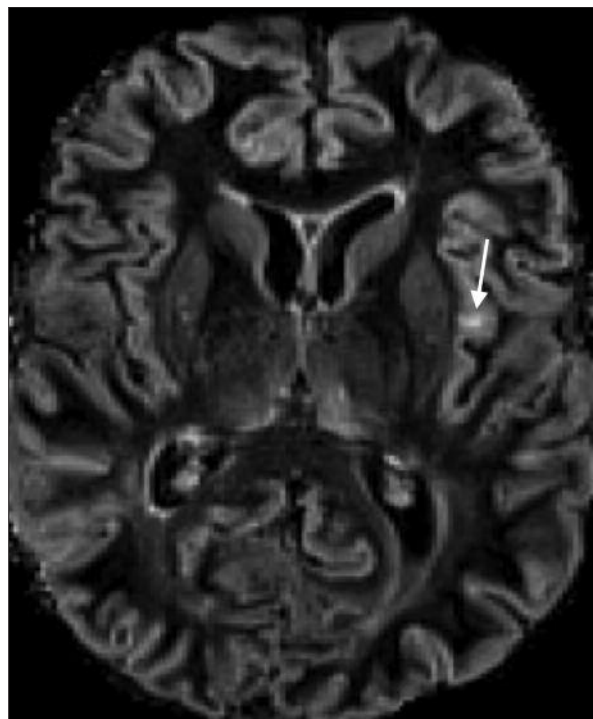
A transferência de magnetização é uma técnica de fácil utilização que permite melhorar o contraste das imagens, e que tem sido amplamente usada, embora com limitações de especificidade<sup>17</sup>. Pode aumentar a sensibilidade do exame de ressonância magnética no contexto de esclerose múltipla.

A técnica de *myelin-water imaging* permite o estudo do grau de mielinização da substância branca; apesar de ser relativamente específica para a caracterização da mielina, é útil na investigação da carga lesional invisível nos estudos convencionais por ressonância magnética, e de valor limitado na rotina clínica<sup>18</sup>.

Não recomendamos também a utilização de técnicas de ressonância magnética funcional, de perfusão, espetroscopia, nem de técnicas quantitativas ou probabilísticas de difusão por ressonância magnética na investigação clínica de esclerose múltipla.

Técnicas de imagem avançadas para estudo medular não estão presentemente recomendadas. Salientamos, contudo, que a qualidade técnica das sequências ditas convencionais para estudo da espinal medula é frequentemente insuficiente, pela sua baixa sensibilidade para a deteção de lesões medulares. Causas frequentes para esta redução da sensibilidade são, por vezes, a exagerada espessura de corte (a espessura recomendada é de 3mm sem *gap*), ou a utilização por rotina de sequências T2 TSE otimizadas para estudo dos discos intervertebrais (são preferíveis sequências com pulso de inversão como o STIR ou PSIR, ou ponderadas em DP) (Figura 2)<sup>19</sup>.

Pode ser importante para o diagnóstico / diagnóstico diferencial de esclerose múltipla a demonstração do envolvimento dos nervos ópticos, mesmo que apenas imagiologicamente. Neste contexto, favorecemos a utilização de técnicas de imagem por ressonância magnética que possam estabelecer esta relação, mesmo que avançadas, designadamente estudo em 3T<sup>20</sup>.



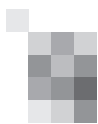
**Figura 2.** Diferença de sensibilidade para a deteção de lesões desmielinizantes medulares entre a sequência T2 TSE (A) e a sequência STIR (B) (asterisco branco). As sequências T2 TSE estão normalmente otimizadas para o estudo de patologia degenerativa osteodiscoligamentar doráquis, e não para a deteção de lesões medulares. Assim, normalmente, têm baixa sensibilidade para a identificação de lesões do cordão medular, sendo preferíveis sequências DP ou STIR (B).

Finalmente, a segmentação automática e semi-automática de lesões de esclerose múltipla, e os estudos volumétricos para quantificação do volume encefálico e medular são úteis no contexto de investigação científica, e em particular em ensaios clínicos na avaliação da eficácia do tratamento, mas têm aplicação limitada na prática clínica<sup>21</sup>. Os estudos volumétricos poderão ter interesse, no entanto, para avaliação qualitativa de atrofia do sistema nervoso central, que contém valor prognóstico.

### Controvérsias e dificuldades técnicas

Pode não ser aparente, mas na prática clínica diária existe considerável dificuldade em fazer o diagnóstico, e sobretudo o seguimento da EM por RM. Idealmente, todos os exames de cada doente deveriam ser realizados no mesmo aparelho de RM, com as mesmas sequências e parâmetros técnicos, incluindo orientação dos cortes. Este seguimento raramente é possível, seja porque os equipamentos são atualizados em hardware e software, seja porque o doente é seguido em diferentes organizações de saúde. Para além disso, é frequente no nosso país, nas instituições públicas de saúde, o recurso à subcontratação a terceiros para a realização de exames de RM, dificultando ainda mais o seguimento dos doentes com esta doença.

Hoje em dia, o neurorradiologista recorre mais frequentemente a sequências volumétricas, tanto T1 como FLAIR, o que não sendo perfeito, reduz o impacto da realização de exames de RM em diferentes máquinas, porque estas sequências permitem a realização de reconstruções e



reformatações com elevada resolução espacial e de contraste que podem atenuar diferenças entre exames.

Outro aspeto muito importante para a qualidade dos exames e, consequentemente, para o seguimento por RM dos doentes com EM, é a informação clínica fornecida no pedido do estudo. É imperativo, para a decisão das sequências a utilizar no protocolo de RM e para a elaboração do relatório, que o neurorradiologista tenha conhecimento do motivo do exame: diagnóstico (DIS? DIT?), diagnóstico diferencial, novo surto e qual a suspeita da sua localização – cerebral? medular? outra?, avaliação de tratamento, suspeita de complicação de tratamento, e/ou avaliação do volume encefálico. É também necessário que o imagiologista conheça a idade do doente (adulto? idade pediátrica?), subtipo da doença, evolução da doença, tratamentos efetuados/trocas de tratamento, patologia concomitante, capacidade de colaboração do doente num exame longo (um exame do neuroeixo pode demorar 60 minutos), entre outros.

## Conclusões

No tempo presente quem acompanha pessoas com doença desmielinizante necessita em absoluto de imagem por RM do sistema nervoso central. Por uma grande diversidade de razões que se prendem com o diagnóstico, com a resposta ao tratamento, com o prognóstico e com as potenciais complicações que tratamentos, mais eficazes, mas menos seguros trazem.

A imagem por RM melhora a precisão diagnóstica; desde logo por permitir diagnóstico diferencial que a clínica não assegura, ao identificar padrões mais ou menos típicos de doença desmielinizante ou outras patologias focais não inflamatórias.

É um apoio fundamental nas decisões de tratamento,

quer na definição da terapêutica inicial, quer na avaliação da resposta ao tratamento instituído. Num doente medicado com imunomodulador em que haja significativo aumento de carga lesional na sequência T2 ou lesões captantes de gadolínio, temos de reconsiderar a opção terapêutica.

O seu valor prognóstico é considerado no dia a dia da prática clínica. Como exemplo refere-se o síndrome clínico isolado: doentes com imagem de RM encefálica sem alterações ou com carga lesional elevada têm implicações radicalmente diferentes.

O aparecimento nos últimos anos de complicações infecciosas associadas às terapêuticas mais recentes, em concreto de leucoencefalopatia multifocal progressiva, fazem da imagem por RM um método central na deteção e acompanhamento destas situações.

Precisamos de prosseguir no sentido da definição de protocolos de obtenção de imagens adequados, definindo equipamentos com características mínimas, que permitam análises comparadas, de trabalhar a discussão conjunta entre imagiologistas e neurologistas dos casos menos típicos e de assegurar formação de qualidade a toda a equipa.

Manter espírito aberto às inovações e às necessidades não respondidas: identificação de lesões menos típicas, calcular automaticamente a carga lesional encefálica em T2 e avaliar a atrofia encefálica e medular correlacionando-a com a clínica são três aspetos cuja translação da investigação para a prática clínica se deseja.

Nos doentes com EM dispomos de imagens por RM do sistema nervoso central de qualidade, no tempo certo e adequadamente discutidas, estando abertos à inovação, é o modo mais seguro de garantir que não falharemos a oportunidade de melhorar os outcomes do tratamento. ■



## Bibliografia

1. Lovblad, KO. Anzalone, N. Dorfler, A. et al. MR Imaging in Multiple Sclerosis: Review and Recommendations for Current Practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 31:983–89. Jun-Jul 2010.
2. McDonald, WI. Compston, A. Edan, G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001. 50:121-7.
3. Polman, CH. Reingold, SC. Edan, G. Filippi, M. Hartung, HP. Kappos, L. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2005;58:840-846
4. Polman et al, Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria, *ANN NEUROL* 2011;69:292–302.
5. Filippi, M. Rocca, MA. Ciccarelli, O. et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurology*, January 25, 2016.
6. Wattjes, MP. Steenwijk, MD. Stangel, M. MRI in the Diagnosis and Monitoring of Multiple Sclerosis: An Update. *Clin Neuroradiol*. 26 June 2015. Springerlink.com.
7. Wattjes, MP. Rovira, A. Miller, D. et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat. Rev. Neurol*. 11, 597–606 (2015).
8. Calabrese, M. De Stefano, N. Atzori, M. et al. Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007; 64: 1416–22.
9. Filippi, M. Rocca, MA. Calabrese, M. et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1988–94.
10. Simon, J. H. et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 27, 455–461 (2006).
11. Cook, S. D. et al. Use of magnetic resonance imaging as well as clinical disease activity in the clinical classification of multiple sclerosis and assessment of its course: a report from an international CMSC Consensus Conference. March 5–7, 2010. *Int. J. MS Care* 14, 105–114 (2012).
12. Traboulsee, A. Simon, JH. Stone, L. et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. Nov 2015.
13. Scarabino, T. Giannatempo, GM. Popolizio, T. Simeone, A. Maggialelli, A. Maggialelli, N. Salvolini, T. 3.0T MRI diagnostic features: comparison with lower magnetic fields. In: *High field brain MRI*. Salvolini U, Scarabino T, Eds. Springer, Berlin, 2006.
14. Wattjes, MP. Lutterbey, GG. Harzheim, M. Gieseke, J. Träber, F. Klotz, L. Klockgether, T. Schild, HH. Higher sensitivity in the detection of inflammatory brain lesions in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high field MRI: an intraindividual comparison of 1.5 T with 3.0 T. *Eur Radiol*. 2006 Sep;16(9):2067-73.
15. Simon, B. Schmidt, S. Lukas, C. Gieseke, J. Träber, F. Knol, DL. Willinek, WA. Geurts, JJ. Schild, HH. Barkhof, F. Wattjes, MP. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol*. 2010 Jul;20(7):1675-83.
16. Tallantyre, EC. Morgan, PS. Dixon, JE. Al-Radaideh, A. Brookes, MJ. Evangelou, N. Morris, PG. A comparison of 3T and 7T in the detection of small parenchymal veins within MS lesions. *Invest Radiol*. 2009 Sep;44(9):491-4.
17. Lema, A. Bishop, C. Malik, O. Mattosco, M. Ali, R. Nicholas, R. Muraro, PA. Matthews, PM. Waldman, AD. Newbould, RD. A Comparison of Magnetization Transfer Methods to Assess Brain and Cervical Cord Microstructure in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*. 2016 Aug 5.
18. Laule, C. Leung, E. Lis, DK. Traboulsee, AL. Paty, DW. MacKay, AL. Moore, GR. Myelin water imaging in multiple sclerosis: quantitative correlations with histopathology. *Mult Scler*. 2006 Dec;12(6):747-53.
19. Alcaide-Leon, P. Pauranik, A. Alshafai, L. Rawal, S. Oh, J. Montanera, W. Leung, G. Bharatha, A. Comparison of Sagittal FSE T2, STIR, and T1-Weighted Phase-Sensitive Inversion Recovery in the Detection of Spinal Cord Lesions in MS at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 May;37(5):970-5.
20. Nielsen, K. Rostrup, E. Frederiksen, JL. et al. Magnetic resonance imaging at 3.0 tesla detects more lesions in acute optic neuritis than at 1.5 tesla. *Invest Radiol* 2006; 41: 76–82.
21. De Stefano, N. Stromillo, ML. Giorgio, A. Bartolozzi, ML. Battaglini, M. Baldini, M. Portaccio, E. Amato, MP. Sormani, MP. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jan;87(1):93-9.
22. Giovannoni, Gavin et al., Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis?, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015; 4(4): 329 - 333.

## Disfunção cognitiva na Esclerose Múltipla: revisão do "estado da arte" *Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis: state of the art review*

Ana Martins Silva<sup>1,2,3</sup>, Sara Cavaco<sup>1,2,4</sup>

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António (CHP-HSA); 2-Laboratório de Neurobiologia do Comportamento Humano, CHP-HSA; 3-Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 4-Unidade de Neuropsicologia, CHP-HSA.

### Informações:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Suplemento 1, Volume 16, Número 2, Novembro de 2016. Versão eletrónica em [www.spneurologia.com](http://www.spneurologia.com) © 2016 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

### Palavras-chave:

Cognição  
Disfunção Cognitiva  
Reserva  
BICAMS  
Testes Neuropsicológicos

### Key-words:

Cognition  
Cognitive dysfunction  
Reserve  
BICAMS  
Neuropsychological testing

### Correspondência com o autor:

Ana Martins Silva  
Serviço de Neurologia,  
Centro Hospitalar do Porto  
Hospital de Santo António  
Largo do Prof. Abel Salazar  
4099-001 Porto, Portugal  
[anaadmsilva@gmail.com](mailto:anaadmsilva@gmail.com)

### Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) foi identificada como entidade nosológica em 1877 por Charcot. No entanto, apenas nas últimas décadas do século XX surgiram os primeiros estudos que exploraram as manifestações neuropsiquiátricas na doença<sup>1</sup>. Desde então, esta tem sido uma das áreas que tem atraído mais interesse de investigação [2-5]. O funcionamento cognitivo e comportamental é atualmente considerado um elemento fundamental na avaliação do doente com EM<sup>3,4,6,7</sup>, dado o potencial impacto destas dimensões na qualidade de vida, na capacidade vocacional e na independência funcional do doente<sup>8-16</sup>.

A EM era classicamente descrita como uma doença com envolvimento predominantemente da substância branca cerebral, tronco cerebral, nervos ópticos e medula espinal<sup>17,18</sup>. Atualmente é reconhecida como uma doença que também atinge frequentemente e, por vezes precocemente, a substância cinzenta cerebral, seja o córtex cerebral ou estruturas mais profundas, como o tálamo<sup>2,19</sup>. Estudos anatomopatológicos e imagiológicos recentes<sup>2,5, 20-23</sup> têm per-

### Resumo

A cognição é uma das funções do Sistema Nervoso Central que pode estar afetada nos doentes com Esclerose Múltipla (EM) e é atualmente uma das principais preocupações dos doentes, seus familiares e cuidadores. Nas duas últimas décadas, a investigação realizada permitiu importantes avanços no conhecimento do funcionamento cognitivo dos doentes com EM, na patofisiologia da disfunção cognitiva e na relação entre a cognição e variáveis clínicas e imagiológicas. O reconhecimento do impacto negativo da disfunção cognitiva na qualidade de vida dos doentes com EM e das suas consequências emocionais, sociais e ocupacionais tornam a investigação na intervenção terapêutica um dos mais importantes desafios do futuro.

### Abstract

Cognition is one of functions of the central nervous system that may be impaired in patients with Multiple Sclerosis (MS) and it is a major cause of concern for patients and their families and carers. Over the past two decades, research has greatly improved our understanding of cognitive function in patients with MS, the pathophysiology of cognitive dysfunction and the correlation between cognition and clinical and radiological parameters in MS. Acknowledgement that cognitive dysfunction has a negative impact on the quality of life of patients with MS, as well as consequences on emotional, social and working domains makes research on new therapeutic strategies one of the most important challenges ahead in the MS field.

mitido compreender melhor a patofisiologia dos aspetos cognitivo-comportamentais da doença.

Nesta revisão é explorado o conhecimento atual sobre disfunção cognitiva na EM, abordando os seguintes pontos: a) avaliação neuropsicológica (NP); b) prevalência da disfunção cognitiva; c) domínios cognitivos mais afetados; d) natureza da disfunção cognitiva; e) fatores preditivos e de prognóstico de disfunção cognitiva; e f) efeitos da intervenção terapêutica.

### Avaliação Neuropsicológica

A avaliação NP tem como principal objetivo a caracterização quantitativa e qualitativa do funcionamento cognitivo e comportamental. Esta avaliação pode ser usada em indivíduos saudáveis e em indivíduos com suspeita de défice cognitivo ou deterioração cognitiva.

Desde 1990, alguns grupos de investigadores dedicados ao estudo da disfunção cognitiva na EM desenvolveram baterias NP específicas para a doença<sup>24,25</sup>. Estas baterias foram desenhadas com objetivo de detetar precocemente

déficé cognitivo em áreas consideradas como mais vulneráveis na EM. Assim, as baterias NP mais utilizadas neste tipo de investigação são a *Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRNB)*<sup>26</sup> e a *Minimal Assessment of Cognitive Function In MS (MACFIMS)*<sup>27,28</sup>. Ambas englobam um conjunto de testes NP que têm um tempo de aplicação longo (aproximadamente entre 45 e 90 minutos). De acordo com a literatura, estas 2 baterias NP apresentam elevada sensibilidade na deteção de disfunção cognitiva na EM<sup>25,28</sup>. No entanto, existem alguns fatores que limitam a sua utilização regular na prática clínica, nomeadamente: a) efeitos relacionados com a repetição dos testes em avaliações periódicas; b) necessidade de uma equipa de neuropsicólogos treinados, sendo por isso apenas possível a sua realização em centros especializados; c) o tempo de duração da avaliação longo; e d) a necessidade de tradução, adaptação, normalização e validação dos instrumentos para populações de diferentes países e culturas<sup>28-30</sup>. No sentido de se ultrapassarem algumas destas limitações, nos últimos anos, tem sido defendido por vários autores a utilização de baterias NP mais simples e de menor duração, tais como a *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)*<sup>29,31</sup> ou de baterias NP de uso “universal” não específicas para a EM (ex: a *Montreal Cognitive Assessment*)<sup>32-34</sup>.

### Prevalência da disfunção cognitiva

Desde a década de 90, vários estudos comparativos entre populações de doentes e de saudáveis demonstraram uma elevada prevalência de défices cognitivos na EM. A prevalência encontrada varia entre 19% e 65%<sup>13,34-41</sup>. Esta grande variabilidade pode ser explicada por diferenças entre as populações estudadas e as metodologias aplicadas<sup>42-46</sup>. Os estudos realizados em amostras “comunitárias” (*community-based samples*) publicados na década de 90<sup>47,48</sup> chegaram a valores de prevalência de disfunção cognitiva mais baixos comparativamente a estudos realizados em amostras hospitalares (*clinical-samples*)<sup>38,42,46,47</sup>. Na altura, os doentes seguidos em centros clínicos universitários tinham habitualmente maior atividade de doença e maior grau de incapacidade<sup>38,47</sup>, enquanto que doentes com doença relativamente “benigna” muitas vezes não tinham seguimento regular nos centros hospitalares. Nas duas últimas décadas, a melhoria no acesso a meios imagiológicos e o avanço nos critérios de diagnóstico de EM permitiram o diagnóstico e o tratamento mais precoce da doença. Atualmente as populações de doentes seguidas em clínicas hospitalares universitárias são mais diversificadas do que em estudos mais antigos, o que poderá explicar em parte as diferenças de prevalência de disfunção cognitiva na EM encontrada ao longo do tempo<sup>35,44</sup>. A variabilidade de baterias NP utilizadas e as diferenças na definição de défice cognitivo podem também explicar, em parte, a grande amplitude de resultados de prevalência de disfunção cognitiva nesta doença<sup>44,49</sup>.

### Domínios Cognitivos Mais Afetados

De acordo com a maioria dos estudos, as funções cognitivas mais vulneráveis à disfunção na EM são a velocidade de processamento psicomotor, a memória, as funções visuo-espaciais e as funções executivas<sup>4,6,42,50</sup>. As capacidades linguísticas e de atenção focalizada aparentam estar relativamente menos afetadas<sup>42,47</sup>.

Atualmente, é consensual que a diminuição da velocidade de processamento psicomotor é uma das características salientes da disfunção cognitiva na EM<sup>42,50</sup>. A dificuldade em realizar tarefas complexas que implicam processamento rápido ocorre em 20% a 50% dos doentes<sup>42</sup>. Os testes que exploram velocidade de processamento em tarefas visuais (por exemplo: *Symbol Digit Modality Test – SDMT*) podem ter maior sensibilidade e ser mais facilmente aplicáveis na prática clínica do que tarefas auditivas complexas, como o *Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT*<sup>51,52</sup>. Nos últimos anos, alguns estudos demonstraram que a versão oral do *SDMT* (um dos testes incluídos na *BICAMS*) pode ter maior sensibilidade e ser menos permeável ao efeito da “prática” do que o *PASAT*<sup>49,52-55</sup>.

A prevalência dos défices de memória na EM varia de estudo para estudo podendo afetar até 65% dos doentes<sup>6,56</sup>. Os processos de aprendizagem e retenção a longo prazo de nova informação são os mais atingidos, sendo menos afetadas a memória semântica e a memória a curto prazo<sup>6,42,57,58</sup>. A natureza dos défices de memória na EM não está ainda completamente esclarecida<sup>59</sup>. O mecanismo primário dos défices de memória a longo prazo foi, durante anos, atribuído a um atingimento no processo de recuperação da informação<sup>57,60,61</sup>. Atualmente é aceite que existem também compromissos nos processos de codificação e de aquisição<sup>58,59,62,63</sup>. A maioria dos estudos que exploraram funções mnésicas na EM utilizaram instrumentos com estímulos primários visuais (ex: *Brief Visuospatial Memory Test*) ou auditivos (ex: *Auditory Verbal Learning Test*).

Podem ocorrer também na EM défices na percepção visuo-espacial ou na visuo-construção, no entanto a sua natureza e gravidade não são ainda bem conhecidos<sup>1,64</sup>. A elevada frequência de alterações visuais primárias, relacionadas com sequelas de nevríte óptica e de défices motores que perturbam a destreza manual tornam difícil a interpretação dos resultados dos testes que exploram este domínio cognitivo<sup>64,65</sup>.

As funções executivas, nomeadamente o pensamento abstrato, a resolução de problemas, a fluência verbal e a planificação de ações, estão comprometidas em 15 a 25% dos doentes com EM<sup>42,47,66-68</sup>. Este atingimento afeta a capacidade dos doentes lidarem com situações de *stress (coping)* e está associado a dificuldades sociais e ocupacionais<sup>14,69-71</sup>. Défices executivos podem estar associados a alterações na cognição social (ex: teoria da mente e reconhecimento de emoções em expressões faciais) em doentes com EM<sup>72,73</sup>.

Em comparação com outros domínios cognitivos, as capacidades linguísticas estão habitualmente menos atingidas na EM<sup>4,42</sup>. As afasias são raras, podendo ocorrer em

duas situações: a) em contexto de surto da doença acompanhado de lesões de grandes dimensões ditas “pseudotumores”<sup>74-78</sup>, ou b) em doentes com apresentações atípicas denominadas por alguns autores como “variante cortical de EM”<sup>77-81</sup>. Apesar das alterações de linguagem serem raras, é frequente os doentes terem dificuldades em testes de fluência verbal, podendo estes traduzir défices executivos, de velocidade de processamento ou de linguagem. Nas formas progressivas as dificuldades de expressão oral relacionam-se frequentemente com dificuldades de coordenação motora, isto é, com disartria, que é relativamente comum na EM<sup>82,83</sup>.

## Natureza da disfunção cognitiva

A natureza do défice cognitivo na EM não está ainda completamente esclarecida, tendo sido postuladas causas primárias e secundárias<sup>3,6,42</sup>. A hipótese de uma causalidade primária, ou seja diretamente resultante de lesões neuropatológicas, é suportada pela consistente associação entre alterações imagiológicas e disfunção cognitiva<sup>45,84</sup>. Uma possível causalidade secundária (ex: a depressão, fadiga) também tem sido explorada, mas com resultados inconsistentes<sup>6</sup>.

Alguns investigadores conseguiram relacionar lesões da substância branca e défice cognitivo<sup>1,85-87</sup>, no entanto, o conhecimento atual sugere que o papel destas lesões é limitado<sup>88</sup>. Paralelamente têm sido demonstradas associações entre lesões na substância cinzenta, nomeadamente lesões corticais, talâmicas, perda de volume no hipocampo e em regiões neocorticais e o funcionamento cognitivo dos doentes<sup>19,20,89-92</sup>. Tem, por isso, sido proposto que a disfunção cognitiva na EM se deve a uma “síndrome de desconexão múltipla”, para a qual contribuem lesões na substância branca, na substância cinzenta profunda e córtex<sup>87,93,94</sup>. Esta disfunção não resulta apenas da destruição ou lesão, mas sim do balanço entre lesão, reparação e reorganização funcional adaptativa<sup>5,45,95,96</sup>.

## Fatores Preditivos e de Prognóstico de Disfunção Cognitiva

### Fatores genéticos

O papel dos factores genéticos na expressão fenotípica da doença, nomeadamente na disfunção cognitiva é ainda controverso<sup>97,98</sup>. Os resultados dos estudos que investigaram o possível impacto dos alelos *HLA* ou do alelo *ApoE ε4* no funcionamento cognitivo de doentes com EM não são conclusivos<sup>34,99-102</sup>. As discrepâncias de resultados entre estudos podem estar relacionadas com limitações metodológicas, tais como o número de sujeitos testados ou com os testes NP aplicados<sup>101-103</sup>.

### Fatores demográficos e clínicos

A relação entre disfunção cognitiva e características demográficas e clínicas, nomeadamente curso de doença, duração e incapacidade neurológica, ainda não está completamente compreendida<sup>4,38</sup>. Os estudos que exploraram a relação entre funcionamento cognitivo e variáveis demográficas e clínicas verificaram que:

a) o sexo masculino<sup>104-108</sup> e o menor número de anos de

escolaridade<sup>34,105,108-110</sup> estão associados a pior funcionamento cognitivo;

b) a disfunção cognitiva pode ocorrer em qualquer dos cursos clínicos e em todas as fases de progressão da EM, desde a síndrome clínica isolada (SCI) até fases mais tardias<sup>16,111-116</sup>. Os défices cognitivos e os distúrbios comportamentais podem ocasionalmente ocorrer como apresentação inicial e/ou serem predominantes<sup>79-81,117-119</sup>. Quando são predominantes representam, de acordo com alguns autores, uma “variante cortical” de EM<sup>80,81</sup>.

c) a disfunção cognitiva é mais acentuada nas formas progressivas da doença, sendo mais grave na EM secundária progressiva, seguida pela EM primariamente progressiva<sup>67,120-126</sup>.

e) o aumento da duração da doença foi identificado como um fator importante no aparecimento de défices cognitivos<sup>13,35,48,63,122,127</sup>

f) a relação entre atingimento neurológico e disfunção cognitiva não é constante ao longo da evolução da doença<sup>13,16</sup>

A fadiga e as perturbações do humor, nomeadamente a depressão e ansiedade, são também frequentes em doentes com EM<sup>2,128</sup>. A relação entre disfunção cognitiva e estes sintomas neuropsiquiátricos é ainda pouco compreendida<sup>3,4,49,129</sup>. No entanto, é provável que a fadiga e a depressão afetem negativamente o desempenho cognitivo dos doentes<sup>34</sup>.

## Prognóstico da disfunção cognitiva

O declínio cognitivo ao longo do tempo, entre 3 e 10 anos, tem sido documentado em estudos longitudinais<sup>13,41,130-133</sup>. No entanto, alguns estudos reportam uma relativa estabilidade cognitiva durante períodos de dois a quatro anos<sup>38,134-136</sup>. Emergem de estudos longitudinais alguns factores de risco de declínio cognitivo, dos quais se destacam:

- factores demográficos: a idade de início mais tardia, seja em doentes adultos<sup>13,20,40</sup> ou pediátricos<sup>137</sup> e o sexo masculino estão associado a um maior risco de declínio cognitivo<sup>105,138,139</sup>;
- características clínicas: o desempenho cognitivo inicial<sup>16,41,131,132,138,140</sup> e o curso progressivo, nomeadamente EM secundária progressiva<sup>13,132</sup> foram encontrados como preditivos de declínio cognitivo;
- características imagiológicas: as lesões corticais e a atrofia cerebral, mais do que das lesões subcorticais, são factores importantes no prognóstico da disfunção cognitiva<sup>20,21,90,130,141-145</sup>.

A heterogeneidade da disfunção cognitiva na EM, seja pela gravidade ou pelo padrão, é apenas parcialmente explicada (entre 30 a 50%) pelas características métricas de patologia<sup>2,5</sup>. A possibilidade do efeito protetor de reserva cognitiva justificar uma parte dessa heterogeneidade tem sido uma das hipóteses mais investigadas nos últimos anos<sup>2,146,147</sup>. Vários estudos demonstraram que factores hereditários, tais como, factores antropométricos (ex: o volume intracraniano)<sup>147,148</sup>, o nível de inteligência pré-mórbida<sup>148,149</sup> inferida pela riqueza de vocabulário<sup>150</sup>, a capacidade de leitura<sup>151</sup> e a ocupação<sup>152</sup> explicam de forma independente uma parte significativa da variação do fun-

cionamento cognitivo na EM. A importância do nível educacional enquanto indicador de reserva cognitiva na EM foi também demonstrada em alguns estudos<sup>108-110</sup>, incluindo em doentes Portugueses<sup>34</sup>.

### Efeitos da intervenção terapêutica

A reabilitação neuropsicológica na EM visa: 1) melhorar o funcionamento cognitivo do doente, 2) reduzir os efeitos negativos dos défices cognitivos e 3) desenvolver o awareness do doente sobre os seus défices e a sua capacidade de adaptação a eles no dia a dia<sup>153</sup>. Alguns estudos têm explorado os efeitos do treino cognitivo e do treino cognitivo associado a outros métodos de reabilitação neuropsicológica (ex: aprendizagem de estratégias compensatórias) no funcionamento da memória de doentes com EM<sup>49,153-155</sup>. Estudos recentes têm também explorado o benefício da reabilitação na atenção, funções executivas e velocidade de processamento<sup>156</sup>. Apesar de existirem alguns indicadores promissores, o conhecimento atual é ainda insuficiente para se afirmar a eficácia da reabilitação cognitiva em doentes com EM<sup>155</sup>.

As terapias modificadoras de doença (TMD) têm mostrado efeito positivo em parâmetros clínicos (diminuição do número de surtos e diminuição da progressão da incapacidade) e imagiológicos, tais como a carga lesional em T2 e as lesões captantes de contraste em T1<sup>157</sup>. A evidência atual sugere algum benefício destes fármacos no desempenho cognitivo, mas não está ainda esclarecido se o efeito é secundário ao controlo de outros parâmetros clínicos

(ex: diminuição do número de surtos ou progressão no *Expanded Disability Status Scale*) ou se se trata de benefício sustentado ao longo do tempo<sup>25,49,158</sup>.

Alguns fármacos originalmente utilizados em doenças neurodegenerativas ou psiquiátricas com objetivo de diminuir o declínio cognitivo (ex: inibidores da acetilcolinesterase) também já foram investigados na EM<sup>159-162</sup>. Nestes estudos, o desempenho nos testes NP foi a medida primária de eficácia, tendo os resultados na sua maioria sido negativos<sup>160,161</sup>. Alguns resultados positivos não foram replicados<sup>159,160</sup>. Foram testadas outras substâncias, tais como psicostimulantes e bloqueadores de canais de potássio, mas os resultados foram contraditórios<sup>49</sup>. O estado atual do conhecimento neste campo sugere que a maioria dos tratamentos sintomáticos não tem benefício cognitivo na EM<sup>24,49,163</sup>.

### Conclusões

Em suma, a disfunção cognitiva é frequente na EM e pode surgir em todos os subtipos e fases da doença. Nesta revisão descrevemos algumas vantagens e desvantagens na utilização de instrumentos de avaliação específicos vs. não específicos para a deteção de défice cognitivo na EM na prática clínica regular e de investigação; apresentamos o perfil neuropsicológico dos doentes com EM; e revemos o conhecimento atual sobre a natureza da disfunção cognitiva, os fatores preditivos e de prognóstico do funcionamento cognitivo e as opções terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas existentes. ■

## Referências bibliográficas

- Rao, S.M., Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 1995. 8(3): p. 216-20.
- Benedict, R.H. and R. Zivadinov, Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2011. 7(6): p. 332-42.
- Feinstein A., D.J., Baune B.T., Filippi M., Lassman H., Cognitive and neuropsychiatric disease manifestations in MS Multiple sclerosis and related Disorders 2013. 2: p. 4-12.
- Langdon, D.W., Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2011. 24(3): p. 244-9.
- Rocca, M.A., et al., Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2015. 14(3): p. 302-17.
- Chiaravalloti, N.D. and J. DeLuca, Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2008. 7(12): p. 1139-51.
- Guimaraes, J. and M.J. Sa, Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2012. 3: p. 74.
- Mitchell, A.J., et al., Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol*, 2005. 4(9): p. 556-66.
- Rao, S.M., et al., Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 1991. 41(5): p. 692-6.
- Glanz, B.I., et al., The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2010. 290(1-2): p. 75-9.
- Strober, L.B., et al., Unemployment in multiple sclerosis: the contribution of personality and disease. *Mult Scler*, 2012. 18(5): p. 647-53.
- Honarmand, K., et al., Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite. *J Neurol*, 2011. 258(2): p. 244-9.
- Amato, M.P., et al., Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*, 2001. 58(10): p. 1602-6.
- Benedict, R.H., et al., Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci*, 2005. 231(1-2): p. 29-34.
- Schultheis, M.T., E. Garay, and J. DeLuca, The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology*, 2001. 56(8): p. 1089-94.
- Amato, M.P., et al., Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol*, 1995. 52(2): p. 168-72.
- Charcot, Lectures on the Diseases of the Nervous System. 1877, New Sydenham Society, London.
- Clanet, M., Jean-Martin Charcot. 1825 to 1893. *Int MS J*, 2008. 15(2): p. 59-61.
- Gouveia, A., et al., Cognitive impairment and magnetic resonance imaging correlates in primary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 2016.
- Calabrese, M., et al., Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009. 66(9): p. 1144-50.
- Calabrese, M., et al., Low degree of cortical pathology is associated with benign course of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2013. 19(7): p. 904-11.
- Houtchens, M.K., et al., Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*, 2007. 69(12): p. 1213-23.
- Kutzelnigg, A. and H. Lassmann, Cortical demyelination in multiple sclerosis: a substrate for cognitive deficits? *J Neurol Sci*, 2006. 245(1-2): p. 123-6.
- Patti, F., Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2009. 15(1): p. 2-8.
- Patti, F., Treatment of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012. 21(11): p. 1679-99.
- Rao, S.C.F.S.G.o.T.N.M.S.S., ed. A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis 1990, National Multiple Sclerosis Society: NY, USA
- Benedict, R.H., et al., Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*, 2002. 16(3): p. 381-97.
- Strober, L., et al., Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler*, 2009. 15(9): p. 1077-84.
- Benedict, R., et al., Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol*, 2012. 12(1): p. 55.
- Neves, M.R., et al., BRBN-T validation: adaptation of the Selective Reminding Test and Word List Generation. *Arq Neuropsiquiatr*, 2015. 73(10): p. 867-72.
- Langdon, D.W., et al., Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*, 2012. 18(6): p. 891-8.
- Freitas, S., et al., The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening test for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol Adult*, 2016: p. 1-14.
- Dagenais, E., et al., Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 2013. 40(3): p. 410-5.
- Martins Da Silva, A., et al., Cognitive reserve in multiple sclerosis: Protective effects of education. *Mult Scler*, 2015. 21(10): p. 1312-21.
- Achiron, A., et al., Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One*, 2013. 8(8): p. e71058.
- Amato, M.P., et al., Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 2010. 31(Suppl 2): p. S211-4.
- Amato, M.P., et al., Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol*, 2006. 253(8): p. 1054-9.
- Amato, M.P., V. Zipoli, and E. Portaccio, Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*, 2006. 245(1-2): p. 41-6.
- Parsons, O.A., K.D. Stewart, and D. Arenberg, Impairment of abstracting ability in multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis*, 1957. 125(2): p. 221-5.
- Patti, F., et al., Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler*, 2009. 15(7): p. 779-88.
- Kujala, P., R. Portin, and J. Ruutiainen, The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain*, 1997. 120 ( Pt 2): p. 289-97.
- Arnett, P.A. and L.B. Strober, Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 2011. 11(3): p. 411-24.
- Lovera, J. and B. Kovner, Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012. 12(5): p. 618-27.
- Achiron, A. and Y. Barak, Cognitive changes in early MS: a call for a common framework. *J Neurol Sci*, 2006. 245(1-2): p. 47-51.
- Hoffmann, S., M. Tittgemeyer, and D.Y. von Cramon, Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2007. 20(3): p. 275-80.
- Peysers, J.M., et al., Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1990. 47(1): p. 94-7.
- Rao, S.M., et al., Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 1991. 41(5): p. 685-91.
- McIntosh-Michaelis, S.A., et al., The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol*, 1991. 30 ( Pt 4): p. 333-48.
- Amato, M.P., et al., Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol*, 2012.
- Benedict, R.H., et al., Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*, 2006. 12(4): p. 549-58.
- Benedict, R.H.B., et al., Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 2008. 14(7): p. 940-946.
- Parmenter, B.A., et al., Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. *Mult Scler*, 2007. 13(1): p. 52-7.
- Drake, A.S., et al., Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler*, 2010. 16(2): p. 228-37.
- Brochet, B., et al., Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. *Mult Scler*, 2008. 14(9): p. 1242-9.
- Berrigan, L.L., et al., Reliability of regression-based normative data for the oral symbol digit modalities test: an evaluation of demographic influences, construct validity, and impairment classification rates in multiple sclerosis samples. *Clin Neuropsychol*, 2014. 28(2): p. 281-99.
- Grafman J, R.S., Litvan, Disorders of memory. In: Rao SM (ed) Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis. 1990.
- Rao, S.M., G.J. Leo, and P. St Aubin-Faubert, On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1989. 11(5): p. 699-712.
- DeLuca, J., S. Barbieri-Berger, and S.K. Johnson, The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1994. 16(2): p. 183-9.
- Thornton, A.E., N. Raz, and K.A. Tucke, Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002. 8(3): p. 395-409.
- Rao, S.M., Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1986. 8(5): p. 503-42.
- Caine, E.D., et al., A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1986. 43(3): p. 249-54.
- DeLuca, J., et al., Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1998. 20(3): p. 376-90.
- Brissart, H., et al., Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis



- patients: impairment in encoding, retrieval or both? *Neurol Sci*, 2012. 33(5): p. 1117-23.
64. Laatu, S., et al., Visual object recognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2001. 185(2): p. 77-88.
  65. Calabrese, P., Neuropsychology of multiple sclerosis--an overview. *J Neurol*, 2006. 253 Suppl 1: p. 110-5.
  66. Smith, M.M. and P.A. Arnett, Awareness of executive functioning deficits in multiple sclerosis: self versus informant ratings of impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2010. 32(7): p. 780-7.
  67. Beatty, W.W., et al., Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1989. 46(10): p. 1113-9.
  68. Foong, J., et al., Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 1997. 120 (Pt 1): p. 15-26.
  69. Goretti, B., et al., Coping strategies, cognitive impairment, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 2010. 31(Suppl 2): p. S227-30.
  70. Parmenter, B.A., et al., Validity of the Wisconsin Card Sorting and Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) Sorting Tests in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2007. 29(2): p. 215-23.
  71. Basso, M.R., et al., Self-reported executive dysfunction, neuropsychological impairment, and functional outcomes in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2008. 30(8): p. 920-30.
  72. Cotter, J., et al., Social cognition in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2016. 87(16): p. 1727-1736.
  73. Pinto C, G.E, Moreira I et al, Emotion recognition in multiple sclerosis. *JETVCE*, 2012(2): p. 76-81.
  74. Achiron, A., et al., Aphasia in multiple sclerosis: clinical and radiologic correlations. *Neurology*, 1992. 42(11): p. 2195-7.
  75. Arnett, P.A., et al., Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings. *Neurology*, 1996. 47(2): p. 576-8.
  76. Lacour, A., et al., Acute aphasia in multiple sclerosis: A multicenter study of 22 patients. *Neurology*, 2004. 62(6): p. 974-7.
  77. Domingos J, S.E., Coutinho E, Pinho C, Gonçalves A, Cavaco S, Martins da Silva A, Afasia agudas em doentes com Esclerose Múltipla. 2011, Sinapse: Congresso de Neurologia 2011. p. 20-95.
  78. Machado A, P.C., Martins da Silva A, Monteiro L, Dysphasia in Multiple Sclerosis: Two case reports, n.C.o.t.E.C.f.T.a.R.i.M. Sclerosis, Editor. 2006: Multiple Sclerosis. p. S69.
  79. Staff, N.P, C.F Lucchinetti, and B.M. Keegan, Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2009. 66(9): p. 1139-43.
  80. Zarei, M., et al., Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. 74(7): p. 872-7.
  81. Zarei, M., Clinical characteristics of cortical multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2006. 245(1-2): p. 53-8.
  82. Ben-Zacharia, A.B., Therapeutics for multiple sclerosis symptoms. *Mt Sinai J Med*, 2011. 78(2): p. 176-91.
  83. Merson, R.M. and M.I. Rolnick, Speech-language pathology and dysphagia in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 1998. 9(3): p. 631-41.
  84. Rovaris, M., G. Comi, and M. Filippi, MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci*, 2006. 245(1-2): p. 111-6.
  85. Swirsky-Sacchetti, T., et al., Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology*, 1992. 42(7): p. 1291-5.
  86. Arnett, P.A., et al., Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 1994. 44(3 Pt 1): p. 420-5.
  87. Papadopoulou, A., et al., Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2013.
  88. Filippi, M., et al., The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010. 75(23): p. 2121-8.
  89. Morgen, K., et al., Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage*, 2006. 30(3): p. 891-8.
  90. Amato, M.P., et al., Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2007. 64(8): p. 1157-61.
  91. Minagar, A., et al., The thalamus and multiple sclerosis: Modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology*, 2013. 80(2): p. 210-219.
  92. Anderson, V.M., et al., Hippocampal atrophy in relapsing-remitting and primary progressive MS: a comparative study. *Mult Scler*, 2010. 16(9): p. 1083-90.
  93. Calabrese, P. and I.K. Penner, Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis--a "multiple disconnection syndrome"? *J Neurol*, 2007. 254 Suppl 2: p. II18-21.
  94. Rossi, F., et al., Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PLoS One*, 2012. 7(11): p. e44826.
  95. Filley, C.M., The behavioral neurology of cerebral white matter. *Neurology*, 1998. 50(6): p. 1535-40.
  96. Schoonheim, M.M. and M. Filippi, Functional plasticity in MS: friend or foe? *Neurology*, 2012. 79(14): p. 1418-9.
  97. Sawcer, S., et al., Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 2011. 476(7359): p. 214-9.
  98. Ramagopalan, S.V., et al., Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol*, 2010. 9(7): p. 727-39.
  99. Van der Walt, A., et al., Heterogeneity at the HLA-DRB1 allelic variation locus does not influence multiple sclerosis disease severity, brain atrophy or cognition. *Mult Scler*, 2011. 17(3): p. 344-52.
  100. Okuda, D.T., et al., Genotype-Phenotype correlations in multiple sclerosis: HLA genes influence disease severity inferred by IHMR spectroscopy and MRI measures. *Brain*, 2009. 132(Pt 1): p. 250-9.
  101. Ghaffar, O. and A. Feinstein, APOE epsilon4 and cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010. 22(2): p. 155-65.
  102. Sadovnick, A.D. and D.H. Jacobs, MS and cognition and APOE: the ongoing conundrum about biomarkers. *Neurology*, 2008. 70(3): p. 164-5.
  103. Ghaffar, O., et al., APOE epsilon4 and the cognitive genetics of multiple sclerosis. *Neurology*, 2010. 74(20): p. 1611-8.
  104. Beatty, W.W. and R.L. Aupperle, Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol*, 2002. 16(4): p. 472-80.
  105. Savettieri, G., et al., Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2004. 251(10): p. 1208-14.
  106. Schoonheim, M.M., et al., Gender-related differences in functional connectivity in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2012. 18(2): p. 164-73.
  107. Schoonheim, M.M., et al., Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*, 2012. 79(17): p. 1754-61.
  108. Pinter, D., et al., Higher education moderates the effect of t2 lesion load and third ventricle width on cognition in multiple sclerosis. *PLoS One*, 2014. 9(1): p. e87567.
  109. Bonnet, M.C., et al., Evidence of cognitive compensation associated with educational level in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2006. 251(1-2): p. 23-8.
  110. Luerding, R., et al., Influence of Formal Education on Cognitive Reserve in Patients with Multiple Sclerosis. *Front Neurol*, 2016. 7: p. 46.
  111. Potagas, C., et al., Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*, 2008. 267(1-2): p. 100-6.
  112. Gonzalez-Rosa, J.J., et al., Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC Neurosci*, 2006. 7: p. 39.
  113. Feuillet, L., et al., Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2007. 13(1): p. 124-7.
  114. Zaarou, W., et al., Occurrence of neuronal dysfunction during the first 5 years of multiple sclerosis is associated with cognitive deterioration. *J Neurol*, 2011. 258(5): p. 811-9.
  115. Reuter, F., et al., Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011. 82(10): p. 1157-9.
  116. Faiss, J.H., Cognitive dysfunction in different stages in multiple sclerosis--presentation of 3 cases. *J Neurol*, 2007. 254 Suppl 2: p. II77-9.
  117. Lyon-Caen, O., et al., Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. *Arch Neurol*, 1986. 43(11): p. 1138-41.
  118. Fontaine, B., et al., Dementia in two histologically confirmed cases of multiple sclerosis: one case with isolated dementia and one case associated with psychiatric symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994. 57(3): p. 353-9.
  119. Stoquart-Elsankari, S., et al., Cognitive forms of multiple sclerosis: report of a dementia case. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010. 112(3): p. 258-60.
  120. Huijbregts, S.C., et al., Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci*, 2006. 245(1-2): p. 187-94.
  121. Huijbregts, S.C., et al., Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, 2004. 63(2): p. 335-9.
  122. De Sonneville, L.M., et al., Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 2002. 40(11): p. 1751-65.
  123. Foong, J., et al., A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol*, 2000. 247(2): p. 97-101.
  124. Rao, S.M., et al., Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1984. 41(6): p. 625-31.
  125. Comi, G., et al., Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 1995. 132(2): p. 222-7.
  126. Ruet, A., et al., Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*, 2013. 80(16): p. 1501-8.
  127. Achiron, A., et al., Cognitive patterns and progression in multiple

- sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(5): p. 744-9.
128. da Silva, A.M., et al., Depression and anxiety in a Portuguese MS population: associations with physical disability and severity of disease. *J Neurol Sci*, 2011. 306(1-2): p. 66-70.
  129. Portaccio, E., Differential diagnosis, discerning depression from cognition. *Acta Neurol Scand*, 2016. 134 Suppl 200: p. 14-8.
  130. Zivadinov, R., et al., A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 70(6): p. 773-80.
  131. Amato, M.P., et al., Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler*, 2010. 16(12): p. 1474-82.
  132. Bergendal, G., S. Fredrikson, and O. Almkvist, Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol*, 2007. 57(4): p. 193-202.
  133. Piras, M.R., et al., Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. 74(7): p. 878-85.
  134. Jonsson, A., et al., Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow-up study. *J Neurol Sci*, 2006. 245(1-2): p. 77-85.
  135. Sperling, R.A., et al., Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch Neurol*, 2001. 58(1): p. 115-21.
  136. Ytterberg, C., et al., Variations in functioning and disability in multiple sclerosis. A two-year prospective study. *J Neurol*, 2008. 255(7): p. 967-73.
  137. Amato, M.P., et al., Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*, 2010. 75(13): p. 1134-40.
  138. Portaccio, E., et al., Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology*, 2009. 73(7): p. 498-503.
  139. Patti, F., et al., Subcutaneous interferon beta-1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. *PLoS One*, 2013. 8(8): p. e74111.
  140. Camp, S.J., et al., A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 2005. 128(Pt 12): p. 2891-8.
  141. Benedict, R.H., et al., Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol*, 2004. 61(2): p. 226-30.
  142. Penny, S., et al., Early imaging predicts later cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 2010. 74(7): p. 545-52.
  143. Zivadinov, R., et al., MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroradiology*, 2001. 43(4): p. 272-8.
  144. Portaccio, E., et al., Neocortical volume decrease in relapsing-remitting multiple sclerosis with mild cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2006. 245(1-2): p. 195-9.
  145. Amato, M.P., et al., Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 2004. 63(1): p. 89-93.
  146. Arnett, P.A., Does cognitive reserve apply to multiple sclerosis? *Neurology*, 2010. 74(24): p. 1934-5.
  147. Sumowski, J.F., et al., Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology*, 2013. 80(24): p. 2186-93.
  148. Amato, M.P., et al., Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*, 2013. 80(19): p. 1728-33.
  149. Sumowski, J.F., et al., Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*, 2009. 15(4): p. 606-12.
  150. Sumowski, J.F., et al., Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain*, 2010. 133(Pt 2): p. 362-74.
  151. Sumowski, J.F., et al., Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010. 75(16): p. 1428-31.
  152. Ghaffar, O., M. Fiati, and A. Feinstein, Occupational attainment as a marker of cognitive reserve in multiple sclerosis. *PLoS One*, 2012. 7(10): p. e47206.
  153. Hamalainen, P. and E. Rosti-Otajarvi, Cognitive impairment in MS: rehabilitation approaches. *Acta Neurol Scand*, 2016. 134 Suppl 200: p. 8-13.
  154. O'Brien, A.R., et al., Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008. 89(4): p. 761-9.
  155. Rosti-Otajarvi, E.M. and P.I. Hamalainen, Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(11): p. CD009131.
  156. Mitolo, M., et al., Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci*, 2015. 354(1-2): p. 1-9.
  157. Hartung, H.P., et al., Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 2011. 11(3): p. 351-62.
  158. Muckschel, M., C. Beste, and T. Ziemssen, Immunomodulatory treatments and cognition in MS. *Acta Neurol Scand*, 2016. 134 Suppl 200: p. 55-9.
  159. Krupp, L.B., et al., Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology*, 2004. 63(9): p. 1579-85.
  160. Krupp, L.B., et al., Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 2011. 76(17): p. 1500-7.
  161. Shaygannejad, V., et al., Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 2008. 35(4): p. 476-81.
  162. Patti, F., C. Leone, and E. D'Amico, Treatment options of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 2010. 31(Suppl 2): p. S265-9.
  163. Pierson, S.H. and N. Griffith, Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Behav Neurol*, 2006. 17(1): p. 53-67.



ARTIGO ORIGINAL

## Da medicina baseada na evidência à evidência do mundo real *From evidence based medicine to real world evidence*

João de Sá<sup>1,2</sup>

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte; 2-Faculdade de Medicina de Lisboa.

### Resumo

A medicina baseada na evidência baseia as suas ilações em ensaios clínicos cujos resultados nem sempre podem ser transpostos para a prática clínica diária. Procurar retirar evidência científica do exercício na vida real é crucial para os colmatar... Em particular na clínica da esclerose múltipla uma vez que as regras de utilização da grande quantidade de novas moléculas criam desafios que não podem ter resposta em ensaios clínicos.

### Abstract

Evidence-based medicine draws its conclusions and insights from clinical trials whose results are not always generalisable to the routine clinical practice. To overcome such limitations it is crucial to search for scientific evidence across real life settings... This is of particular relevance in the multiple sclerosis clinic because the rules for using a great number of new molecules raise challenges that cannot be answered by clinical trials.

### Informações:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Suplemento 1, Volume 16, Número 2, Novembro de 2016. Versão eletrónica em [www.spneurologia.com](http://www.spneurologia.com) © 2016 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

### Palavras-chave:

Evidência  
Mundo real  
Registos da doença  
Ensaio clínicos  
EMR

### Key-words:

Evidence-based  
Real world  
Disease registries  
Clinical trials  
RWE

### Correspondência com o autor:

João de Sá  
Av. Prof. Egas Moniz,  
1649-035 Lisboa, Portugal  
[jcorreiasa@gmail.com](mailto:jcorreiasa@gmail.com)

### Introdução

A medicina teve uma extraordinária evolução na segunda metade do século XX. A introdução de novos medicamentos, meios complementares de diagnóstico e dispositivos sofisticados, tornaram a medicina numa atividade cada vez mais cara e menos dependente da intervenção individual de um médico isolado.

A espiral de custos gerada cedo tornou impossível que o beneficiário direto suportasse economicamente a totalidade dos seus tratamentos, remetendo para a sociedade o ónus de sustentar, de acordo com diferentes modelos adotados, os custos dos cuidados de saúde a prestar a uma comunidade.

A metodologia dos ensaios clínicos teve igualmente uma grande evolução. A medicina baseada na evidência fundamentou-se na existência de ensaios cada vez mais bem desenhados. Ensaios robustos, aleatorizados, contra placebo, com dupla ocultação, com objectivos primários e secundários bem definidos, passaram a ser o estado da arte que levou à aprovação de novos fármacos.

Contudo apesar dos desenhos impecáveis, os ensaios clínicos têm óbvias limitações. Em primeiro lugar, situações experimentais em que os indivíduos incluídos nem sempre são totalmente representativos da população que na vida real virá a ser tratada com esse medicamento. Por razões óbvias são excluídas grávidas, indivíduos com outras co-

morbilidades ou que foram já sujeitos a certos tratamentos prévios. Por outro lado ainda, os *outcomes* escolhidos são limitados temporalmente. Independentemente destes aspectos limitativos, os dados dos ensaios não permitem obviamente hierarquizar as diferentes opções terapêuticas e acabam por não ser muito úteis para guiar as decisões tomadas na vida real<sup>1,2</sup>.

Uma estratégia alternativa tem sido usar os consensos de peritos. Estes estão também sujeitos a limitações e constrangimentos<sup>3</sup>. Os estudos ditos observacionais ou de fase IV são também limitativos. A seleção de pacientes é enviesada e os esquemas de avaliação não são, na maioria dos casos, exactamente os usados na prática clínica influenciando assim os resultados obtidos<sup>4</sup>.

A medicina faz-se em pleno devir. É dinâmica e não estática. É fundamental sim criar os instrumentos necessários que permitam retirar evidência científica das diferentes práticas que a evolução da medicina e a incorporação da inovação vão permitindo [5]. Fundamental é perceber que o padrão da prática clínica adoptado num determinado país obedece a múltiplos fatores: 1) decisões da entidade pagadora (estado/companhia de seguros), 2) decisões e opções dos doentes, 3) decisões do médico prescritor.

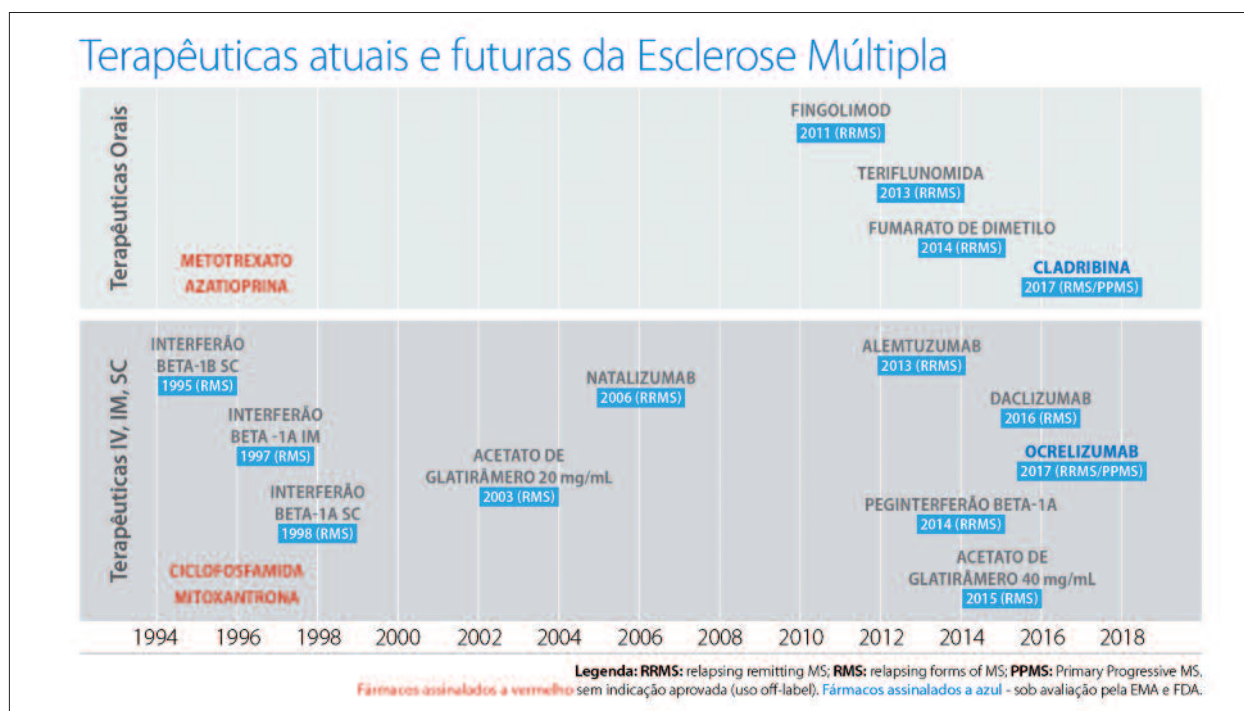


Figura 1. Terapêuticas atuais e futuras da Esclerose Múltipla.

### Evidência do mundo real na Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crónica. As opções terapêuticas disponíveis têm aumentado significativamente de tal forma que o armamentário existente é já variado e crescerá ainda significativamente no próximo lustro (Fig 1).

Sendo uma doença crónica fica claro que os ensaios clínicos, por natureza de curta duração, não podem fornecer informações de longo prazo sobre a eficácia e a segurança das terapêuticas. No curto prazo somos também confrontados com limitações importantes. Tomemos, como exemplo, a forma como diferentes moléculas têm sido aprovadas pela EMA e FDA. O primeiro fármaco oral na EM, por exemplo, foi aprovado como fármaco de segunda linha pela EMA e de primeira linha pela FDA, na Suíça e na Austrália. Nos EUA, contudo a utilização em primeira linha desse fármaco está muito limitada pela aceitação das companhias seguradoras em participar o fármaco sem que outras terapêuticas tenham sido previamente utilizadas. Aqui temos exemplos pragmáticos da forma como as decisões da vida real são condicionadas pela regras definidas pelas agências do medicamento ou pelas entidades pagadoras. Um dos mais recentes anticorpos monoclonais foi aprovado na União Europeia sem restrições para o tratamento da EM evoluindo por surtos mas de forma muito mais restritiva pela FDA.

É natural, assim, que os esquemas e algoritmos de tratamento usados na Europa e EUA, comecem a divergir significativamente.

Não podemos contudo ficar paralisados por tais limitações. A gravidade potencial da EM implica que usemos o mais precocemente possível a totalidade dos recursos dis-

poníveis para prevenir incapacidade definitiva nos doentes portadores<sup>6</sup>.

A questão essencial é, como recolher informação da prática que vamos exercendo no dia-a-dia, por forma a extrair dela a evidência científica necessária para a poder melhorar<sup>7-9</sup>.

Evidência do mundo real (EMR) é definida pela *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* como “data used for clinical, coverage and payment decision-making that are not collected in conventional randomized controlled trials”<sup>3</sup>. Evidência do mundo real não quer necessariamente dizer mais dados mas dados provenientes de múltiplas fontes: 1) registos clínicos, 2) registos de doentes, 3) associações de doentes 4) prestadores públicos e privados 5) seguradoras.

Nos últimos anos, o número de publicações de EMR na esclerose múltipla tem crescido de forma significativa. Em 2014, por exemplo, foram publicados 64 estudos de EMR, mais do dobro dos estudos de fase 2 e 3 publicados<sup>11</sup>. Este crescimento decorre, em primeiro lugar, das exigências cada vez maiores das entidades reguladoras e pagadoras nos processos de pós-aprovação, nomeadamente na renegociação de preços, revalidação ou extensão de indicações, assim como na farmacovigilância. Mas decorre também da maior valorização deste tipo de dados, por parte da própria indústria farmacêutica, no processo de desenvolvimento de novas moléculas, seja na fase de pré- ou pós-lançamento para, por exemplo, apurar qual a experiência clínica inicial com um determinado fármaco<sup>17</sup>.

Os estudos de evidência do mundo real têm sido determinantes para o conhecimento da história natural da própria doença permitindo, por exemplo, identificar o dese-



quilíbrio desfavorável aos doentes com EM em termos de esperança média de vida ou, mais recentemente, propôr inclusive uma nova definição de EM secundariamente progressiva<sup>18,19</sup>. Têm contribuído também para a identificação de factores de risco, tais como o risco de progressão mais rápida em doentes com início tardio da doença, assim como a confirmação de factores de prognóstico positivos (ex. gravidez)<sup>20</sup>.

O recurso a evidência do mundo real para avaliação dos múltiplos tratamentos na prática clínica é uma área de especial interesse na esclerose múltipla. A análise de registos e de bases de dados multicêntricas tem permitido esclarecer a efetividade comparativa, segurança e tolerabilidade de DMTs na prática clínica, bem como o impacto dos DMTs na utilização de recursos e nos custos diretos e indiretos de saúde<sup>11</sup>. Este é, aliás, um dos pilares da *Brain Health Initiative* apresentada neste número. A demonstração de que a estratégia terapêutica de tratamento precoce, monitorização e alteração/intensificação do tratamento trará benefícios clínicos e económicos a longo prazo, só se concretizará se for adotada uma abordagem sistemática de recolha e registo proativo de dados do mundo real e de utilização desses dados para informar subsequentes decisões terapêuticas e farmacoeconómicas<sup>6</sup>.

#### Registos da EM

Os registos de doentes ganham aqui uma enorme relevância<sup>10</sup>. Temos já disponíveis, hoje em vários países, diferentes registos e bases de dados. Um dos maiores registos existentes, a MSBase, inclui mais de 35.000 registos de doentes que residem em 69 países diferentes. No entanto, estes sistemas têm diferenças significativas em termos de objectivos, dados recolhidos e preferências analíticas. Há igualmente um conjunto de dados muito importantes na EM, tal como as imagens de ressonância, para os quais a qualidade dos dados disponíveis é ainda limitada.

Importa pois definir e implementar protocolos e técni-

cas de recolha de dados estandardizadas que facilitem análises agregadas de dados. A título de exemplo, está em curso na Europa um projeto, EUReMS, que visa criar uma plataforma supra-nacional de integração de dados harmonizados e estandardizados a partir de 13 registos nacionais de doentes<sup>21</sup>. Contudo várias questões se colocam. Que dados mínimos inserir? Será de admitir apenas dados prospectivos? A sua validade depende da inclusão de dados multicêntricos alargados mas também multiculturais. Se forem limitados a centros de referência os dados serão enviesados e não representativos do padrão de cuidados prestados<sup>11,12</sup>.

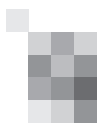
Retirar evidência científica desta multiplicidade de fontes e a análise das formas como interagem implicará que se adaptem metodologias de análise utilizadas noutras ciências humanas tais como a Sociologia e a Antropologia. Também aqui os investigadores lidam com uma realidade em redes com múltiplos elos e conexões determinantes dos fenómenos observados<sup>13-15</sup>.

Os futuros desenvolvimentos na geração de evidência do mundo real na esclerose múltipla deverão, pois, passar pois pela integração de novos outcomes e pela expansão da pool de doentes através de colaborações nacionais e internacionais. Importa contudo garantir também que o acesso a estes dados é amplamente aberto aos decisores clínicos e económicos<sup>6</sup>.

Evoluímos de uma medicina personalizada centrada na escolha individual do médico para uma medicina ditada pela evidência dos ensaios clínicos. A complexidade da evolução dos sistemas de saúde, os seus custos e a multiplicidade de fatores que, atualmente e num futuro a curto prazo, determinam e hierarquizam as escolhas da medicação dependem duma rede tão complexa de influências que, seguramente, implicarão que a medicina seja capaz de estabelecer pontes multidisciplinares com outras Ciências, evoluindo na incorporação e adaptação de novas metodologias<sup>16</sup>. ■

#### Bibliografia

1. Optimizing chronic disease management mega-analysis: economic evaluation. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2013. 13(13): p. 1-148.
2. Leigh, S., Comparing applets and oranges: barriers to evidence-based practice for app-based psychological interventions. *Evid Based Ment Health*, 2016. 19(3): p. 90-2.
3. White, R., Building trust in real-world evidence and comparative effectiveness research: the need for transparency. *J Comp Eff Res*, 2016.
4. Scott, I.A. and J. Attia, Cautionary tales in the interpretation of observational studies of effects of clinical interventions. *Intern Med J*, 2016.
5. Schneeweiss, S., et al., Real World Data in Adaptive Biomedical Innovation: A Framework for Generating Evidence Fit for Decision-Making. *Clin Pharmacol Ther*, 2016.
6. Giovannoni, G., et al., Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2016. 9 Suppl 1: p. S5-S48.
7. Tarricone, R., P.R. Boscolo, and P. Armeni, What type of clinical evidence is needed to assess medical devices? *Eur Respir Rev*, 2016. 25(141): p. 259-65.
8. Stewart, K.D., et al., Preference for pharmaceutical formulation and treatment process attributes. *Patient Prefer Adherence*, 2016. 10: p. 1385-99.
9. McDonald, L., et al., Real-world data in the United Kingdom: opportunities and challenges. *BMC Med*, 2016. 14(1): p. 97.
10. Yue, L.Q., et al., Utilizing national and international registries to enhance pre-market medical device regulatory evaluation. *J Biopharm Stat*, 2016: p. 1-10.
11. Ziemssen, T., J. Hillert, and H. Butzkueven, The importance of collecting structured clinical information on multiple sclerosis. *BMC Med*, 2016. 14: p. 81.
12. Berden, F.A., et al., Limited Generalizability of Registration Trials in Hepatitis C: A Nationwide Cohort Study. *PLoS One*, 2016. 11(9): p. e0161821.
13. Elton, A., et al., Neural Systems Underlying Individual Differences in Intertemporal Decision-making. *J Cogn Neurosci*, 2016: p. 1-13.
14. Salamati, P. and F. Soheili, Social network analysis of Iranian researchers in the field of violence. *Chin J Traumatol*, 2016. 19(5): p. 264-270.
15. Llewellyn, S., et al., Patient-level information and costing systems (PLICs): a mixed-methods study of current practice and future potential for the NHS health economy. 2016, Southampton UK: Queen's Printer and Controller of HMSO 2016.
16. Garrison, L.P., Jr., et al., Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health*, 2007. 10(5): p. 326-35.
17. Association of the British Pharmaceutical Industry. Demonstrating value with real world data: a practical guide. 2011. <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Pages/real-world-data.aspx>. Accessed 11 November 2016.
18. Lorscheider, J. et al, Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 2016; 139; p 2395-2405
19. Kaufman, D. W. et al, Survival in commercially insured multiple sclerosis patients and comparator subjects in the U.S. *Mult Scler Relat Disord*, 2014; 3(3) p 364-371
20. Jokubaitis, Predictors of Long-Term Disability Accrual in Relapse-Onset Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2016;80:89-100
21. Flachenecker P, Multiple sclerosis registries in Europe – results of a systematic survey. *MSJ* 2014, Vol. 20(11) 1523-1532.



ARTIGO ORIGINAL

## Tratamento precoce e "sem evidência de atividade da doença" (NEDA): estamos prontos para mudar a nossa prática clínica?

### *Early intervention and no evidence of disease activity (NEDA): are we ready to change our practices?*

Sónia Batista, Lívia Sousa

Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

#### Informações:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Suplemento 1, Volume 16, Número 2, Novembro de 2016. Versão eletrónica em [www.spneurologia.com](http://www.spneurologia.com) © 2016 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

#### Palavras-chave:

Esclerose Múltipla  
Tratamento  
Atividade da doença  
NEDA

#### Key-words:

Multiple Sclerosis  
Treatment  
Disease Activity  
NEDA

#### Correspondência

com o autor:  
Sónia Batista  
Serviço de Neurologia  
Centro Hospitalar e  
Universitário de Coimbra  
Praceta Mota Pinto  
3000-075 Coimbra  
[soniarmbatista@huc.min-saude.pt](mailto:soniarmbatista@huc.min-saude.pt)

#### Resumo

A expansão do arsenal terapêutico da Esclerose Múltipla (EM) que se tem verificado nos últimos anos, com a aprovação de fármacos cada vez mais efetivos, conduziu a uma mudança no paradigma de tratamento. A definição conceptual de sucesso terapêutico tornou-se mais exigente preconizando-se que o alvo seja a ausência de atividade da doença. Neste contexto, estabeleceu-se como novo parâmetro de eficácia o NEDA, termo originado da sigla em inglês que significa "sem evidência de atividade da doença" (*No Evidence of Disease Activity*). Este é um índice composto que na sua definição basilar inclui três medidas da atividade da doença: 1) ausência de surtos; 2) ausência de progressão da incapacidade; 3) ausência de lesões na ressonância magnética (RM) em T2 novas/tamanho aumentado ou de novas lesões captantes de gadolínio.

O atingimento do NEDA nos primeiros anos da doença tem sido correlacionado com um melhor prognóstico a longo prazo, reforçando o conceito amplamente difundido da existência de uma janela de oportunidade no tratamento da EM. Neste contexto, é fundamental a otimização do tratamento na fase inicial da doença, incluindo o início de terapêuticas efetivas imediatamente após o diagnóstico bem como a monitorização regular da atividade da doença e intervenção precoce com mudança para outra estratégia farmacológica em caso de falência terapêutica.

#### Abstract

The expansion of the therapeutic armamentarium for Multiple Sclerosis (MS) over the past few years, with the approval of increasingly effective drugs, has led to a change in the treatment paradigm. The conceptual definition of therapeutic success has become more demanding where the aim is to achieve freedom of disease activity. In this context, "no evidence of disease activity" (NEDA) was established as a new parameter of efficacy. The NEDA composite includes three measures of disease activity: 1) no relapses; 2) no disability progression; 3) no new/enlarging T2-weighted lesions or new gadolinium-enhancing lesions. The attainment of NEDA in the early years of the disease has been correlated with a better long-term prognosis, reinforcing the widely held concept of a window of opportunity in the treatment of MS. Therefore, treatment optimization in the initial phase of the disease is essential and requires early intervention immediately after diagnosis with effective therapies as well as a regular monitoring of disease activity and prompt switches to an alternative pharmacological strategy in case of treatment failure.

#### Introdução

O tratamento da Esclerose Múltipla (EM) sofreu uma enorme revolução nas últimas décadas, fruto de uma profícua era de investigação que conduziu à aprovação dos fármacos que integram o atual arsenal terapêutico. O desiderato de modificar a história natural da doença tornou-se finalmente uma realidade com a disponibilidade de fármacos com diferentes mecanismos de ação e distintos perfis de eficácia e segurança. Adicionalmente, avizinhou-se a introdução no mercado a curto prazo de pelo menos dois fármacos adicionais e existem vários outros em fase de desenvolvimento. Com tantas opções farmacológicas, o processo de decisão terapêutica é cada vez mais complexo, exigindo-se ao neurologista um conhecimento aprofundado dos vários fármacos, por forma a selecionar tera-

pêuticas individualizadas ao perfil do doente.

Paralelamente, a definição conceptual de sucesso terapêutico na EM também evoluiu e tornou-se mais exigente, preconizando-se atualmente a ausência de atividade da doença como meta. Neste contexto, estabeleceu-se como novo parâmetro de eficácia o NEDA, termo originado da sigla em inglês que significa "sem evidência de atividade da doença" (*No Evidence of Disease Activity*), e que resulta da avaliação combinada da atividade clínica e imagiológica<sup>1</sup>. Ainda mais importante, o atingimento do NEDA nos primeiros anos da doença tem sido correlacionado com um melhor prognóstico a longo prazo<sup>2-4</sup>, reforçando o conceito amplamente difundido da existência de uma janela de oportunidade para a intervenção precoce com tratamentos efetivos.

Permanece no entanto a questão primordial: será exequível transpor o conceito de NEDA como objetivo terapêutico para a prática clínica? A resposta continua a gerar o debate entre os neurologistas que se dedicam ao tratamento da EM e será analisada neste artigo.

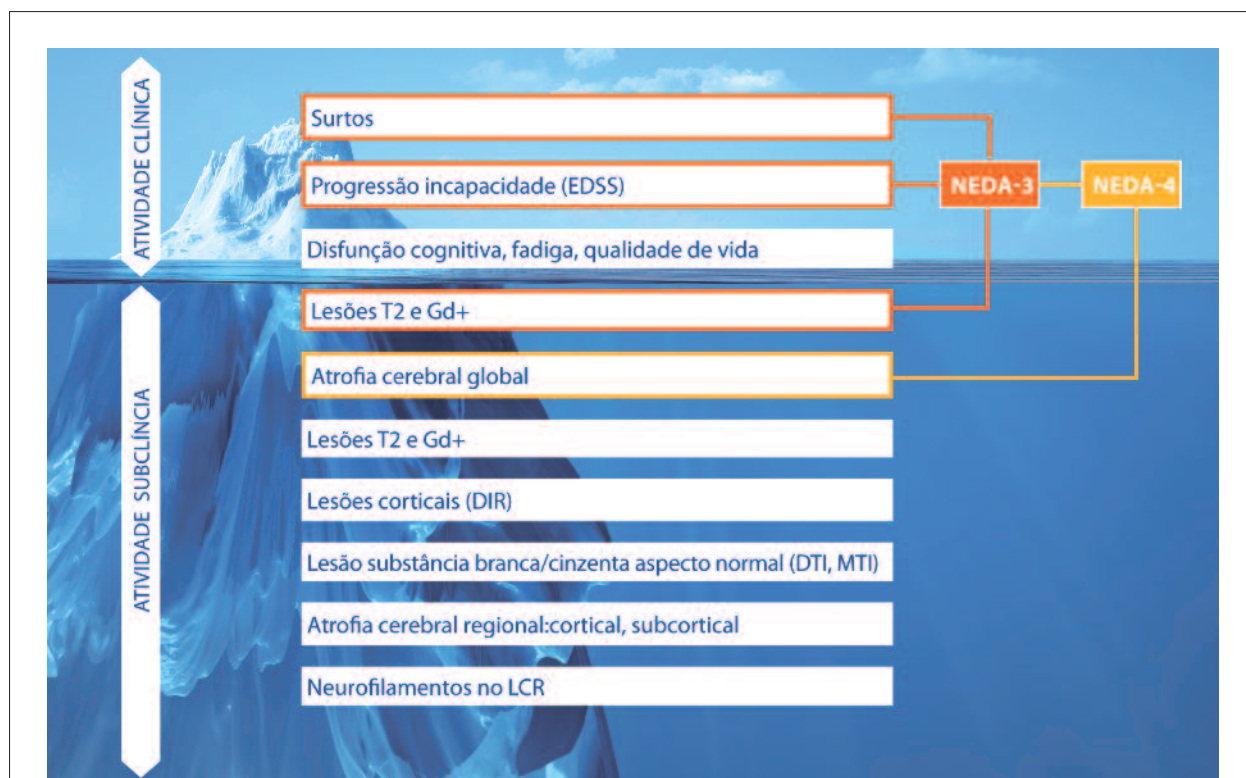
### NEDA como objetivo terapêutico na EM

O conceito de remissão da atividade da doença ou “livre de doença ativa” tem as suas raízes na Reumatologia onde foi há muito implementado como objetivo terapêutico. Na EM, foi introduzido pela primeira vez no ensaio clínico AFFIRM tendo posteriormente sido substituído pelo termo NEDA<sup>1,5</sup>. Este é um índice composto que na sua definição basilar inclui três medidas da atividade da doença (Figura 1): 1) ausência de surtos; 2) ausência de progressão da incapacidade; 3) ausência de lesões na ressonância magnética (RM) em T2 novas/tamanho aumentado ou de novas lesões captantes de gadolínio<sup>5</sup>.

A utilização do NEDA como objetivo terapêutico é intuitivamente atrativa e recebeu imediato interesse pela comunidade científica, tendo sido já implementada como objetivo secundário em vários ensaios clínicos. No entan-

to, a dificuldade em atingir este objetivo mesmo para fármacos muito efetivos<sup>1,6-8</sup> tem servido como argumento negativo para a sua implementação na prática clínica. Importa no entanto salientar que a falência do NEDA nestes estudos ocorreu maioritariamente às custas do critério imagiológico e que existem algumas limitações metodológicas relacionadas com o período de aquisição da RM basal. De facto, é necessário que exista uma RM obtida após o início de ação do fármaco em causa de acordo com as suas propriedades farmacodinâmicas, que funcione como exame de referência basal, caso contrário poder-se-á estar a medir atividade da doença que ocorreu antes do tratamento estar a ser devidamente efetivo(9).

Outra crítica apontada é que se trata de um índice em que a avaliação da atividade inflamatória da doença está sobredimensionada em detrimento do processo de neurodegenerescência que se sabe poder ocorrer precocemente na evolução da EM. Neste contexto, surgiu uma nova proposta de definição de NEDA que integra também, a medição da atrofia cerebral como parâmetro adicional, sendo por isso denominado NEDA-4 (Figura 1)<sup>10</sup>. Preconiza-se que a taxa de atrofia, para ser considerada como NEDA, seja

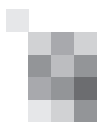


**Figura 1.** Indicadores de atividade da doença na Esclerose Múltipla e definição de NEDA.

A ocorrência de surtos e progressão da incapacidade medida pelo EDSS são os indicadores clínicos clássicos de atividade da doença. No entanto, existem outros potenciais indicadores clínicos como a disfunção cognitiva, fadiga e impacto na qualidade de vida que não são habitualmente avaliados. Adicionalmente sabe-se que a EM cursa com atividade subclínica, que pode ser medida através de biomarcadores como a ressonância magnética ou análise do LCR. Na prática clínica atual recorre-se à avaliação da carga lesional em T2 e T1 e começa a propor-se também a avaliação da taxa de atrofia cerebral anual. As técnicas avançadas de ressonância magnética permitem avaliar atividade subclínica adicional, nomeadamente lesões corticais, lesão difusa da substância branca e cinzenta de aparência normal ou atrofia regional.

O NEDA-3 é definido pela ausência de surtos, ausência de progressão da incapacidade e ausência de lesões em T2 novas/tamanho aumentado ou de novas lesões captantes de gadolínio. O NEDA-4 integra a medição da atrofia cerebral como parâmetro adicional ao NEDA-3, devendo ser inferior a 0.4% ao ano.

Abreviaturas - NEDA: *No Evidence of Disease Activity*; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; Gd+: lesões captantes de gadolínio; DIR: *Double Inversion Recover*; DTI: *Diffusion Tensor imaging*; MTI: *Magnetization Transfer Imaging*.



inferior a 0.4% ao ano, tendo em conta que num indivíduo normal varia entre 0.1 a 0.3% ao ano<sup>10</sup>. Ainda assim, existem outros aspetos muito relevantes para o doente com EM que não são contemplados nesta proposta de avaliação da atividade da doença, nomeadamente a disfunção cognitiva, fadiga e indicadores de qualidade de vida<sup>11</sup>. Por outro lado, é reconhecido que grande parte dos processos patológicos associados à EM decorre de forma subclínica, pelo que outros biomarcadores como os neurofilamentos no líquido céfalo-raquídeo e técnicas avançadas de RM podem fornecer informação adicional relevante (Figura 1)<sup>9</sup>.

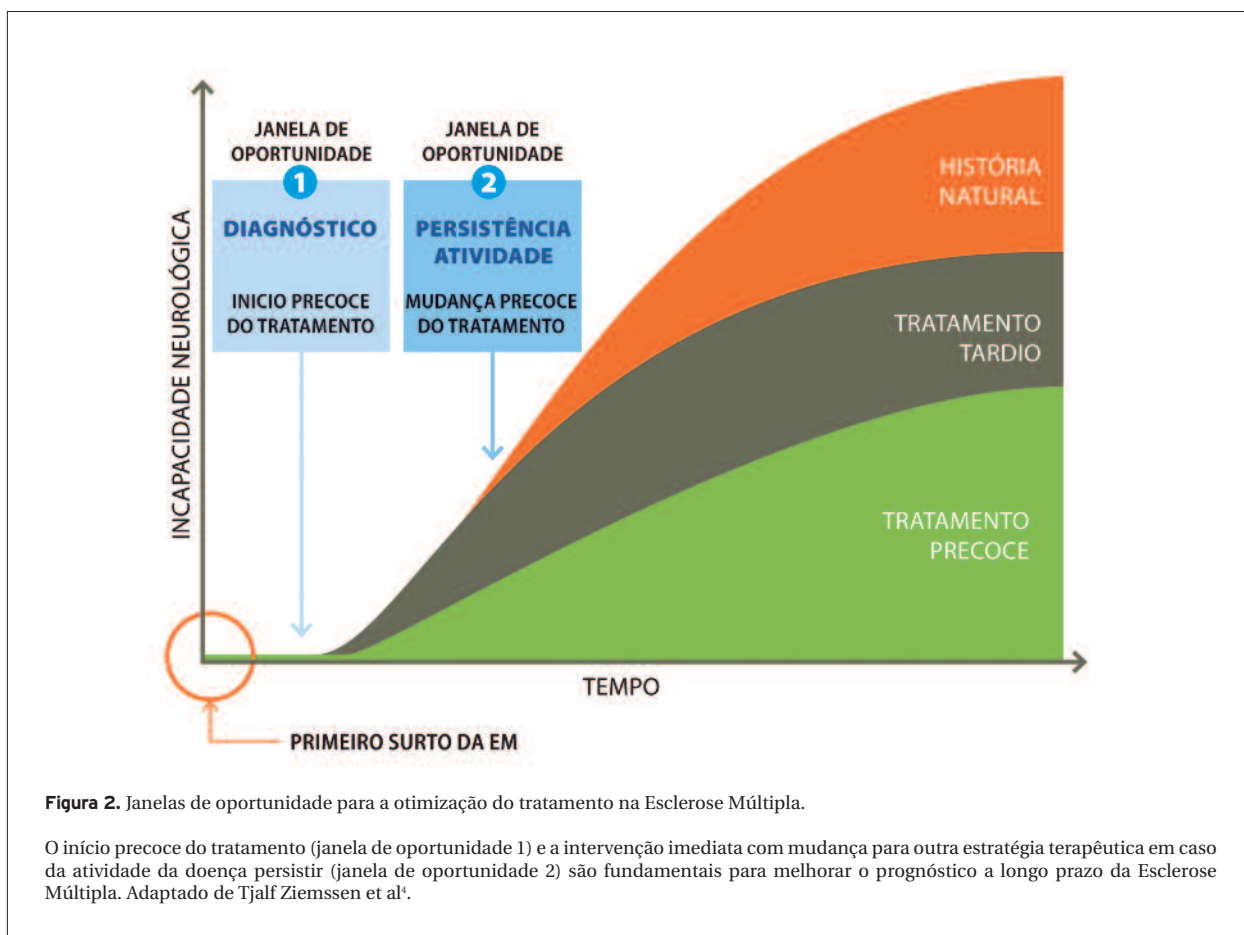
Tendo em conta as considerações supramencionadas é provável, e desejável, que a definição de NEDA evolua e sofra alguns ajustes nos próximos anos tornando-se simultaneamente mais exigente e ajustado às reais necessidades dos doentes e, dessa forma, fornecendo o suporte para um controlo mais efetivo da EM. Ainda assim, a proposta atual não deixa de ser um bom ponto de partida para uma mudança do paradigma de tratamento da EM, tendo sido já demonstrado que a obtenção do NEDA nos primeiros anos da doença se correlaciona com um melhor prognóstico a longo prazo<sup>2-4</sup>.

## A importância da otimização precoce do tratamento com remissão da actividade da doença

Os estudos da história natural da EM revelam que um elevado número de surtos nos primeiros anos de doença está

associado a um maior risco de progressão de incapacidade e a um início mais precoce da fase progressiva<sup>12-14</sup>. Adicionalmente, a ocorrência de surtos ou de novas lesões na RM nos primeiros anos de tratamento modificador da doença tem sido associada com um aumento significativo do risco de progressão da incapacidade<sup>15-18</sup>. Por outro lado, o tratamento efetivo na fase inicial da EM, com remissão da atividade da doença, tem sido correlacionado com uma diminuição do risco da morbilidade e mortalidade associada à doença<sup>4</sup>. De facto, o atingimento do NEDA nos primeiros anos da doença tem-se revelado um bom indicador de prognóstico a longo prazo. Um estudo recente numa coorte de doentes com EM seguidos durante 7 anos demonstrou que a manutenção do NEDA aos 2 anos estava associada a um melhor prognóstico da doença, com valor preditivo positivo de 78.3% para a ausência de progressão<sup>3</sup>. Igualmente, noutro estudo verificou-se que a perda do NEDA no primeiro ano da doença se associou a um maior risco de progressão da incapacidade neurológica a longo termo<sup>2</sup>.

Finalmente, também a eficácia dos fármacos usados no tratamento da EM parece ser superior nas fases iniciais da doença, convergindo para o racional da necessidade da sua otimização precoce em função da atividade da doença. Os resultados dos vários ensaios clínicos no Síndrome Clínico Isolado fornecem as evidências relativas à existência de uma janela de oportunidade para o início do tratamento imediatamente após o diagnóstico, tendo em conta que se obteve



**Figura 2.** Janelas de oportunidade para a otimização do tratamento na Esclerose Múltipla.

O início precoce do tratamento (janela de oportunidade 1) e a intervenção imediata com mudança para outra estratégia terapêutica em caso da atividade da doença persistir (janela de oportunidade 2) são fundamentais para melhorar o prognóstico a longo prazo da Esclerose Múltipla. Adaptado de Tjalf Ziemssen et al<sup>1</sup>.





um menor risco de acumulação de incapacidade a longo prazo comparativamente com o início tardio da medicação<sup>19-22</sup> (Figura 2). Também a eficácia dos atuais fármacos de segunda linha parece ser superior nas fases iniciais da doença<sup>23,24</sup>, e os doentes que efetuam escalada precoce perante a evidência de doença ativa apesar do tratamento imunomodulador com fármacos ditos de primeira linha apresentaram melhor prognóstico<sup>25,26</sup>. Estes dados indiciam a existência de uma segunda janela de oportunidade para a mudança precoce da estratégia terapêutica perante a evidência de persistência da atividade da doença (Figura 2).

Os mecanismos subjacentes à influência da duração da doença na eficácia das terapêuticas da EM e consequente determinação do prognóstico não são completamente conhecidos. Um dos fatores contribuintes será certamente a redução da quantidade de tecido neuronal lesado, que vai aumentando à medida que a doença progride<sup>27</sup>. Por outro lado, também a própria idade do doente, inversamente relacionada com a capacidade de remielinização e reorganização funcional do sistema nervoso central, será determinante<sup>28</sup>. Finalmente, as modificações imunopatológicas decorrentes da evolução da doença, incluindo a disseminação de epitopos, ativação do sistema imune inato e compartimentalização do processo inflamatório, contribuirão para uma diminuição progressiva da eficácia das terapêuticas<sup>29-31</sup>.

Em sumário, a nossa ambição no tratamento da EM deverá ser a ausência de evidência de atividade da doença, ou por outras palavras o atingimento do NEDA, na fase inicial da doença. Para tal é fundamental a otimização do tratamento em função da atividade da doença, incluindo o início de terapêuticas efetivas imediatamente após o diagnóstico bem como a intervenção precoce com mudança para outra estratégia farmacológica em caso da atividade da doença persistir.

### Como implementar o NEDA na prática clínica

A monitorização da atividade da doença é um requisito chave para que o NEDA possa ser implementado como objetivo terapêutico da EM na prática clínica. Para tal, é fundamental dispor de medidas estandardizadas acessíveis que permitam avaliar adequadamente a atividade da doença e dessa forma definir a efetividade do tratamento, identificando precocemente os casos de falência terapêutica.

Para além da avaliação sistemática da ocorrência de surtos e incapacidade neurológica, os principais obstáculos relacionam-se com a acessibilidade a uma avaliação imagiológica por RM regular e estandardizada. O ponto de partida passa por definir o período ideal para obter a RM basal, que deverá ser sempre efetuada após ter decorrido o tempo necessário para obtenção do benefício terapêutico. No seu cálculo é exigível que no organismo o fármaco se encontre na fase de equilíbrio, “*steady state*”, correspondente a pelo menos a 5 semi-vidas. As orientações canadenses, por exemplo, recomendam que a RM basal deve ser obtida entre 3 a 6 meses após o início do tratamento, de acordo com as propriedades farmacodinâmicas do respetivo fármaco, seguindo-se um novo exame 6-12 meses após a RM de referência por forma a identificar precocemente

os casos de falência terapêutica<sup>32</sup>. Posteriormente deverá ser mantida uma RM anualmente<sup>32</sup>. Outro ponto essencial será envolver os neurorradiologistas localmente, e se possível a nível nacional, para que os exames sejam adquiridos e analisados de forma estandardizada e assim permitam uma avaliação longitudinal fidedigna da carga lesional.

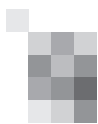
Relativamente à seleção da melhor estratégia terapêutica para atingir o NEDA, tendo em conta o perfil de eficácia-segurança dos fármacos atualmente disponíveis e a ausência de biomarcadores, o critério fundamental continua a ser o grau de atividade que o doente evidencia. Assim, enquanto não dispusermos de fármacos com um nível de eficácia e segurança simultaneamente ótimos, continua a preconizar-se que nos doentes com evidência de pouca atividade o tratamento seja iniciado com fármacos convencionalmente denominados de primeira linha. Por outro lado, nos casos de doença muito ativa, a utilização *ab initio* dos fármacos mais efetivos deverá ser a opção. Igualmente importante é, como já foi dito anteriormente, realizar uma monitorização regular da atividade da doença para identificar precocemente os casos de falência terapêutica e proceder a uma mudança para outro tratamento potencialmente mais efetivo que proporcione atingir um estado de NEDA.

Existe algum criticismo remanescente a esta abordagem, argumentando-se que o NEDA não será um objetivo tangível uma vez que os resultados dos ensaios clínicos mostram taxas de sucesso muito baixas<sup>9</sup>. Lembramos no entanto que se trata de resultados obtidos a nível de grupos de doentes, após a utilização de um fármaco sem nenhum biomarcador que predissesse a probabilidade de resposta. No caso do doente em concreto, a possibilidade de ir alternando entre terapêuticas com diferentes mecanismos de ação, numa abordagem de tentativa-erro, devido à ausência de biomarcadores, permitirá almejar o atingimento do NEDA. A perspetiva de alargamento do arsenal terapêutico da EM nos próximos anos, com a aprovação de novos fármacos mais efetivos, irá contribuir certamente para que o NEDA se estabeleça definitivamente como objetivo terapêutico.

### Conclusão

O NEDA é um objetivo terapêutico ambicioso mas necessário para um controlo adequado da EM e consequente melhoria do prognóstico a longo prazo, com redução da morbidade e mortalidade associadas. Embora a própria definição de NEDA ainda esteja em evolução, a proposta atual constitui um bom ponto de partida para uma mudança do paradigma de tratamento da EM, tendo sido já demonstrado que a obtenção do NEDA nos primeiros anos da doença se correlaciona com um melhor prognóstico a longo prazo.

Para atingir esse objetivo, é fundamental a otimização do tratamento na fase inicial da doença, incluindo o início de terapêuticas efetivas imediatamente após o diagnóstico bem como a monitorização regular da atividade da doença e intervenção precoce com mudança para outra estratégia farmacológica em caso da não obtenção de um estado de NEDA. ■



Referências bibliográficas

1. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):254-60.
2. Uher T, Havrdova E, Sobisek L, Krasensky J, Vaneckova M, Seidl Z, et al. Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up? *Mult Scler*. 2016 May 26.
3. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015 Feb;72(2):152-8.
4. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomić D, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016 Jun;263(6):1053-65.
5. Banwell B, Giovannoni G, Hawkes C, Lublin F. Editors' welcome and a working definition for a multiple sclerosis cure. *Mult Scler Relat Disord*. 2013 Apr;2(2):65-7.
6. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):338-48.
7. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1819-28.
8. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):545-56.
9. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):329-33.
10. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1297-305.
11. Freedman MS. Are we in need of NEDA? *Mult Scler*. 2016 Jan;22(1):5-6.
12. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology*. 2009 Nov 17;73(20):1616-23.
13. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003 Apr;126(Pt 4):770-82.
14. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1914-29.
15. Rio J, Rovira A, Tintore M, Hueriga E, Nos C, Tellez N, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008 May;14(4):479-84.
16. Rio J, Castillo J, Rovira A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler*. 2009 Jul;15(7):848-53.
17. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, Cutter GR, Mancardi GL, Bruzzi P. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann Neurol*. 2009 Mar;65(3):268-75.
18. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, Mancardi GL, Uccelli A, Bruzzi P. Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis. A meta-analytic approach. *Neurology*. 2010 Jul 27;75(4):302-9.
19. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007 Aug 4;370(9585):389-97.
20. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):898-904.
21. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012 Jan;11(1):33-41.
22. De Stefano N, Comi G, Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Efficacy of subcutaneous interferon beta-1a on MRI outcomes in a randomised controlled trial of patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jun;85(6):647-53.
23. Sargento-Freitas J, Batista S, Macario C, Matias F, Sousa L. Clinical predictors of an optimal response to natalizumab in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2013 May;20(5):659-62.
24. Agius M, Meng X, Chin P, Grinspan A, Hashmonay R. Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom. *CNS Neurosci Ther*. 2014 May;20(5):446-51.
25. Bergvall N, Makin C, Lahoz R, Agashivala N, Pradhan A, Capkun G, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study. *PLoS One*. 2014;9(2):e88472.
26. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, De Giglio L, Borriello G, Galgani S, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):64-71.
27. Prosperini L, Gianni C, Barletta V, Mancinelli C, Fubelli F, Borriello G, et al. Predictors of freedom from disease activity in natalizumab treated-patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2012 Dec 15;323(1-2):104-12.
28. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec;79(12):1368-74.
29. Goebels N, Hofstetter H, Schmidt S, Brunner C, Wekerle H, Hohlfeld R. Repertoire dynamics of autoreactive T cells in multiple sclerosis patients and healthy subjects: epitope spreading versus clonal persistence. *Brain*. 2000 Mar;123 Pt 3:508-18.
30. Davies S, Nicholson T, Laura M, Giovannoni G, Altmann DM. Spread of T lymphocyte immune responses to myelin epitopes with duration of multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005 May;64(5):371-7.
31. Miller SD, Eagar TN. Functional role of epitope spreading in the chronic pathogenesis of autoimmune and virus-induced demyelinating diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2001;490:99-107.
32. Arnold DL, Hohel M, et al. Evolving role of MRI in optimizing the treatment of multiple sclerosis: Canadian Consensus recommendations. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;1:1-9.



[www.spneurologia.com](http://www.spneurologia.com)

**Órgão oficial de:**

Sociedade Portuguesa de Neurologia  
Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências  
Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla  
Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral  
Liga Portuguesa Contra a Epilepsia  
Secção da Neurologia do Comportamento da SPN  
Sociedade Portuguesa de Cefaleias  
Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento  
Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares  
Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia  
Sociedade Portuguesa de Neuropatologia  
Sociedade Portuguesa de Neuropediatria

Versão electrónica: [www.spneurologia.com](http://www.spneurologia.com)

Indexada nas bases bibliográficas:

**EMBASE / Excerpta Medica Database** (Elsevier)

**EMBASE.com** (Elsevier)

**SCOPUS** (Elsevier)

[www.indexrmp.com](http://www.indexrmp.com)

Com o apoio de:



ISSN: 1645-281X