

KENIA REPISO CAMPANHOLO

**Associações da avaliação neuropsicológica e
imagem de mielina com PET-PIB e ressonância
magnética nos diferentes fenótipos de esclerose
múltipla**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.**

**Programa de Neurologia
Orientadora: Dra. Daniele de Paula Faria**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

KENIA REPISO CAMPANHOLO

**Associações da avaliação neuropsicológica e
imagem de mielina com PET-PIB e ressonância
magnética nos diferentes fenótipos de esclerose
múltipla**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.**

**Programa de Neurologia
Orientadora: Dra. Daniele de Paula Faria**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

Ficha catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Campanholo, Kenia Repiso
Associações da avaliação neuropsicológica e imagem
de mielina com PET-PIB e ressonância magnética nos
diferentes fenótipos de esclerose múltipla / Kenia
Repiso Campanholo. -- São Paulo, 2021.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientadora: Daniele de Paula Faria.

Descritores: 1. Esclerose múltipla 2. Mielina
3. Neuroimagem 4. Cognição 5. Atividade motora
6. Incapacidade

USP/FM/DBD-448/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha família, pelo apoio
incondicional.

À minha filha, por tornar todo
trabalho mais divertido com sua
ajuda.

AGRADECIMENTOS

À **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, pela excelência em oportunidades de pesquisa.

Ao **Hospital das Clínicas de São Paulo** que, em sua assistência terciária de importância ímpar, permite a realização de pesquisas clínicas em muitas áreas de saúde.

Ao **Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas**, como espaço de trabalho e pesquisa rico e amigável, e a toda equipe pelo suporte durante a execução deste trabalho.

À **General Eletric**, pelo auxílio financeiro.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo**, pelo incentivo à pesquisa.

Aos **amigos, parceiros e instrutores** que fiz neste caminho que, de forma direta e indireta, me apoiaram nesta busca de conhecimento:

Especialmente, agradeço à **Dra. Daniele de Paula Faria** pela atenciosa orientação, pela amizade e pelos ensinamentos durante estes anos. Agradeço, principalmente, pela nova perspectiva que me permitiu ter sobre a pesquisa científica.

À **Milena Sales Pitombeira**, pelo convite, incentivo e apoio nesta deliciosa caminhada. Agradeço pelas discussões, reuniões, tiradas de dúvida nas madrugadas, e pelos chocolates e bilhetes deixados de forma carinhosa.

Ao **Dr. Fábio Luís de Souza Duran**, pela paciência com os programas de análises de imagem, pelo aprendizado derivado dessa parceria e pelos cafés revigorantes durante tardes de trabalho.

À **Dra. Carolina de Medeiros Rimkus**, à **Dra. Samira Luisa Apóstolos Pereira**, à **Dra. Maria Fernanda Mendes** e ao **Dr. Dagoberto Callegaro**, pelas discussões e pelos debates de alto nível.

À minha **família**, esteio e âncora para que eu possa voar sem me preocupar com o amanhã. Mas, em especial, à **Olivia**, que, com seu sonho de ser cientista e suas brincadeiras de fazer experiências, me lembrou do valor da pesquisa.

NORMALIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS	9
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE FIGURAS	12
1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	17
2.1. OBJETIVO GERAL	18
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3. REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1. CARACTERIZAÇÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	20
3.2. EPIDEMIOLOGIA	21
3.3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA	22
3.4. COGNIÇÃO EM ESCLEROSE MÚLTIPLA	24
3.5. MÉTODOS DE NEUROIMAGEM EM ESCLEROSE MÚLTIPLA	28
3.5.1. Ressonância Magnética	28
3.5.2. Magnetization Transfer Ratio	30
3.5.3. Diffusion Tensor Image	31
3.5.4. Tomografia por Emissão de Pósitron com radiofármaco ¹¹ C-PIB	33
4. MÉTODOS	36
4.1. CASUÍSTICA	37
4.1.1. Seleção de pacientes	37
4.1.2. Seleção de controles saudáveis	38
4.2. INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS	39
4.2.1. Avaliação neuropsicológica	40
4.2.1.1. Quantificação das variáveis neuropsicológicas	43
4.2.2. Avaliação clínica neurológica	44
4.2.2.1. Quantificação dos dados clínicos e sociodemográficos	44
4.2.3. Produção dos radiofármacos	45
4.2.4. Aquisição das imagens de RM e PET	45
4.2.4.1. Segmentação e criação dos Volumes de Interesse	46
4.2.4.2. Análise e quantificação do MTR	47
4.2.4.3. Análise e quantificação do DTI	48
4.2.4.4. Análise e quantificação das imagens de PET com ¹¹ C-PIB	49
4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
5. RESULTADOS	53
5.1. CARACTERIZAÇÃO DESCRITIVA DA AMOSTRA	54
5.2. ASSOCIAÇÕES ENTRE COGNIÇÃO, HABILIDADE MOTORA, INCAPACIDADE FUNCIONAL E A CLÍNICA DA EM	58
5.3. QUANTIFICAÇÃO DE MIELINA	60
5.4. NEUROIMAGEM E SUAS RELAÇÕES COM COGNIÇÃO, HABILIDADE MOTORA E INCAPACIDADE	62
5.4.1. MTR e suas relações com a cognição e clínica da EM	62
5.4.3. PET ¹¹ C-PIB e suas relações com a cognição e clínica da EM	73
5.5. MODELOS PREDITIVOS PARA INCAPACIDADE, ALTERAÇÕES COGNITIVAS E MOTORAS	78

5. DISCUSSÃO	85
5.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	86
5.2. A COGNIÇÃO NA EM.....	87
5.3. NEUROIMAGEM DE INTEGRIDADE DE MIELINA EM E SUAS RELAÇÕES CLÍNICAS E COGNITIVAS.....	88
5.3.1. <i>Neuroimagem de integridade de mielina na EM.....</i>	<i>88</i>
5.3.2. <i>As relações da quantidade de mielina e fatores, clínicos, cognitivos, motores e de incapacidade da EM.....</i>	<i>89</i>
6. LIMITAÇÕES.....	93
7. CONCLUSÃO.....	95
8. REFERÊNCIAS.....	97
ANEXOS	107
ANEXO 1 – APROVAÇÃO DA CAPPESQ	108
ANEXO 2 – ADENDO DA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E PLATAFORMA BRASIL.....	111
ANEXO 4 – BATERIA NEUROPSICOLÓGICA.....	117
ANEXO 5 – PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS	119

LISTA DE SIGLAS

9-HPT	<i>9 Hole-Peg-Test</i>
25-FW	<i>25 Foot Walk</i>
AD	<i>Axial Diffusivity (Difusividade Axial)</i>
BICAMS	<i>Brief International Assessment of Cognition for Multiple Sclerosis</i>
BOC	Bandas Oligoclonais
BRNB	<i>Brief Repeatable Neuropsychological Battery</i>
CC	Corpo Caloso
CLTR	<i>Consistent Long-Term Retrieval</i>
CS	Controles Saudáveis
DMD	Droga Modificadora de Doença
DTI	<i>Diffusion Tensor Image (Imagem por Tensor de Difusão)</i>
DVR	<i>Distribution Volume Ratio (Razão de Volume de Distribuição)</i>
EAE	Encefalite Autoimune Experimental
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale (Escala Expandida de Estado de Disabilidade)</i>
EM	Esclerose Múltipla
EMB	Esclerose Múltipla Benigna
EMP	Esclerose Múltipla Progressiva
EMRR	Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente
FA	<i>Fractional Anisotropy (Anisotropia Fracionada)</i>
FE/VPI	Funções Executivas e Velocidade de Processamento de Informação
Gd	Gadólíneo
HC-FMSUP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HNU	<i>Head Neck Unit</i>
LGA	<i>Lesion Growth Algorithm (Algoritmo de Crescimento de Lesão)</i>
LST	<i>Lesion Segmentation tool (Ferramenta de Segmentação de Lesão)</i>
LTS	<i>Long-term Storage</i>
MACFIMS	<i>Minimal Assessment on Cognitive Function in Multiple Sclerosis</i>
MD	<i>Mean Diffusivity (Difusividade Média)</i>
MT	<i>Magnetization Transfer (Transferência de Magnetização)</i>
MTR	<i>Magnetization Transfer Ratio (Razão de Transferência de Magnetização)</i>
NEDA	<i>No Evidence of Disease Activity (Nenhuma Evidência de Atividade de Doença)</i>
PASAT	<i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography (Tomografia por Emissão de Pósitron)</i>
PIB	<i>Pittsburgh Compound B (Composto B de Pittsburgh)</i>
FMRIB-FSL	<i>Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library</i>
RD	<i>Radial Diffusivity (Difusividade Radial)</i>

RM	Ressonância Magnética
SB	Substância Branca
SBAN	Substância Branca de Aparência Normal
SC	Substância Cinzenta
SCAN	Substância Cinzenta de Aparência Normal
SCC	Substância Cinzenta Cortical
SCI	Síndrome Clinicamente Isolada
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SpRT	<i>Spatial Recall Test 10/36</i>
SpRTi	<i>Spatial Recall Test 10/36</i> evocação imediata
SpRTt	<i>Spatial Recall Test 10/36</i> evocação tardia
SRI	Síndrome Radiológica Isolada
SRT	<i>Selective Reminding Test</i>
SRTi	<i>Selective Reminding Test</i> evocação imediata
SRTt	<i>Selective Reminding Test</i> evocação tardia
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Tronco Encefálico
VIT	Volume Intracraniano Total
VOIs	<i>Volumes Of Interest</i> (Volume de Interesse)
VPM	Velocidade Psicomotora
WLG	<i>Word List Generation</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-Domínios cognitivos.....	44
Tabela 2- Detalhes da aquisição das imagens.....	46
Tabela 3 - Exclusões do protocolo de pesquisa.....	54
Tabela 4- Análise descritiva sociodemográfica.....	55
Tabela 5- Comorbidades presentes na amostra de participantes.....	55
Tabela 6- Caracterização clínica dos pacientes com EM.....	56
Tabela 7- Perfil das variáveis cognitivas.....	57
Tabela 8- Perfil cognitivo e motor em análise por domínios.....	58
Tabela 9 - Associações entre aspecto clínicos, de incapacidade e cognitivos nos fenótipos. ...	60
Tabela 10- MTR dos volumes de interesse.....	63
Tabela 11- Associações entre valores de MTR com cognição, habilidade motora e incapacidade.....	64
Tabela 12- DTI (FA) dos volumes de interesse.....	68
Tabela 13- Associações entre valores de DTI (FA) com cognição, habilidade motora e incapacidade.....	69
Tabela 14- Captação ¹¹ C-PIB (DVR) nos volumes de interesse.....	73
Tabela 15- Associações entre valores de captação de ¹¹ C-PIB (DVR) com cognição, habilidade motora e incapacidade.....	74
Tabela 16- Efeito preditivo do MTR sobre cognição, habilidade motora e incapacidade após ajuste para sexo, idade e VIT.....	82
Tabela 17- Efeito preditivo do DTI (FA) sobre cognição, habilidade motora e incapacidade após ajuste para sexo, idade e VIT.....	83
Tabela 18- Efeito preditivo da captação do ¹¹ C-PIB (DVR) sobre cognição, habilidade motora e incapacidade após ajuste para sexo, idade e VIT.....	84

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Memória e sua tradicional subdivisão.....	26
Figura 2 - Transferência de magnetização.....	30
Figura 3 - Esquema de difusividade da água (a) difusividade isotrópica, (b) difusividade anisotrópica, (c) difusividade dentro da fibra nervosa axonal.	32
Figura 4- Autovalores (λ) de difusividade da água captados pelo DTI.	32
Figura 5 - Esquema ilustrativo da aquisição da PET/RM.	34
Figura 6 - Fluxograma de atividades nos dias da coleta de dados.	40
Figura 7 - Pranchas do SpRT (a) Prancha estímulo para memorização e (b) Prancha para execução da tarefa.	41
Figura 8 - Folha de apresentação do SDMT.....	42
Figura 9 – Estojo do 9 Hole-Peg Test.....	43
Figura 10 – Registro do MTR sobre o T1-preenchido e sobreposição da máscara de Volume de Interesse.	48
Figura 11 - Registro dos mapas de DTI com o T1-preenchido e sobreposição da máscara de Volume de Interesse.	49
Figura 12 - Processamento do PET ^{11}C -PIB.....	50
Figura 13 – Imagem ilustrativa de um tecido de referência extraído pelo SUPERPIB.	51
Figura 14 - Associação entre variáveis clínicas, de incapacidade e cognitivas na EM.....	59
Figura 15- Quantificação de mielina entre os diferentes métodos de neuroimagem.	61
Figura 16 - Associações entre MTR captação de ^{11}C -PIB (DVR).....	62
Figura 17- Comparações dos valores de MTR entre fenótipos com grupo-controle.	64
Figura 18 - Associações de valores de MTR com cognição, habilidade motora e incapacidade nos fenótipos de EM.	66
Figura 19- Comparações dos valores de DTI (FA) entre fenótipos com grupo-controle.	69
Figura 20- Associações de valores de DTI (FA) com cognição, habilidade motora e incapacidade nos fenótipos de EM.	71
Figura 21- Comparações da captação de ^{11}C -PIB (DVR) entre fenótipos com grupo-controle....	74
Figura 22- Associações de valores de captação de ^{11}C -PIB (DVR) com cognição, habilidade motora e de incapacidade nos fenótipos de EM.	76
Figura 23- Sensibilidade e especificidade dos valores de MTR com cognição, habilidade motora e incapacidade.	78
Figura 24- Sensibilidade e especificidade dos valores de DTI (FA) com cognição, habilidade motora e incapacidade.	79
Figura 25- Sensibilidade e especificidade dos valores de captação de ^{11}C -PIB (DVR) com cognição, habilidade motora e incapacidade.	80

Campanholo, KR. *Associações da avaliação neuropsicológica e imagem de mielina com PET-PIB e ressonância magnética nos diferentes fenótipos de esclerose múltipla* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Ressonância Magnética (RM) é um método de neuroimagem consagrado no diagnóstico e seguimento da Esclerose Múltipla (EM). O volume de lesões e sua localização têm relação com prejuízos cognitivos, mas, mesmo áreas de aparência normal, estão relacionadas a estas alterações. Uma hipótese para esta questão é que alterações de mielina possam predizer as alterações cognitivas e de incapacidade, mas métodos como a Razão de Transferência de Magnetização (MTR) e Imagem por Tensor de Difusão (DTI) têm limitações. A Tomografia por Emissão de Póstron (PET) com ^{11}C -PIB como marcador de conteúdo de mielina pode ser um método inovador com menores limitações. Até o momento, não há estudos que comparem a relação destas medidas com variáveis clínicas e neuropsicológicas.

OBJETIVO: Avaliar a relação do conteúdo de mielina a partir de achados de RM (MTR e mapa de Anisotropia Fracionada (FA) pelo DTI) e de PET com ^{11}C -PIB, com medidas cognitivas, motoras e de incapacidade em pacientes com diferentes fenótipos de EM.

MÉTODO: Realizaram-se 75 exames de PET/RM com ^{11}C -PIB, MTR e DTI, dos quais 51 foram em pacientes com EM e 24 em controles saudáveis pareados por idade, sexo e escolaridade. Também foram realizadas avaliação clínica e neuropsicológica.

As neuroimagens foram processadas, principalmente, pelo *software* PMOD, mas outros recursos foram usados quando necessário. Os dados clínicos foram coletados e analisados descritivamente, já os neuropsicológicos passaram pelo cálculo do Z-score.

RESULTADO: Seis participantes foram excluídos, remanescentes foram organizados em EM Remitente-Recorrente (EMRR=30), Progressiva (EMP=19) e Controles (CS=20). MTR e ^{11}C -PIB diferenciaram áreas de lesão daquelas de aparência normal nos pacientes (ambos os métodos $p < 0,001$) e áreas de lesão da substância branca (SB) de controles (ambos os métodos $p < 0,001$). Ambos apresentaram associações positivas dos seus valores em corpo caloso (CC) e SB com medidas de cognição, principalmente função executiva/velocidade de processamento (MTR: CC $r = 0,365$, $p = 0,016$; SB $r = 0,305$, $p = 0,044$ - ^{11}C -PIB: CC $r = 0,507$, $p < 0,001$; SB $r = 0,376$, $p = 0,010$), estas associações foram mais frequentes no grupo de EMRR. MTR e ^{11}C -PIB mostraram efeito preditivo sobre cognição. O DTI (FA) mostrou diferença entre áreas de lesão em relação à SB de controles ($p < 0,001$), suas associações com as variáveis clínicas estudadas foram anormais, não se verificando efeito sobre a perda cognitiva, motora ou de incapacidade. Nenhum dos métodos foi capaz de diferenciar os fenótipos quanto à mielina. **CONCLUSÃO:** MTR e ^{11}C -PIB foram melhores métodos de quantificação de mielina, porém nenhum dos métodos estudados foi capaz de diferenciar os fenótipos. MTR e ^{11}C -PIB indicaram que alterações da mielina estiveram associadas a perdas cognitivas, motoras e de incapacidade, principalmente no grupo de EMRR, além de mostrarem efeito preditivo para tais prejuízos. Os valores de DTI (FA) tiveram uma apresentação anormal e não se associaram ou tiveram efeito preditivo sobre cognição, habilidade motora e incapacidade.

Descritores: Esclerose múltipla; Mielina; Neuroimagem; Cognição; Atividade Motora e Incapacidade.

Campanholo, KR. *Associations of neuropsychological assessment and myelin imaging with PET-PIB and MRI in the different multiple sclerosis phenotypes* [thesis]. São Paulo: Medical School, University of São Paulo; 2021.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Magnetic Resonance Imaging (MRI) is an established neuroimaging method used for diagnosis and follow-up in Multiple Sclerosis (MS). The lesions volume and their location are related to cognitive impairment, but even areas of normal appearance are related to these changes. A hypothesis for this question is that myelin alterations can predict cognitive impairment and disabilities, but methods such as Magnetization Transfer Ratio (MTR) and Diffusion Tensor Image (DTI) have limitations. Positron Emission Tomography (PET) with ^{11}C -PIB as a myelin content marker can be an innovative method with fewer limitations. So far there are no studies showing the relationship of this measure with clinical and neuropsychological variables. **OBJECTIVE:** Evaluate the relationship of myelin measurement from MRI findings (MTR and FA map by DTI) and from PET with ^{11}C -PIB with cognition, motor skills and disabilities in patients with different MS phenotypes. **METHOD:** 75 PET/MRI scans with ^{11}C -PIB, MTR and DTI were performed, being 51 in MS patients and 24 in healthy controls matching for age, sex and education. Clinical and neuropsychological evaluations were also performed. PMOD software was the main tool for processing the neuroimaging, but other appliances were used when necessary. Clinical data were collected and analyzed descriptively, while neuropsychological data were presented and analyzed as Z-score. **RESULT:** Six participants were excluded and the remaining were organized in Remitting-Relapsing MS (RRMS=30), Progressive (PMS=19) and Controls (HC=20). MTR and ^{11}C -PIB were better at differentiating lesion areas from those of normal appearance in patients (both methods $p < 0.001$) and from lesions and the white matter (WM) of controls (both methods $p < 0.001$). They also showed positive associations of their values in corpus callosum (CC) and WM with cognitive parameters, mainly executive function/processing speed (MTR: CC $r = 0.365$, $p = 0.016$; WM $r = 0.305$, $p = 0.044$ - ^{11}C -PIB: CC $r = 0.507$, $p < 0.001$; WM $r = 0.376$, $p = 0.010$), which were more frequent in the RRMS group. These methods showed a predictive effect of their values on cognition. DTI(FA) just showed difference between lesion areas in relation to the WM of controls ($p < 0.001$), and its association with the clinical variables studied was inconsistent, without effect on cognition, motor skills or disabilities. None of the evaluated imaging methods could differentiate MS phenotypes based on myelin content. **CONCLUSION:** MTR and ^{11}C -PIB uptake were efficient in analyzing myelin integrity/content and both methods indicated that changes in myelin content were associated with cognitive, motor and disability losses, especially in the RRMS group, in addition to showing a predictive effect for such damages. DTI(FA) values were inconsistent and were not associated with or had a predictive effect on cognition, motor skill and disability. None of the studied methods were able to differentiate MS phenotypes based on myelin content.

Keywords: Multiple Sclerosis; Myelin; Neuroimaging; Cognition; Motor Activities and Disabilities.

1. INTRODUÇÃO

Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, neurodegenerativa e imunomediada do sistema nervoso central (SNC)¹. Foi originalmente descrita por Jean Martin Charcot em 1868^{2,3}, mas estima-se que o primeiro caso documentado tenha sido em 1794 em um diário de Sir Augustus D'Este, neto do Rei George II².

A principal característica da doença é a presença de lesões inflamatórias com presença marcante de linfócitos-T. O resultado desta inflamação é a diminuição de células da neuroglia, chamadas de oligodendrócitos, que são responsáveis pelas bainhas de mielina do SNC. A redução da densidade axonal também pode ser evidenciada e, geralmente, está ligada à irreversibilidade dos déficits neurológicos. Deste modo, na EM, a inflamação leva à desmielinização e, eventualmente, à remielinização^{1,3}, sendo este último um processo variável entre os pacientes e dependente da localização da lesão¹.

O foco da EM é a mielina, e, neste sentido, ela é tradicionalmente considerada uma afecção da substância branca (SB), no entanto, lesões em substância cinzenta (SC) também são evidentes¹ e têm sido cada vez mais descritas⁴ e relacionadas à presença de alterações cognitivas⁵.

As alterações cognitivas mais frequentes em EM são memória e velocidade de processamento⁶⁻¹⁰, mas prejuízos de funções executivas também têm sido descritos¹¹. Além dos déficits cognitivos, são comuns as alterações motoras¹²⁻¹⁵ e juntos estes déficits resultam em incapacidade para atividades de vida diária¹⁴ e impacto na qualidade de vida em portadores de EM¹⁶.

Os estudos não têm sido conclusivos quanto às associações dos déficits cognitivos, motores e de incapacidade aos achados de neuroimagem^{17,18}, mas a compreensão das relações de conteúdo de mielina pode trazer luz a essa investigação.

Diferentes métodos de neuroimagem têm sido utilizados para análise de integridade de mielina¹⁹⁻²³. Estudos com base em Ressonância Magnética (RM) já mostraram relações da quantidade de mielina com prejuízo cognitivo, motores e de incapacidade^{21,22,24,25}, porém a falta de especificidade^{19,26-28} destes métodos traz limitações. Neste sentido, técnicas de imagem molecular não invasivas utilizando radiofármacos específicos para ligação à proteína β -amiloide estão sendo desenvolvidos e testados²⁹, e podem oferecer esclarecimento sobre esta investigação.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar a relação do conteúdo de mielina a partir de achados de neuroimagens de RM [*Magnetization Transfer Ratio* (MTR) e mapa de Anisotropia Fracionada (FA, do Inglês, “*Fractional Anisotropy*”) por *Diffusion Tensor Image* (DTI)] e de *Positron Emission Tomography* (PET) com ^{11}C -PIB, em pacientes com diferentes fenótipos de EM, com seus déficits cognitivos, motores e de incapacidade.

2.2. Objetivos específicos

- ✓ Verificar a capacidade de quantificação de integridade/conteúdo mielina a partir do PET com ^{11}C -PIB (DVR), e dados de MTR e DTI (FA);
- ✓ Comparar os diferentes métodos de neuroimagem para quantificação de mielina;
- ✓ Verificar como a quantificação de conteúdo de mielina a partir do PET ^{11}C -PIB correlaciona-se com os resultados neuropsicológicos;
- ✓ Verificar como a quantificação de mielina a partir de medidas de integridade de mielina [MTR e DTI (FA)] correlaciona-se com os resultados neuropsicológicos;
- ✓ Verificar efeito preditivo de quantificação de mielina pelos diferentes métodos sobre alterações cognitivas, motoras e de incapacidade funcional.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Caracterização da Esclerose Múltipla

A EM é bastante heterogênea, mas dois fenótipos com evoluções clínicas distintas podem ser evidenciados; são as formas remitente-recorrente ou progressiva³⁰. Em 2017, uma revisão dos critérios diagnósticos e da classificação fenotípica para EM foi proposta³¹, refinando a descrição das formas remitente-recorrente ou progressiva, e ressaltando a importância de avaliar a presença de atividade e progressão de doença^{31,32}.

A caracterização das formas clínicas da EM segue o seguinte critério: (a) Síndrome Clinicamente Isolada (SCI), que é definida como o primeiro episódio clínico sugestivo de um quadro inflamatório desmielinizante, podendo ser a primeira manifestação clínica de EM, mas ainda sem preencher os critérios para disseminação no tempo³²; (b) EM remitente-recorrente (EMRR), caracterizada por períodos de exacerbação da doença, chamados de surtos, e períodos de remissão com estabilidade neurológica^{1,3,30,31,33,34}, nota-se que a recuperação, apesar de parecer completa, pode deixar algum nível de sequela permanente³; e (c) EM progressiva (EMP), que é definida como o acúmulo de incapacidade progressivo, podendo ocorrer desde o início do quadro^{1,3,30,31,33,34}, forma primariamente progressiva³⁵, ou após um curso remitente-recorrente inicial, forma secundariamente progressiva³², com ou sem a presença evidente de surtos.

O diagnóstico de EM dá-se, de modo simplificado, pela presença de surto clínico com lesão do SNC verificada por meio de RM, bem como, a demonstração da disseminação da doença no espaço e no tempo, e a presença de imunoglobulinas a partir da pesquisa de bandas oligoclonais (BOC) no fluido cerebrospinal³¹.

A presença de neuroinflamação pode ocorrer em qualquer momento ou fenótipo da EM^{1,3}. Lesões inflamatórias sugerem doença em atividade, contudo, elas são mais robustas durante os surtos, em detrimento da forma ou do estágio progressivo. Em estágios iniciais da doença, a inflamação dá-se em regiões mais profundas e ocorre a dispersão de linfócitos e macrófagos contendo produtos de degradação miélica no parênquima cerebral, pelo rompimento da barreira hematoencefálica, posteriormente, as inflamações passam a predominar nas meninges e a barreira hematoencefálica se mantém íntegra¹.

3.2. Epidemiologia

A EM é a principal causa de incapacidade funcional não traumática em adultos jovens³. Sua prevalência é maior em países acima da linha do Equador^{36,37}, mas os estudos epidemiológicos registram grande variabilidade de métodos e, portanto, de resultados³⁶. Evidências de aumento da quantidade de casos têm sido registradas e podem estar ligadas ao aumento da sobrevivência de portadores de EM, ao mesmo tempo, podem ser um reflexo da melhora nas tecnologias de auxílio diagnóstico³⁷.

De modo geral, Estados Unidos e alguns países da Europa registram mais de 100 casos a cada 100.000 pessoas, enquanto países da América do Sul, como o Brasil, registram de 5 a 20 casos a cada 100.000 pessoas³⁷. Na cidade de São Paulo, a prevalência descrita em 1997 foi de 15 pacientes por 100.000 habitantes³⁸, o que já corresponde a um aumento do número de casos em relação ao primeiro estudo do mesmo autor (4,27/100.000) em 1990³⁹. Mas, da mesma forma que no Hemisfério Norte, no Brasil, observa-se maior prevalência relacionada ao distanciamento da Linha do Equador^{3,40,41}.

Classicamente, a EM tem maior incidência em brancos caucasianos^{3,41}, porém, em negros, ocorrem casos mais graves^{42,43}. Afrodescentes, por disparidades socioculturais históricas, têm menores condições de acesso à saúde, o que pode justificar essas diferenças étnicas quanto à incidência da EM^{43,44}, pois há *cohorts* mais recentes que indicam maior prevalência em americanos afrodescentes em relação a brancos⁴⁴. A miscigenação étnica comum à população afro-americana permite a verificação também nos negros de componentes genéticos de risco para EM frequentes em brancos^{44,45}. Quanto ao sexo, observa-se maior incidência em mulheres^{3,41}.

Os casos de EMRR correspondem a 70-80%, enquanto os progressivos correspondem aos 20-30% restantes^{31,41} e, destes, 5-15% tem o curso primariamente progressivo³. Entre os pacientes de EMRR, há chance de conversão para o curso progressivo de 7% em 6 anos e de 11% em 12 anos de seguimento⁴⁶, esta conversão costuma ocorrer em torno de 10-15 anos de história clínica^{3,46}, sendo que a idade de início e frequência de surtos no início da doença representa risco aumentado para esta conversão⁴⁷. Não há um marcador de conversão claro e a neurodegeneração está presente desde o início³.

A idade de maior frequência do diagnóstico flutua entre a segunda e terceira década da vida, sendo cada vez mais comum o diagnóstico em fases iniciais da doença⁴⁸. Ao mesmo tempo, fatores ambientais, como a maior latitude, podem colaborar para o início precoce do quadro neurológico⁴⁹. A menor exposição ao sol⁵⁰, e sua conseqüente insuficiência de Vitamina D, que é comum a maiores latitudes, podem explicar as taxas de EM populacionais maiores nestas localidades^{51,52}, mas este não é o único fator de risco para a doença, estilo de vida^{33,53,54}, propensão genética^{33,44,50,51,54} e exposição a vírus⁵⁵ são questões importantes a serem consideradas.

Entre os fatores de risco ambientais e relacionados ao estilo de vida mais amplamente relatados, tem-se o uso de drogas⁵³, álcool^{33,53}, tabagismo^{3,33,46,53}, alimentação⁵⁴, obesidade³³ e humor^{3,54}.

Além disso, o curso clínico da EM pode se dar com uma série de comorbidades que requer manejo e tratamento, pois algumas representam risco para a progressão precoce da doença⁵⁶, principalmente a hiperlipidemia, enxaqueca e presença de múltiplas comorbidades⁵⁷. Maior risco para incapacidades se dá, principalmente, por alterações de humor e comportamento⁵⁸, hipertensão, cardiopatia, doenças cerebrovasculares, obesidade e, evidentemente, a múltipla comorbidade⁵⁹. Mas uma das principais comorbidades que requerem atenção pelo impacto na progressão da EM é a Diabetes *Melittus*⁶⁰.

3.3. Apresentação Clínica

A EM representa uma importante causa de incapacidade funcional em adultos jovens, estando associada a uma redução de 7 a 14 anos na expectativa de vida e a um aumento da mortalidade de cerca de três vezes, quando comparados com a população geral⁶¹.

A apresentação clínica sintomatológica da EM é heterogênea, sendo os sintomas mais comuns o déficit motor ou sensitivo em um ou mais membros, disartria, ataxia, vertigem, neurite óptica, neuralgia trigeminal, intolerância ao calor, fadiga, dor, alterações cognitivas e depressão³⁰. Do ponto de vista das alterações cognitivas, que serão amplamente exploradas a seguir, ressalta-se que o perfil neuropsicológico

destes doentes é diferente entre sujeitos, no entanto, o declínio cognitivo está presente em 65% dos casos^{18,62-64}.

Muitos fatores podem determinar a expressão de sintomas motores, sensoriais e cognitivos da EM, e isso depende dos vários processos estruturais e funcionais afetados no SNC³. Dada a heterogeneidade deste quadro neurológico, podem ser encontrados pacientes com lesões (Síndrome Radiológica Isolada – SRI), porém sem clínica sintomática^{65,66}. Estes achados radiológicos, geralmente, são incidentais e os pacientes podem apresentar desmielinização inflamatória ou neurodegenerativa subclínica, compondo, assim, uma fase prodrômica da apresentação da doença^{65,67}. Em média, em 5,5 anos após o achado da SRI, ocorre o diagnóstico de EM⁶⁸.

Ainda dentro do contexto das múltiplas facetas da EM, encontramos um quadro benigno (Esclerose Múltipla Benigna – EMB) definido por pacientes que, aproximadamente, 15 anos depois da primeira manifestação clínica apresentam mínima ou nenhuma progressão da doença ou de incapacidade⁶⁹⁻⁷¹. No entanto, estudo radiológico e cognitivo mostrou que 47% dos indivíduos com EMB apresentaram alteração cognitiva na testagem formal⁷², ao passo que a ausência de alteração cognitiva é um excelente prognóstico para manter o *status* benigno do quadro^{71,73}.

Frequentemente, as alterações cognitivas relacionam-se à carga lesional e à localização das lesões no encéfalo⁷, no entanto, hoje é bem aceito que processos ainda não totalmente evidenciados ocorrem em regiões de substância branca de aparência normal (SBAN)¹⁸ ou de substância cinzenta de aparência normal (SCAN)⁷⁴ e que esses se relacionam com a presença de déficits cognitivos, podendo, estas relações, ainda a serem esclarecidas, justificar o prognóstico da cognição nestes casos^{71,73}.

A sustentação de quadros benignos tem se dado paralela à discussão acerca dos benefícios advindos dos vários tratamentos medicamentosos com as drogas modificadoras de doença (DMD) disponíveis⁷⁵, o que desafia o critério de melhor escolha a cada caso⁷⁶. Por isso, atualmente, se discute o conceito de presença ou ausência de atividade de doença, o que é especificamente conhecido na literatura como nenhuma evidência de atividade de doença (NEDA, do Inglês, “*No Evidence Disease Activity*”). Este conceito se apoia na combinação de parâmetros, quais sejam:

ausência de deterioração clínica, dada pela ausência de surtos e da progressão das incapacidades, e nenhum sinal de atividade radiológica⁷⁷⁻⁷⁹.

Neste contexto, a progressão de incapacidade é compreendida como aumento da pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS, do Inglês, *Expanded Disability Status Scale*) em seguimento de 3-6 meses, enquanto a atividade radiológica sugere novas lesões de contraste em T2-ponderado ou aumento do contraste em T1-ponderado⁷⁷⁻⁷⁹. Mas merece destaque que a deterioração clínica do surto é verificada pela presença de sintomatologia motora, sensitiva e cognitiva^{1,3}.

3.4. Cognição em Esclerose Múltipla

Apesar de Charcot em 1877 ter chamado atenção para as falhas de memória e lentidão de raciocínio nos pacientes de EM⁸⁰, foi somente nos últimos 25 anos que a cognição tem ganhado destaque como foco de pesquisa⁸¹. As alterações cognitivas estão presentes desde os estágios iniciais, mas são mais prevalentes com a progressão da doença ou presença de surtos^{16,81}. Sua apresentação sintomática traz importantes impactos para atividades sociais, ocupacionais e, portanto, de qualidade de vida dos pacientes^{5,64,81-83}.

Como já mencionado, mesmo na EMB, é evidente a presença de alteração cognitiva⁷², o que sugere que pacientes podem não perceber, em suas atividades funcionais, o impacto desses déficits. Mas merece destaque o contrário: a ausência de alterações cognitivas, mediante a queixa contundente dos pacientes de impacto funcional; o que é justificado pelo controle de viés durante uma testagem formal, fato que não ocorre na vida real, na qual exercemos multitarefas em ambientes disfuncionais^{81,84}.

Classicamente, o perfil de alterações cognitivas era chamado de “demência subcortical”⁸⁵, pois sua apresentação difere das tradicionais alterações corticais. Contudo, dada a grande variabilidade de apresentação clínica da EM, este rótulo foi abandonado⁸².

Apesar de insidiosamente progressiva⁸², a relação causal dos déficits cognitivos em EM ainda é bastante controversa⁸⁶, pois muitas variáveis clínicas podem interferir nos resultados do exame neuropsicológico, tais como: a localização e/ou a extensão das lesões, o curso (progressivo ou remitente-recorrente), o tempo

de doença, as medicações que atuam no SNC, bem como a presença de fadiga e distúrbios afetivos, frequentemente evidenciados nestes doentes⁷.

Prejuízos de atenção, memória episódica verbal e velocidade de processamento de informação são frequentemente verificados^{6,8,9,16,17,64,82}, porém déficits nas funções executivas, principalmente de fluência verbal, também foram descritos^{11,17,82} e, mais recentemente, têm ganhado foco as alterações de cognição social¹⁶. No entanto, a característica cognitiva mais frequente nos pacientes com EM é a diminuição da velocidade de processamento (bradipsiquismo), pois sua integridade depende da atividade de tratos longos que interligam regiões encefálicas mais profundas às regiões corticais^{9,16,64}.

A velocidade de processamento influencia outros processos cognitivos, em especial, a atenção e as funções executivas, e por isso há controvérsia entre teóricos quanto a ser considerada como um constructo cognitivo⁸⁷.

O processamento de informação se refere à habilidade para manter e manipular a informação mentalmente por um curto período de tempo (memória operacional) e à velocidade com que esta é processada (velocidade de processamento)^{84,87}. Memória operacional, por sua vez, é definida como a capacidade de manipular informações verbais ou visuais mentalmente, podendo requisitar complementação na memória de longo prazo a fim de produzir uma resposta⁸⁸ (**Figura 1**).

Dentre os processos da memória, são mais frequentes, em EM, as alterações de memória episódica e operacional¹⁶. Memória é um constructo cognitivo amplamente dividido, na mais tradicional classificação, é dividida entre explícita (declarativa) e implícita (não declarativa). Estas, por sua vez, são novamente subdivididas, com destaque à memória explícita, dividida em episódica e semântica⁸⁹ (**Figura 1**).

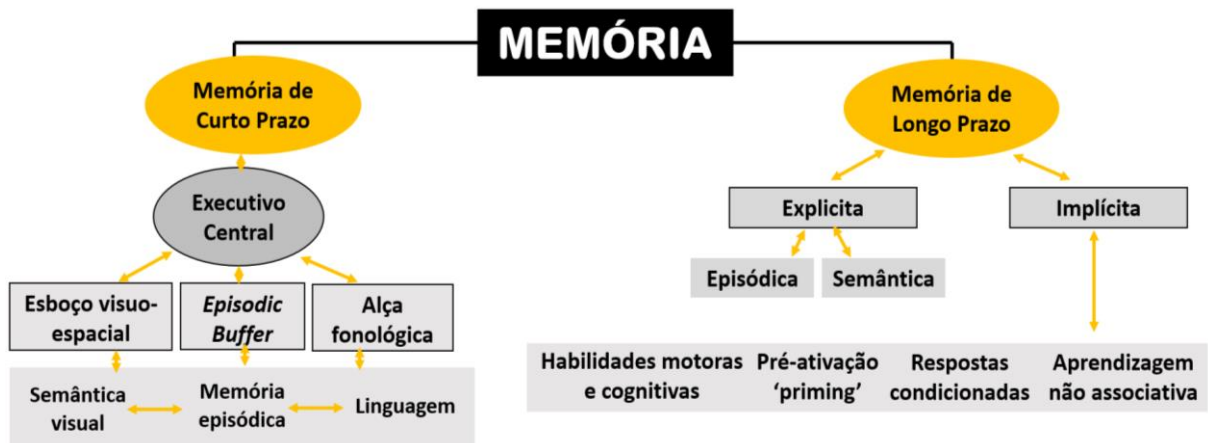


Figura 1 - Memória e sua tradicional subdivisão.

FONTE: adaptação de taxonomia da memória de Tulving e Baddeley⁸⁹

No que tange a memória episódica, sabe-se que a evocação tardia de informações verbais tem se mostrado menos alterada que a visuoespacial⁸. Destaca-se que o reconhecimento está comprometido em apenas 5% dos casos⁹⁰, sendo que os principais prejuízos se referem à aquisição⁹⁰ e evocação tardia⁹¹.

Estudos têm evidenciado que os prejuízos cognitivos observados nos pacientes com EM podem se dever ao comprometimento da velocidade de processamento de informações^{11,91-93}, havendo menor chance de erros quando é oferecido maior tempo para resposta⁹¹.

Outra área da cognição que merece destaque são as funções executivas e atenção, as primeiras são conhecidas como função guarda-chuva, pois abrangem um conjunto de funções para criação, planejamento, gerenciamento e (re)modulação de metas⁹⁴; já a segunda pode ser considerada parte das funções executivas na medida em que controla e gerencia a entrada de informações na consciência⁹⁵.

Na EM, verifica-se seu comprometimento entre 15 a 25% dos pacientes⁹⁶, a maior parte dos estudos mostra alterações de fluência verbal^{11,17,82}, sendo esta uma tarefa que envolve monitoramento mental de regras⁹⁷.

Alterações de percepção⁹⁶, linguagem e eficiência intelectual⁹⁸ também são observadas em algumas pesquisas, no entanto, com menor destaque, seja pela baixa frequência destes déficits seja pelo fato das grandes baterias para EM não incluírem testes para estes domínios^{16,81}.

No que tange especificamente a avaliação neuropsicológica para EM, temos o consagrado uso de dois testes com alta sensibilidade, são eles o *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) e o *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT)^{99,100}. Porém, o PASAT sofre impacto da escolaridade e pode ser uma tarefa estressora, ao passo que o SDMT é fácil e rápido de ser aplicado, além de ser uma tarefa multidisciplinar¹⁰¹.

Embora ambas as tarefas tenham sensibilidade comprovada para EM^{99,100}, o uso de baterias neuropsicológicas pode ser mais interessante, uma vez que permite a investigação de mais funções cognitivas^{16,81}. Muitas baterias são utilizadas neste contexto, mas três são amplamente citadas na literatura e duas delas têm tradução e validação para vários países⁸¹, são elas: *Brief Repeatable Neuropsychological Battery* (BRNB)¹⁰² e *Minimal Assessment on Cognitive Function in Multiple Sclerosis* (MACFIMS)¹⁰³, como baterias mais compreensivas, além da *Brief International Assessment of Cognition for Multiple Sclerosis* (BICAMS), uma derivação da MACFIMS, que vem sendo recentemente explorada pela eficiência e rápida aplicação, em torno de 15 minutos¹⁰⁴.

A tradução e adaptação transcultural de um teste neuropsicológico é de extrema importância¹⁰⁵. Destas baterias, apenas a BRNB está traduzida, validada e normatizada para o Brasil¹⁰⁶. A BICAMS tem apenas sua tradução e validação¹⁰⁷, dados normativos não foram publicados até o momento.

O uso de testes ou baterias neuropsicológicas têm como objetivo verificar flutuações de perfil cognitivo, principalmente em casos de EMRR, mas também de verificar declínio cognitivo⁸⁴. Testes, enquanto ferramentas psicométricas, quantificam um determinado constructo cognitivo e podem, portanto, classificar o desempenho em termos de presença ou ausência de dificuldades¹⁰⁸.

Prejuízo cognitivo é tipicamente caracterizado por pontuações com 1,5 desvio padrão (igual a percentil ≤ 5) abaixo da média^{9,102,103,109-111}, pois estas são suficientes para provocar impacto funcional¹¹². Este conceito advém da discussão e do diagnóstico diferencial entre um quadro demencial e um comprometimento cognitivo leve¹¹², e tem sido amplificado e aplicado a qualquer quadro neurológico que provoque incapacidade cognitiva e funcional¹¹³.

Na literatura para EM, este valor de ponto de corte tem variado, o que provoca diferentes resultados e dados de prevalência^{5,81,109-111}. É importante destacar que, ao

se considerar um ponto de corte de 2 desvios padrão abaixo da média, aumenta-se o rigor ao se afirmar que há prejuízo cognitivo⁸¹.

Outra problemática importante para o estabelecimento de déficit cognitivo é considerar a medida de um único teste ou de um conjunto deles compondo um domínio cognitivo^{81,82}. O primeiro caso permite a análise cognitiva profunda, investigando as variáveis psicométricas em separado e sua inter-relação e relação com a doença, mas o segundo permite medidas psicométricas mais robustas, uma vez que trabalham com medidas compostas^{16,81}.

Para maior confusão, ainda há estudos que consideram o déficit cognitivo como o prejuízo (novamente com variação do ponto de corte de 1,5¹¹⁰ ou 2 desvios padrão⁵ abaixo da média) em 2 ou 3 tarefas. Tal conduta traz mais viés de interpretação, posto que estes estudos não deixam claro qual pontuação de testes com múltiplas medidas foram considerados como critério⁸¹. Por exemplo, um teste muito comum em baterias é o *Selective Reminding Test*, composto de três diferentes pontuações. Nele, podem ocorrer alterações em apenas uma delas ou em mais de uma.

3.5. Métodos de neuroimagem em Esclerose Múltipla

3.5.1. Ressonância Magnética

O uso da RM como um método de imagem é bem estabelecido na prática clínica, pois pode ser aplicado a todas as partes do corpo¹¹⁴. Os primeiros estudos com RM se deram em 1946 por diferentes grupos de pesquisa em paralelo, Purcell, em Harvard, e Bloch, em Stanford, mas foi apenas em 1976 que o método foi aplicado para produção de imagem do corpo humano, sendo que esta aplicação rendeu um prêmio Nobel para Paul Lauterbour e Peter Mansfield¹¹⁵.

De forma bastante simplificada, a imagem por RM é obtida pela interação de um forte campo magnético com os prótons de hidrogênio do corpo humano¹¹⁴. O hidrogênio, além de ser um elemento químico abundante no tecido animal, tem seu núcleo estável e com um único próton¹¹⁵, o que dá a ele um maior momento magnético¹¹⁴ tornando-o excelente para este procedimento.

Este núcleo, quando excitado por ondas de radiofrequência e estando dentro de um campo magnético, emite um rádio sinal que pode ser captado por uma antena e, após processamento, transformado em imagem^{114,115}.

Dentro do aparelho de RM, ocorre o alinhamento dos movimentos de rotação dos prótons (*spin* – movimento de rotação de um objeto de torno do próprio eixo), que, em condições normais, é aleatório em relação aos polos magnéticos externos gerados pelo aparelho. O pulso de rádio frequência provoca a excitação dos prótons, de modo que estes, antes girando em torno de um eixo longitudinal, passam a girar em torno de um eixo transversal. O tempo de relaxamento dos prótons após tal excitação permite a criação de dois tipos de imagem, a T1 (tempo de relaxação longitudinal) e T2 (tempo de relaxação transversal)^{114,115}.

Como técnica de neuroimagem já consagrada, a RM é amplamente usada no diagnóstico e manejo clínico da EM³¹. Com ela, é possível verificar alterações no SNC em diferentes estágios de evolução, principalmente quando há associação de contraste paramagnético, em que o gadolínio é o mais usado como realce à inflamação provocada pela desmielinização¹¹⁶.

O volume de lesões, sua localização e o comprometimento da SB têm relação com prejuízos cognitivos¹⁷, embora a gravidade das lesões seja melhor preditor de incapacidade que sua extensão^{17,18}. Mas dados controversos e discrepantes têm sido encontrados quanto à relação de carga lesional e comprometimento cognitivo^{117,118}, tal como a relação de lesões de SB e déficits cognitivos^{17,63}. Este fato introduz a ideia de que não apenas regiões com lesões claras e nítidas justificam os achados neuropsicológicos nestes doentes.

Neste sentido, é crescente o interesse pela SBAN, pois é evidente que mesmo áreas sem presença de alteração clara em RM têm relação com aspectos clínicos e cognitivos na EM¹⁸. No entanto, as lesões de SB e a SBAN, por si só, não podem explicar a extensão dos déficits cognitivos em, por isso o interesse na substância cinzenta (SC) tem aumentado^{119,120}, já sendo evidenciadas relações de lesões em SC e SCAN com déficits cognitivos⁷⁴.

Alterações de SB estão associadas com a menor difusão metabólica em várias redes de conectividade para quadros remitente-recorrentes e progressivos, independentemente dos prejuízos cognitivos. Regiões de SBAN foram mais fortemente correlacionadas com declínio cognitivo que regiões de lesão evidente em

sequências de T2 na imagem de RM. Essa relação ocorre, principalmente, para redes de conectividades de controle executivo e medidas de velocidade de processamento, perfil cognitivo este, mais frequentemente, relatado em pacientes com EM, sugerindo que projeções das fibras de conectividade estejam afetadas nestes pacientes¹⁸. Mudanças na integridade da SBAN têm sido mostradas como preditoras para o desenvolvimento de lesões¹²¹ e, conseqüentemente, de déficits cognitivos.

A grande limitação da RM convencional é sua incapacidade de distinguir os processos patológicos que ocorrem no encéfalo quando não há evidência de alteração estrutural. Assim, técnicas de imagem que envolvam funcionalidade encefálica, para além de sua estrutura, podem contribuir com maiores informações¹²².

3.5.2. Magnetization Transfer Ratio

Com o objetivo de melhor compreender lesões teciduais em, tem sido empregada em pesquisas a imagem por Transferência de Magnetização (MT – do Inglês, *Magnetization Transfer*), sendo esta uma técnica de neuroimagem, semelhante ao T1 ponderado¹²³. Da mesma forma que para a RM, a imagem por MT se foca no hidrogênio, no entanto, aqui são os átomos ligados às moléculas de água livre e os ligados às macromoléculas semissólidas com restrição de movimento que se tornam importantes (**Figura 2**). A razão da troca de magnetização (do Inglês, *Magnetization Transfer Ratio* – MTR) entre os prótons deste átomo é o objeto de estudo do método, de modo que mudanças nessa troca refletem mudanças da difusão da água¹²⁴.

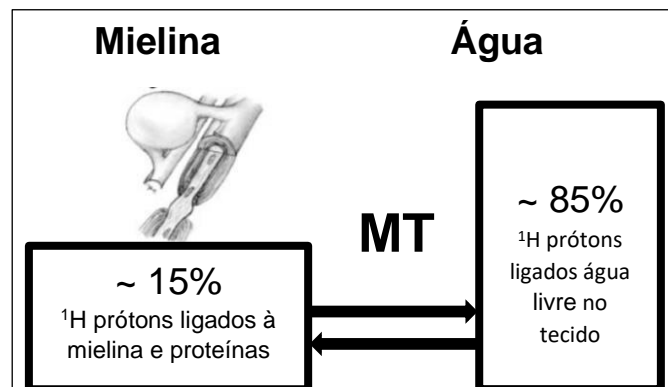


Figura 2 - Transferência de magnetização.
FONTE: Adaptação de Ropele e Fazekas (2009)¹⁹

Sendo a mielina uma macromolécula rica em água¹²⁵, o MTR tem sido usado como marcador de integridade de mielina, o que já foi confirmado em estudos pós-morte^{19,126}. Já foi relatado que os valores de MTR encontram-se diminuídos mesmo em áreas de SBAN ou SCAN, principalmente em casos de EMP em que pode ocorrer a destruição axonal por degeneração^{19,20}. Além disso, alterações de MTR têm sido relacionadas ao surgimento de lesões nestas localidades, em seguimentos de até 2 anos¹⁹. No entanto, ressalta-se que áreas de gliose, edema e inflamação também apresentam diminuição dos valores de MTR, o que pode gerar um falso positivo para desmielinização; interferindo, portanto, na especificidade da técnica^{19,26}.

Estudo com MTR em um aparelho de RM de 7 Tesla mostra importante diminuição de mielina em lesões de pacientes com EM, o mesmo foi verificado em SBAN. Os valores de MTR em SBAN ainda se correlacionaram com velocidade psicomotora de membros inferiores²⁴. De forma semelhante, resultados alterados de MT em SC cortical se correlacionaram a múltiplas variáveis cognitivas, principalmente de velocidade de processamento²⁵.

Alterações volumétricas e de atrofia cerebral e suas relações com déficit cognitivo também foram evidenciadas nestes estudos^{24,25}, apesar de não terem sido controladas nas análises estatísticas. No entanto, diferenças de MTR permanecem significativas em amostra de EMRR com e sem comprometimento cognitivo, mesmo após controle de efeito de volume de lesões⁶³.

3.5.3. *Diffusion Tensor Image*

Baseada na água, mas agora com foco no movimento de sua difusão, a Imagem por Tensor de Difusão (do Inglês, *Diffusion Tensor Image* – DTI) é uma técnica de imagem que surgiu em 1994 e revolucionou o exame da densidade dos feixes de SB. Na difusão da água, compreende-se a energia cinética das moléculas, sendo que este movimento em meio aquoso livre (difusividade isotrópica) é diferente do verificado em meio limitado por barreiras (difusividade anisotrópica). As fibras nervosas, por sua vez, são compostas de água em seu interior, e as membranas axonais atuam como barreiras que influenciam na sua difusão (**Figura 3**)¹²⁷.

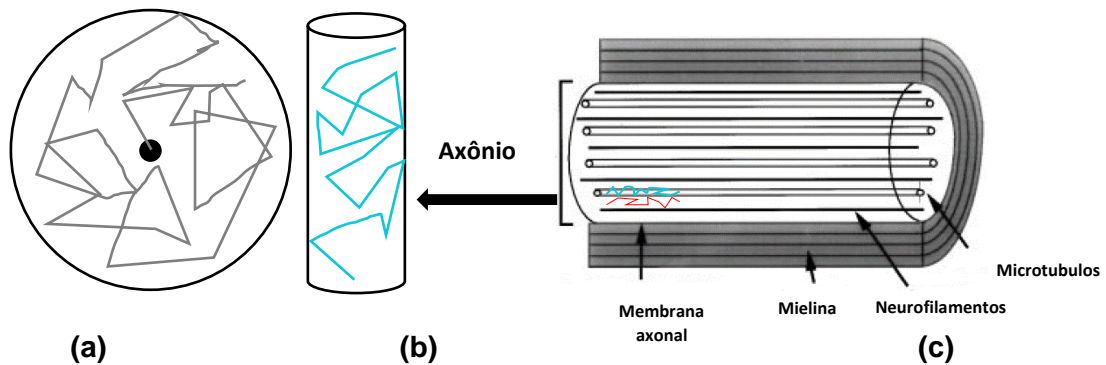


Figura 3 - Esquema de difusividade da água (a) difusividade isotrópica, (b) difusividade anisotrópica, (c) difusividade dentro da fibra nervosa axonal.
FONTE: Adaptado de Beaulieu (2002)¹²⁷

A difusão é maior quando paralela à barreira, ou seja, no sentido das fibras nervosas (**Figura 4**)¹²⁸. Por meio de uma decomposição tensorial, o DTI capta as diferentes difusividades da água na fibra, que, por sua vez, são usadas para o cálculo de diferentes medidas: anisotropia fracionada (do Inglês, *Fractional Anisotropy* – FA), difusividade média (do Inglês, *Mean Diffusivity* – MD), difusividade radial (do Inglês, *Radial Diffusivity*- RD) e difusividade axial (do Inglês, *Axial Diffusivity* – AD)¹²⁷.

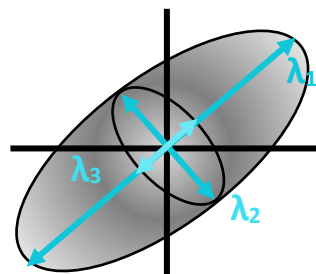


Figura 4- Autovalores (λ) de difusividade da água captados pelo DTI.
FONTE: Lope-Piedrafita (2018)¹²⁸

Destas medidas obtidas pelo DTI, a medida de FA e RD são mais usadas como quantitativos para a SB¹²⁹. Menores medidas de FA têm sido relacionadas a menores quantidades de SB em análise histológica pós-morte¹³⁰. Além disso, observa-se valor preditivo de progressão de doença em 4 anos de seguimento, principalmente quando o foco é o corpo caloso¹³¹. No entanto, para o DTI assim como no MTR, a presença de gliose e edema também pode ocasionar falsos positivos e diminuir a especificidade

do método²⁶. No entanto, é válido ressaltar, que, neste caso, a presença de inflamação é provocada pelo aumento da celularidade, o que afeta os resultados da FA, deixando-os maiores onde poderia haver baixa quantidade de mielina^{27,28}.

Há correlação significativa entre medidas de DTI, principalmente de FA em corpo caloso, tálamo e pedúnculo cerebelar com alterações de velocidade de processamento de informação e velocidade psicomotora²¹. Também há resultados de FA de pré-frontal dorsolateral e orbitofrontal direito relacionados a piores resultados de cognição geral, velocidade de processamento e funções executivas²².

No entanto, ainda que resultados prévios mostrem que parte das alterações cognitivas em pessoas com EM se deva a valores baixos de FA e altos de MD¹³², análises atuais de maior rigor estatístico, a partir de modelos com controle de atrofia cerebral, mostram que as relações de FA e cognição são mais bem explicadas pela atrofia, idade e escolaridade dos pacientes¹³³. O mesmo ocorre quando há controle do volume cerebral²². Valores de FA que apresentam correlação significativa com fluência verbal, inibição, alternância e velocidade de processamento, após controle de efeito da velocidade de processamento, também perdem significância estatística¹³⁴.

3.5.4. Tomografia por Emissão de Póstron com radiofármaco ¹¹C-PIB

Visando melhor compreender lacunas quanto à especificidade de imagens de RM, principalmente quanto ao conteúdo de mielina na SB, técnicas de imagem molecular não invasivas utilizando radiofármacos específicos estão sendo desenvolvidas e testadas²⁹. Radiofármacos emissores de póstron são utilizados para aquisição de imagem em equipamentos de Tomografia por Emissão de Póstrons (do Inglês, *Positron Emission Tomography* – PET).

Uma vantagem desta técnica é sua capacidade de fornecer informações quantitativas em processos fisiológicos, bioquímicos e farmacológicos *in vivo* sem interferir no sistema, isto ocorre devido à utilização dos radiofármacos em quantidades muito pequenas, em concentração picomolar. O radiofármaco injetado emite póstrons (antimatéria dos elétrons) que são aniquilados ao encontrar elétrons presentes no tecido. A aniquilação gera a emissão de dois raios gama de 511 keV em sentidos opostos e estes são detectados pelo anel (360°) de detectores do equipamento PET formando uma imagem tridimensional¹³⁵ (**Figura 5**).

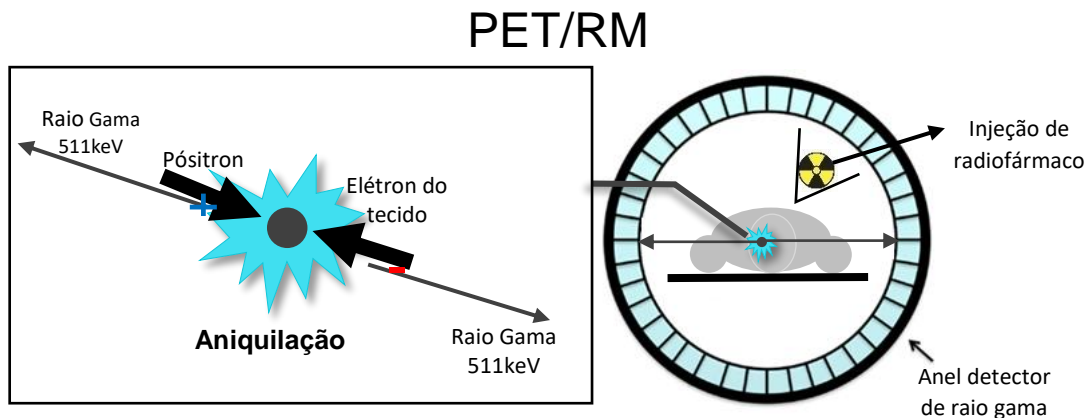


Figura 5 - Esquema ilustrativo da aquisição da PET/RM.

FONTE: Adaptação de Li e Conti (2010)¹³⁵

O radiofármaco ^{11}C -PIB, também conhecido como *Pittsburgh Compound B*, é um derivado da tioflavina-T e tem sido utilizado em humanos desde 2004 com sucesso como um radiofármaco PET para identificação de placas β -amiloide depositadas no cérebro. O composto mostrou-se específico para a ligação em placa β -amiloide, e tem sido possível associar sua taxa de ligação com o desenvolvimento da doença de Alzheimer^{136,137}. Desde de 2011, este radiofármaco também tem sido utilizado em estudos de quantificação de mielina^{138,139}.

O PET com ^{11}C -PIB pode ser utilizado como ferramenta para quantificação de conteúdo de mielina uma vez que este se liga à estrutura beta da proteína básica de mielina^{138,139}. Esta ferramenta pode ser um grande diferencial na discussão de quantificação de mielina encefálica na EM, pois, diferente dos dois métodos anteriores, traz um aspecto funcional e metabólico. Mas, apesar de a imagem PET com ^{11}C -PIB já ter sido utilizada como ferramenta para quantificação de conteúdo de mielina,^{138,139} até o momento, os estudos que mostram a relação desta medida com variáveis clínicas e neuropsicológicas consideraram amostras desenhadas para outros objetivos incluindo ferramentas de aferição cognitiva pouco sensíveis às alterações específicas à EM.

Apesar da imagem PET possibilitar uma ampla gama de investigações dada a variedade e especificidades de diferentes radiomarcadores, a imagem oriunda do método tem limitada resolução, por isso requer o seu registro sobre uma imagem correspondente em estruturas anatômicas. Este duplo registro é feito por *softwares* e

técnicas de computação que buscam corrigir discrepâncias possíveis entre a imagem PET e a RM. Este processo pode ser feito tanto com bancos de imagem padrão incluídos nos próprios programas ou podem ser feitos com a RM do próprio paciente, normalmente adquiridos de modo sequencial¹⁴⁰.

É aqui que o uso de um sistema de imagem híbrido (PET + RM) pode oferecer maior precisão ao método. Em uma coleta de imagem na qual, concomitantemente, se adquirem dados estruturais, metabólicos e neuroquímicos se garantem condições fisiológicas, físicas, emocionais e cognitivas semelhantes, diminuindo a possibilidade de vieses de interferência e assegurando a melhor correlação espacial e temporal dos sinais de ambos os métodos na medida que se evita o reposicionamento do sujeito em aparelhos diferentes ou, até mesmo, em dias de aquisição diferentes; além dos benefícios práticos no manejo do paciente e do tempo de aquisição das imagens^{140,141}.

4. MÉTODOS

Este foi um estudo exploratório prospectivo de análise transversal, parte da terceira etapa de um projeto maior previamente aprovado pelo Comitê de Ética (*Imagem PET em processos relacionados à doença Esclerose Múltipla*, protocolo CAPPesq: 2.451.027 – **Anexo 1**; adendo da avaliação neuropsicológica aprovado – **Anexo 2**).

Portanto, o presente estudo foi conduzido segundo os preceitos da Declaração de Helsinque, respeitadas as Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde.

4.1. Casuística

Realizaram-se 75 exames de PET com ^{11}C -PIB, além do MTR e DTI, dos quais 51 foram destinados a pacientes do Ambulatório de Esclerose Múltipla do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Vinte e quatro exames foram realizados com controles saudáveis selecionados a partir do controle de variáveis sociodemográficas: sexo, idade e escolaridade.

O cálculo do tamanho amostral foi realizado com base nos estudos em modelos animais de encefalite autoimune experimental (EAE) em ratos que precederam este estudo clínico. Foi considerado o valor de captação basal de ^{11}C -PK11195 (outro radiofármaco do estudo matriz) na imagem de PET (momento prévio à indução do modelo), sendo o *Standardized Uptake Value* (SUV) de, aproximadamente, 0,3 e o maior valor de SUV (após a indução da EAE) de, aproximadamente, 0,5. Considerando que a maior variabilidade de SUV obtida entre os animais foi de 0,15 (desvio padrão), a amostra necessária para a realização do estudo, com poder de 80% e confiança de 95%, utilizando análise de variância (ANOVA) para comparação dos grupos, seria de cinco pessoas em cada grupo. Prevendo uma maior variabilidade e complexidade da doença em seres humanos quando comparados ao modelo animal, foi estimado um número de 15 sujeitos em cada grupo.

4.1.1. Seleção de pacientes

A seleção foi realizada por um médico neurologista especialista em Neuroimunologia e pesquisador executante do projeto de pesquisa do qual este se

deriva, com apoio da equipe de neurologistas do serviço de Neuroimunologia do HC-FMUSP.

Os critérios de inclusão foram:

- ✓ Idade de 18 a 65 anos;
- ✓ Escolaridade igual ou maior que 4 anos;
- ✓ Diagnóstico de EM confirmado pelos critérios de McDonald revisados de 2017³¹;
- ✓ Ser regularmente acompanhado no ambulatório do HC-FMUSP;
- ✓ Concordar em participar da pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – **Anexo 3**).

Os critérios de exclusão foram:

- ✓ Contraindicação à realização de RM: claustrofobia, marca-passo, estimuladores cerebrais profundos, prótese metálica, etc.;
- ✓ Gravidez e amamentação;
- ✓ Limitações que não os permitissem permanecer no aparelho de PET/RM por cerca de 70 minutos: tremor, rigidez/espasticidade, distúrbio psiquiátrico, etc.;
- ✓ Limitações que não permitissem a punção venosa em membros superiores: espasticidade, deformidade, tremor, etc.;
- ✓ Uso de corticoide oral ou endovenoso nos 30 dias antecedentes à realização dos exames de imagem e à avaliação neuropsicológica;
- ✓ Uso de benzodiazepínicos nas últimas 4 semanas ou com diagnóstico atual de quadro psiquiátrico sem tratamento;
- ✓ Condição clínica grave, tais como insuficiência renal, cardíaca, hepática ou disfunção metabólica grave, que limite a punção e/ou a persistência longa para realização de exames.

4.1.2. Seleção de controles saudáveis

Os controles saudáveis foram recrutados a partir do convite e voluntariado de sujeitos da comunidade.

Os critérios de inclusão foram:

- ✓ Idade, sexo e escolaridade controlados a partir da casuística de pacientes;

- ✓ Concordar em participar da pesquisa e assinar o TCLE.

Os critérios de exclusão foram:

- ✓ Apresentar história prévia e atual de qualquer doença do SNC;
- ✓ Limitação física ou sensorial que impeça de realizar as tarefas cognitivas;
- ✓ Contraindicação à realização de RM: claustrofobia, marca-passo, estimuladores cerebrais profundos, prótese metálica, etc.;
- ✓ Gravidez e amamentação;
- ✓ Limitações que não os permitissem permanecer no aparelho de PET/RM por cerca de 70 minutos: tremor, rigidez/espasticidade, distúrbio psiquiátrico, etc.;
- ✓ Limitações que não permitissem a punção venosa em membros superiores: espasticidade, deformidade, tremor, etc.;
- ✓ Uso de corticoide oral ou endovenoso nos 30 dias antecedentes à realização dos exames de imagem e à avaliação neuropsicológica;
- ✓ Uso de benzodiazepínicos nas últimas 4 semanas ou com diagnóstico atual de quadro psiquiátrico sem tratamento;
- ✓ Condição clínica grave, tais como insuficiência renal, cardíaca, hepática ou disfunção metabólica grave, que limite a punção e/ou a persistência longa para realização de exames.

4.2. Instrumentos e procedimentos

Este estudo fez parte de projeto maior previamente aprovado, deste modo, representa aqui parte de um processo de etapas em curso. Considerando parte dos procedimentos adotados por esta etapa e pertinentes a este braço de projeto, os participantes foram convidados ao protocolo de pesquisa durante consulta clínica regular no ambulatório de Neuroimunologia do HC-FMUSP, quando pacientes, ou durante convivência em comunidade, quando controles.

Após apresentação verbal do protocolo de pesquisa a ser realizado, o voluntário foi convidado a ler e assinar o TCLE (**Anexo 3**), em que deu sua anuência para uso dos dados coletados em publicações científicas.

De acordo com cronograma, disponibilidade do voluntário e do aparelho de PET/RM, foi agendada uma data para avaliação e aquisição das imagens. Na data agendada, o voluntário submeteu-se à avaliação neuropsicológica, avaliação clínica

neurológica e aos procedimentos de imagem. O fluxo processual ocorreu conforme esquema da **Figura 6**.

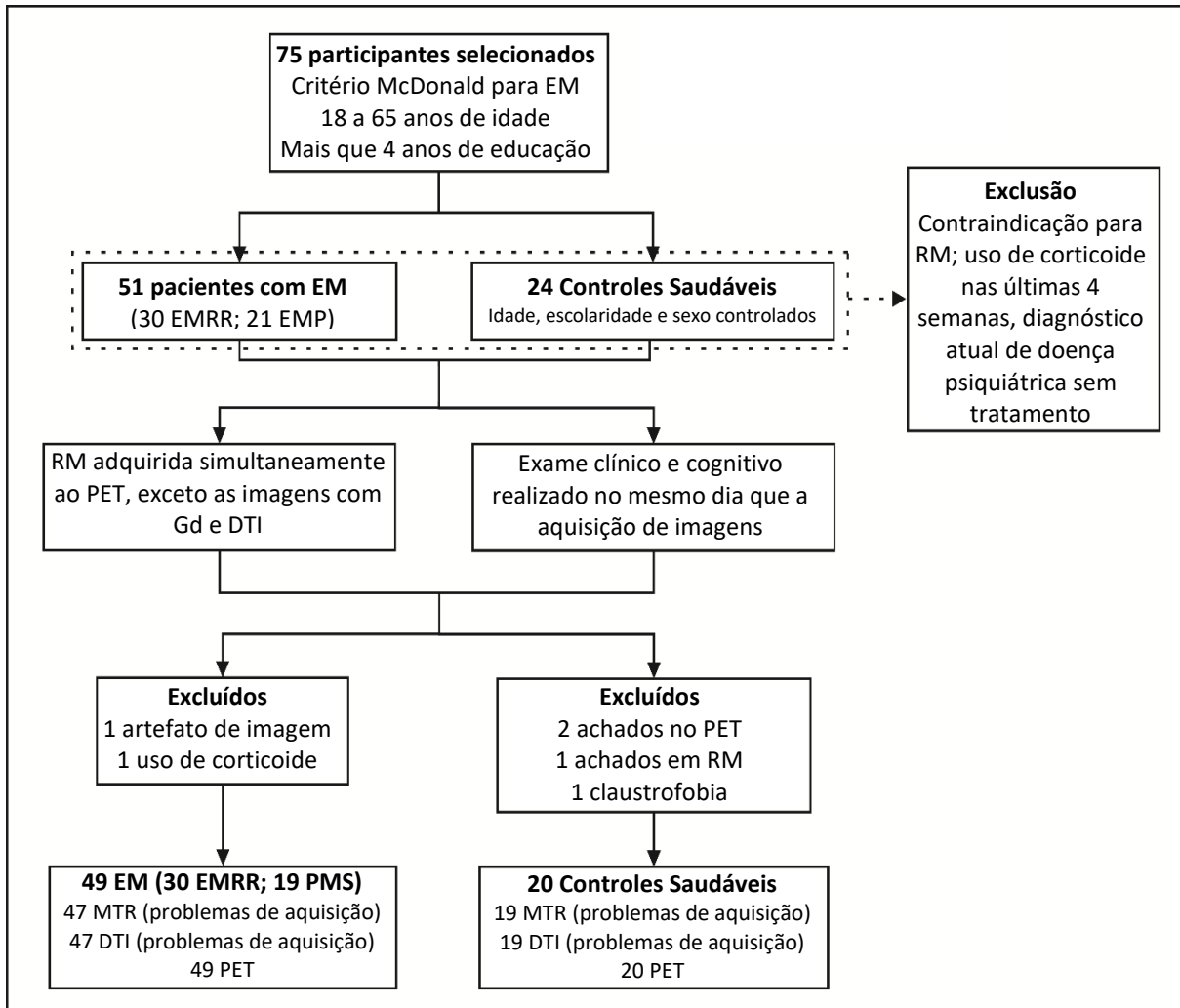


Figura 6 - Fluxograma de atividades nos dias da coleta de dados.

SIGLAS: DTI- *Diffusion Tensor Image*; EM- *Esclerose Múltipla*; EMP- *Esclerose Múltipla Progressiva*; EMRR- *Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente*; Gd- *Gadolinio*; MTR- *Magnetization Transfer Ratio*; PET- *Positron Emission Tomography*; RM- *Ressonância Magnética*.

4.2.1. Avaliação neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica (**Anexo 4**) foi realizada no Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia (InRad) do HC-FMUSP, tendo a duração, aproximadamente, de 40-50 minutos. O ambiente de testagem tinha adequado controle de iluminação e estímulos distratores. Utilizou-se BRNB^{17,83,106} composta dos seguintes instrumentos e objetivo clínico:

- ✓ *Selective Reminding Test (SRT)*¹⁰⁶ – é um teste de aprendizagem e retenção auditivo verbal composto de uma lista de 12 palavras apresentadas oralmente. O participante tem 6 tentativas para repetir o máximo de palavras possível, cada uma delas é precedida da leitura, pelo examinador, apenas das palavras que o indivíduo esqueceu na tentativa anterior. Esta etapa oferece dois escores de memória episódica de evocação imediata: *long-term storage (LTS)* para capacidade de aprendizagem e *consistent long-term retrieval (CLTR)* para consistência de informação aprendida. Após um intervalo de 15 minutos, o sujeito é solicitado a dizer novamente a lista completa. Esta última etapa oferece medida de memória episódica de evocação tardia.
- ✓ *Spatial Recall Test 10/36 (SpRT)*¹⁰⁶ – é um teste de aprendizagem e retenção de informação visuoespacial. Em uma prancha estímulo de 6 x 6 quadrículos em que 10 estão marcados com círculos pretos (**Figura 7** – Pranchas do SpRT), o voluntário tem três tentativas consecutivas para memorizar as posições nas quais os círculos pretos aparecem e, em outra prancha semelhante à primeira, mas com todos os quadrículos em branco, deve colocar 10 fichas nos locais nos quais se lembra de ter visto os círculos. Esta etapa oferece medida de memória episódica de evocação imediata (aprendizagem). Após 15 minutos, sem prévia reapresentação da prancha estímulo, o participante deve novamente colocar as 10 fichas nos espaços correspondentes às posições dos círculos pretos. Esta etapa oferece medida de memória episódica de evocação tardia.

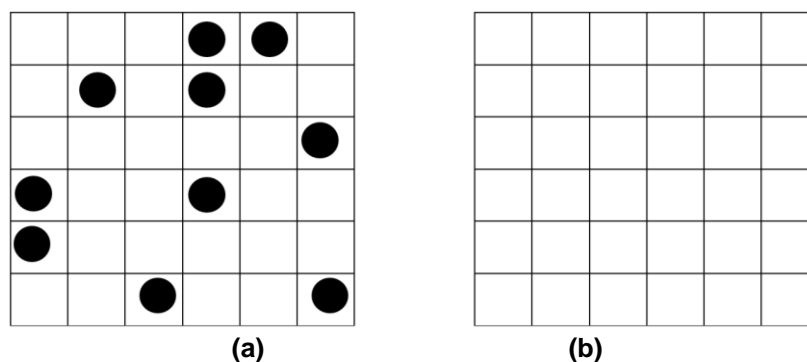


Figura 7 - Pranchas do SpRT (a) Prancha estímulo para memorização e (b) Prancha para execução da tarefa.

- ✓ *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*¹⁰⁶ – versão oral – é um teste de velocidade de processamento e atenção. Em uma chave, há 9 símbolos correspondentes aos dígitos de 1 a 9 (**Figura 8**). Abaixo da chave, são apresentados, de forma aleatória, os mesmos 9 símbolos; o participante deve dizer, em 90 segundos, o máximo de números correspondentes aos símbolos apresentados.

KEY								
⊢	>	⊣	⊥	+	Γ	⊃	⊥	⊂
1	2	3	4	5	6	7	8	9

⊂	⊣	⊥	⊂	⊢	>	⊥	Γ	⊂	>	⊥	⊂	>	⊂	⊥
Γ	>	⊂	⊥	⊣	>	⊢	Γ	⊂	⊥	>	⊥	Γ	⊢	⊃
Γ	⊣	+	⊃	⊂	⊢	+	Γ	⊃	⊣	⊥	⊢	Γ	+	
⊥	Γ	⊣	⊂	>	Γ	⊂	⊣	>	+	⊥	⊃	⊢	>	Γ

Figura 8 - Folha de apresentação do SDMT.

- ✓ *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*¹⁰⁶ - é um teste de memória operacional. A partir de uma gravação sonora, são apresentados 61 números, de 1 a 9, sendo um número a cada 3 segundos. O participante deve somar os valores ditos em sequência, de modo que cada novo número é somado ao número apresentado por último, nunca sendo somado com o resultado da conta anterior.
- ✓ *Word List Generation (WLG)*¹⁰⁶ – é um teste de fluência verbal em que se deve dizer o máximo de nomes de frutas e vegetais durante 90 segundos.

Além da BRNB, foram aplicadas mais duas tarefas de velocidade psicomotora, uma para membros superiores e outra para membros inferiores. Foram estes os instrumentos:

- ✓ *9 Hole-peg test (9-HPT)*¹⁴² – é um teste de velocidade psicomotora. A partir de um estojo com 9 orifícios (**Figura 9**), o participante deve completá-los com 9 espetos de encaixe perfeito, e, então, retirá-los do encaixe e devolvê-los ao estojo. É solicitada a execução deste processo por duas vezes com mão dominante e duas com mão não dominante, é cronometrado o tempo de execução de cada tentativa.



Figura 9 – Estojo do 9 Hole-Peg Test.

- ✓ *25 foot walk (25-FW)*^{142,143} – é um teste de velocidade motora de membros inferiores. Sobre uma pista com 7,62 metros demarcada no chão, o participante é solicitado a caminhar o mais rápido possível por duas vezes. É cronometrado o tempo de execução de cada caminhada.

4.2.1.1. Quantificação das variáveis neuropsicológicas

Para todos os instrumentos descritos acima, as pontuações brutas (do Inglês, *raw score*) foram obtidas e, de acordo com estudos normativos para a população brasileira^{106,142,143}, foi calculado o Z-score como proposto pelos principais manuais de

psicometria: $Z\text{-score} = \frac{\text{Pontuação} - \text{Média Amostral}}{\text{Desvio Padrão Amostral}}$ ^{84,144}.

Para melhor robustez das medidas psicométricas, essas foram transformadas em quatro domínios cognitivos^{145,146} (**Tabela 1**). Para tanto, realizou-se a média aritmética dos Z-scores de todas as pontuações dos testes que compuseram o domínio.

Tabela 1-Domínios cognitivos.

Domínio	Testes
Memória	SRT (LTS, CLRT e SRTt) e SpRT (SpRTi e SpRTt)
FE/VPI	SDMT, PASAT e WLG
Cognição Geral	SRT (LTS e CLRT), SpRT (Imediata e Tardia), SDMT, PASAT e WGT
VPM	9-HPT e 25-FWT

SIGLAS: CLRT- *Consistent Long-term Retrieval*; FE/VPI- Funções Executivas e Velocidade de Processamento de Informação; LTS- *Long-term Storage*; PASAT- *Paced Auditory Serial Addition Test*; SDMT- *Symbol Digit Modalities Test*; SpRT- *Spatial Recall Test 10/36*; SpRTi- *Spatial Recall Test 10/36* evocação imediata; SpRTt- *Spatial Recall Test 10/36* evocação tardia; SRT- *Selective Remind Test*; SRTt- *Selective Remind Test* evocação tardia; VPM- Velocidade Psicomotora; WLG- *Word List Generation*; 9-HPT- *9 Hole-peg Test* e 25-FWT- *25 Foot-Walk test*.

4.2.2. Avaliação clínica neurológica

Os pacientes foram avaliados clinicamente no momento da seleção pelos médicos neurologistas do ambulatório de Neuroimunologia do HC-FMUSP e, no dia da realização do exame de imagem, por médica Neurologista especialista em Neuroimunologia integrante da equipe de pesquisa. A avaliação incluiu:

- ✓ Avaliação clínica detalhada com levantamento de dados de antecedentes de saúde, comorbidades, estado atual e curso da doença, surtos e tratamento (quando participante compôs o grupo clínico);
- ✓ Para os pacientes, foi feita a classificação fenotípica da EM de acordo com a Classificação de Lublin 2017³²: forma remitente-recorrente e forma progressiva.
- ✓ Avaliação da incapacidade funcional por meio da EDSS¹⁴⁷, que avalia as funções neurológicas a partir de oito sistemas funcionais e é amplamente utilizada em diversos estudos clínicos.

4.2.2.1. Quantificação dos dados clínicos e sociodemográficos

Os dados clínicos e sociodemográficos foram analisados como variáveis quantitativas discretas ou contínuas para idade, anos de educação, número de surtos

e tempo de doença. Mas esses também puderam ser analisados enquanto variáveis qualitativas nominais ou ordinais, para sexo, raça, uso de DMD, entre outras.

4.2.3. *Produção dos radiofármacos*

O radiofármaco ^{11}C -PIB foi produzido no Centro de Medicina Nuclear – HC-FMUSP, em que a produção do carbono-11 foi realizada em um ciclotron vertical da General Eletric (PET-Trace 980, Uppsala, Suécia) e a síntese do radiofármaco foi feita em módulo de síntese da Eckert & Ziegler¹⁴⁷.

4.2.4. *Aquisição das imagens de RM e PET*

As imagens foram adquiridas em equipamento híbrido de PET/RM 3 Tesla (SIGNA, General Eletric) pertencente ao Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do HC-FMUSP utilizando o radiofarmaco ^{11}C -PIB. O exame foi, preferencialmente, realizado no mesmo dia que o exame clínico neurológico e cognitivo, sendo o limite máximo de intervalo entre eles de 15 dias. O protocolo de neuroimagem teve a duração de 60 minutos. A injeção do radiofármaco 185 – 370 MBq (5-10 mCi) foi realizada por via endovenosa.

As imagens PET foram reconstruídas pelo algoritmo 3D *Ordered Subset Expectation Maximization* com duas interações, 28 subconjuntos usando função de programação de pontos e filtro espacial Gaussiano de 3 mm (Eixo Z), com 21 timeframes (6 x 10 segundos, 2 x 30 segundos, 3 x 1 minutos, 2 x 2 minutos, 2 x 3 minutos, 3 x 5 minutos, 3 x 10 minutos).

As sequências de RM foram adquiridas usando uma bobina de 24-canais (do Inglês, *Head Neck Unit* – HNU), as lesões realçadas após injeção de gadolínio (Gd) foram analisadas por um neurorradiologista experiente. Detalhes da aquisição das imagens encontram-se na **Tabela 2**.

Tabela 2- Detalhes da aquisição das imagens.

	TR TE (ms) Ângulo de rotação	FOV (cm)	Matriz	Voxels (mm)	Slices	Outros
Imagem Ponderada - T1 3D	7,6 3,1 8°	25	512 x 512	1 x 1 x 1		
Imagem Ponderada - T2 3D	2500 87 90°	25	512 x 512	1 x 1 x 1		pre e pós gadolínio (0,05-0,1 mmol/kg)
MTR 3D-slab-selective	11,2 2,5 8°	25,6	96 x 96	2,6 x 2,6 x 2,6	70	rBW=11.9kHz, com/sem pulsos B1=45mG
DTI 2D echo-planar	13.000 74 90°	25,6	116 x 116	2,2 x 2,2 x 2,2	70	Fator-b de 1000s/mm2

As imagens dos participantes foram anonimizadas e identificadas por número de protocolo referente à entrada no estudo (P01 a P75), preservando o sigilo durante as análises. As imagens de MTR, DTI e PET foram analisadas usando o *software* PMOD™ versão 4.1 (PMOD Technologies Ltd., Zurique, Suíça), *Statistical Parametric Mapping* (SPM™ 8; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) e *Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library* (FMRIB-FSL 6.0.1).

4.2.4.1. Segmentação e criação dos Volumes de Interesse

Realizou-se a segmentação automática do encéfalo a partir do *Lesion Segmentation Tool* (LST) do *software* SPM™ 8 gerando máscaras individuais referentes às lesões com hipersinal nas imagens de RM T2-ponderada¹⁴⁸. Para minimizar eventuais erros na segmentação, uma amostra de cinco pacientes com diferentes cargas lesionais foi selecionada e quatro limiares diferentes foram aplicados usando o algoritmo LGA (do Inglês, *Lesion Growth Algorithm*) do LST. Após avaliação de uma neurologista e uma neurorradiologista com experiência com EM, definiu-se o melhor limiar (0,1) para segmentação.

Estas máscaras de lesão-T2 geradas caracterizaram a distribuição e o volume das lesões, e foram utilizadas para executar o preenchimento das lesões com hipossinal nas imagens de RM ponderadas em T1, conhecidas como “*black holes*”. Essas podem ter intensidade de sinal semelhante à substância cinzenta cortical e/ou

profunda e comprometer a segmentação anatômica baseada nas imagens T1 de RM realizada no processamento posterior.

A partir destas máscaras, foram obtidos os volumes de interesse (do Inglês, *Volumes Of Interest – VOI*), usando a ferramenta PNEURO do *software* PMOD™ (versão 4.1) com uma abordagem passo a passo (*Maximum Probability Atlas*) que promove a segmentação anatômica do encéfalo com base na RM individual e em um atlas humano padrão (Hammer). Foram, portanto, obtidos cinco VOIs: substância cinzenta cortical (SCC), tálamo, corpo caloso (CC), tronco encefálico (TE) e substância branca (SB), englobando toda a substância branca do cérebro e cerebelo, exceto pelo corpo caloso e tronco encefálico (analisados separadamente).

A máscara de lesão T2, por sua vez, também foi convertida em VOI de lesão T2 utilizando a ferramenta PVIEW do PMOD™ (versão 4.1). Ainda foi criado mais um VOI considerando a substância branca de aparência normal (SBAN) na RM, a partir de operações de subtração utilizando a ferramenta PVIEW do PMOD conforme fórmulas: VOI SBAN=VOI SB - VOI de lesão T2. Portanto, um total de 7 VOIs foram utilizados nas análises.

Durante o processamento da imagem PET, conforme será apresentado a seguir, foi obtido o volume do VOI de lesão que será usado como medida de carga lesional e o volume intracraniano total (VIT) que será usado como medida de atrofia cerebral.

4.2.4.2. Análise e quantificação do MTR

Após criação das máscaras individuais de T1 de RM, pelo preenchimento das imagens com hipossinal em T1 pelo LST (T1-preenchido), usando a ferramenta PFUSE IT do PMOD™ (versão 4.1), fez-se manualmente sua sobreposição com as imagens de MT. Foi realizada qualquer correção necessária de deformação da imagem para a correta sobreposição anatômica com a máscara de T1-preenchido utilizada como base para sobreposição dos VOIs.

Após este registro, foi realizado o *upload* das máscaras individuais de VOIs, que se sobrepôs perfeitamente à imagem de MT (**Figura 10**). Para cada um dos VOIs, foram extraídos valores de transferência de magnetização $MT = \left\{ \frac{S^0 - S^{MT}}{S^0} \right\} \times 100$, em que S^0 representa o sinal sem pulso magnético e S^{MT} representa o sinal com pulso

magnético¹⁴⁹. Estes valores depois foram divididos por 100 ($MTR = \frac{MT}{100}$) a fim de se obter a razão de transferência de magnetização (MTR). Foram excluídos das análises com MTR três casos, dois porque os exames não foram adquiridos e um por problemas na aquisição das imagens.

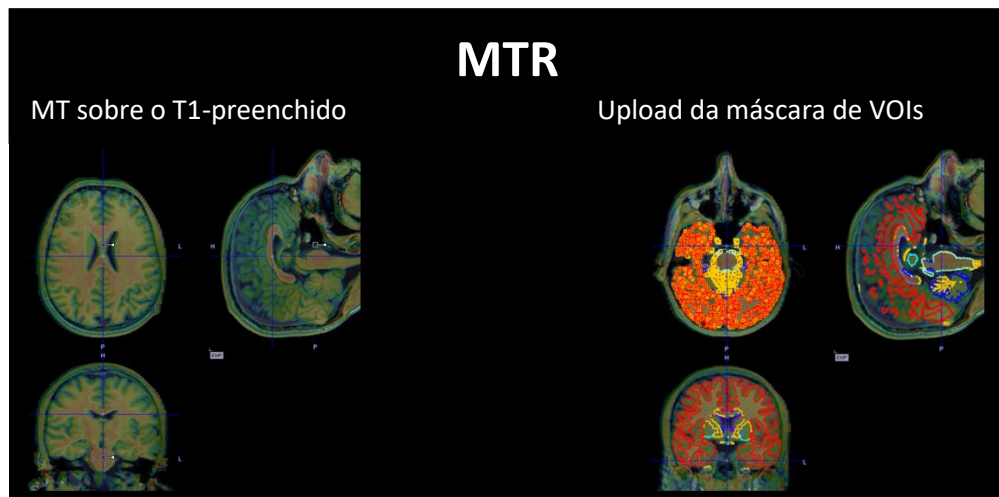


Figura 10 – Registro do MTR sobre o T1-preenchido e sobreposição da máscara de Volume de Interesse.

SIGLAS: MT- *Magnetization Transfer*; MTR- *Magnetization Transfer Ratio*; VOI- *Volume of Interest*

4.2.4.3. Análise e quantificação do DTI

As imagens brutas em DICOM de DTI foram separadas em pastas diferentes, sendo uma para as imagens de 6 direções e outra para as imagens de 33 direções. Usando o programa dcm2mix, as imagens foram convertidas para NIFTI e foram derivados os arquivos de texto com os valores de B_0 para o processamento no FSL¹⁵⁰. Usando uma ferramenta do FSL, o FSLview, as imagens foram previamente visualizadas e avaliadas quanto a sua qualidade, excluíram-se todos os volumes com distorções, perdas de sinal ou presença de artefatos.

Usando o FSL's *Diffusion Toolbox*, as imagens foram processadas. Obteve-se a média dos volumes iniciais de B_0 , que foi usada para o cálculo do *signal to noise ratio*. O *Eddy current correction* foi usado para correções de movimentação de cabeça. Como modelo de tensor de difusão, foi usado o DTIFIT do qual se extraíram os mapas de FA.

Finalmente, os mapas de FA foram registrados sobre o T1-preenchido do próprio sujeito utilizando-se a mesma ferramenta anterior, o PFUSE IT do PMOD™ (**Figura 11**). Novamente, manualmente, fizeram-se as devidas correções de angulação e distorções dos mapas para a correta sobreposição anatômica com a RM. O *upload* das máscaras individuais de VOIs foi realizado e se extraíram os valores de FA para cada uma das regiões estudadas. Foram excluídos das análises com DTI dois casos devido a problemas na aquisição das imagens.

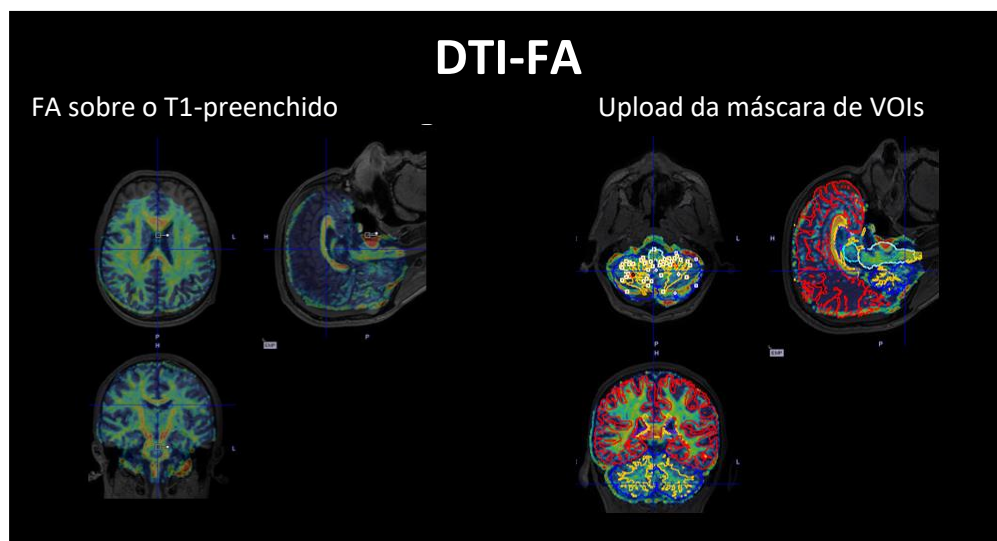


Figura 11 - Registro dos mapas de DTI com o T1-preenchido e sobreposição da máscara de Volume de Interesse.

SIGLAS: DTI- *Diffusion Tensor Image*; FA- *Fractional Anisotropy*; VOI- *Volume of Interest*

4.2.4.4. Análise e quantificação das imagens de PET com ^{11}C -PIB

As máscaras individuais de T1-preenchido foram usadas como base para a segmentação anatômica. A imagem do pescoço foi removida para evitar interferência. Para a segmentação, foi estabelecido, dentro da ferramenta PNEURO do PMOD™, empregar o mapa de 3 probabilidades do SPM™ 8 com uma amostragem de 3 milímetros, também utilizada na etapa de normalização (essa imagem normalizada foi usada para segmentação incluindo núcleos da base).

Foi aplicada correção de movimento para toda a imagem dinâmica de PET ^{11}C -PIB (21 frames), tendo os 11 primeiros frames como referência e utilizando método de interpolação com uma taxa de amostragem de 2 pixels e uma suavização

gaussiana de 6 milímetros. Por fim, a imagem de PET ^{11}C -PIB e o T1-preenchido foram registrados em sobreposição usando uma amostragem de 3 milímetros como parâmetro correspondente.

Com as imagens corregistradas, os VOIs obtidos foram sobrepostos à imagem dinâmica de PET ^{11}C -PIB (**Figura 12**). As imagens de PET ^{11}C -PIB foram processadas na ferramenta PNEURO do PMOD™.

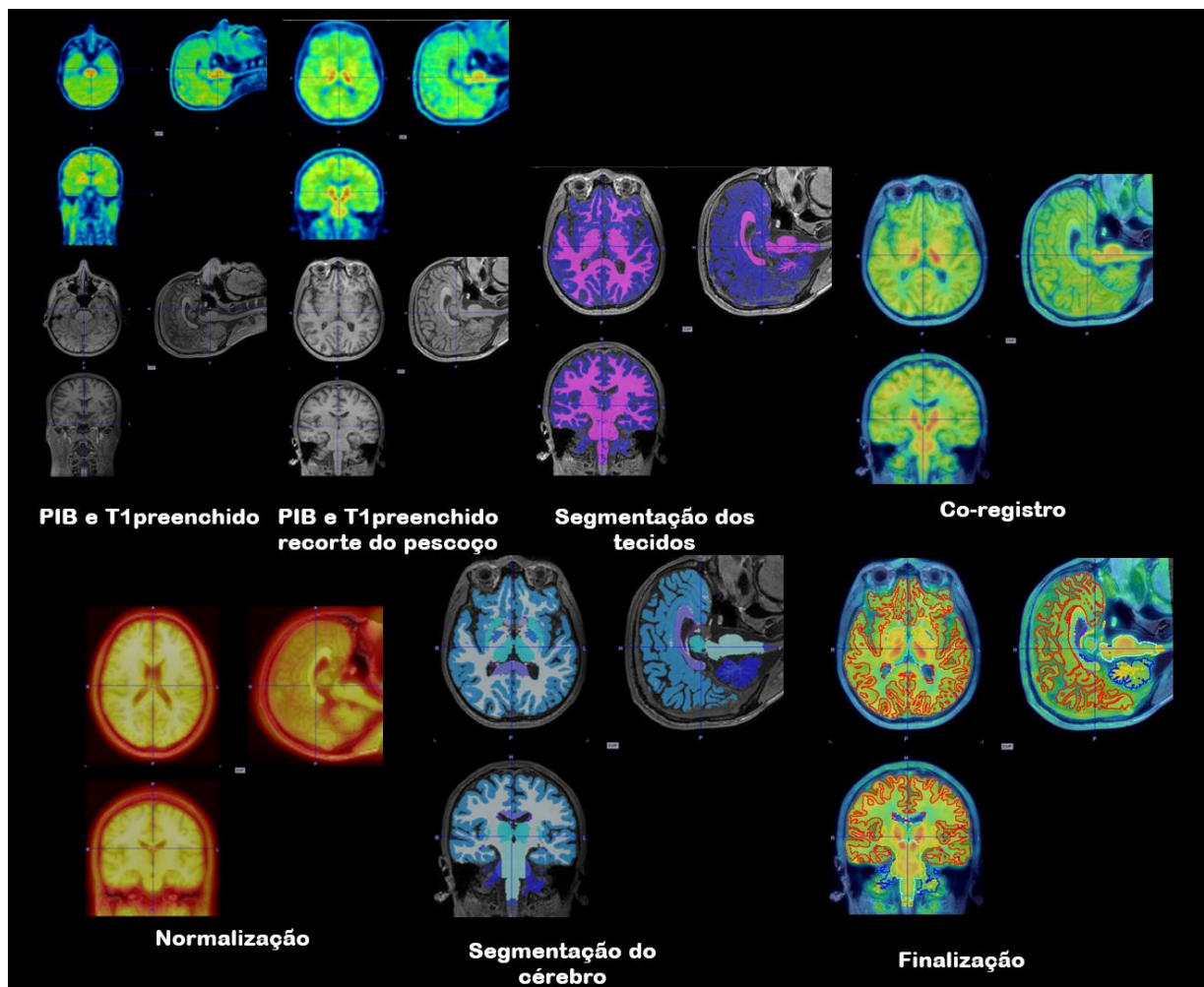


Figura 12 - Processamento do PET ^{11}C -PIB.

SIGLAS: PET- *Positron Emission Tomography*; PIB- *Pittsburgh Compound B*

A extração de valores dos VOIs baseou-se em um tecido de referência. O cerebelo é a região mais comumente utilizada como tecido de referência em análise de deposição amiloide, contudo, considerando a heterogeneidade individual e o

acometimento de todo o SNC na EM, em que a mielina pode estar comprometida em qualquer parte do cérebro, o *software* SUPERPIB^{151,152} foi utilizado para extrair uma região de referência específica para cada indivíduo por meio de uma análise baseada em voxel.

Brevemente, o SUPERPIB determina um agrupamento supervisionado modelando cada voxel de SC com a combinação linear de três classes cinéticas predefinidas (SC normal, SC anormal e pool de sangue) e extrai voxels de referência nos quais a contribuição da classe SC normal foi alta (**Figura 13**)^{151,152}.

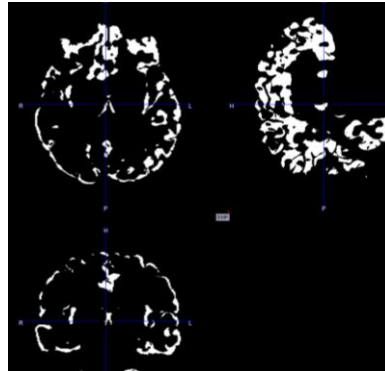


Figura 13 – Imagem ilustrativa de um tecido de referência extraído pelo SUPERPIB.

Após extração da região que individualmente melhor representava a referência para cada participante, extraíram-se as curvas de tempo-atividade provenientes do processamento na ferramenta PNEURO empregadas para a análise farmacocinética do ¹¹C-PIB na ferramenta *Kinetic Modeling* do PMOD™ (versão 4.1). Para tanto, se utilizaram os tecidos de referência individuais como função de entrada e correção no método linearizado de Logan¹⁵³. O horário de início do ajuste da linha foi fixado em 20 minutos, considerado como o tempo em que a fase linear (de equilíbrio do radiofármaco) foi alcançada. Extraíram-se, então, para cada VOI, os valores da razão do volume de distribuição (do Inglês, *Distribution Volume Ratio* – DVR).

4.3. Análise estatística

Primeiramente, se verificou a distribuição da amostra pelo teste Shapiro-Wilk, estabelecendo, a partir daí, o uso de estatística paramétrica ou não paramétrica. Os

dados sociodemográficos e clínicos para caracterização da amostra foram analisados por estatística descritiva.

Os dados neuropsicológicos foram apresentados e analisados por *Z-scores*; podendo ser observados como variáveis quantitativas contínuas para sua comparação com controles e correlação com os dados clínicos, sociodemográficos ou de neuroimagem.

Para variáveis quantitativas contínuas, as comparações entre grupos foram feitas por Mann-Whitney ou teste T-student, bem como Kruskal-Wallis ou Teste de Análise de Variância (ANOVA). Variáveis quantitativas categóricas foram comparadas entre grupos pelo teste X^2 quando um máximo de 20% de células tinha valores esperados <5 , caso contrário, Teste de Razão de Verossimilhança foi adotado. De acordo com a homogeneidade dos testes, realizou-se pós-teste apropriado, Bonferroni ou Sidak.

As associações entre os resultados de neuroimagem entre si, bem como suas relações com a clínica da EM, cognição, habilidades motoras e de incapacidade funcional foram feitas por Correlação de Spearman e Spearman Parcial ajustado para idade, sexo e VIT.

Verificaram-se a sensibilidade e especificidade com Curva ROC dos três métodos de neuroimagem em relação a alterações cognitivas, motoras e de incapacidade funcional. Além disso, foram feitos modelos preditivos por Modelos Lineares Geral Univariados ajustados para idade, sexo e VIT.

Nas análises estatísticas em que a distribuição normal foi necessária, realizou-se a transformação Box-Cox ou Johnson quando estas não preenchiam requisito gaussiano.

As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$, mas foram diferentemente destacados os valores de $p < 0,05$ e $p < 0,01$, todos os testes usados foram bilaterais.

As análises estatísticas foram feitas pelo *software* SPSS versão 25.0 para Windows 10. Gráficos foram gerados a partir do GraphPad 6.0 e SPSS, as transformações para ajuste das variáveis de distribuição fora da normalidade foram feitas com o Minitab 19.0.

5. RESULTADOS

A coleta de dados iniciou-se em outubro de 2017 e finalizou em dezembro de 2018. Foram realizadas 75 aquisições de neuroimagem (PET/RM), sendo: 30 pacientes com EMRR, 21 pacientes com EMP e 24 controles saudáveis (CS) (detalhes dos procedimentos em **Figura 6**). Destes, seis protocolos foram excluídos de todas as análises (**Tabela 3**), restando 69 protocolos válidos. Três casos foram excluídos das análises com MTR e dois das análises de DTI, conforme citado anteriormente.

Tabela 3 - Exclusões do protocolo de pesquisa.

Grupo	Sexo	Idade	Motivo da exclusão
CS	F	45 anos	Alterações inesperadas no PET-PIB (anômala baixa captação cerebral global)
EMP	M	52 anos	Bobina de RM utilizada diferente e artefatos de deglutição (disfagia grave)
CS	M	26 anos	Alterações inesperadas na RM (calcificações severas em núcleos da base)
CS	F	56 anos	Alterações inesperadas no PET-PIB (captação cortical sugerindo depósito amiloide)
CS	M	51 anos	Protocolo incompleto (fobia)
EMP	M	51 anos	Uso de corticoide menos de 4 semanas antes da inclusão (reportado posteriormente)

SIGLAS: CS- Controle Saudável; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; F- Feminino; M- Masculino; PET- *Positron Emission Tomography*; PIB- *Pittsburgh Compound B* e RM- Ressonância Magnética.

5.1. Caracterização descritiva da amostra

Buscou-se o pareamento das amostras entre os grupos, no entanto, verificou-se que a idade apresentou diferença significativa, devido à sua diferença entre os grupos de EMRR e EMP. As demais variáveis sociodemográficas foram devidamente pareadas (**Tabela 4**).

Merece destaque que a raça foi categorizada de acordo com a autodeclaração da cor da pele, sendo os caucasianos os autodeclarados brancos, afrodescendentes os autodeclarados negros e pardos, e asiáticos os autodeclarados amarelos; não houve nenhum participante que se autodeclarou indígena.

Tabela 4- Análise descritiva sociodemográfica.

	CS (n=20)	EMRR (n=30)	EMP (n=19)	<i>p</i> CSxEMRR xEMP	EM (n=49)	<i>p</i> CSxEM
Idade em anos [M(25-75%)]	46(29-53)	37(32-40) ^a	51(40-56) ^a	<0,001*	38(34-48)	0,872 ^{††}
Anos de educação [M(25-75%)]	15(11-17)	13(11-15)	11(11-15)	0,328 ^{**}	11(11-15)	0,380 ^{†††}
Sexo feminino [n(%)]	15(75%)	21(70%)	11(58%)	0,497 ^{***}	32(65%)	0,433 ^{***}
Raça						
Caucasiana [n(%)]	10(50%)	19(63%)	11(58%)		30(61%)	
Afrodescendente [n(%)]	9(45%)	11(37%)	8(42%)	0,546 [†]	19(39%)	0,231 [†]
Asiático [n(%)]	1(5%)	0	0		0	

NOTA: (a) grupos que dividem a mesma letra têm diferença estatística $\leq 0,05$; (*) Teste de Análise de Variância ANOVA; (**) Teste Kruskal-Wallis; (***) Teste de Qui-quadrado de Pearson; (†) Razão de Verossimilhança; (††) Teste T; (†††) Mann-Whitney. Significância estatística destacada em negrito e itálico e considerada com valor de $p < 0,05$.

SIGLAS: CS- Controle Saudável; EM- Esclerose Múltipla; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva e EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente.

No que se refere à descrição clínica dos participantes (**Tabela 5**), entre os 3 grupos, não houve diferença significativa entre o hábito de tabagismo, presença de enxaqueca, hipertensão e alterações de humor e comportamento, mas houve diferença entre os grupos quanto à frequência de dislipidemia. Merece destaque que todos os quadros de alterações de humor e comportamento estavam em tratamento e apresentavam-se eufímicos no momento do exame, da mesma forma, a hipertensão e dislipidemia estavam em controle medicamentoso.

Tabela 5- Comorbidades presentes na amostra de participantes.

	CS (n=20)	EMRR (n=30)	EMP (n=19)	<i>p</i> CSxEMRR xEMP	EM (n=49)	<i>p</i> CSxEM
Ausência de Comorbidades	6(30%)	11(37%)	4(21%)	0,511 [*]	15(31%)	0,960 [*]
Enxaqueca	6(30%)	10(33%)	4(21%)	0,648 [*]	13(26%)	0,906 [*]
Tabagismo	5 (25%)	10 (37%)	6 (33%)	0,603 ^{**}	16(33%)	0,498 [*]
Humor e comportamento	4(20%)	3(10%)	3(16%)	0,822 ^{**}	7(14%)	0,418 ^{**}
Hipertensão	2(10%)	2(7%)	4(21%)	0,324 ^{**}	6(12%)	0,789 ^{**}
Dislipidemia	4(20%)	0	6(32%)	0,001^{**}	6(12%)	0,418 ^{**}
Número de Comorbidades	1 (0-3)	1(0-2)	1(0-2)	0,527 ^{***}	1(1-2)	0,532 ^{***}

NOTA: (*) Chi-quadrado de Pearson, (**) Razão de Verossimilhança e (***) Kruskal-Wallis. Significância estatística destacada em negrito e itálico e considerada com valor de $p < 0,05$.

SIGLAS: CS- Controle Saudável; EM- Esclerose Múltipla; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva e EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente.

Especificamente quanto ao grupo clínico (**Tabela 6**), verificou-se que o tempo de doença não diferiu entre os fenótipos e o grupo de EMRR apresentou significativamente maior número de surtos e menor EDSS. Vinte e sete (51%) doentes apresentavam atividade de doença e 10 (20%), progressão, sendo que a maior atividade de doença esteve entre os EMRR e maior progressão entre os EMP.

Tabela 6- Caracterização clínica dos pacientes com EM.

	EMRR (n=30)	EMP (n=19)	<i>p</i>
Tempo de doença em anos [M(25-75%)]	9(5-12)	12(6-15)	0,176*
Número de surtos [M(25-75%)]	4(3-5)	1(0-4)	0,003**
EDSS [M(25-75%)]	2,5 (1,9 - 3,0)	6,5 (6,0 - 6,5)	<0,001**
Atividade de doença na inclusão [n(%)]	17 (57%)	10 (53%)	0,782***
Progressão de doença na inclusão [n(%)]	0	10 (53%)	<0,001***
DMD na inclusão [n(%)]			
Sem DMD	2 (7%)	9 (47%)	
DMD de baixa de moderada eficácia	14 (47%)	5 (26%)	<0,004†
DMD de alta eficácia	14 (47%)	5 (26%)	

NOTA: (*) Teste T-Student; (**) Teste Mann-Whitney; (***) Razão de Verossimilhança; (†) Teste de Qui-quadrado de Pearson. Significância estatística destacada em negrito e itálico e considerada com valor de $p < 0,05$.

SIGLAS: DMD- Droga Modificadora de Doença; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva e EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente.

Houve diferenças no uso de DMD entre os grupos. As drogas de plataforma foram as mais frequentemente utilizadas, entre elas, o mais utilizado foi o acetato de glatirâmer [8(53%)], os imunossupressores foram o menos frequentemente utilizados como terapia, sendo usados apenas nos casos progressivos em que o mais utilizado foi o metotrexato [2(67%)].

Verificou-se que apenas 6 (15%) casos clínicos apresentaram lesões com realce ao Gd, sendo estes mais frequentes nos casos remitente-recorrentes. Não foi possível, mesmo com análise de neurorradiologista experiente, precisar a quantidade de lesões positivas.

Em análise de variância com ajuste para idade e sexo entre os grupos de pacientes, verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa quanto à carga lesional (EMRR 27,16±20,59 e EMP 37,43±28,08; $p < 0,925$). Também não

houve diferença significativa entre os três grupos em relação ao VIT (EMRR 1441,05±140,35; EMP 1452,73±111,70 e CS 1479,75±171,58; $p < 0,372$).

Na **Tabela 7**, é possível visualizar todas as variáveis de testagem cognitiva. Os grupos diferiram quanto às medidas de memória episódica (SRT-LTS, CLTR, SRT Tardia, SpRT Imediata e Tardia), de velocidade de processamento (SDMT), de monitoramento mental (WLG) e velocidade psicomotora (9HPT e 25FW); sendo que o grupo-controle apresentou desempenho significativamente melhor que os pacientes.

Tabela 7- Perfil das variáveis cognitivas.

	CS (n=20)			EMRR (n=30)			EMP (n=19)			p^* CSxEMRR xEMP	EM (n=49)			p^{**} CSxEM
	Med	25	75	Med	25	75	Med	25	75		Med	25	75	
SRT (LTS)	-0,2 ^{ab}	-0,6	0,3	-0,6	-1,7	-0,1	-0,9 ^a	-1,7	-0,4	0,008	-0,8 ^b	-1,6	-0,3	0,004
SRT (CLTR)	0,1 ^{ab}	-0,5	0,4	-0,7	-1,4	0,1	-1,2 ^a	-1,5	-0,4	0,006	-0,8 ^b	-1,4	-0,1	0,004
SRT Tardia	-0,4 ^{ab}	-1,3	0,6	-1,4	-2,1	0,0	-1,3 ^a	-2,1	-0,5	0,031	-1,3 ^b	-2,1	-0,3	0,010
SpRT Imediata	-0,1	-0,7	0,6	-0,7	-1,2	-0,3	-1,0	-1,6	-0,2	0,039	-0,8 ^b	-1,4	-0,2	0,012
SpRT Tardia	0,0 ^{ab}	-0,8	0,9	-0,8	-1,6	0,0	-0,8 ^a	-1,6	-0,4	0,029	-0,8 ^b	-1,6	-0,1	0,009
SDMT	-0,1 ^{ab}	-0,8	0,4	-0,8	-1,5	-0,1	-1,0 ^a	-1,7	0,0	0,016	-0,8 ^b	-1,5	-0,1	0,005
PASAT	-0,6	-1,4	0,3	-0,8	-1,5	0,3	-1,0	-1,6	-0,2	0,641	-0,9	-1,5	-0,1	0,447
WLG	0,1 ^{ab}	-0,4	1,4	-0,4	-1,2	0,3	-0,8 ^a	-1,1	-0,2	0,003	-0,5 ^b	-1,1	0,2	0,002
9HPT	0,1 ^{abc}	-1,0	0,6	-2,0 ^{cd}	-3,4	-0,7	-7,0 ^{ad}	-10,8	-2,8	<0,001	-2,5 ^b	-6,0	-0,8	<0,001
25FWT	0,5 ^{abc}	-0,4	0,8	-0,8 ^{cd}	-2,2	-0,3	-11,0 ^{ad}	-60,3	-4,6	<0,001	-2,4 ^b	-7,9	-0,7	<0,001

NOTA: (a,b,c,d) grupos que dividem a mesma letra têm diferença estatística; (*) Teste de Kruskal-Wallis; (**) Teste de Mann-Whitney; as variáveis cognitivas são apresentadas em Z-score. Significância estatística destacada em negrito e itálico e considerada com valor de $p < 0,05$.

SIGLAS: CLTR- *Consistent Long Term Retrieval*; CS- Controle Saudável; EM- Esclerose Múltipla; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; LTS- *Long Term Storage*; PASAT- *Paced Auditory Serial Addition Test*; SDMT- *Symbol Digit Modalities Test*; SpRT- *Spatial Recall Test*; SRT- *Selective Reminding Test*; WLG- *Word List Generation*; 9HPT- *9 Hole Peg Test* e 25FWT- *25 Foot Walking Test*.

A fim de facilitar e melhorar a análise, os testes foram analisados em domínios (**Tabela 8**). Todas as medidas cognitivas diferiram entre grupos em comparação de médias, mas, após o ajuste de idade, sexo e anos de educação, apenas cognição geral e FE/VPI diferiram estatisticamente quando os fenótipos são comparados, mas, ao se considerar a amostra clínica total, houve diferença dos pacientes em relação aos controles também para memória.

Tabela 8- Perfil cognitivo e motor em análise por domínios.

	CS (n=20)			EMRR (n=30)			EMP (n=19)			<i>p</i> CSxEMRR xEMP	EM (n=49)			<i>p</i> CSxEM
	Med	25	75	Med	25	75	Med	25	75		Med	25	75	
Cognição Geral	-0,4 ^{abc}	-0,6	0,4	-0,7 ^a	-1,5	-0,1	-0,9 ^b	-1,3	-0,6	<i>0,002*</i> <i>0,014**</i>	-0,9 ^c	-1,3	-0,3	<i>0,001*</i> <i>0,004**</i>
<i>Memória</i>	-0,1 ^c	-0,7	0,4	-0,8	-1,6	-0,2	-1,1	-1,4	-0,6	<i>0,002*</i> <i>0,071**</i>	-0,9 ^c	-1,5	-0,4	<i>0,001*</i> <i>0,019**</i>
<i>FE/VPI</i>	-0,4 ^{abc}	-0,5	0,3	-0,6 ^a	-1,4	0,1	-0,7 ^b	-1,3	-0,4	<i>0,024*</i> <i>0,014**</i>	-0,7 ^c	-1,3	-0,3	<i>0,008*</i> <i>0,005**</i>
VPM	0,1 ^{abc}	-0,5	0,5	-1,5 ^{ad}	-2,7	-0,5	-8,7 ^{bd}	-37	-5,0	<i><0,001*</i> <i><0,001**</i>	-3,1 ^c	-8,3	-1,0	<i><0,001*</i> <i><0,001**</i>

NOTA: (a,b,c,d) grupos que dividem a mesma letra têm diferença estatística; (*) Comparação entre médias sem controle de viés; (**) Teste de Análise de Variância com ajuste para idade, sexo e anos de educação; as variáveis cognitiva são apresentadas em Z-score. Significância estatística destacada em negrito e itálico e considerada com valor de $p < 0,05$.

SIGLAS: CS- Controle Saudável; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; FE/VPI- Funções Executivas/Velocidade de Processamento de Informações e VPM- Velocidade Psicomotora.

5.2. Associações entre cognição, habilidade motora, incapacidade funcional e a clínica da EM

A **Figura 14** mostra as associações das variáveis clínicas e de incapacidade funcional com cognição considerando amostra total de pacientes. A **Tabela 9** mostra as mesmas associações considerando amostra de pacientes dividida nos diferentes fenótipos.

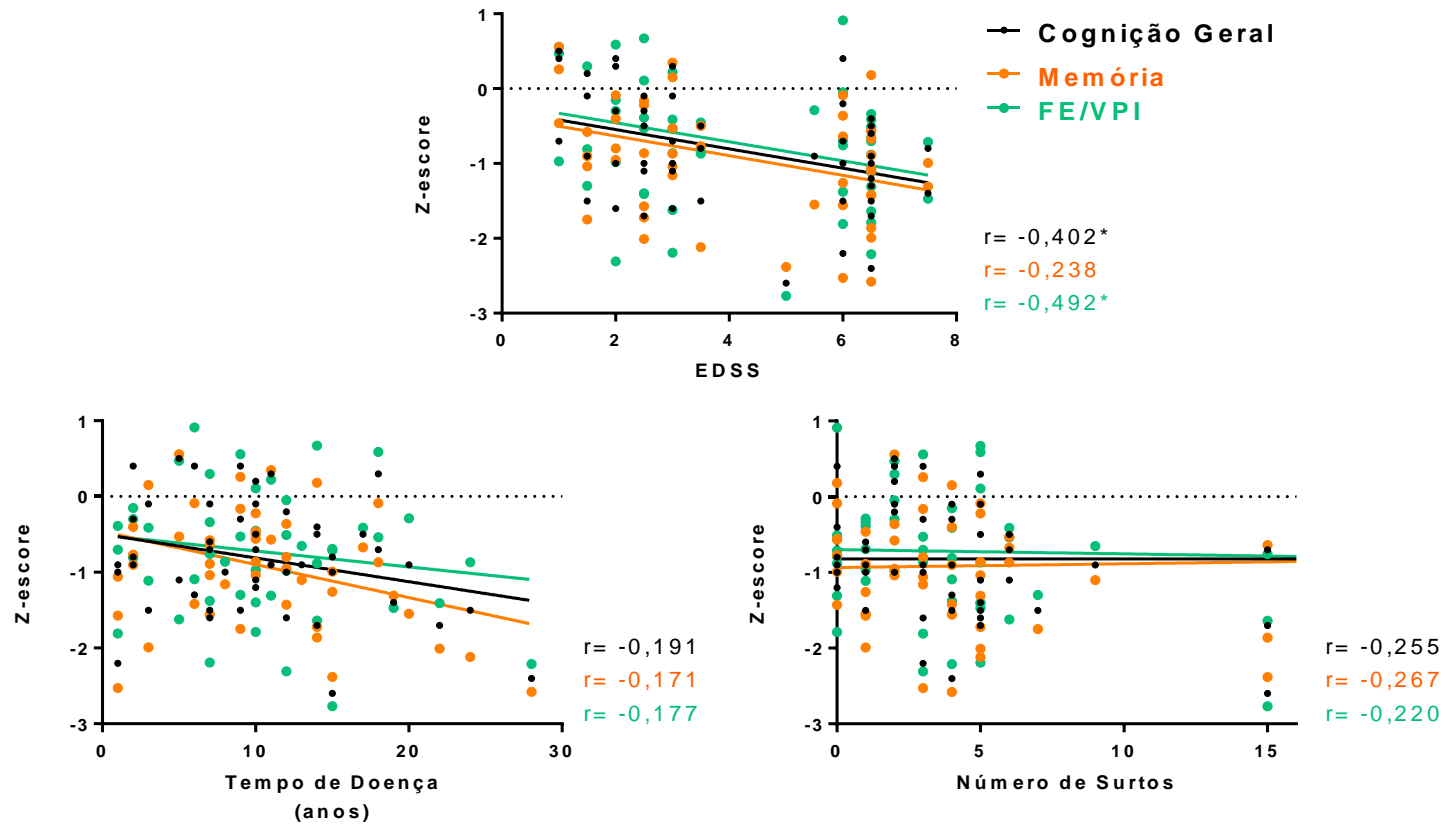


Figura 14- Associação entre variáveis clínicas, de incapacidade e cognitivas na EM.

NOTA: Gráficos de dispersão mostram associação entre as variáveis sem ajuste ou transformação, mas o valor de r corresponde a Correlação de Spearman Parcial ajustado por idade e anos de educação. Significância estatística considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valores de $p < 0,01$. VPM não foi apresentada nos gráficos devido frequente presença de Z-scores que ultrapassam o valor -3, seguem aqui os valores de r das relações EDSS x VPM= $-0,802^*$, Tempo de doença x VPM= $0,073$ e Número de surtos x VPM= $-0,011$.

SIGLAS: EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; FE/VPI- Função Executiva e Velocidade de Processamento de Informação e VPM- Velocidade psicomotora.

Tabela 9 - Associações entre aspecto clínicos, de incapacidade e cognitivos nos fenótipos.

EMRR		EDSS	Tempo de doença (anos)	Número de surtos
Cognição Geral	<i>r</i>	<i>-0,537**</i>	-0,092	-0,240
Memória	<i>r</i>	<i>-0,401*</i>	-0,035	-0,039
FE/VPI	<i>r</i>	<i>-0,582**</i>	-0,117	-0,327
VPM	<i>r</i>	<i>-0,569**</i>	0,259	-0,361
EMP		EDSS	Tempo de doença (anos)	Número de surtos
Cognição Geral	<i>r</i>	-0,305	-0,243	<i>-0,529*</i>
Memória	<i>r</i>	-0,161	-0,280	<i>-0,631**</i>
FE/VPI	<i>r</i>	<i>-0,530*</i>	-0,196	-0,286
VPM	<i>r</i>	<i>-0,584*</i>	-0,253	-0,380

NOTA: Correlação de Spearman Parcial ajustada por idade e anos de educação, as variáveis cognitivas são apresentadas em Z-score. Significância estatística destacada em negrito e itálico e considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valores de $p < 0,05$ e (**) valores de $p < 0,01$.

SIGLAS: EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; FE/VPI- Função Executiva e Velocidade de Processamento de Informação e VPM- Velocidade psicomotora.

5.3. Quantificação de mielina

A fim de verificar a capacidade dos métodos em quantificar mielina, comparamos a região de lesão dos pacientes com sua área de SBAN e com área de SB dos controles. A **Figura 15** mostra estas comparações.

Verificou-se que o MTR e a captação do ^{11}C -PIB (DVR) mostram diferenças significantes nas quantidades de mielina nas duas comparações, enquanto o DTI (FA) só foi capaz de diferenciar quantidade de mielina entre lesões de pacientes com SB de controles.

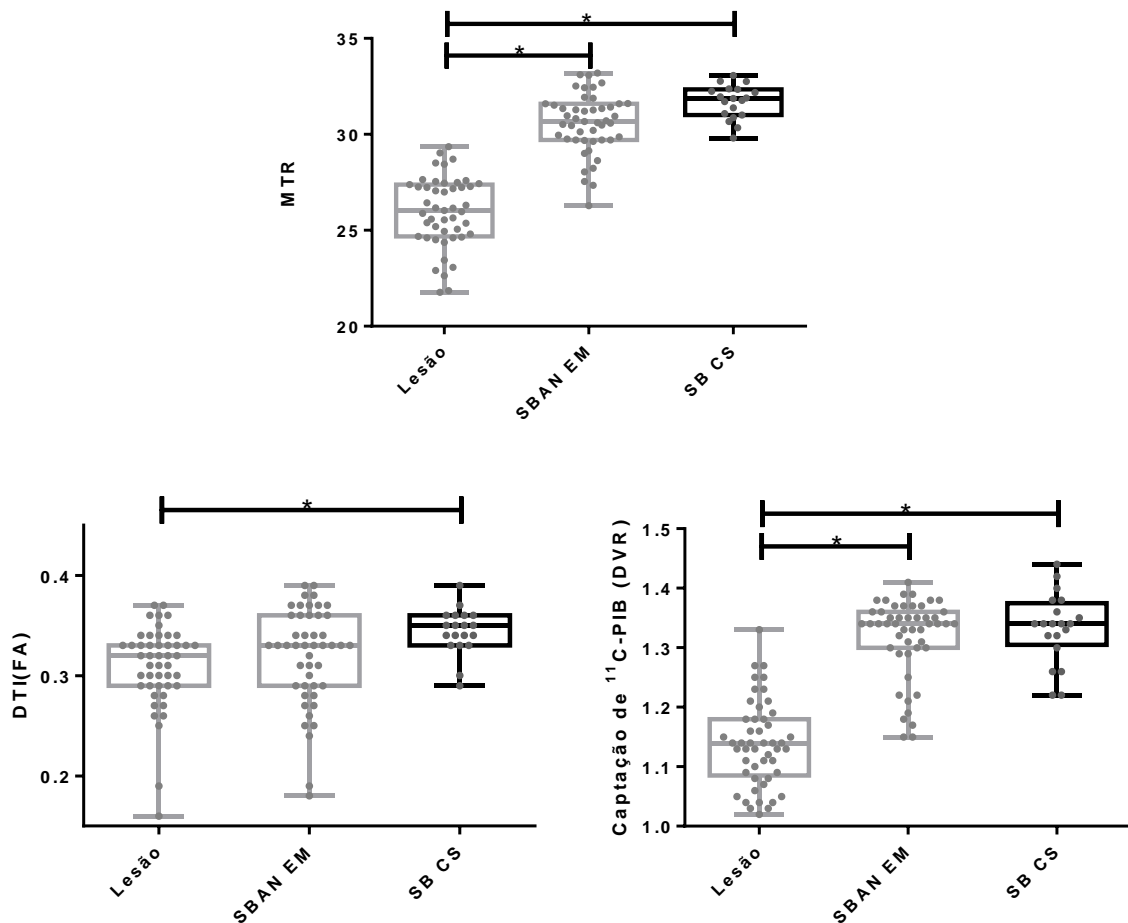


Figura 15- Quantificação de mielina entre os diferentes métodos de neuroimagem.
NOTA: Os Box-Plot mostram as médias e intervalo de confiança das variáveis sem ajuste ou transformação. Significância estatística considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valor de $p < 0,01$ em teste de Mann-Whitney.
SIGLAS: CS- Controles Saudáveis; DTI- *Diffusion Tensor Image*; DVR- *Distribution Volume Ratio*; FA- *Fractional Anisotropy*; PIB- *Pittsburgh Compound B*; SB- Substância Branca e SBAN- Substância Branca de Aparência Normal.

5.3.1. Associações entre as técnicas de quantificação de mielina

Mantendo as análises focadas apenas nos pacientes (sem inclusão do grupo-controle), a **Figura 16** mostra as associações entre os exames de imagem que apresentaram significância estatística, sem e com ajuste para idade, sexo e VIT. Verificou-se que os valores de DTI (FA) não se associaram com nenhuma das demais medidas de quantidade de mielina. Enquanto MTR e captação de ^{11}C -PIB (DVR) se associaram positivamente em Tálamo, CC e Lesão, indicando que maiores valores em um método são também maiores valores no outro.

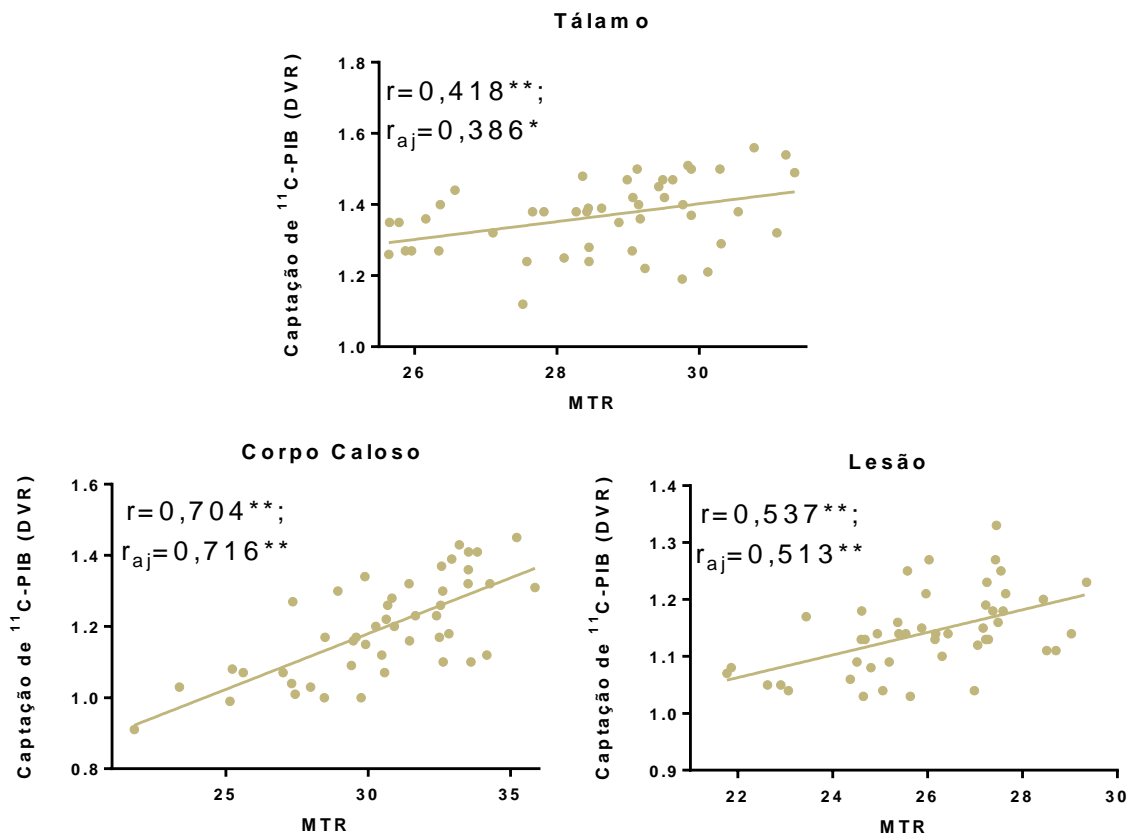


Figura 16 - Associações entre MTR captação de $^{11}\text{C-PIB}$ (DVR).

NOTA: Gráficos de dispersão mostram associação entre as variáveis sem ajuste ou transformação, os valores de r resultam de uma Correlação de Spearman e r_{aj} de uma Correlação de Spearman Parcial com ajuste para idade, sexo e VIT. Significância estatística considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valor de $p < 0,05$ e (**) valor de $p < 0,01$.

SIGLAS: DVR- *Distribution Volume Ratio*; MTR- *Magnetization Transfer Ratio* e PIB- *Pittsburgh Compound B*.

5.4. Neuroimagem e suas relações com cognição, habilidade motora e incapacidade

5.4.1. MTR e suas relações com a cognição e clínica da EM

Inicialmente, foram verificadas as associações dos valores de MTR em relação ao tempo de doença e ao número de surtos, o primeiro não se relacionou com os valores de MTR em qualquer um dos VOIs, mas o número de surtos esteve negativamente relacionado aos valores de MTR para tálamo ($r = -0,340$ e $p = 0,024$), CC ($r = -0,380$ e $p = 0,011$), TE ($r = -0,385$ e $p = 0,010$), SB ($r = -0,407$ e $p = 0,006$) e SBAN ($r = -0,381$ e $p = 0,011$) o que indica que a maior frequência de surto implica na diminuição do MTR.

Na comparação entre pacientes e controles, houve diferenças significativas nos seguintes VOIs: tálamo, CC, TE, SB e SBAN, sendo os menores valores de MTR verificados no grupo de pacientes (**Tabela 10**).

Tabela 10- MTR dos volumes de interesse.

	Controles (n=19)		EM (n=47)		<i>p</i> *	<i>p</i> **
	M	DP	M	DP		
Tálamo	29,8	±1,2	28,6	±1,6	<i>0,006</i>	<i>0,004</i>
Corpo Caloso	33,7	±1,1	30,5	±3,1	<i><0,001</i>	<i><0,001</i>
Tronco Encefálico	33,1	±0,9	31,8	±1,6	<i>0,001</i>	<i><0,001</i>
SCC	24,2	±0,7	23,9	±0,9	0,178	0,194
Substância Branca	31,7	±0,9	30,3	±1,7	<i><0,001</i>	<i>0,004</i>
SBAN	31,7	±0,9	30,6	±1,6	<i><0,001</i>	<i>0,008</i>

NOTA: (*) Comparação de médias com teste T; (**) Comparação de médias com Modelo Linear Geral Univariado ajustado para idade, sexo e VIT. Significância estatística destacada em negrito e itálico e considerada com valor de $p < 0,05$.

SIGLAS: EM- Esclerose Múltipla; MTR- *Magnetization Transfer Ratio*; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal e SCC- Substância Cinzenta Cortical.

Quando os pacientes são divididos por fenótipo remitente-recorrente e progressivo para, então, serem comparados aos controles, temos diferenças significativas nos mesmos VOIs (tálamo $p = 0,010$, CC $p = 0,001$, TE $p < 0,001$, SB $p = 0,005$ e SBAN $p = 0,007$), sendo que os valores de MTR são menores para o grupo de EMRR (**Figura 17**). Não houve diferenças nos valores de MTR entre os grupos de diferentes fenótipos de EM.

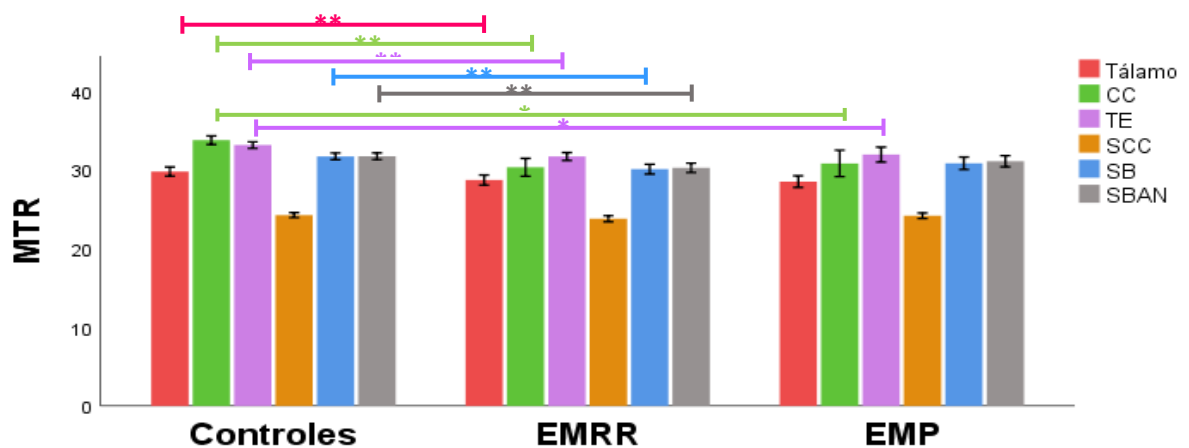


Figura 17- Comparações dos valores de MTR entre fenótipos com grupo-controle. **NOTA:** Modelo Linear Geral Univariado ajustado para idade, sexo e VIT, com pós teste de Bonferroni. Significância estatística considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valor de $p < 0,05$ e (**) valor de $p < 0,01$. Gráfico mostra valores de médias reais, sem ajuste; barras mostram Intervalo de Confiança a 95%. **SIGLAS:** CC- Corpo Caloso; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente, MTR- *Magnetization Transfer Ratio*; SB- Substância Branca; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical e TE- Tronco Encefálico.

Finalmente, teceram-se as associações entre cognição, habilidade motora e incapacidade em relação aos valores de MTR em cada VOI. Considerando a amostra de pacientes unida, verificaram-se associações positivas entre cognição geral e FE/VPI com os valores de MTR em tálamo, CC, TE e SB (**Tabela 11**).

Tabela 11- Associações entre valores de MTR com cognição, habilidade motora e incapacidade.

		Cognição Geral	Memória	FE/VPI	VPM	EDSS
Tálamo	r	0,346*	0,178	0,368*	0,120	-0,112
Corpo Caloso	r	0,354*	0,232	0,361*	0,171	-0,172
Tronco Encefálico	r	0,330*	0,251	0,289	0,141	-0,101
SCC	r	0,199	0,014	0,282	0,127	-0,065
Substância Branca	r	0,318*	0,265	0,305*	0,163	-0,136
SBAN	r	0,291	0,231	0,285	0,136	-0,114

NOTA: Correlação de Spearman Parcial com ajuste para idade, sexo e VIT. Significância estatística destacada em negrito e itálico e considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valores de $p < 0,05$.

SIGLAS: EM- Esclerose Múltipla; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; FE/VPI- Funções Executivas/Velocidade de Processamento de Informações; MTR- *Magnetization Transfer Ratio*; Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical e VPM- Velocidade Psicomotora.

Com a amostra de pacientes dividida entre fenótipos, viu-se que associações dos valores de MTR (CC, SB e SBAN) com Cognição Geral, FE/VPI, VPM e EDSS ocorrem para o grupo EMRR, enquanto as associações entre valores de MTR (TE, SCC e SB) com VPM e EDSS foram vistas no grupo de progressivos (**Figura 18**).

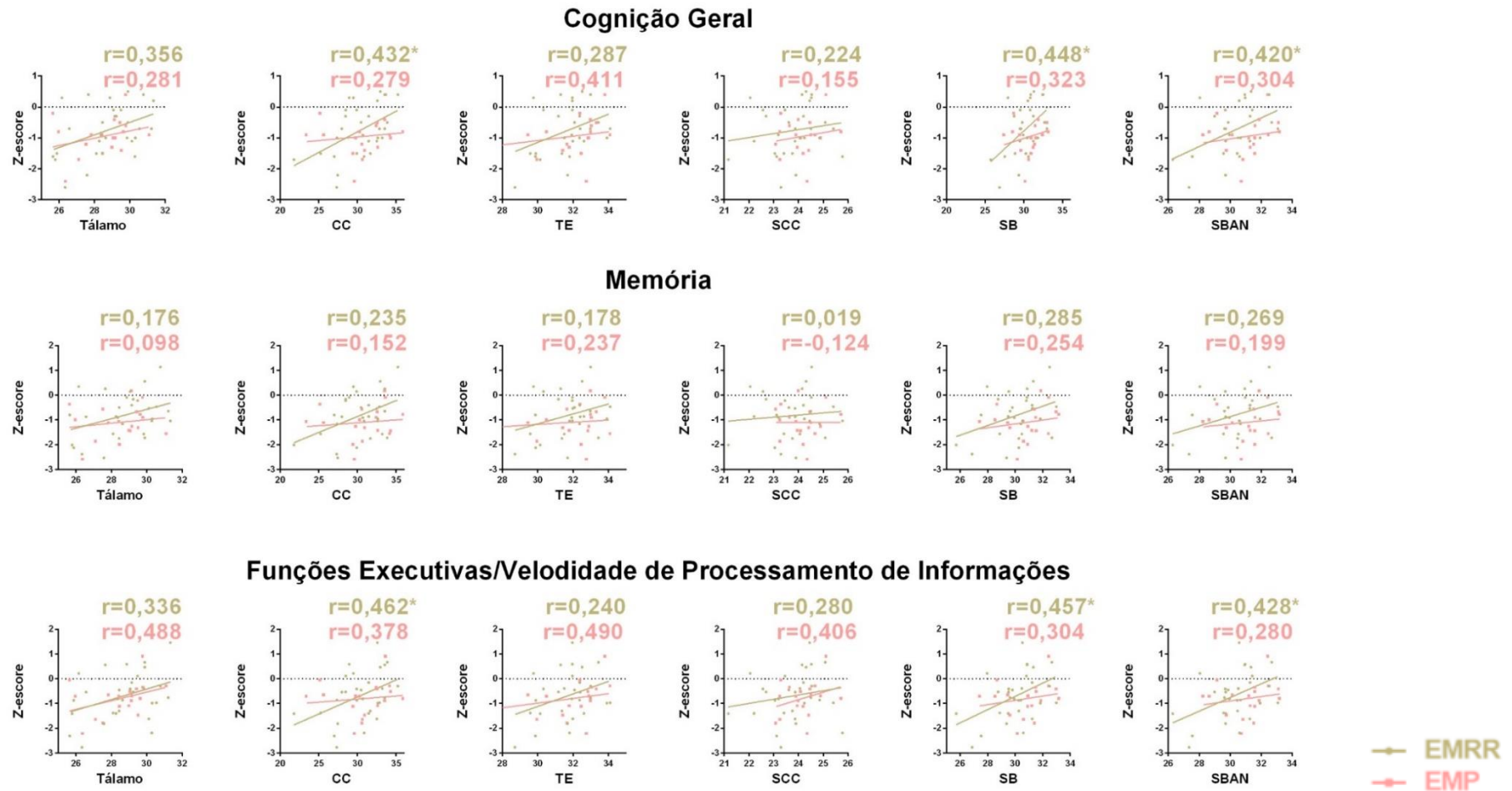


Figura 18 - Associações de valores de MTR com cognição, habilidade motora e incapacidade nos fenótipos de EM.

NOTA: Gráficos de dispersão mostram associação entre as variáveis sem ajuste ou transformação, Correlação de Spearman Parcial ajustada para idade, sexo e VIT; Significância estatística considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valores de $p < 0,05$.

SIGLAS: CC- Corpo Caloso; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; MTR- *Magnetization Transfer Ratio*; SB- Substância Branca; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical e TE- Tronco Encefálico.

continua

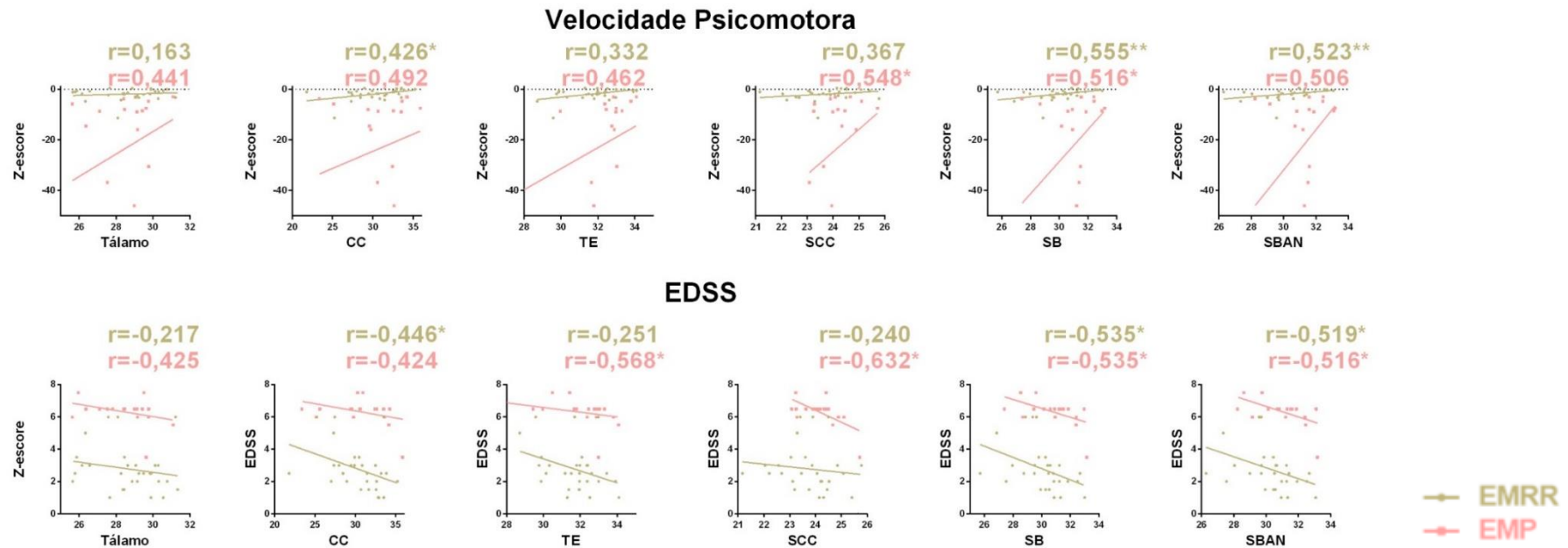


Figura 18 - Associações de valores de MTR com cognição, habilidade motora e incapacidade nos fenótipos de EM.

NOTA: Gráficos de dispersão mostram associação entre as variáveis sem ajuste ou transformação, Correlação de Spearman Parcial ajustada para idade, sexo e VIT. Significância estatística considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valores de $p < 0,05$.

SIGLAS: CC- Corpo Caloso; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; MTR- *Magnetization Transfer Ratio*; SB- Substância Branca; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical e TE- Tronco Encefálico.

conclusão

5.4.2. DTI e suas relações com a cognição e clínica da EM

O DTI foi analisado após o processamento das imagens e criação de mapas de FA, quanto às associações entre os valores de DTI (FA) e o tempo de doença e o número de surtos, verificou-se que o segundo não se relacionou com os valores de DTI (FA) em nenhum dos VOIs analisados, mas o tempo de doença esteve negativamente relacionado à região do CC ($r = -0,301$ e $p = 0,047$).

Houve diferença significativa para SCC, com menores valores de FA para o grupo os pacientes (**Tabela 12**). Quando os pacientes são comparados aos controles divididos em seus fenótipos, é mantida a diferença significativa para SCC ($p = 0,013$) (**Figura 19**). Não houve diferenças nos valores de DTI (FA) entre os grupos de diferentes fenótipos de EM.

Tabela 12- DTI (FA) dos volumes de interesse.

	Controles (n=19)		EM (n=47)		p^*	p^{**}
	M	DP	M	DP		
Tálamo	0,36	$\pm 0,02$	0,34	$\pm 0,05$	0,111	0,118
Corpo Caloso	0,53	$\pm 0,06$	0,51	$\pm 0,11$	0,655	0,172
Tronco Encefálico	0,42	$\pm 0,04$	0,40	$\pm 0,06$	0,247	0,171
SCC	0,22	$\pm 0,02$	0,21	$\pm 0,02$	0,026	0,007
Substância Branca	0,34	$\pm 0,02$	0,32	$\pm 0,05$	0,088	0,085
SBAN	0,34	$\pm 0,02$	0,32	$\pm 0,05$	0,051	0,085

NOTA: (*) Comparação de médias com Mann-Whitney; (**) Comparação de médias com Modelo Linear Geral Univariado ajustadas para idade, sexo e VIT, neste caso foram usadas variáveis resposta com transformação Box-Cox para garantir a distribuição normal. Significância estatística destacada em negrito e itálico e considerada com valor de $p < 0,05$.

SIGLAS: DTI- *Diffusion Tensor Image*; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; FA- *Fractional Anisotropy*; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal e SCC- Substância Cinzenta Cortical.

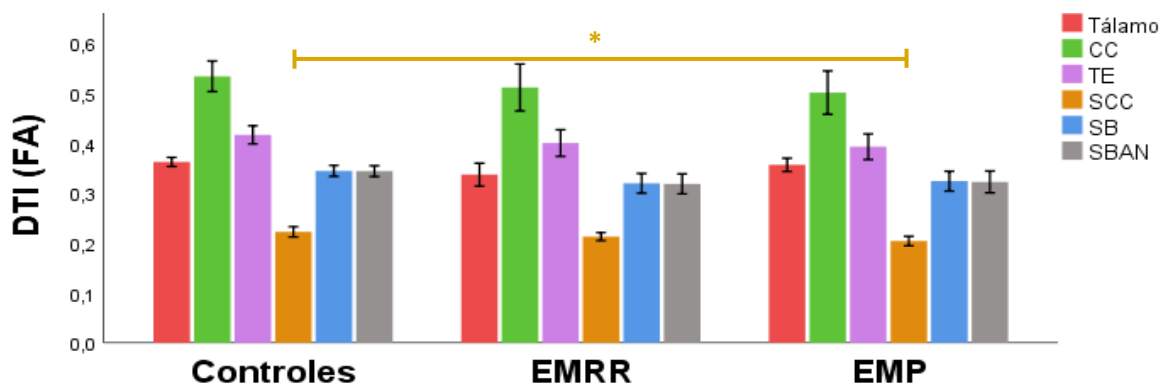


Figura 19- Comparações dos valores de DTI (FA) entre fenótipos com grupo-controle.

NOTA: Modelo Linear Geral Univariado ajustado para idade, sexo e VIT, com pós teste de Bonferroni. Significância estatística considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valor de $p < 0,05$. Foram usadas variáveis resposta com transformação Box-Cox para garantir a distribuição normal, mas o gráfico mostra valores de média reais, sem transformação ou ajuste; barras mostram Intervalor de Confiança a 95%.

SIGLAS: CC- Corpo Caloso; DTI- *Diffusion Tensor Image*; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; FA- *Fractional Anisotropy*; SB- Substância Branca; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical e TE- Tronco Encefálico.

Não foram vistas associações de cognição, habilidade motora e incapacidade com DTI (FA) em nenhuma das regiões estudadas (**Tabela 13**).

Tabela 13- Associações entre valores de DTI (FA) com cognição, habilidade motora e incapacidade.

		Cognição Geral	Memória	FE/VPI	VPM	EDSS
Tálamo	r	-0,148	-0,136	-0,122	-0,062	0,145
Corpo Caloso	r	-0,082	-0,157	-0,064	0,024	-0,075
Tronco Encefálico	r	-0,132	-0,163	-0,122	0,033	-0,039
SCC	r	-0,169	-0,274	-0,113	0,121	-0,192
Substância Branca	r	-0,084	-0,104	-0,115	-0,009	0,001
SBAN	r	-0,075	-0,092	-0,111	-0,005	-0,010

NOTA: Correlação de Spearman Parcial com ajusta para idade, sexo e VIT. Significância estatística considerada com valor de $p < 0,05$.

SIGLAS: DTI- *Diffusion Tensor Image*; EM- Esclerose Múltipla; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; FA- *Fractional Anisotropy*; FE/VPI- Funções Executivas/Velocidade de Processamento de Informações; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical e VPM- Velocidade Psicomotora.

Já com a amostra de pacientes dividida entre fenótipos, não se observaram associações entre variáveis no grupo de EMRR. Para o grupo de EMP, houve associação negativa apenas entre FE/VPI com valores de DTI (FA) em tálamo (**Figura 20**).

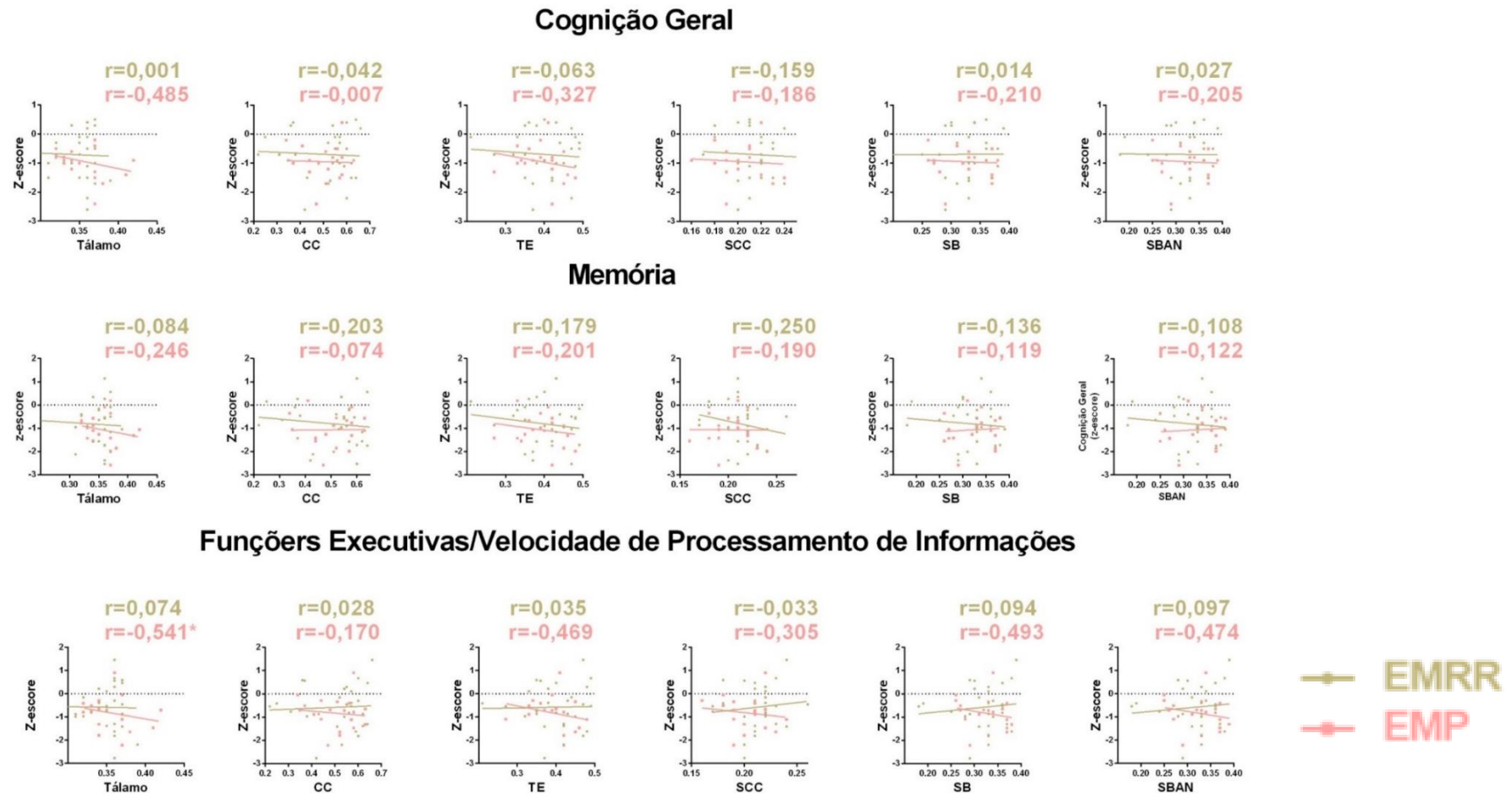


Figura 20- Associações de valores de DTI (FA) com cognição, habilidade motora e incapacidade nos fenótipos de EM.

NOTA: Gráficos de dispersão mostram associação entre as variáveis sem ajuste ou transformação, Correlação de Spearman Parcial ajustada para idade, sexo e VIT. Significância estatística considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valores de $p < 0,05$; (**) valores de $p < 0,01$.

SIGLAS: CC- Corpo Caloso; DTI- *Diffusion Tensor Image*; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; FA- *Fractional Anisotropy*; SB- Substância Branca; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical e TE- Tronco Encefálico.

Continua

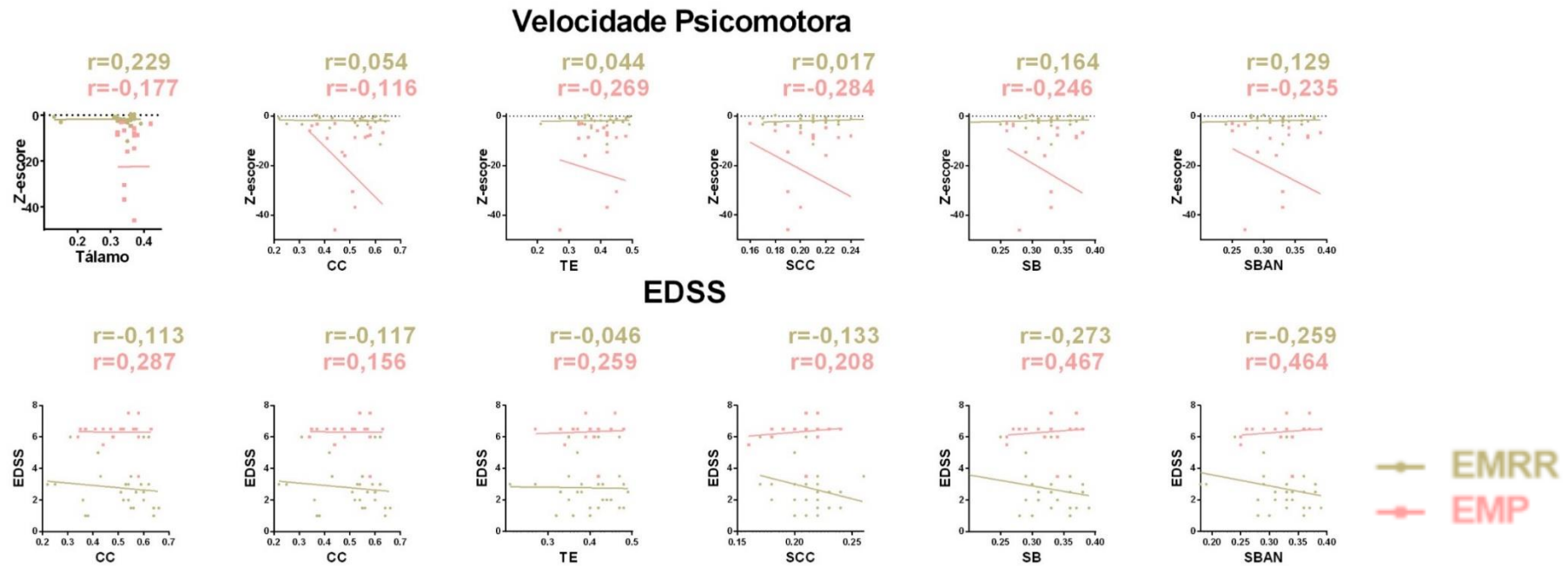


Figura 20- Associações de valores de DTI (FA) com cognição, habilidade motora e incapacidade nos fenótipos de EM.

NOTA: Gráficos de dispersão mostram associação entre as variáveis sem ajuste ou transformação, Correlação de Spearman Parcial ajustada para idade, sexo e VIT. Significância estatística considerada com valor de $p < 0,05$.; (*) valores de $p < 0,05$; (**) valores de $p < 0,01$.

SIGLAS: CC- Corpo Caloso; DTI- *Diffusion Tensor Image*; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; FA- *Fractional Anisotropy*; SB- Substância Branca; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical e TE- Tronco Encefálico.

conclusão

5.4.3. PET ^{11}C -PIB e suas relações com a cognição e clínica da EM

Novamente, iniciaram-se as análises relacionando-se os valores de captação de ^{11}C -PIB (DVR) com variáveis clínicas da EM, tempo de doença e número de surtos, mas não se verificou associação destas com os valores captação de ^{11}C -PIB (DVR) nos VOIs estudados. Comparação entre grupos mostrou diferenças significantes entre os pacientes e os controles para CC (**Tabela 14**). Após a divisão dos pacientes de acordo com seus fenótipos, mantiveram-se as diferenças significantes apenas para CC ($p= 0,016$) e não houve diferenças nos valores de captação de ^{11}C -PIB (DVR) entre os grupos de diferentes fenótipos de EM. (**Figura 21**).

Tabela 14- Captação ^{11}C -PIB (DVR) nos volumes de interesse.

	Controles (n=19)		EM (n=47)		p^*	p^{**}
	M	DP	M	DP		
Tálamo	1,40	$\pm 0,09$	1,37	$\pm 0,10$	0,187	0,175
Corpo Caloso	1,33	$\pm 0,10$	1,19	$\pm 0,14$	<i><0,001</i>	<i>0,004</i>
Tronco Encefálico	1,45	$\pm 0,08$	1,43	$\pm 0,12$	0,625	0,600
SCC	1,08	$\pm 0,02$	1,08	$\pm 0,02$	0,706	0,521
Substância Branca	1,33	$\pm 0,06$	1,31	$\pm 0,07$	0,189	0,611
SBAN	1,33	$\pm 0,06$	1,32	$\pm 0,07$	0,189	0,611

NOTA: (*) Comparação de médias com teste T; (**) Comparação de médias com Modelo Linear Geral Univariado ajustadas para idade, sexo e VIT. Significância estatística destacada em negrito e itálico e considerada com valor de $p < 0,05$.

SIGLAS: DVR- *Distribution Volume Ratio*; EM- *Esclerose Múltipla*; PIB- *Pittsburgh Compound B*; SBAN- *Substância Branca de Aparência Normal* e SCC- *Substância Cinzenta Cortical*.

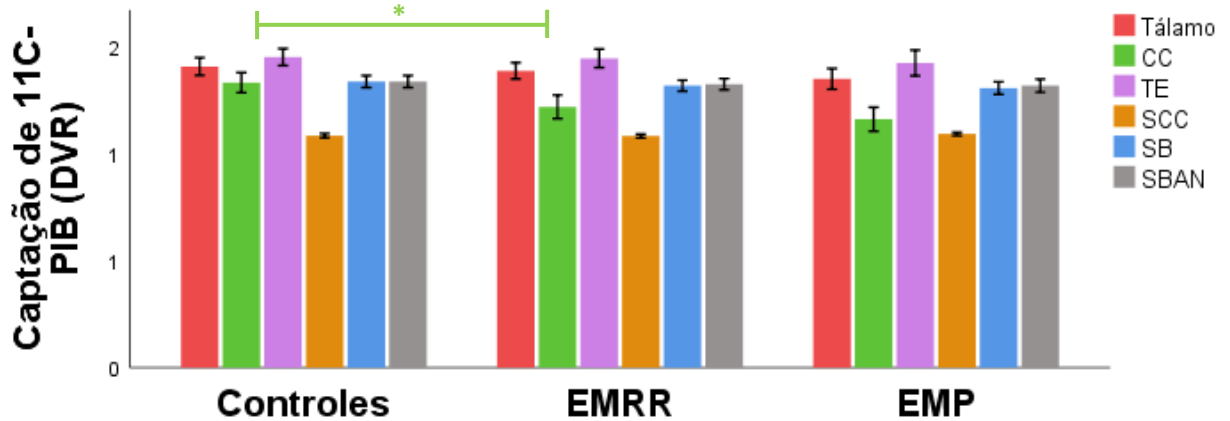


Figura 21- Comparações da captação de ^{11}C -PIB (DVR) entre fenótipos com grupo-controle.

NOTA: Modelo Linear Geral Univariado ajustado para idade, sexo e VIT, com pós teste de Bonferroni. Significância estatística considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valor de $p < 0,05$. Foram usadas variáveis resposta com transformação Johnson para garantir a distribuição normal, mas o gráfico mostra valores de média reais, sem transformação ou ajuste; barras mostram Intervalor de Confiança a 95%.

SIGLAS: CC- Corpo Caloso; DRV- *Distribution Volume Ratio*; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; PIB- *Pittsburgh Compound B*; SB- Substância Branca; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical e TE- Tronco Encefálico.

As associações positivas entre cognição, habilidade motora e incapacidade com valores de captação e ^{11}C -PIB (DVR) em cada VOI mostram significância estatística entre Cognição Geral e FE/VPI e com as regiões de CC e SB (**Tabela 15**).

Tabela 15- Associações entre valores de captação de ^{11}C -PIB (DVR) com cognição, habilidade motora e incapacidade.

		Cognição Geral	Memória	FE/VPI	VPM	EDSS
Tálamo	r	0,224	0,010	0,254	0,050	-0,140
Corpo Caloso	r	0,430*	0,180	0,507*	0,225	-0,226
Tronco Encefálico	r	0,100	-0,053	0,127	0,142	-0,189
SCC	r	0,116	-0,088	0,146	-0,222	0,156
Substância Branca	r	0,300*	0,058	0,376*	0,100	-0,171
SBAN	r	0,190	-0,040	0,284	0,083	-0,141

NOTA: Correlação de Spearman Parcial com ajuste para idade, sexo e VIT. Significância estatística destacada em negrito e itálico e considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valores de $p < 0,01$.

SIGLAS: DVR- *Distribution Volume Ratio*; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; EM- Esclerose Múltipla; FE/VPI- Funções Executivas/Velocidade de Processamento de Informações; PIB- *Pittsburgh Compound B*; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical e VPM- Velocidade Psicomotora.

Por sua vez, com a amostra de pacientes comparada em fenótipos, as associações foram evidentes apenas para o grupo de EMRR e quanto à Cognição Geral e áreas de captação de ^{11}C -PIB (DVR) em CC e SB, bem como, quanto às FE/VPI e região talâmica, CC, SCC, SB e SBAN, conforme a evidência (**Figura 22**).

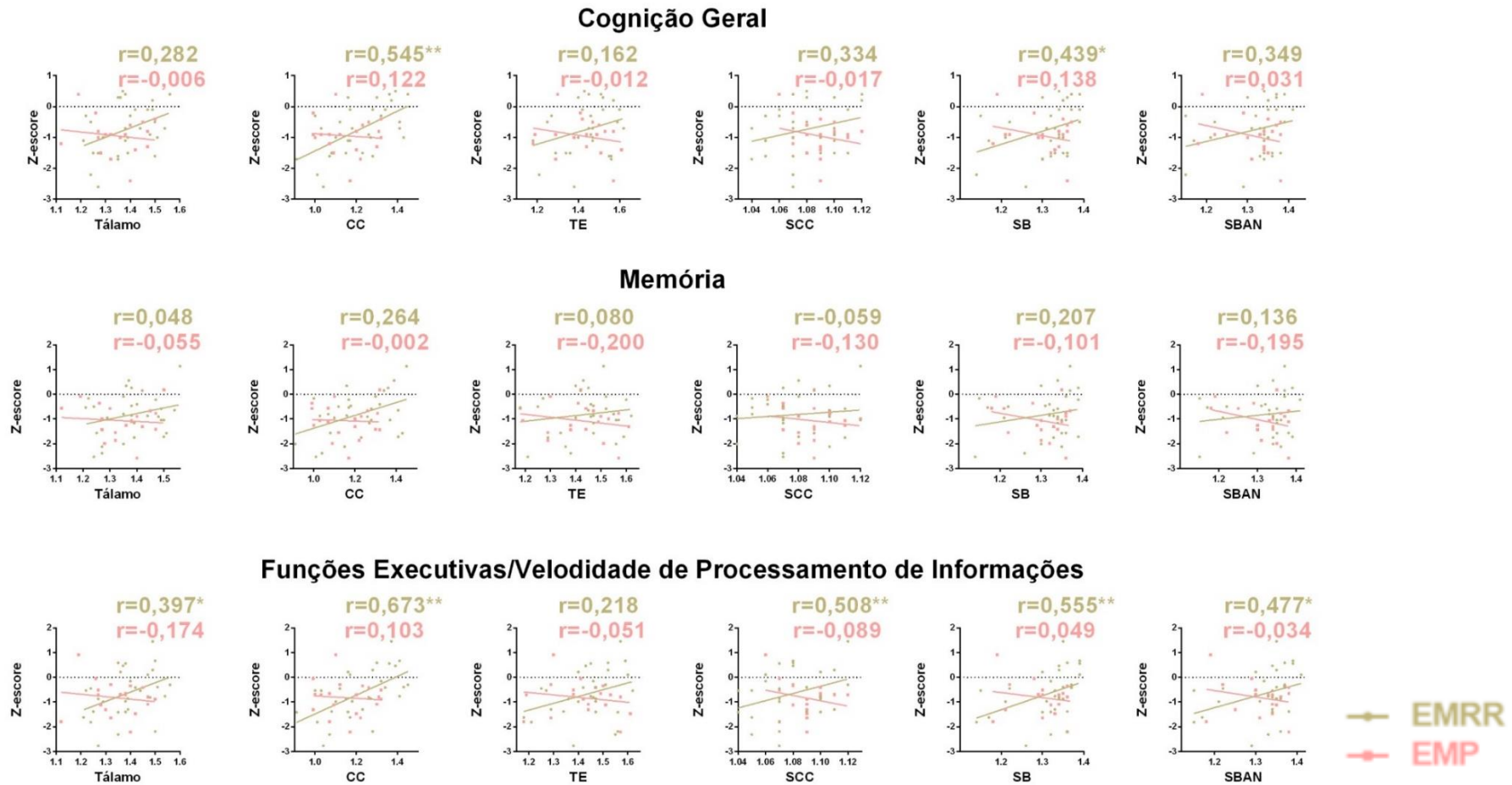


Figura 22- Associações de valores de captação de ^{11}C -PIB (DVR) com cognição, habilidade motora e de incapacidade nos fenótipos de EM.

NOTA: Gráficos de dispersão mostram associação entre as variáveis sem ajuste ou transformação, Correlação de Spearman Parcial ajustada para idade, sexo e VIT. Significância estatística considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valores de $p < 0,05$; (**) valores de $p < 0,01$.

SIGLAS: CC- Corpo Caloso; DVR- *Distribution Volume Ratio*; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; PIB- *Pittsburgh Compound B*; SB- Substância Branca; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical e TE- Tronco Encefálico.

continua

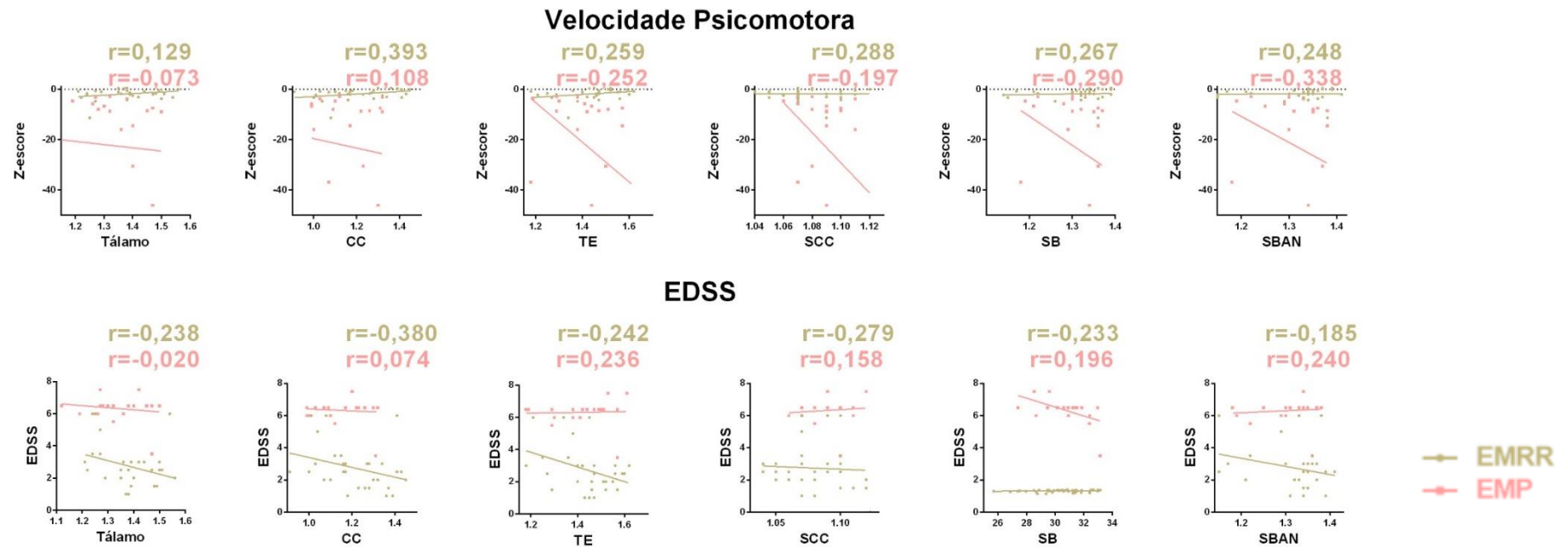


Figura 22- Associações de valores de captação de ^{11}C -PIB (DVR) com cognição, habilidade motora e de incapacidade nos fenótipos de EM.

NOTA: Gráficos de dispersão mostram associação entre as variáveis sem ajuste ou transformação, Correlação de Spearman Parcial ajustada para idade, sexo e VIT. Significância estatística considerada com valor de $p < 0,05$; (*) valores de $p < 0,05$; (**) valores de $p < 0,01$.

SIGLAS: CC- Corpo Caloso; DVR- *Distribution Volume Ratio*; EMP- Esclerose Múltipla Progressiva; EMRR- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; PIB- *Pittsburgh Compound B*; SB- Substância Branca; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical e TE- Tronco Encefálico

5.5. Modelos preditivos para incapacidade, alterações cognitivas e motoras

Para as análises preditivas, foram considerados apenas os pacientes. Buscou-se, inicialmente, compreender a especificidade e sensibilidade dos métodos em prever alterações de memória, FE/VPI e Cognição geral, VPM e de EDSS.

A **Figura 23** demonstra que houve especificidade e sensibilidade para prever alterações de memória e cognição geral quanto aos valores de MTR nas regiões de CC, TE, SB e tálamo.

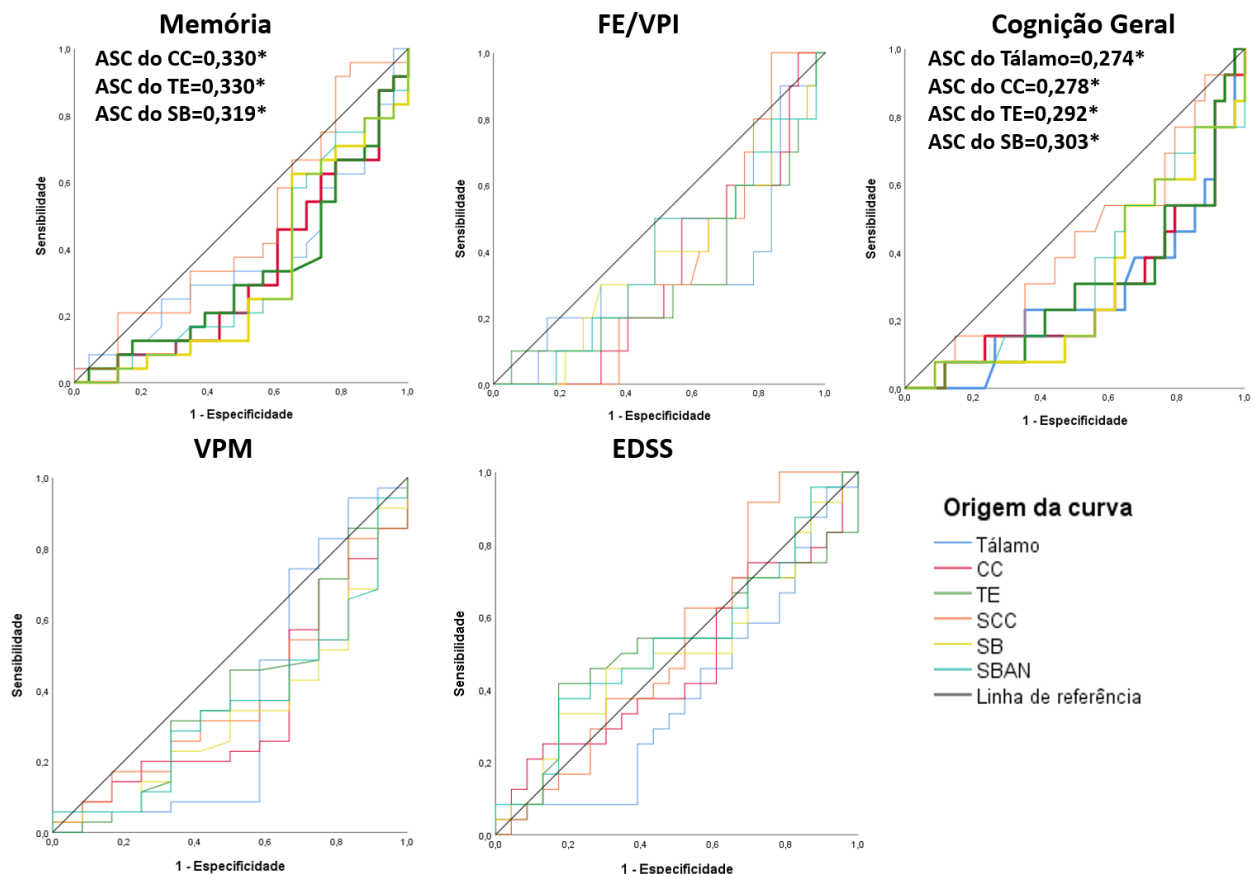


Figura 23- Sensibilidade e especificidade dos valores de MTR com cognição, habilidade motora e incapacidade.

NOTA: Curvas ROC. Os valores dos domínios de memória e função executiva/velocidade de processamento de informação referem-se a presença de pelo menos um dos testes com Z-score ≤ -2 , para comprometimento cognitivo compreendeu-se a presença de dois testes com Z-score ≤ -2 . Significância estatística considerada com $p < 0,05$; (*) $p < 0,05$.

SIGLAS- ASC- Área sob a Curva; CC- Corpo Caloso; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; FE/VPI- Funções Executivas/Velocidade de Processamento de Informação; MTR- *Magnetization Transfer Ratio*, SB – Substância Branca; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical; TE- Tronco Encefálico e VPM- Velocidade Psicomotora.

A **Figura 24** demonstra que houve especificidade e sensibilidade para prever ausência de comprometimento cognitivo de FE/VPI apenas nos valores de DTI (FA) em TE, bem como, de cognição geral quanto aos valores de DTI (FA) em tálamo e SCC.

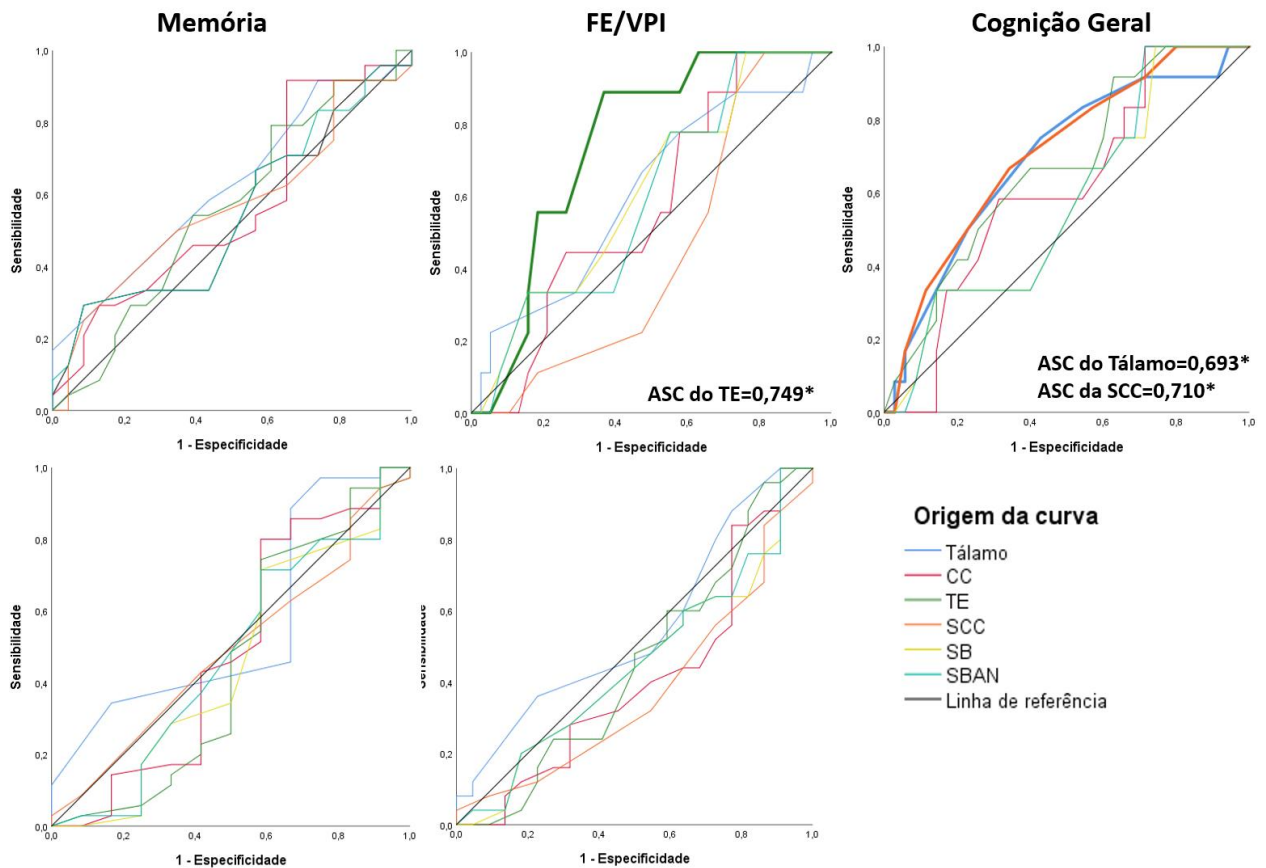


Figura 24- Sensibilidade e especificidade dos valores de DTI (FA) com cognição, habilidade motora e incapacidade.

NOTA: Curvas ROC. Os valores dos domínios de memória e função executiva/velocidade de processamento de informação referem-se a presença de pelo menos um dos testes com $Z\text{-score} \leq -2$, para comprometimento cognitivo compreendeu-se a presença de dois testes com $Z\text{-score} \leq -2$. Significância estatística considerada com $p < 0,05$; (*) $p < 0,05$.

SIGLAS- ASC- Área sob a Curva; CC- Corpo Caloso; DTI- *Diffusion Tensor Image*; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; FA- *Fractional Anisotropy*; FE/VPI- Funções Executivas/Velocidade de Processamento de Informação; MTR- *Magnetization Transfer Ratio*, SB – Substância Branca; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical; TE- Tronco Encefálico e VPM- Velocidade Psicomotora.

Por fim, as curvas ROC foram calculadas com os valores de captação do ^{11}C -PIB (DVR) (**Figura 25**). Verificou-se que os valores de captação de ^{11}C -PIB (DVR) em

tálamo, CC e SB puderam prever prejuízos de FE/VPI, bem como, os valores de captação de ^{11}C -PIB (DVR) em tálamo, CC e TE puderam prever incapacidade.

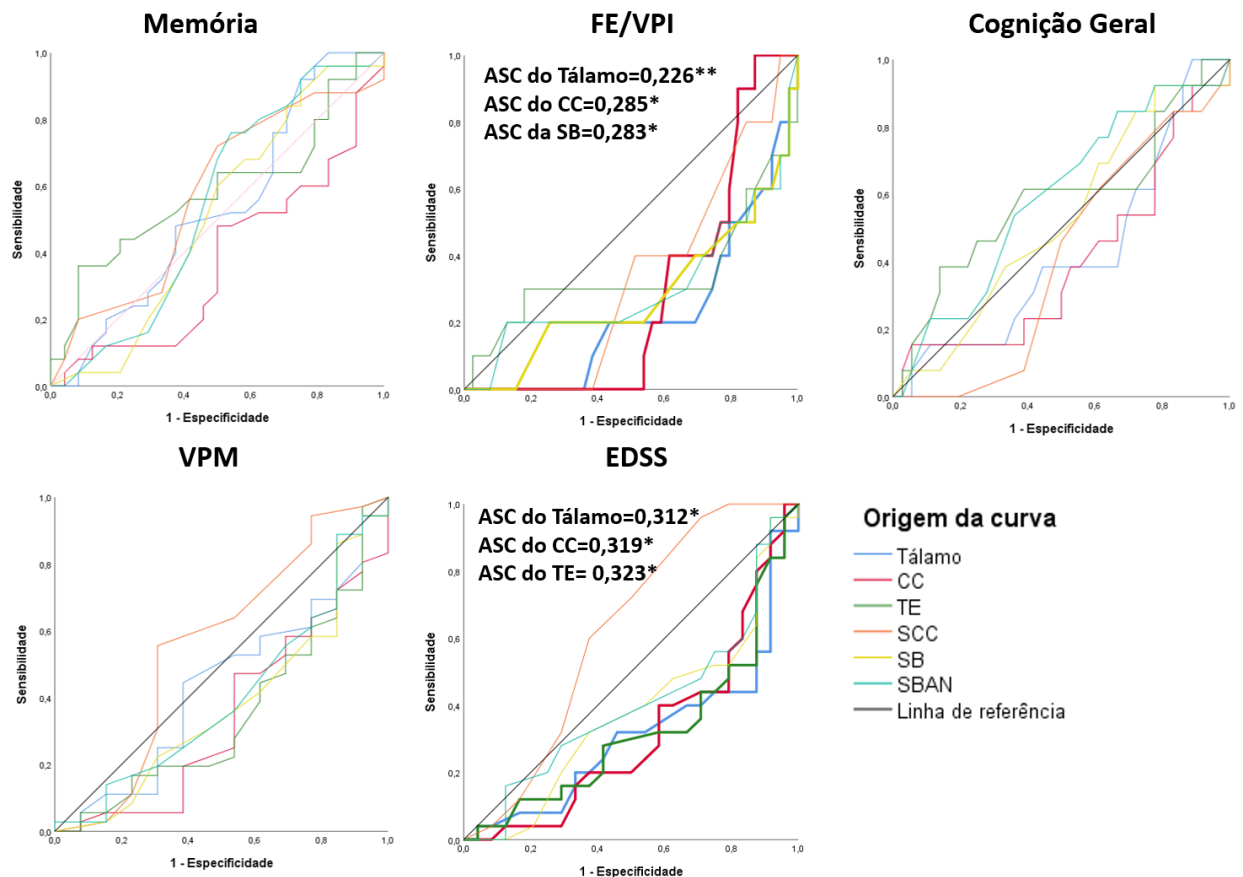


Figura 25- Sensibilidade e especificidade dos valores de captação de ^{11}C -PIB (DVR) com cognição, habilidade motora e incapacidade.

NOTA: Curvas ROC. Os valores dos domínios de memória e função executiva/velocidade de processamento de informação referem-se a presença de pelo menos um dos testes com Z -score ≤ -2 , para comprometimento cognitivo compreendeu-se a presença de dois testes com Z -score ≤ -2 . Significância estatística considerada com $p < 0,05$; (*) $p < 0,05$ e (**) valor de $p < 0,01$.

SIGLAS- ASC- Área sob a Curva; CC- Corpo Caloso; DVR- *Distribution Volume Ratio*; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; FE/VPI- Funções Executivas/Velocidade de Processamento de Informação; MTR- *Magnetization Transfer Ratio*, PIB- *Pittsburgh Compound B*; SB – Substância Branca; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical; TE- Tronco Encefálico e VPM- Velocidade Psicomotora.

Como última análise, buscou-se verificar o efeito preditivo dos métodos de neuroimagem sobre cognição, habilidade motora e incapacidade, desta vez, com ajuste para viés de interferência para idade, sexo e VIT.

A **Tabela 16** mostra que baixos valores de MTR em tálamo e CC foram preditivos para alteração em cognição geral, enquanto CC e SB foram preditivos para alteração de memória, e tálamo, CC, SB e SBAN foram preditivos para alteração em FE/VPI. Mas os valores de MTR não mostraram efeito preditivo sobre VPM e incapacidade.

Por sua vez, a **Tabela 17** mostra que o DTI (FA) não manteve valores preditivos sobre cognitivo, habilidade motora ou incapacidade. E a **Tabela 18** mostra que o ^{11}C -PIB (DVR) apresentou capacidade preditiva para alterações de cognição geral e em FE/VPI quando analisado o CC.

Tabela 16- Efeito preditivo do MTR sobre cognição, habilidade motora e incapacidade após ajuste para sexo, idade e VIT.

Cognição Geral						
Volume de Interesse	Coeficiente β	p	IC 95%		eta (parcial) quadrado	r^2 ajustado
Tálamo	0,167	0,015	0,034	0,301	0,132	0,158
Corpo Caloso	0,085	0,011	0,020	0,150	0,143	0,168
Tronco Encefálico	0,128	0,068	-0,010	0,267	0,077	0,105
SCC	0,150	0,241	-0,105	0,405	0,033	0,061
Substância Branca	0,169	0,009	0,045	0,294	0,152	0,177
SBAN	0,172	0,014	0,037	0,306	0,136	0,161
Memória						
Tálamo	0,124	0,108	-0,028	0,277	0,060	0,107
Corpo Caloso	0,080	0,032	0,007	0,153	0,105	0,150
Tronco Encefálico	0,115	0,139	-0,039	0,269	0,051	0,099
SCC	0,081	0,568	-0,202	0,364	0,008	0,057
Substância Branca	0,151	0,036	0,010	0,292	0,100	0,145
SBAN	0,150	0,054	-0,003	0,302	0,086	0,131
Função Executiva / Velocidade de Processamento de Informação						
Tálamo	0,210	0,009	0,056	0,365	0,152	0,190
Corpo Caloso	0,090	0,023	0,013	0,168	0,117	0,156
Tronco Encefálico	0,142	0,085	-0,021	0,305	0,069	0,110
SCC	0,219	0,142	-0,076	0,514	0,051	0,093
Substância Branca	0,187	0,014	0,040	0,334	0,136	0,174
SBAN	0,193	0,018	0,035	0,352	0,126	0,165
Velocidade Psicomotora						
Tálamo	0,097	0,271	-0,079	0,273	0,029	0,104
Corpo Caloso	0,049	0,257	-0,037	0,135	0,030	0,106
Tronco Encefálico	0,100	0,260	-0,077	0,276	0,030	0,105
SCC	0,177	0,267	-0,140	0,494	0,029	0,105
Substância Branca	0,088	0,288	-0,077	0,254	0,027	0,102
SBAN	0,085	0,340	-0,093	0,264	0,022	0,098
Incapacidade Funcional (EDSS)						
Tálamo	-0,068	0,698	-0,419	0,283	0,004	0,282
Corpo Caloso	-0,101	0,237	-0,270	0,069	0,033	0,303
Tronco Encefálico	-0,180	0,303	-0,529	0,168	0,025	0,298
SCC	-0,070	0,825	-0,705	0,564	0,001	0,280
Substância Branca	-0,151	0,358	-0,479	0,177	0,020	0,294
SBAN	-0,139	0,430	-0,492	0,214	0,015	0,290

NOTA: Modelo Linear Geral Univariado com ajuste para idade, sexo e VIT. Variáveis com distribuição fora da normalidade ou cuja análise mostrou heteroscedasticidade foram normalizadas por transformação Box-Cox ou Johnson. Significância estatística destacada em negrito e itálico e considerada com $p < 0,05$. **SIGLAS-** EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; MTR- *Magnetization Transfer Ratio*; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal; SCC- Substância Cinzenta Cortical.

Tabela 17- Efeito preditivo do DTI (FA) sobre cognição, habilidade motora e incapacidade após ajuste para sexo, idade e VIT.

Volume de Interesse	Coefficiente β	p	IC 95%		eta (parcial) quadrado	r^2 ajustado
Cognição Geral						
Tálamo	-1,600	0,464	-5,968	2,769	0,013	0,056
Corpo Caloso	-0,918	0,379	-3,000	1,165	0,018	0,061
Tronco Encefálico	-1,474	0,396	-4,941	1,993	0,017	0,060
SCC	-5,595	0,318	-16,765	5,575	0,024	0,066
Substância Branca	-1,503	0,540	-6,413	3,407	0,009	0,052
SBAN	-1,561	0,510	-6,297	3,175	0,010	0,053
Memória						
Tálamo	-2,063	0,398	-6,934	2,808	0,017	0,060
Corpo Caloso	-1,163	0,318	-3,483	1,157	0,024	0,067
Tronco Encefálico	-2,017	0,297	-5,874	1,840	0,026	0,069
SCC	-8,600	0,167	-20,945	3,745	0,045	0,087
Substância Branca	-1,766	0,519	-7,250	3,718	0,010	0,053
SBAN	-1,619	0,541	-6,915	3,677	0,009	0,052
Função Executiva / Velocidade de Processamento de Informação						
Tálamo	-1,136	0,655	-6,230	3,957	0,005	0,040
Corpo Caloso	-0,672	0,580	-3,104	1,759	0,007	0,042
Tronco Encefálico	-0,931	0,645	-4,981	3,120	0,005	0,040
SCC	-2,590	0,692	-15,692	10,512	0,004	0,039
Substância Branca	-1,240	0,664	-6,954	4,475	0,005	0,039
SBAN	-1,504	0,585	-7,012	4,005	0,007	0,042
Velocidade Psicomotora						
Tálamo	-0,778	0,778	-6,307	4,751	0,002	0,093
Corpo Caloso	-0,555	0,674	-3,195	2,085	0,004	0,095
Tronco Encefálico	1,208	0,581	-3,177	5,594	0,007	0,098
SCC	3,322	0,639	-10,870	17,513	0,005	0,096
Substância Branca	-0,109	0,972	-6,317	6,100	0,000	0,091
SBAN	0,014	0,996	-5,978	6,006	0,000	0,091
Incapacidade Funcional (EDSS)						
Tálamo	6,212	0,255	-4,639	17,063	0,031	0,303
Corpo Caloso	-0,506	0,847	-5,772	4,760	0,001	0,282
Tronco Encefálico	-2,261	0,604	-10,999	6,478	0,006	0,286
SCC	-18,189	0,193	-45,956	9,577	0,040	0,310
Substância Branca	-0,728	0,906	-13,090	11,635	<0,001	0,281
SBAN	-1,497	0,801	-13,422	10,428	0,002	0,282

NOTA: Modelo Linear Geral Univariado com ajuste para idade, sexo e VIT. Variáveis com distribuição fora da normalidade ou cuja análise mostrou heteroscedasticidade foram normalizadas por transformação Box-Cox ou Johnson. Significância estatística considerada com $p < 0,05$.

SIGLAS- DTI- *Diffusion Tensor Image*; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; FA- *Fractional Anisotropy*; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal e SCC- Substância Cinzenta Cortical.

Tabela 18- Efeito preditivo da captação do ^{11}C -PIB (DVR) sobre cognição, habilidade motora e incapacidade após ajuste para sexo, idade e VIT.

Volume de Interesse	Coefficiente β	p	IC 95%		eta (parcial) quadrado	r^2 ajustado
Cognição Geral						
Tálamo	1,330	0,211	-0,783	3,442	0,035	0,071
Corpo Caloso	2,306	0,002	0,860	3,753	0,190	0,220
Tronco Encefálico	0,419	0,650	-1,433	2,271	0,005	0,041
SCC	5,902	0,265	-4,626	16,430	0,028	0,064
Substância Branca	1,921	0,226	-1,232	5,074	0,033	0,068
SBAN	1,075	0,493	-2,057	4,206	0,011	0,047
Memória						
Tálamo	0,669	0,569	-1,681	3,020	0,007	0,055
Corpo Caloso	1,573	0,068	-0,124	3,271	0,073	0,118
Tronco Encefálico	0,047	0,963	-1,989	2,083	<0,001	0,048
SCC	2,297	0,694	-9,398	13,992	0,004	0,051
Substância Branca	0,668	0,703	-2,844	4,180	0,003	0,051
SBAN	-0,032	0,985	-3,485	3,422	0,000	0,048
Função Executiva / Velocidade de Processamento de Informação						
Tálamo	1,990	0,117	-0,517	4,497	0,055	0,079
Corpo Caloso	3,040	0,001	1,348	4,731	0,230	0,249
Tronco Encefálico	0,792	0,475	-1,421	3,004	0,012	0,037
SCC	9,508	0,132	-2,967	21,982	0,051	0,075
Substância Branca	3,174	0,093	-0,548	6,896	0,063	0,087
SBAN	2,181	0,243	-1,536	5,897	0,031	0,056
Velocidade Psicomotora						
Tálamo	0,928	0,485	-1,727	3,583	0,011	0,102
Corpo Caloso	1,703	0,082	-0,224	3,630	0,067	0,153
Tronco Encefálico	0,761	0,507	-1,531	3,054	0,010	0,101
SCC	-6,244	0,343	-19,364	6,876	0,020	0,111
Substância Branca	0,991	0,618	-2,979	4,960	0,006	0,097
SBAN	0,658	0,736	-3,245	4,561	0,003	0,094
Incapacidade Funcional (EDSS)						
Tálamo	-3,041	0,253	-8,327	2,245	0,030	0,310
Corpo Caloso	-2,981	0,131	-6,888	0,925	0,051	0,325
Tronco Encefálico	-3,604	0,114	-8,103	0,896	0,056	0,329
SCC	13,574	0,304	-12,748	39,896	0,024	0,306
Substância Branca	-4,715	0,234	-12,586	3,156	0,032	0,312
SBAN	-3,850	0,323	-11,617	3,917	0,022	0,305

NOTA: Modelo Linear Geral Univariado com ajuste para idade, sexo e VIT. Variáveis com distribuição fora da normalidade ou cuja análise mostrou heteroscedasticidade foram normalizadas por transformação Box-Cox ou Johnson. Significância estatística destacada em negrito e itálico e considerada com $p < 0,05$.

SIGLAS- DVR- *Distribution Volume Ratio*; EDSS- Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; PIB- *Pittsburgh Compound B*; SBAN- Substância Branca de Aparência Normal e SCC- Substância Cinzenta Cortical.

5. DISCUSSÃO

O principal objetivo deste trabalho foi avaliar a relação da mielina a partir de achados de imagens de RM [MTR e de DTI (FA)] e de PET com ^{11}C -PIB, em pacientes com diferentes fenótipos de EM, com déficits cognitivos, motores e de incapacidade. Vale ressaltar que um dos maiores diferenciais do trabalho está no uso de um equipamento híbrido de PET/RM, o qual possibilitou que todos os métodos de imagem estudados fossem adquiridos em concomitância (mesmo dia e mesmo aparelho), assim como a avaliação clínica e cognitiva, eliminando um possível viés temporal decorrente da progressão da doença, ou mesmo de variações individuais, tornando os métodos comparáveis entre si. Os achados permitiram interpretações interessantes discutidas a seguir conforme ordem de apresentação de resultados.

5.1. Caracterização da amostra

A amostra estudada tem descrição sociodemográfica semelhante à literatura³⁶. Apesar de se buscar o pareamento de idade, escolaridade e sexo na escolha dos controles, não foi possível controlar a diferença de idade entre o grupo de EMRR e EMP, posto que, de modo esperado, os casos progressivos têm maior idade que os remitente-recorrente^{7,31,41}. Mesmo em um país com grande número de afrodescentes como o Brasil¹⁵⁴, a amostra teve maior presença de brancos, corroborando a maior prevalência de EM em pessoas de origem caucasiana^{3,41}.

Outra característica que se teve cuidado na seleção de pacientes, ainda que não fosse um critério de seleção, foi quanto às comorbidades. Estas, conforme já relatado, podem interferir na apresentação clínica e cognitiva da EM⁵⁶⁻⁵⁸, principalmente a diabetes⁶⁰. No entanto, não houve nenhum sujeito com esta comorbidade, entre pacientes e controles, e houve um bom pareamento destas variáveis entre os grupos EMRR, EMP e controles, exceto para dislipidemia, que, apesar de controlada com medicação, foi presente no grupo de maior idade, EMP, e ausente no grupo de menor idade, EMRR.

Quanto às características clínicas da EM, conforme esperado^{7,31,41}, o grupo de EMRR teve maior frequência de surtos, de atividade de doença e lesões com realce ao gadolínio, mas o tempo de doença não diferiu entre os grupos, o que pode se dever ao fato de que quase metade da amostra de EMP apresentou evolução da doença primariamente progressiva, sendo estes pacientes mais jovens e com menor tempo

de doença, conforme literatura³⁵. Da mesma forma, como esperado, o grupo de EMP teve maior frequência de progressão de doença^{37,39,46} e, portanto, de incapacidade⁴⁶.

5.2. A cognição na EM

Todos os testes cognitivos aplicados diferenciaram o grupo clínico dos controles, exceto o PASAT, o que pode se dever ao viés de educação que o teste possui, além de interferência de estresse frente a uma tarefa que envolve cálculos¹⁰¹. Ao se considerar a amostra clínica dividida em fenótipos, o pós-teste indicou que os testes cognitivos analisados em suas variáveis isoladas só diferiram entre o grupo de progressivo em relação aos controles, em face de pacientes com fenótipo de doença mais agressivo^{6,9,16,17,64,82}.

O tamanho da amostra pode ter sido pequeno para que diferenças pudessem ser observadas entre pacientes de fenótipo remitente-recorrente e controles. Mas, quando os testes cognitivos foram organizados em domínios, como uma variável composta, pode ter oferecido a robustez estatística necessária para que mesmo diferenças entre controles e EMRR fossem evidentes.

Do ponto de vista do perfil cognitivo, verificou-se que tanto o grupo de EMRR quanto o de EMP tiveram piores resultados em memória e FE/VPI, o que é bastante corroborado por pesquisas anteriores^{6,9,16,17,64,82}, sendo o pior desempenho de memória verificado para os progressivos e o pior desempenho de FE/VPI para o remitente-recorrentes. Piores resultados foram verificados nas tarefas de VPM para ambos os fenótipos, sendo estas alterações também esperadas¹². Já as incapacidades funcionais foram mais evidentes no grupo de EMP, o que é relatado na literatura⁴⁶.

Do ponto de vista clínico, não é bem definida a associação do perfil cognitivo a medidas clínicas como tempo de doença ou número de surtos⁸⁶. Na amostra estudada, o maior número de surtos esteve associado a piores resultados de cognição geral e memória, e esta relação já foi previamente descrita^{7,18,71,73,74,121}.

Por fim, os piores resultados do exame cognitivo e motor estiveram associados com maior incapacidade. Esta associação é esperada posto que cognição e habilidade motora integram as pontuações do EDSS. Além disso, esta relação é bem

conhecida na literatura^{21,46,155}, pois perdas cognitivas e motoras provocam evidente impacto funcional e na qualidade de vida dos pacientes^{53,83}.

5.3. Neuroimagem de integridade de mielina em e suas relações clínicas e cognitivas

5.3.1. Neuroimagem de integridade de mielina na EM

Os métodos de neuroimagem por ressonância magnética usados no estudo previamente foram usados como medida de integridade de mielina^{19,126,130,131}. Para este trabalho, escolheram-se as métricas mais comumente usadas destes métodos, sendo o MTR^{19,126} para o método de imagem por MT e a FA para o DTI^{130,131}, apesar de haver outras medidas oriundas dos dois métodos que também demonstram capacidade de identificar integridade de mielina¹⁵⁶.

Apesar de já estudados, o MTR e o DTI (FA) têm resultados controversos na literatura quanto à capacidade de identificar integridade de mielina, o que, em geral, está associado à sua alteração de sinal na presença de hemorragias, aumento de celularidade, comum nas inflamações, e em áreas de gliose, além das regiões com mudanças na integridade de mielina^{19,22,26,133}.

Por outro lado, o uso de PET com ¹¹C-PIB é um método com estudos incipientes^{138,157,158}, mas já mostra efetividade em destacar conteúdo de mielina em modelos animais¹⁵⁸ e em pessoas com EM^{138,159}, apontando maior especificidade, uma vez que este radiofármaco se liga a componentes da mielina^{139,158,160}. Há expectativa, portanto, de que este seja um método com menor impacto de vieses de interferência e, por isso, permita resultados mais específicos no que se refere ao conteúdo de mielina.

Sendo assim, antes de explorar as associações dos métodos com outras medidas clínicas, cognitivas e de incapacidade; buscou-se a efetividade dos três métodos na identificação de integridade/contéudo de mielina. Na **Figura 15**, o MTR e a captação de ¹¹C-PIB (DVR) mostraram diferenças significativas entre área de lesão em doentes e sua respectiva área de SBAN, bem como, diferenças entre área de lesão de pacientes e a SB de controles. No entanto, o DTI (FA) não teve sucesso na

comparação da área de lesão dos pacientes com sua própria região de SBAN, o que diminui a efetividade do método quando comparado aos demais.

A explicação para este achado será amplamente explorada a seguir, porém cabe aqui explicar que os valores de FA diminuem em regiões com menor quantidade de mielina^{130,131}, mas aumentam onde há aumento de celularidade e, por conseguinte, de processos inflamatórios^{27,28}. Deste modo, ressalta-se que a máscara de lesão utilizada neste trabalho não distingue lesões ativas daquelas sem inflamação, assim, a presença da atividade inflamatória pode provocar a anulação dos valores de FA em regiões com estas lesões.

Fato contrário ocorre com o MTR, pois estas mesmas regiões com lesões ativas e neuroinflamação diminuem o sinal de magnetização, sobrepondo-o à sua esperada diminuição de sinal em regiões de baixa integridade de mielina. Fato que pode explicar as marcantes diferenças observadas entre os dois métodos de RM^{19,26}.

Por fim, a captação do ¹¹C-PIB (DVR) foi semelhante à observada no MTR e suficiente para demonstrar sua capacidade de quantificar o conteúdo de mielina como previamente já demonstrado^{138,157,158}.

Dada a semelhança observada entre a captação do ¹¹C-PIB (DVR) e MTR, era esperado que os dois métodos mostrassem correlações, o que foi observado em regiões de tálamo, CC e na máscara de lesão, mostrando que a diminuição dos valores de um se associa à diminuição do outro. Ressalta-se que o tálamo e CC são regiões com grande presença de lesões que sugerem áreas de menor quantidade de mielina em EM¹⁶¹, o que pode justificar estas associações e, novamente, indicar a eficiência do ¹¹C-PIB (DVR) e MTR em demonstrar conteúdo/integridade de mielina.

Ao mesmo tempo, o DTI (FA) não apresentou qualquer associação com as demais medidas, o que pode se dever às anormalidades nos valores de FA relacionadas ao método²⁷ aplicado a uma amostra que incluiu pacientes que apresentavam atividade de doença.

5.3.2. As relações da quantidade de mielina e fatores, clínicos, cognitivos, motores e de incapacidade da EM

As comparações dos grupos (EM x Controles e EMRR x EMP x Controles) com os métodos de quantificação de mielina mostraram que as diferenças entre os grupos

foram, mais frequentemente, significativas para o MTR, seguidas da captação de ^{11}C -PIB (DVR) e, em menor frequência, com o DTI (FA). Destaca-se que o MTR foi o único dos métodos capaz de mostrar diferenças tanto entre controles e EMRR quanto daqueles com EMP. Porém, nenhum dos métodos estudados foi capaz de demonstrar diferenças significantes entre os fenótipos de EM, o que seria de grande impacto em pesquisas clínicas.

Novamente, a maior frequência em diferenciar os grupos clínicos dos controles do MTR pode ser explicada por seu efeito de sobreposição de áreas de neuroinflamação às áreas de alteração de integridade de mielina^{19,26}; tal como o efeito nulificante que estas áreas têm quanto aos valores de DTI (FA)^{27,28}, o que explica a menor capacidade deste método em diferenciar os grupos.

Fato que reforça esta percepção pode ser observado nas **Tabela 10/Figura 17** e **Tabela 12/Figura 19**. As primeiras mostram que a única região que não diferenciou os grupos com o MTR foi a SCC, nas demais regiões (tálamo, CC, TE, SB e SBAN), houve diferenças entre os grupos, principalmente para controles e EMRR. O córtex cerebral é afetado mais abundantemente por lesões subpiais, que podem ser vistas desde os primeiros estágios da EM, mas são mais frequentes em formas graves e com a progressão da doença. Por sua vez, elas causam inflamação meníngea, que resulta tanto na desmielinização quanto na neurogeneração cortical¹⁶². Dada a diferente origem patológica destas lesões, o fenômeno da sobreposição de queda na magnetização no MTR pode ter sido menor, tornando o método menos sensível nesta região.

No segundo grupo de tabela/figura, vemos o contrário, o DTI (FA) mostra capacidade de diferenciar os grupos apenas na SCC, o que sugere que, em regiões cujas lesões provoquem inflamação nas meninges¹⁶², a capacidade de quantificação de mielina pela FA é mais bem identificada.

Paralelamente, a captação de ^{11}C -PIB (DVR) foi capaz de diferenciar os grupos apenas no CC, esta é uma região de substância branca pequena cuja afecção de lesões na EM é comum e frequente¹⁶³, o que a torna potencialmente afetada pela diminuição de mielina^{157,164,165}. Na amostra estudada, o VOI de CC foi apresentado na sua íntegra, ou seja, sem a extração de lesões de seu território. Deste modo, as lesões presentes dentro desta região podem ter sido suficientes para diferenciar os grupos quanto ao conteúdo de mielina.

As associações de quantificação de mielina com cognição, habilidade motora e incapacidade são esperadas; áreas com redução de mielina tanto em SB quanto em SC já foram relatadas na literatura^{5,21,22,24,25,63,132,159}.

Neste trabalho, verificou-se que estas correlações foram mais frequentes para o MTR e a captação de ¹¹C-PIB (DVR), e ausentes para o DTI (FA). Foram positivas para as variáveis cognitivas e motoras apresentadas em *Z-score*, de modo que quanto menor a quantidade de mielina, menor os valores de *Z-score*, portanto, maior o prejuízo cognitivo, principalmente na cognição geral e FE/VPI.

Merece destaque que a velocidade de processamento mental é comumente relacionada ao perfil cognitivo secundário à EM e é a base das alterações em cognição nesta patologia, sendo considerada por alguns autores a responsável pelos déficits no funcionamento de outros domínios cognitivos^{6,11,91-93,166}. A velocidade de processamento está intimamente relacionada ao processo fisiopatológico de desmielinização, uma vez que a perda da mielina axonal impacta na velocidade de transmissão das informações¹⁶⁶⁻¹⁶⁸.

FE/VPI é parte importante da medida de Cognição Geral, e ambas se associaram à diminuição de mielina em tálamo e TE (MTR), bem como, SB e CC [MTR e ¹¹C-PIB (DVR)], todas regiões afetadas pela EM^{1,3,162,163}.

Considerando a amostra de pacientes em seus fenótipos, verificou-se que o MTR se associou à cognição, habilidade motora e de incapacidade tanto para o grupo de EMRR quanto EMP, enquanto a captação de ¹¹C-PIB (DVR) se associou à cognição exclusivamente no grupo de EMRR. Novamente, estas correlações indicaram que a diminuição de mielina impactou a cognição, habilidade motora e incapacidade.

Mesmo a região de SBAN esteve associada a piores resultados cognitivos, principalmente de variáveis que consideram a velocidade de processamento como base (Cognição Geral, FE/VPI e VPM), o que indica que pode haver perda de mielina mesmo em regiões com aparência estrutural íntegra^{18,24,74,129,159}. Além disso, estas associações ocorreram preferencialmente no grupo de EMRR mais suscetível a lesões ativas^{157,164,165} e à desmielinização^{1,3,162,165}, apenas o MTR mostrou associações entre TE, SCC e SB com perdas de velocidade motora e incapacidade no grupo de EMP, o que é esperado, posto que são mais frequentes as alterações motoras e incapacidades funcionais neste grupo^{12,46,165}.

Chamou a atenção que o DTI (FA) teve uma inesperada associação entre seus valores em tálamo e FE/VPI no grupo EMP, mostrando que a diminuição da integridade de mielina melhorou a FE/VPI. Novamente, esta anormalidade pode ser explicada pelo aumento de celularidade nesta área que contempla a presença de lesões²⁷.

5.4. Efeito preditivo das imagens de quantificação de mielina sobre cognição, habilidade motora e incapacidade

Mostrada e discutida a efetividade dos três métodos em analisar a integridade/conteúdo de mielina e o modo como se associam com a clínica, cognição, habilidade motora e incapacidade na EM, buscou-se compreender o efeito preditivo da quantidade de mielina sobre estes aspectos.

Inicialmente, sem controle de viés de interferências, verificou-se que baixos valores de MTR e ¹¹C-PIB (DVR) tiveram sensibilidade e especificidade para prever alterações cognitivas e incapacidade, o que é esperado dada literatura prévia^{5,21,22,24,25,63,132,159}; enquanto novamente se observaram valores de DTI (FA) se relacionando de modo anormal com cognição. Mas estas associações aberrantes de DTI (FA) e cognição desaparecem após controle de volume cerebral, idade e sexo, o que sugere que estas variáveis têm maior efeito sobre a cognição que a capacidade deste método aferir mielina.

Os baixos valores de MTR foram mais efetivos em sugerir déficit cognitivo, o que, provavelmente, se deva à confluência do método em destacar alteração de integridade de mielina e presença de inflamação, gliose ou outras alterações cerebrais^{19,26}. Este fato pode tornar este método mais sensível a sinais da doença, porém não permite atribuir tão somente à integridade de mielina na região estudada os déficits cognitivos verificados.

Baixos valores de captação de ¹¹C-PIB (DVR) em CC indicam prejuízos de cognição, principalmente de FE/VPI. A maior seletividade às moléculas de mielina deste método^{138,157,158} pode sugerir sua maior especificidade como medida de conteúdo de mielina^{138,159}, tornando-a uma ferramenta útil em pesquisas futuras para abordagens terapêuticas com foco em mielina.

6. LIMITAÇÕES

Apesar dos interessantes resultados obtidos com esta casuística e método, o uso de uma amostra maior poderia melhorar a sensibilidade estatística e prover achados mais robustos. Além disso, grande parte da discussão trabalha com a hipótese de que a presença de lesões com atividade inflamatória possa explicar os resultados de MTR e DTI (FA), deste modo, seria importante que estas fossem separadas da máscara de lesão utilizada, podendo, assim, serem analisadas em detalhe. Paralelamente, incluir medida de neuroinflamação poderia oferecer respostas mais decisivas quanto a essa hipótese.

Nova máscara de lesão, identificando as lesões em separado, será usada em estudos futuros, o que pode melhor responder as questões aqui levantadas. Além disso, medida de neuroinflamação fez parte do projeto maior do qual este se originou, portanto, resultados futuros poderão contribuir com esta problemática.

As demais métricas oriundas dos três diferentes métodos de neuroimagem também devem ser contempladas em estudos futuros.

7. CONCLUSÃO

Entre os métodos de neuroimagem avaliados, dois indicaram a relação entre baixo conteúdo de mielina e piores resultados cognitivos, motores e incapacidade. No entanto, nenhum dos métodos estudados foi capaz de diferenciar os fenótipos de EM no que tange a quantificação de mielina.

O MTR e o ^{11}C -PIB se mostraram excelentes medidas para quantificação de mielina. O DTI (FA) teve menor sucesso, sendo capaz de mostrar apenas diferenças entre áreas de lesão em pacientes com a substância branca de controles. O MTR merece destaque, pois mostrou mais associações com as variáveis clínicas investigadas e apresentou uma boa correlação com os dados de ^{11}C -PIB.

Os valores de MTR não diferiram os grupos entre fenótipos, porém foram capazes de marcar diferenças entre os controles e pacientes remitente-recorrentes e progressivos. Baixos valores de MTR, indicando menor quantidade de mielina, foram associados à pior cognição e habilidade motora no grupo de EMRR. Os pacientes de fenótipo progressivo apresentaram associações apenas com pior habilidade motora e incapacidade. O DTI (FA), por sua vez, não diferiu os grupos entre fenótipos e mostrou associações inconsistentes com cognição, habilidade motora e incapacidade.

A menor captação de ^{11}C -PIB (DVR) teve forte associação com pior cognição no grupo de EMRR, mas este método de imagem também não foi capaz de diferenciar os grupos quanto aos fenótipos.

Os valores de MTR e ^{11}C -PIB (DVR) mostram efeitos preditivos para alterações cognitivas mesmo após ajuste de idade, sexo e VIT. Já o DTI (FA) não manteve efeito preditivo após ajuste destes vieses de interferência.

8. REFERÊNCIAS

1. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013; 333: 1–4.
2. Pearce JMS. Historical Descriptions of Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 2005; 54: 49–53.
3. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol* 2019; 26: 27–40.
4. Magliozzi R, Reynolds R, Calabrese M. MRI of cortical lesions and its use in studying their role in MS pathogenesis and disease course. *Brain Pathol* 2018; 28: 735–742.
5. Loreface L, Carta E, Frau J, et al. The impact of deep grey matter volume on cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45: 102351.
6. Chiaravalloti ND, Stojanovic-Radic J, DeLuca J. The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2013; 35: 180–191.
7. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2009; 15: 2–8.
8. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139–1151.
9. Ruet A, Hamel D, Deloire MSA, et al. Information processing speed impairment and cerebellar dysfunction in relapsing–remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014; 347: 246–250.
10. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, et al. Cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90: 278–288.
11. Leavitt VM, Wylie G, Krch D, et al. Does slowed processing speed account for executive deficits in multiple sclerosis? Evidence from neuropsychological performance and structural neuroimaging. *Rehabil Psychol* 2014; 59: 422–428.
12. Mamoei S, Hvid LG, Boye Jensen H, et al. Neurophysiological impairments in multiple sclerosis—Central and peripheral motor pathways. *Acta Neurol Scand* 2020; 142: 401–417.
13. Cordani C, Meani A, Esposito F, et al. Imaging correlates of hand motor performance in multiple sclerosis: A multiparametric structural and functional MRI study. *Mult Scler J* 2020; 26: 233–244.
14. Slavkovic S, Golubovic S, Vojnovic M, et al. Influence of cognitive and motor abilities on the level of current functioning in people with multiple sclerosis. *Slov J Public Heal* 2019; 58: 54–61.
15. Feys P, Lamers I, Francis G, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2017; 23: 711–720.
16. Oreja-Guevara C, Blanco TA, Ruiz LB, et al. Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2019; 10: 1–9.
17. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 302–317.
18. Ma AY, Vitorino RC, Hojjat S-P, et al. The relationship between white matter fiber damage and gray matter perfusion in large-scale functionally defined networks in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2017; 23: 1884–1892.
19. Ropele S, Fazekas F. Magnetization Transfer MR Imaging in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2009; 19: 27–36.
20. Lommers E, Simon J, Reuter G, et al. Multiparameter MRI quantification of microstructural tissue alterations in multiple sclerosis. *NeuroImage Clin* 2019;

- 23: 101879.
21. Pokryszko-Dragan A, Banaszek A, Nowakowska-Kotas M, et al. Diffusion tensor imaging findings in the multiple sclerosis patients and their relationships to various aspects of disability. *J Neurol Sci* 2018; 391: 127–133.
 22. Johnen A, Schiffler P, Landmeyer NC, et al. Resolving the cognitive clinico-radiological paradox – Microstructural degeneration of fronto-striatal-thalamic loops in early active multiple sclerosis. *Cortex* 2019; 121: 239–252.
 23. Bonnier G, Maréchal B, Fartaria MJ, et al. The combined quantification and interpretation of multiple quantitative magnetic resonance imaging metrics enlightens longitudinal changes compatible with brain repair in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Front Neurol*; 8. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.3389/fneur.2017.00506.
 24. Chou IJ, Tanasescu R, Mougín OE, et al. Reduced Myelin Signal in Normal-appearing White Matter in Neuromyelitis Optica Measured by 7T Magnetic Resonance Imaging. *Sci Rep* 2019; 9: 1–10.
 25. McKeithan LJ, Lyttle BD, Box BA, et al. 7T quantitative magnetization transfer (qMT) of cortical gray matter in multiple sclerosis correlates with cognitive impairment. *Neuroimage* 2019; 203: 116190.
 26. Filippi M, Brück W, Chard D, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2019; 18: 198–210.
 27. Preziosa P, Kiljan S, Steenwijk MD, et al. Axonal degeneration as substrate of fractional anisotropy abnormalities in multiple sclerosis cortex. *Brain* 2019; 142: 1921–1937.
 28. Tu T-W, Williams RA, Lescher JD, et al. Radiological-pathological correlation of diffusion tensor and magnetization transfer imaging in a closed head traumatic brain injury model. *Ann Neurol* 2016; 79: 907–920.
 29. Poutiainen P, Jaronen M, Quintana FJ, et al. Precision Medicine in Multiple Sclerosis: Future of PET Imaging of Inflammation and Reactive Astrocytes. *Front Mol Neurosci* 2016; 9: 85.
 30. Miljković D, Spasojević I. Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19: 2286–2334.
 31. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173.
 32. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–286.
 33. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2019; 25: 596–610.
 34. 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.
 35. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 903–912.
 36. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2016; 34: 919–939.
 37. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83: 1022–1024.
 38. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 208–213.
 39. Callegaro D, Amaro de Lolio C, Radvány J, et al. Prevalence of Multiple

- Sclerosis in the City of São Paulo, Brazil, in 1990. *Neuroepidemiology* 1992; 11: 11–14.
40. da Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FFC, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 572–579.
 41. Vasconcelos CCF, Thuler LCS, Rodrigues BC, et al. Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 151: 24–30.
 42. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Hashmi K, et al. Increased tissue damage and lesion volumes in African Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 538–544.
 43. Cree B, Waubant E. Does race matter for multiple sclerosis? *Neurology* 2010; 74: 532–533.
 44. Rivas-Rodríguez E, Amezcua L. Ethnic Considerations and Multiple Sclerosis Disease Variability in the United States. *Neurol Clin* 2018; 36: 151–162.
 45. Isobe N, Madireddy L, Khankhanian P, et al. An ImmunoChip study of multiple sclerosis risk in African Americans. *Brain* 2015; 138: 1518–1530.
 46. Dekker I, Eijlers AJC, Popescu V, et al. Predicting clinical progression in multiple sclerosis after 6 and 12 years. *Eur J Neurol* 2019; 26: 893–902.
 47. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 67–75.
 48. Pytel V, Matias-Guiu JA, Torre-Fuentes L, et al. Differences in age of diagnosis in familial multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 34: 91.
 49. Tao C, Simpson S, van der Mei I, et al. Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1343–1349.
 50. DeLuca HF, Plum L. UVB radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Photochem Photobiol Sci* 2017; 16: 411–415.
 51. Ghareghani M, Reiter RJ, Zibara K, et al. Latitude, Vitamin D, Melatonin, and Gut Microbiota Act in Concert to Initiate Multiple Sclerosis: A New Mechanistic Pathway. *Front Immunol*; 9. Epub ahead of print 30 October 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02484.
 52. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 14: 35–45.
 53. Abdollahpour I, Nedjat S, Mansournia MA, et al. Lifestyle factors and multiple sclerosis: A population-based incident case-control study. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 22: 128–133.
 54. Waubant E, Lucas R, Mowry E, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6: 1905–1922.
 55. Lucas RM, Ponsonby A-L, Dear K, et al. Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination. *Neurology* 2011; 77: 371–379.
 56. Tobin WO. Management of Multiple Sclerosis Symptoms and Comorbidities. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2019; 25: 753–772.
 57. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis. *Neurology* 2017; 89: 2455–2461.
 58. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90: e1316–e1323.
 59. Zhang T, Tremlett H, Zhu F, et al. Effects of physical comorbidities on disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90: e419–e427.
 60. Marrie RA, Patel R, Figley CR, et al. Diabetes and anxiety adversely affect

- cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 27: 164–170.
61. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, et al. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013; 81: 184–192.
 62. Bilgi E, Özdemir HH, Bingol A, et al. Evaluation of the effects of group psychotherapy on cognitive function in patients with multiple sclerosis with cognitive dysfunction and depression. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73: 90–95.
 63. Amato MP, Portaccio E, Stromillo ML, et al. Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 632–638.
 64. Brissart H, Morele E, Baumann C, et al. Cognitive impairment among different clinical courses of multiple sclerosis. *Neurol Res* 2013; 35: 867–872.
 65. Xia Z, Steele SU, Bakshi A, et al. Assessment of Early Evidence of Multiple Sclerosis in a Prospective Study of Asymptomatic High-Risk Family Members. *JAMA Neurol* 2017; 74: 293.
 66. Lebrun C. The radiologically isolated syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2015; 171: 698–706.
 67. Yamout B, Al Khawajah M. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 17: 234–237.
 68. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *PLoS One* 2014; 9: e90509.
 69. Ton AMM, Vasconcelos CCF, Alvarenga RMP. Benign multiple sclerosis: aspects of cognition and neuroimaging. *Arq Neuropsiquiatr* 2017; 75: 394–401.
 70. Reynders T, D'haeseleer M, De Keyser J, et al. Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *eNeurologicalSci* 2017; 7: 37–43.
 71. Crielaard L, Kavaliunas A, Ramanujam R, et al. Factors associated with and long-term outcome of benign multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 761–767.
 72. Amato MP, Zipoli V, Goretti B, et al. Benign multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253: 1054–1059.
 73. Correale J, Ysrraelit MC, Fiol MP. Benign Multiple Sclerosis: Does it exist? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 601–609.
 74. Xiang B, Wen J, Cross AH, et al. Single scan quantitative gradient recalled echo MRI for evaluation of tissue damage in lesions and normal appearing gray and white matter in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2019; 49: 487–498.
 75. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 233–243.
 76. Miller AE. Switching or Discontinuing Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2016; 22: 851–863.
 77. Hegen H, Bsteh G, Berger T. 'No evidence of disease activity' - is it an appropriate surrogate in multiple sclerosis? *Eur J Neurol* 2018; 25: 1107-e101.
 78. Lu G, Beadnall HN, Barton J, et al. The evolution of "No Evidence of Disease Activity" in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 20: 231–238.
 79. Matta AP da C, Nascimento OJM, Ferreira ACA de F, et al. No evidence of disease activity in multiple sclerosis patients. *Expert Rev Neurother* 2016; 16: 1279–1284.
 80. Charcot JM. *Lectures on the Diseases of the Nervous System*. London, 1877.
 81. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology* 2018; 90: 278–288.

82. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathol* 2015; 25: 79–98.
83. Baumstarck-Barrau K, Simeoni M-C, Reuter F, et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *BMC Neurol* 2011; 11: 17.
84. Lezak MD, Howieson DB, David W. Loring HJHJSF. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York, 2004.
85. Turner MA, Moran NF, Kopelman MD. Subcortical dementia. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 148–151.
86. Nocentini U, Bozzali M, Spanò B, et al. Exploration of the relationships between regional grey matter atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav* 2014; 8: 378–386.
87. Kail R, Salthouse TA. Processing speed as a mental capacity. *Acta Psychol (Amst)* 1994; 86: 199–225.
88. Baddeley AD, Hitch GJ, Allen RJ. From short-term store to multicomponent working memory: The role of the modal model. *Mem Cognit* 2019; 47: 575–588.
89. Tulving E, Schacter D. Priming and human memory systems. *Science (80-)* 1990; 247: 301–306.
90. Brissart H, Morele E, Baumann C, et al. Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both? *Neurol Sci* 2012; 33: 1117–1123.
91. Lima E de P, Rodrigues JL, Vasconcelos AG, et al. Heterogeneidade dos déficits cognitivo e motor na esclerose múltipla_ um estudo com a MSFC.pdf. *Psico* 2008; 39: 371–381.
92. Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253: i10–i15.
93. Longoni G, Rocca MA, Pagani E, et al. Deficits in memory and visuospatial learning correlate with regional hippocampal atrophy in MS. *Brain Struct Funct* 2015; 220: 435–444.
94. Cristofori I, Cohen-Zimmerman S, Grafman J. *Executive functions*. 1st ed. Elsevier B.V. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2.
95. Posner MI, Rothbart MK, Ghassemzadeh H. Restoring Attention Networks. *Yale J Biol Med* 2019; 92: 139–143.
96. Arnett PA, Strober LB. Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 411–424.
97. Amunts J, Camilleri JA, Eickhoff SB, et al. Executive functions predict verbal fluency scores in healthy participants. *Sci Rep* 2020; 10: 11141.
98. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler J* 2010; 16: 1474–1482.
99. Benedict RHB, Zivadinov R. Predicting neuropsychological abnormalities in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245: 67–72.
100. Drake A, Weinstock-Guttman B, Morrow S, et al. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler J* 2010; 16: 228–237.
101. López-Góngora M, Querol L, Escartín A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition

- Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: An appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurol*; 15. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1186/s12883-015-0296-2.
102. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685–691.
 103. BENEDICT RHB, COOKFAIR D, GAVETT R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*; 12. Epub ahead of print 27 July 2006. DOI: 10.1017/S1355617706060723.
 104. Langdon D, Amato M, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler J* 2012; 18: 891–898.
 105. Smerbeck A, Benedict RHB, Eshaghi A, et al. Influence of nationality on the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol* 2018; 32: 54–62.
 106. Damasceno A, Amaral JMS dos S, Barreira AA, et al. Normative values of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in a Brazilian population sample: discrete and regression-based norms. *Arq Neuropsiquiatr* 2018; 76: 163–169.
 107. Spedo CT, Frndak SE, Marques VD, et al. Cross-cultural Adaptation, Reliability, and Validity of the BICAMS in Brazil. *Clin Neuropsychol* 2015; 29: 836–846.
 108. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci* 2019; 21: 227–237.
 109. Cinar BP, Kösehasanoğulları G, Yigit P, et al. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci* 2019; 21: 227–237.
 110. Metzger A, Le Bars E, Deverdun J, et al. Is impaired cerebral vasoreactivity an early marker of cognitive decline in multiple sclerosis patients? *Eur Radiol* 2018; 28: 1204–1214.
 111. Matías-Guiu JA, Cortés-Martínez A, Montero P, et al. Identification of Cortical and Subcortical Correlates of Cognitive Performance in Multiple Sclerosis Using Voxel-Based Morphometry. *Front Neurol*; 9. Epub ahead of print 29 October 2018. DOI: 10.3389/fneur.2018.00920.
 112. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2016; 22: 404–418.
 113. American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5*. Porto Alegre: Artmed, 2014.
 114. Mazzola AA. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Rev Bras Física Médica* 2009; 3: 117–29.
 115. Hage MCFNS, Iwasaki M. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. *Ciência Rural* 2009; 39: 1275–1283.
 116. Ibrahim, M.A., Hazhirkarzar B, Dublin AB. *Magnetic Resonance Imaging (MRI) Gadolinium*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2020.
 117. Benedict RHB, Zivadinov R, Carone DA, et al. Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1824–31.
 118. Fulton JC, Grossman RI, Udupa J, et al. MR lesion load and cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1951–5.
 119. Kawachi I, Nishizawa M. Significance of gray matter brain lesions in multiple

- sclerosis and neuromyelitis optica. *Neuropathology* 2015; 35: 481–6.
120. Mallucci G, Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, et al. The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 2015; 127–128: 1–22.
 121. de Groot M, Verhaaren BFJ, de Boer R, et al. Changes in Normal-Appearing White Matter Precede Development of White Matter Lesions. *Stroke* 2013; 44: 1037–1042.
 122. Sørensen PS, Jønsson A, Mathiesen HK, et al. The relationship between MRI and PET changes and cognitive disturbances in MS. *J Neurol Sci* 2006; 245: 99–102.
 123. Sled JG. Modelling and interpretation of magnetization transfer imaging in the brain. *Neuroimage* 2018; 182: 128–135.
 124. Vavasour IM, Laule C, Li DKB, et al. Is the magnetization transfer ratio a marker for myelin in multiple sclerosis? *J Magn Reson Imaging* 2011; 33: 710–718.
 125. Hartline DK. What is myelin? *Neuron Glia Biol* 2008; 4: 153–163.
 126. Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, et al. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 2004; 56: 407–415.
 127. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - A technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435–455.
 128. Lope-Piedrafita S. Diffusion Tensor Imaging (DTI). *Methods Mol Biol* 2018; 1718: 103–116.
 129. Hagiwara A, Kamagata K, Shimoji K, et al. White matter abnormalities in multiple sclerosis evaluated by quantitative synthetic MRI, diffusion tensor imaging, and neurite orientation dispersion and density imaging. *Am J Neuroradiol* 2019; 40: 1642–1648.
 130. McKavanagh R, Torso M, Jenkinson M, et al. Relating diffusion tensor imaging measurements to microstructural quantities in the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2019; 40: 4417–4431.
 131. Kolasa M, Hakulinen U, Brander A, et al. Diffusion tensor imaging and disability progression in multiple sclerosis: A 4-year follow-up study. *Brain Behav* 2019; 9: 1–10.
 132. Moroso A, Ruet A, Lamargue-Hamel D, et al. Microstructural analyses of the posterior cerebellar lobules in relapsing-onset multiple sclerosis and their implication in cognitive impairment. *PLoS One* 2017; 12: e0182479.
 133. Eijlers AJC, Meijer KA, Van Geest Q, et al. Determinants of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis with and without atrophy. *Radiology* 2018; 288: 544–551.
 134. Manca R, Stabile MR, Bevilacqua F, et al. Cognitive speed and white matter integrity in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 30: 198–207.
 135. Li Z, Conti PS. Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62: 1031–1051.
 136. Nelissen N, Van Laere K, Thurfjell L, et al. Phase 1 Study of the Pittsburgh Compound B Derivative 18 F-Flutemetamol in Healthy Volunteers and Patients with Probable Alzheimer Disease. *J Nucl Med* 2009; 50: 1251–1259.
 137. Fodero-Tavoletti MT, Rowe CC, McLean CA, et al. Characterization of PiB Binding to White Matter in Alzheimer Disease and Other Dementias. *J Nucl Med* 2009; 50: 198–204.
 138. Stankoff B, Freeman L, Aigrot M-S, et al. Imaging central nervous system

- myelin by positron emission tomography in multiple sclerosis using [methyl-¹¹C]-2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole. *Ann Neurol* 2011; 69: 673–680.
139. de Paula Faria D, Copray S, Sijbesma JWA, et al. PET imaging of focal demyelination and remyelination in a rat model of multiple sclerosis: comparison of [¹¹C]MeDAS, [¹¹C]CIC and [¹¹C]PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 995–1003.
 140. Cecchin D, Palombit A, Castellaro M, et al. Brain PET and functional MRI: why simultaneously using hybrid PET/MR systems? *Q J Nucl Med Mol Imaging*; 61. Epub ahead of print September 2017. DOI: 10.23736/S1824-4785.17.03008-4.
 141. Heiss WD. Hybrid PET/MR imaging in neurology: Present applications and prospects for the future. *J Nucl Med* 2016; 57: 993–995.
 142. Rodrigues J de L, Ferreira F de O, Haase VG. Perfil do desempenho motor e cognitivo na idade adulta e velhice. *Gerais Rev Interinstitucional Psicol* 2008; 1: 20–33.
 143. Tilbery CP, Mendes MF, Thomaz RB, et al. Padronização da Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) na população brasileira. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 127–132.
 144. Strauss E, Shermann E, Spreen O. *Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1991.
 145. Gaetani L, Salvadori N, Lisetti V, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain tracks cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2019; 266: 2157–2163.
 146. Feinstein A, Meza C, Stefan C, et al. Coming off cannabis: a cognitive and magnetic resonance imaging study in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2019; 142: 2800–2812.
 147. Solbach C, Uebele M, Reischl G, et al. Efficient radiosynthesis of carbon-11 labelled uncharged Thioflavin T derivatives using [¹¹C]methyl triflate for - amyloid imaging in Alzheimer's Disease with PET. *Appl Radiat Isot* 2005; 62: 591–595.
 148. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage* 2012; 59: 3774–3783.
 149. Moccia M, van de Pavert S, Eshaghi A, et al. Pathologic correlates of the magnetization transfer ratio in multiple sclerosis. *Neurology* 2020; 95: e2965–e2976.
 150. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004; 23: S208–S219.
 151. Ikoma Y, Edison P, Ramlackhansingh A, et al. Reference Region Automatic Extraction in Dynamic [¹¹C]PIB. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33: 1725–1731.
 152. Veronese M, Bodini B, García-Lorenzo D, et al. Quantification of [¹¹C]PIB PET for Imaging Myelin in the Human Brain: A Test—Retest Reproducibility Study in High-Resolution Research Tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35: 1771–1782.
 153. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306–319.
 154. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Características Étnico-raciais da População: Classificações e identidades. *Biblioteca do IBGE*,

- <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv63405.pdf> (2013, accessed 9 November 2020).
155. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler J* 2017; 23: 1258–1267.
 156. Lipp I, Jones DK, Bells S, et al. Comparing MRI metrics to quantify white matter microstructural damage in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2019; hbm.24568.
 157. Bodini B, Stankoff B. Imaging Central Nervous System Demyelination and Remyelination by Positron-Emission Tomography. *Brain Plast* 2016; 2: 93–98.
 158. Carvalho RHF, Real CC, Cinini S, et al. [11C]PIB PET imaging can detect white and grey matter demyelination in a non-human primate model of progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 35: 108–115.
 159. Zeydan B, Schwarz CG, Lowe VJ, et al. Investigation of white matter PiB uptake as a marker of white matter integrity. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6: 678–688.
 160. Grecchi E, Veronese M, Bodini B, et al. Multimodal partial volume correction: Application to [11C]PIB PET/MRI myelin imaging in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 3803–3817.
 161. Ouellette R, Bergendal Å, Shams S, et al. Lesion accumulation is predictive of long-term cognitive decline in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 21: 110–116.
 162. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol* 2019; 10: 1–14.
 163. Sugijono SE, Mulyadi R, Firdausia S, et al. Corpus callosum index correlates with brain volumetry and disability in multiple sclerosis patients. *Neurosciences* 2020; 25: 193–199.
 164. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurol* 2019; 76: 1474.
 165. Kantarci OH. Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2019; 25: 636–654.
 166. DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, et al. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26: 550–562.
 167. Costa SL, Genova HM, Deluca J, et al. Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Mult Scler* 2017; 23: 772–789.
 168. Covey TJ, Zivadinov R, Shucard JL, et al. Information processing speed, neural efficiency, and working memory performance in multiple sclerosis: Differential relationships with structural magnetic resonance imaging. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011; 33: 1129–1145.

ANEXOS

ANEXO 1 – Aprovação da CAPPesq



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Imagem PET em processos relacionados à doença esclerose múltipla

Pesquisador: Carlos Alberto Buchpiguel

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 30202314.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA EDUCACAO

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.451.027

Apresentação do Projeto:

Projeto que visa estudar alterações na Tomografia de Emissão de Pósitrons em pacientes com esclerose múltipla.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar pacientes com esclerose múltipla por PET.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações em relação ao projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda ao projeto original acrescentando avaliações neuropsicológicas e acrescentando pesquisadoras ao projeto inicial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Aprovar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.451.027

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_978777 E2.pdf	11/10/2017 17:51:20		Aceito
Outros	Carta_justificativa.pdf	11/10/2017 17:49:14	Carlos Alberto Buchpigel	Aceito
Outros	Emenda2formulario.pdf	11/10/2017 17:45:50	Carlos Alberto Buchpigel	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado_emeda2.pdf	11/10/2017 17:42:08	Carlos Alberto Buchpigel	Aceito
Outros	Emenda.pdf	25/08/2016 15:45:17	Carlos Alberto Buchpigel	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	21/10/2014 11:01:34		Aceito
Outros	Resposta parecer ético CAPPesq.pdf	19/05/2014 12:00:37		Aceito
Outros	Cadastro online assinado.pdf	07/04/2014 14:10:36		Aceito
Outros	Tradução Carta UMCG.pdf	17/03/2014 09:18:36		Aceito
Outros	Carta Universidade de Groningen.pdf	17/03/2014 09:18:06		Aceito
Outros	Plano de Trabalho PVE A015_2013 enviado.docx	11/03/2014 16:58:32		Aceito
Outros	Auxilio financeiro CAPES.pdf	11/03/2014 16:55:39		Aceito
Outros	Aprovação departamento.pdf	11/03/2014 16:55:03		Aceito
Outros	Oficio 015_2013.pdf	11/03/2014 16:15:51		Aceito

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.451.027

Outros	Anuência Neuro.PET.0002[1].pdf	11/03/2014 16:11:04		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Ciencia sem fronteiras traduzido CEP1.docx	11/03/2014 16:10:10		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_consentimento.pdf	11/03/2014 16:08:22		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 20 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Joel Faintuch
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010

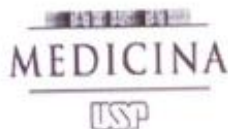
UF: SP Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO 2 – adendo da avaliação neuropsicológica e Plataforma Brasil



São Paulo, 18 de agosto de 2017.

À
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq

Assunto: Ampliação de avaliação clínica e inclusão de novas pesquisadoras no projeto “Imagem PET em processos relacionados à doença esclerose múltipla” (parecer 840.922)

Gostaríamos de solicitar autorização para ampliar a avaliação clínica dos pacientes com Esclerose múltipla (EM) a serem estudados por tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética (PET-RM) no tocante à inclusão de avaliação cognitiva da população estudada e avaliação detalhada de comorbidades.

Para tal, informamos que os pacientes serão submetidos, além da avaliação clínica e neurológica habitual (características sócio-demográficas, histórico de surtos, exame neurológico e avaliação de funcionalidade), a uma bateria cognitiva aplicada por neuropsicóloga com experiência em doenças desmielinizantes e questionário de comorbidades.

Os mecanismos patológicos subjacentes à disfunção cognitiva na EM ainda não são totalmente compreendidos. Especula-se que, além das lesões desmielinizantes e da atrofia cortical, a atividade subclínica da doença pode desempenhar um papel importante, tornando-se interessante a correlação do desempenho cognitivo com imagem estrutural e molecular (DAMASCENO, 2015).

A bateria neuropsicológica a ser aplicada é a *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRBN), desenvolvida por Rao (1990), posteriormente normatizada por Boríngia et al. (2001) e também em processo de validação para o português (artigo submetido – Dasmaceno, et al., 2017). Todos os sujeitos deverão ser examinados pela mesma neuropsicóloga, a fim de uniformizar os critérios de administração, coleta de dados e procedimentos de pontuação.


Centro de Medicina Nuclear
Trav. da Rua Doutor Ovídio Pires de Campos 872, - 2º andar, Edifício Centro de Medicina Nuclear,
CEP 05403 - 911 - São Paulo
Fones: (11) 2661-8053
Fax: (11) 3082-1015

As comorbidades são comuns em EM e podem influenciar negativamente a qualidade de vida e a progressão da incapacidade, bem como o desempenho cognitivo. Apesar do crescente interesse em avaliar o impacto das comorbidades na EM, poucos trabalhos são direcionados a métodos de avaliação de comorbidade nessa população (TURPIN, 2007). Propomos, portanto, a aplicação de um questionário a fim de acessar as comorbidades auto-relatadas e presentes em registros médicos dos pacientes incluídos na pesquisa (HORTON, 2010).

Gostaríamos ainda de solicitar a inclusão das pesquisadoras a seguir: Milena Sales Pitombeira (médica neurologista com especialização em neuroimunologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP) será responsável pela seleção dos pacientes, avaliação clínica habitual, avaliação de comorbidades e acompanhamento dos exames PET/RM e Kenia Repiso Campanholo (psicóloga com especialização em neuropsicologia pela FMUSP) será responsável pela avaliação neuropsicológica dos pacientes com EM selecionados.

Estas mudanças envolvem procedimentos adicionais aos indivíduos participantes da pesquisa, portanto enviamos em anexo novo TCLE para análise.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel
Pesquisador Principal
Medicina Nuclear – Dep. Radiologia – HCFMUSP



Dra Daniele de Paula Faria
Pesquisador executante
Medicina Nuclear – Dep. Radiologia – HCFMUSP

ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado após Emenda que inclui a avaliação clínica e neuropsicológica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

1. Título da pesquisa - **IMAGEM PET EM PROCESSOS RELACIONADOS À DOENÇA ESCLEROSE MÚLTIPLA**
2. Pesquisador principal - **Carlos Alberto Buchpiguel**
3. Departamento/Instituto - **Faculdade de Medicina – Centro de Medicina Nuclear**

1. Convite à participação

Convidamos o(a) Sr(a). a participar desta pesquisa para avaliar exames de imagem PET (tomografia por emissão de pósitron) e os diferentes graus de inflamação e degeneração na esclerose múltipla.

2. Justificativa e objetivos do estudo

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária nesse estudo que pretende avaliar o exame de imagem PET para identificar inflamação e perda de mielina nos diferentes tipos de esclerose múltipla. Imagem PET pode tornar-se um instrumento mais preciso para avaliação da progressão da doença e também resposta do tratamento

3. Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados

Você fará um exame que avalia o cérebro e a medula espinhal chamado ressonância magnética estrutural. Nesse exame você deitará numa espécie de cama que se move lentamente dentro de um tubo largo, que faz parte do equipamento. Após iniciado o exame para registrar as imagens do cérebro e medula espinhal, você deverá manter a cabeça e as costas imóveis dentro do tubo. Durante o exame você ouvirá em alguns momentos barulho forte que indicam que o equipamento está funcionando. Enquanto você estiver deitada dentro da máquina, poderá se comunicar conosco e, se for necessário, interromperemos o exame para que você possa sair do equipamento. É provável que no final do exame seja injetado um contraste na sua veia para que possamos avaliar melhor o seu cérebro.

Você também fará outro exame chamado PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons). Esse exame será separado em duas etapas, podendo ser as duas partes feitas no mesmo dia ou dentro de uma semana (isso dependerá de sua disponibilidade e vaga no aparelho). Esse exame é realizado no mesmo equipamento que a ressonância magnética e para sua realização injetaremos uma medicação na sua veia e pequenas amostras de sangue serão coletadas de sua artéria durante o exame (um acesso será colocado para que não sejam necessárias várias picadas). É preciso sua colaboração para não mexer a cabeça e costas durante o exame. Apesar de a medicação ser radioativa, ela é segura e não causa malefícios para sua saúde. A quantidade de radiação que você receberá é pequena (menor que a

radiação de um exame de radiografia com contraste). A ocorrência de qualquer alergia ou reação é muito rara.

Além de realizar os exames de ressonância e PET que você leu acima, você também será avaliado clinicamente pela equipe. A avaliação inclui perguntas sobre o histórico da sua doença (esclerose múltipla), um questionário sobre as outras doenças que você possa ter (comorbidades), testes para avaliar a memória e a velocidade de raciocínio (avaliação neuropsicológica) e um exame neurológico completo com a finalidade de estabelecer seu grau de incapacidade no dia-a-dia.

4. Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa

Durante os exames de ressonância magnética e de PET, o desconforto é o do tempo em que é preciso ficar no aparelho (70 minutos em cada fase). Algumas pessoas podem se sentir incomodadas com o barulho forte que o aparelho faz. Geralmente, no entanto, as pessoas conseguem relaxar e completar o exame sem grandes dificuldades. Não há outros riscos esperados neste tipo de exame. Caso se sinta desconfortável, o exame será interrompido imediatamente e remarcado, se você assim desejar.

Para o exame PET, um desconforto adicional será de uma picada da injeção na veia e a picada para colocar o cateter na artéria; em cada fase do exame.

Durante estes exames, você deverá se esforçar para não mexer a cabeça. As imagens do cérebro e da medula espinhal não serão utilizadas para outro fim, senão o de estudar a presença de inflamação e mudanças em mielina.

Estes exames são muito comuns e os únicos desconfortos que podem ocorrer são dores no local da punção ou manchas rochas transitórias chamadas de equimose.

5. Benefícios esperados para o participante da pesquisa

Esta pesquisa pode trazer conhecimentos importantes para a utilização da imagem PET como instrumento de monitoramento e análise de resposta terapêutica de cada tipo de esclerose múltipla.

A ressonância magnética será utilizada como padrão para informações anatômicas e o PET será utilizado para avaliar se as alterações identificadas pela ressonância magnética são devido a processo inflamatório ou alteração em quantidade de mielina.

Essas informações poderão contribuir para tornar os métodos de imagem ferramentas para avaliação de novos e/ou atuais tratamentos da esclerose múltipla.

6. Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa

A sua participação nesta pesquisa será restrita à realização dos exames de imagem descritos acima e da avaliação clínica realizada concomitante. Nenhum acompanhamento ou assistência adicional será realizada através desta pesquisa.

7. Garantias de plena liberdade ao participante de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade.

A participação no estudo é livre e você poderá sair a qualquer momento sem que isso interfira em sua assistência no Hospital. É dado a liberdade de recusa de realizar qualquer procedimento sem prejuízo no seu tratamento.

Informamos que você receberá uma cópia deste termo assinado por nós, pesquisadores, para ter consigo.

8. Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação da garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa

Não há quaisquer despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

9. Compromisso do pesquisador sobre utilizar os dados e o material biológico coletado

Nenhum material biológico (amostras de sangue coletados durante a imagem) será armazenado após término dessa pesquisa.

As imagens bem como os dados clínicos coletados poderão ser incluídas em outros estudos, sem a necessidade de repetição do exame, desde que você autorize.

(.....) SIM. Eu autorizo o uso destas imagens para cada pesquisa futura e estou informado(a) que a Comissão de Análise de projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq) irá examinar nova pesquisa e decidir sobre a utilização ou não das imagens geradas neste estudo.

(.....) NÃO. Eu não autorizo o uso destas imagens e quero ser consultado para autorizar ou não cada pesquisa futura com estes dados.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas.

O principal investigador é o Prof Dr Carlos Alberto Buchpiguel (médico nuclear) que pode ser encontrado no Centro de Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina da USP localizado na Rua Ovídio Pires campos 872 – HCFMUSP, Telefone: 2661-8053 (endereço onde você realizará os exames).

A pesquisadora executante é a Dra Daniele de Paula Faria, que pode ser encontrada no mesmo endereço e telefone acima.

Você poderá contatar também a médica neurologista Milena Sales Pitombeira, que fará todo seu acompanhamento e sua avaliação clínica, pelo telefone: 97280-0108.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CAPPesq) – Av. Dr. Ovídio Pires de campos, 225 – Prédio da Administração – 5º andar – telefone: (11) 2661-7585; (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“IMAGEM PET EM PROCESSOS RELACIONADOS À DOENÇA ESCLEROSE MÚLTIPLA”**.

Eu discuti com o Dr Carlos Alberto Buchpiguel e/ou Dra Daniele de Paula Faria e/ou Dra Milena Sales Pitombeira sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos pertinentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME: :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

.....BAIRRO:

CIDADECEP:..... TELEFONE:

DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

.....BAIRRO:

CIDADECEP:..... TELEFONE:

DDD (.....)

Symbol Digit Modalities Test														
9	3	4	9	1	2	4	6	9	2	4	9	2	9	4
6	2	9	4	3	2	1	6	9	4	2	8	6	1	7
6	3	5	7	9	1	5	6	7	3	4	8	1	6	5
4	6	3	9	2	6	9	3	2	5	8	7	1	2	6
8	3	7	1	2	5	6	3	4	1	5	8	4	7	9
2	8	5	4	1	2	6	8	9	5	4	3	2	7	6
4	7	5	8	1	5	7	3	9	8	4	9	6	1	2
3	4	9	2	6	4	9	2	8	5	1	3	6	7	8

9-Hole peg test

Mão Dominante _____

T1

T2

Mão Não-dominante _____

T1

T2

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)									
9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10	4	8	7	8	10	13	16	8	5
1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5	12	9	6	6	4	10	9	8	15
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
13	11	10	8	8	9	14	10	7	6
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6	9	10	9	11	9	8	11	13	12
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10	9	8	15	14	7	6	12	11	4
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9
9	13	12	8	9	10	6	13	16	16
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2
12	4	6	12	11	12	9	4	11	10

Word List Generation	
FRUTOS E VEGETAIS	90"

Anexo 5 – Publicação dos resultados

Revistas científicas



ARTICLE IN PRESS

Multiple Sclerosis and Related Disorders xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Multiple Sclerosis and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/msard



Original Research

Myelin imaging measures as predictors of cognitive impairment in MS patients: A hybrid PET-MRI study

KR Campanholo ^{a,b,#}, MS Pitombeira ^{a,b,#}, CM Rimkus ^c, MF Mendes ^b, SL Apóstolos-Pereira ^b, G Busatto Filho ^d, D Callegaro ^b, CA Buchpiguel ^{a,c}, FLS Duran ^d, D De Paula Faria ^{a,*}

^a *Laboratory of Nuclear Medicine (LIM43), Department of Radiology and Oncology, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil*
^b *Department of Neurology, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil*
^c *Department of Radiology and Oncology Institute, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil*
^d *Laboratory of Psychiatric Neuroimaging (LIM 21), Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil*

Eventos científicos

2021



European Association of Nuclear Medicine

CERTIFICATE OF PRESENTATION

This is to certify that

Milena Sales Pitombeira

presented the following paper at the

34th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine – EANM21 Virtual | October 20 - 23, 2021

Date & Time:
20/10/2021 09:00 - 10:30

Session Title:
Featured Session: Novel Molecular Brain Imaging Applications

Presentation Title:
Association of neuroinflammation and myelin content with functional disability in multiple sclerosis: a multi-tracer PET/MR study

Authors:

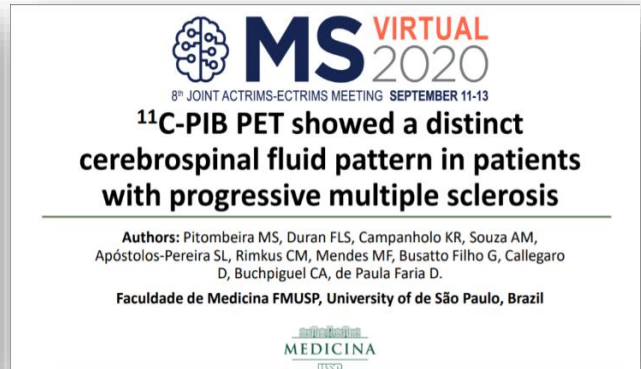
Michel Koelle	Samira Apóstolos-Pereira
Alvaro de Souza	Gerardo Busatto Filho
Fabio Duran	Dagoberto Callegaro
Karla Campanholo	Carlo Buchpiguel
Davi Fontoura Solla	Daniela Faria
Cecilia Rimkus	
Maria Mendes	



Prof. Stefano Faust
EANM Congress Chair 2020 - 2022

EANM21 Virtual, October 2021
EANM Executive Office | Schmudhofgasse 26 | 1060 Vienna | Austria
Phone: +43 1 890 44 27 | Fax: +43 1 890 44 27 0 | office@eanm.org | www.eanm.org

2020



2019

