



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

BEATRIZ PACHECO DE FIGUEIREDO

***Impacto da disfunção cognitiva em crianças com  
Esclerose Múltipla***

***The impact of cognitive impairment on children with Multiple Sclerosis***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA  
ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROPEDIATRIA

Trabalho realizado sob orientação de:  
DOUTOR FILIPE MANUEL FARTO PALAVRA  
DOUTORA JOANA CATARINA BARROSO AMARAL

ABRIL 2023



***Impacto da disfunção cognitiva em crianças com  
Esclerose Múltipla***

***The impact of cognitive impairment on children with Multiple Sclerosis***

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE  
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO INTEGRADO EM  
MEDICINA

**AUTORES:**

BEATRIZ PACHECO DE FIGUEIREDO<sup>1</sup>

JOANA CATARINA BARROSO AMARAL<sup>2</sup>

FILIPE MANUEL FARTO PALAVRA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico,  
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

**Endereço de correio eletrónico:** [beatriz.figueiredo3@gmail.com](mailto:beatriz.figueiredo3@gmail.com)

**Morada institucional:** Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Pólo III – Pólo  
das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548, Coimbra, Portugal

## Índice:

Resumo .....	6
Palavras-chave .....	7
<i>Abstract</i> .....	8
<i>Keywords</i> .....	8
Lista de abreviaturas e acrónimos .....	9
1. Introdução .....	10
2. Metodologia .....	12
3. Resultados .....	13
3.1 Breves considerações .....	13
3.1.1 Apresentação clínica .....	13
3.1.2 Curso da doença .....	14
3.2 Disfunção cognitiva e psicossocial .....	15
3.2.1 Resultados sobre disfunção cognitiva .....	15
3.2.2 Resultados sobre impacto funcional e psicossocial .....	17
Percurso académico e socioprofissional .....	17
Fadiga e qualidade de vida .....	18
Perturbações do foro psiquiátrico .....	20
3.2.3 Resultados sobre cognição social .....	21
3.3 Métodos de avaliação a função cognitiva .....	24
3.4 Correlação com dados de neuroimagem .....	27
3.4.1 Atingimento da substância branca .....	27
3.4.2 Estudos por difusão .....	28
3.4.3 Atingimento da substância cinzenta .....	29
3.4.4 RM funcional .....	31
3.5 Correlação com biomarcadores .....	33
3.6 Influência do tratamento modificador de doença .....	33
3.7 Medidas preventivas e de reabilitação cognitiva .....	35
3.7.1 Prevenção: aumento da reserva cognitiva .....	35
3.7.2 Prevenção: qualidade de sono .....	36
3.7.3 Reabilitação: programas computadorizados específicos .....	36
3.7.4 Reabilitação: fisioterapia e terapia ocupacional .....	37
3.7.5 Reabilitação: recurso a fármacos .....	38
4. Discussão e perspectivas futuras .....	39
Agradecimentos .....	41
Referências .....	42
Apêndices .....	50

**Índice de figuras:**

Figura 1: Exemplo ilustrativo *Reading the Mind in the Eyes Test* .....23  
Figura 2: Exemplo ilustrativo *False Beliefs Task* .....23  
Figura3: Exemplo meramente simulatório SDMT .....26

**Índice de tabelas:**

Tabela 1: Testes neuropsicológicos .....26

**Índice de apêndices:**

Apêndice 1: Consenso atual sobre a definição de EM pediátrica .....50  
Apêndice 2: Critérios McDonald revistos em 2010 para Esclerose Múltipla.....51  
Apêndice 3: Alterações nos critérios McDonald após revisão de 2017 .....52

## **Resumo**

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa, que cursa com disfunção cognitiva. Este sintoma encontra-se amplamente descrito, aquando da evolução da doença, na idade adulta. Contudo, a prevalência de disfunção cognitiva na população pediátrica com EM carece de melhor caracterização. Estima-se que afete cerca de um terço dos doentes desta população. A avaliação do verdadeiro impacto dos défices cognitivos a nível funcional, psicossocial e pessoal ainda se encontra em análise, verificando-se atualmente um número crescente de estudos que alertam para a necessidade de deteção e intervenção precoces sobre este aspeto.

Metodologia: Esta revisão foca-se no conhecimento atual sobre disfunção cognitiva em doentes com EM de idade pediátrica, tendo por base estudos e artigos disponíveis nas bases de dados *Pubmed* e *ClinicalKey*, selecionados após pesquisa com recurso a termos *MeSH*.

Resultados: Ao longo do trabalho discutem-se as principais características da disfunção cognitiva na EM pediátrica e o seu impacto na vida quotidiana e futura, tendo em conta estudos de história natural, a avaliação por baterias de testes neuropsicológicos e resultados de estudos de neuroimagem. Os domínios cognitivos mais frequentemente afetados são a velocidade de processamento de informação, a atenção e o processamento espacial e visual, tal como acontece em adultos. Adicionalmente, a linguagem e a inteligência geral também são afetadas pela EM pediátrica. No entanto, a falta de uma definição específica para défice cognitivo, bem como a inexistência de um teste “*gold-standard*” para a sua avaliação, tem levado a resultados discrepantes entre estudos, em termos dos domínios cognitivos afetados. Uma idade jovem no início da doença é o fator de risco mais forte para o desenvolvimento destes défices. A disfunção cognitiva tem efeitos a longo prazo na vida académica dos doentes e na qualidade da sua vida pessoal e social. Associadamente, podem surgir comorbilidades psiquiátricas, como perturbações de ansiedade e depressão. Estudos de neuroimagem, com recurso a ressonância magnética, atribuem a disfunção cognitiva a danos/atrofia em estruturas cerebrais específicas, alterações de padrão de ativação de redes neuronais e a falha do crescimento encefálico esperado para a idade. A literatura sobre biomarcadores, influência do tratamento modificador da doença e medidas de prevenção e reabilitação é ainda muito escassa, na população pediátrica.

Conclusão: Todos os doentes com EM pediátrica devem ser rastreados e avaliados para deteção precoce de défices cognitivos, que podem trazer consequências negativas, a nível académico e psicossocial. Destaca-se a necessidade de definir uma bateria de testes neuropsicológicos internacionalmente aceite, que avalie diferentes domínios cognitivos e que possa ser utilizada de forma global em diferentes estudos. Uma melhor caracterização dos défices cognitivos, a sua tradução em substratos neuroanatômicos e a avaliação da sua

evolução longitudinal são peças chave para desenvolver estratégias terapêuticas, de prevenção e de reabilitação. O investimento em estudos longitudinais e com um maior número de doentes é emergente, de forma a comprovar hipóteses e estratégias que têm sido sugeridas como eficazes e que se podem tornar muito relevantes nesta área tão complexa.

**Palavras-chave:** ESCLEROSE MÚLTIPLA; PEDIATRIA; CRIANÇAS; ADOLESCENTES; DISFUNÇÃO COGNITIVA; DOENÇA DESMIELINIZANTE.

## **Abstract**

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, demyelinating, and neurodegenerative disease that can cause cognitive dysfunction. While cognitive impairment is well documented in adult MS patients, its occurrence in pediatric patients is only recently being recognized. It is estimated that cognitive dysfunction affects about one third of pediatric MS patients. The impact of cognitive deficits on daily life, academic performance, and mental health is still being explored, and there is a growing recognition of the need for early detection and intervention on this aspect.

**Methods:** This review summarizes the current understanding of cognitive dysfunction in pediatric MS patients, based on studies and articles found in the Pubmed and ClinicalKey databases. Relevant articles were selected using MeSH terms.

**Results:** The main features of cognitive impairment in pediatric MS and its impact on daily life and prospects are discussed, including follow-up studies, neuropsychological assessments, and neuroimaging findings. The most affected cognitive domains are information processing speed, attention, spatial and visual processing, language, and general intelligence. However, due to a lack of a standard definition for cognitive impairment and a gold-standard test, results between studies are inconsistent. The strongest risk factor for cognitive impairment in pediatric MS is a young age at disease onset. Cognitive impairment can have long-term effects on academic performance and personal and social life and may be associated with comorbidities such as anxiety and depression. Neuroimaging studies suggest that cognitive impairment is linked to damage or atrophy in specific brain structures, changes in neural network activation, and failure of normal brain growth. While some studies have explored biomarkers and the influence of disease-modifying treatment on cognitive impairment in the pediatric MS population, research in this area is limited. Preventive and rehabilitation measures for cognitive dysfunction in pediatric MS are also not well studied.

**Conclusion:** All pediatric MS patients should be screened and evaluated for cognitive deficits, which may have significant consequences for their academic and psychosocial well-being. The authors call for the development of a globally accepted neuropsychological test battery that assesses different cognitive domains. Further research is needed to better understand cognitive deficits, their underlying neural substrates, and their longitudinal evolution, to develop effective therapeutic, preventive, and rehabilitative strategies. An increased investment in longitudinal studies involving larger patient populations is required to advance our understanding of this complex area and to support the development of evidence-based interventions for cognitive dysfunction in pediatric MS.

**Keywords:** MULTIPLE SCLEROSIS; PAEDIATRIC-ONSET; CHILDREN; ADOLESCENTS; COGNITIVE DYSFUNCTION; DEMYELINATING DISORDER.



## **Lista de abreviaturas e acrônimos**

*ADEM: Acute Disseminated Encephalomyelitis (Encefalomielite Aguda Disseminada)*

AG: Acetato de Glatirâmero

*BNBC: Brief Neuropsychological Battery for Children*

*CCPT: Conners Continuous Performance Test*

*CDI: Children's Depression Inventory*

CF: Conectividade Funcional

*CIS: Clinically Isolated Syndrome (Síndrome Clínica Isolada)*

*DIR: Double Inversion Recovery (Recuperação de Inversão Dupla)*

*DMN: Default Mode Network*

*DMT: Disease-Modifying Therapy (Terapêutica Modificadora de Doença)*

DNE: Disseminação no Espaço

DNT: Disseminação no Tempo

*DSF: Digit Span Forward*

EM: Esclerose Múltipla

INF-beta: Interferão Beta

*IPMSSG: International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group*

*IPS: Information Processing Speed (Velocidade de Processamento da Informação)*

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

*MUSICADO: MS Inventory for Cognition in Adolescents*

*NAWM: Normal-Appearing White Matter (Substância Branca de Aparência Normal)*

*NLF: Neurofilaments Light-Chain*

NMO: Neuromielite Óptica

NO: Nevrite Óptica

*PedQL-MSF: Pediatric Quality of Life- Multidimensional Fatigue Scale*

*POMS: Paediatric-Onset Multiple Sclerosis (Esclerose Múltipla de Início em Idade Pediátrica)*

QI: Quociente de Inteligência

RM: Ressonância Magnética

RMf: Ressonância Magnética Funcional

*SDMT: Symbol Digit Modalities Test*

SNC: Sistema Nervoso Central

*SRT: Selective Reminding Test*

*TMT: Trail Making Test*

*ToM: Theory of Mind (Teoria da Mente)*

*WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children*

## 1. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica, imunomediada, que afeta sistema nervoso central (SNC), ao condicionar episódios recorrentes de desmielinização. Na maioria dos casos, os episódios de desmielinização traduzem-se por surtos seguidos de remissão e, noutros casos menos frequentes, por doença progressiva. O mecanismo patológico ainda não é totalmente conhecido, mas existe evidência acerca do contributo do stress oxidativo, do dano mitocondrial e da disfunção de canais iónicos, tanto sobre os neurónios como também sobre as células da glia, em particular sobre os oligodendrócitos. Paralelamente, fatores como a idade, sexo e características genéticas foram identificados como variáveis importantes para a definição do curso e gravidade da doença. <sup>1</sup>

Apesar de ter o seu pico de incidência em adultos-jovens (20-40 anos), o diagnóstico em idade pediátrica (i.e. em idade inferior a 18 anos) tem vindo a aumentar a nível mundial, representando, atualmente, cerca de 3-5% dos casos de EM. <sup>2</sup> Em Portugal, a prevalência de EM é de cerca de 0,06%, sendo ainda muito parca a informação nesta faixa etária. <sup>3</sup> A evolução do diagnóstico da EM pediátrica (do inglês *Paediatric-Onset Multiple Sclerosis*, POMS) deve-se, muito provavelmente, à melhoria dos critérios que o suportam, definidos pelo Grupo Internacional de EM pediátrica (IPMSSG) e revistos em 2012 <sup>4,5</sup> (vide apêndice 1), tendo em conta os critérios de McDonald de 2010 (vide apêndice 2)<sup>6</sup>, utilizados para o diagnóstico em adultos. Apesar de já ter sido realizada uma nova revisão dos critérios de McDonald, em 2017 (vide apêndice 3)<sup>7</sup>, não foram ainda formalmente aplicados pelo IPMSSG.

Com um enorme contributo para o diagnóstico precoce, destaca-se a integração dos dados de neuroimagem. Através da evolução tecnológica, estes dados têm-se tornado cada vez mais precisos, nomeadamente no que concerne à ressonância magnética (RM), que permite explorar aspetos precoces da inflamação e da neurodegeneração, possibilitando igualmente um acompanhamento rigoroso da doença sob terapêutica. <sup>2</sup>

Clinicamente, o carácter disperso das lesões desmielinizantes no SNC leva à existência de um espectro amplo de manifestações, com compromisso de várias áreas funcionais, podendo registar-se défices visuais, motores, sensitivos e ainda cognitivos. A disfunção cognitiva tem sido descrita em mais de 30% dos casos de POMS <sup>8</sup>, tendo ganho preponderância científica, pelo seu impacto clínico negativo, tanto na limitação da vida social e de relação, quanto no percurso escolar deste grupo populacional.

No sentido de frear a evolução da doença e minimizar as suas sequelas físicas e psíquicas, têm sido conduzidos ensaios clínicos específicos, com crianças e adolescentes, potenciando um avanço muito significativo em termos terapêutica modificadora da doença. <sup>9,10</sup> Os ensaios clínicos em causa permitiram já a aprovação formal de dois medicamentos para o tratamento da POMS, o Fingolimod e a Teriflunomida. <sup>11-14</sup>

Tendo em linha de conta a importância do desenvolvimento psicossocial e funcional até à idade adulta, este trabalho pretende realizar uma revisão da literatura sobre a repercussão da POMS na função cognitiva. Tem como objetivo explorar de que forma o declínio cognitivo pode interferir na aquisição de competências essenciais para a vida quotidiana e ainda discutir a necessidade de investir em estudos que permitam uma melhor compreensão destes défices (incluindo a disponibilização de biomarcadores), de forma a elaborar medidas preventivas e de reabilitação.

## 2. Metodologia

Para o presente artigo de revisão narrativa procedeu-se à seleção bibliográfica, através da base de dados eletrónica *Pubmed*, com recurso a termos MeSH (medical subject heading): “Multiple Sclerosis”, “Cognitive Dysfunction”, “Child”, “Adolescent” e “Cognitive reserve”, conjugados de diversas formas com as opções “AND” e “OR” e *subheadings*: “Etiology”, “Physiopathology”, “Prevention and control”, “Therapy”, “Rehabilitation”, “Complications”.

Foram estabelecidos alguns filtros de pesquisa dos artigos, mais precisamente: artigos completos com máximo de 10 anos desde a data de publicação e escritos em português ou inglês. Alguns artigos, pela sua relevância, foram posteriormente incluídos, apesar de mais antigos, devido à sua utilidade para a compreensão do tema e construção do trabalho. Devido à existência de um grande volume bibliográfico foram privilegiados os ensaios clínicos, as meta-análises e os artigos de revisão, selecionados, essencialmente, tendo em conta o título e resumo.

Adicionalmente, recorreu-se à base de dados *ClinicalKey* para obtenção de definições e classificações mais generalistas, que serviram de apoio à elaboração do trabalho e ainda para o acesso de alguns artigos indisponíveis, na sua totalidade, na *Pubmed*.

### 3. Resultados

O estudo da EM de início em idade pediátrica encontra-se numa fase inicial, em grande parte devido à complexidade da doença, mas também pela heterogeneidade e dificuldades que este grupo etário acarreta *per si*. Vários aspetos da doença na idade adulta têm vindo a ser extrapolados e inferidos para a idade pediátrica, sem evidência científica direta, pelo que, no sentido de combater esta lacuna, surgiu a necessidade de direcionar os estudos, particularmente de intervenção terapêutica, para esta população específica. A disfunção cognitiva decorrente dos episódios de desmielinização tem sido alvo de maior atenção, devido ao seu forte impacto funcional e psicossocial. Dado que a infância e adolescência são períodos críticos para a realização educativa, ocupacional e social, torna-se particularmente importante inferir acerca do envolvimento cognitivo causado pela doença. Desta forma, o presente capítulo reúne informação teórica, clínica e alguns resultados de estudos científicos, conhecidos até à data, sobre este tema.

#### 3.1 – Breves considerações

##### 3.1.1. Apresentação clínica

Os sinais e sintomas resultantes do processo de desmielinização podem ser muito heterogêneos, mas apresentam uma relação direta com as diferentes áreas do SNC afetadas. As crianças e adolescentes com EM habitualmente apresentam um primeiro episódio subagudo de desmielinização, na forma de síndrome clínico isolado (frequentemente designado por CIS, do inglês *Clinically Isolated Syndrome*). Em termos clínicos, pode assumir a forma de nevrite óptica, mielite aguda, encefalomielite aguda disseminada ou défices neurológicos mono ou multifocais.<sup>15</sup> Numa perspetiva mais detalhada, um estudo alemão concluiu que crianças pré-púberes (< 11 anos) apresentam mais frequentemente um primeiro episódio com sintomas multifocais, caracterizados por envolvimento motor e do tronco cerebral (por exemplo: diplopia, fraqueza de múltiplos músculos faciais), disfunção do esfíncter vesical e distúrbios cognitivos, enquanto as pós-púberes são mais similares à população adulta, com eventos principalmente monofocais (nevrite óptica, parestesias, fraqueza unilateral).<sup>16</sup>

A nevrite óptica (NO) é a primeira manifestação da doença em cerca de 14 a 35% dos casos, destacando-se nestas situações a perda da acuidade visual, discromatopsia, dor ocular durante o movimento (oculodinia) e escotoma central.<sup>15</sup> Muitas vezes o diagnóstico é desafiante, visto que as crianças têm maior dificuldade em expressar sintomas subtis, como

a alteração visual unilateral.<sup>17</sup> A NO pode ser uni ou bilateral, sendo que a apresentação bilateral não costuma ser a mais frequente, em crianças e adolescentes. Esta entidade pode ser a tradução de um surto monofocal ou surgir no contexto de outras disfunções neurológicas concomitantes.

A mielite aguda ocorre como primeiro evento monofocal em 2 a 14% dos casos.<sup>18</sup> Trata-se de uma entidade que se caracteriza pela desmielinização de neurónios da medula espinhal e se traduz por alterações neurológicas das áreas por ela inervadas, na ausência de causas traumáticas, compressivas ou infecciosas (importante excluir). Quando ocorre em concomitância com NO, pode ser considerado o diagnóstico de eventual doença do espectro da neuromielite óptica (NMO), uma entidade clínica de fisiopatologia diferente da EM. A NMO pode ser classificada segundo o padrão de défices motores, sensoriais e vesicais (envolvimento completo ou parcial da medula) ou através das características da RM (mielite longitudinalmente extensa ou pequenas lesões espinhais).<sup>15</sup> Um estudo mostrou que 17% das crianças com mielite aguda apresentam posteriormente episódios de desmielinização recorrente que confirmam a existência de uma doença desmielinizante crónica – EM em 13% dos casos e doença do espectro da NMO em 3% dos casos.<sup>19</sup>

A encefalomielite aguda disseminada (do inglês *Acute Disseminated Encephalomyelitis*, ADEM) é definida pela presença de défices neurológicos multifocais e encefalopatia (alterações de comportamento e de consciência), que podem durar horas a dias e recorrer durante 3 meses (para que se considere o mesmo evento clínico). Em 80% das crianças a ADEM surge como uma doença monofásica, desencadeada maioritariamente por infeções ou pós imunizações e cursa com resolução completa após terapêutica. Aproximadamente 15 a 20% dos doentes pediátricos apresentam um primeiro episódio de EM “ADEM-like”. Como verificado no estudo alemão suprarreferido, crianças mais novas apresentam muitas vezes um primeiro surto de EM caracterizado por alterações multifocais<sup>16</sup>, pelo que a sua distinção de ADEM monofásica se torna muitas vezes difícil, apesar da encefalopatia não estar tão associada a EM.<sup>2, 20</sup> De forma a mitigar esta dificuldade, o IPMSSG propôs um novo critério, exigindo que crianças com um primeiro surto concordante com ADEM apresentem um episódio não encefalopático 3 ou mais meses após o início do quadro, para que se possa diagnosticar EM.<sup>5</sup>

### 3.1.2. Curso da doença

Habitualmente, a POMS apresenta-se sob a forma surto-remissão (cerca de 95% dos casos)<sup>15</sup> e muito raramente surge como primariamente progressiva (aliás, a identificação deste fenótipo clínico obriga a uma exaustiva exclusão de outros diagnósticos diferenciais).

Cerca de 50% dos doentes poderão evoluir para a forma secundariamente progressiva, aproximadamente 20 anos após o diagnóstico (mais 10 anos do que nos adultos), embora este aspeto esteja progressivamente a mudar, atendendo às características da intervenção terapêutica em uso.

Estudos recentes sugerem que os doentes pediátricos apresentam um maior número de lesões na RM <sup>2,15</sup> e um número superior de leucócitos no líquido cefalorraquídeo (LCR) aquando do diagnóstico, o que reforça a hipótese de a doença apresentar um carácter inflamatório mais marcado, nesta população. As crianças com EM apresentam um maior número de surtos no início da sua doença, quando comparados com os adultos, oscilando a média da taxa anual de surtos entre 1.12 a 2.76. Mais de 75% dos casos apresenta o segundo surto durante o primeiro ano de doença. <sup>15</sup>

Apesar destas características de maior agressividade, em comparação com a população adulta, nas crianças e adolescentes verifica-se uma recuperação completa e mais rápida após os surtos, no que se refere aos défices motores, cerebelosos e sensitivos, apresentando uma taxa de progressão para incapacidade mais lenta. Todavia, como seria expectável devido ao aparecimento precoce da doença, a população pediátrica adquire incapacidade mais significativa e impactante (por exemplo, perda de marcha independente) em idade mais jovem.<sup>21</sup>

### *3.2 – Disfunção cognitiva e psicossocial*

#### **3.2.1 Resultados sobre disfunção cognitiva**

Doentes com EM pediátrica são considerados de risco para o surgimento de problemas cognitivos, devido à vulnerabilidade do sistema nervoso, que se encontra ainda em desenvolvimento.<sup>22,23</sup> Os mecanismos através dos quais a doença influencia a capacidade cognitiva não foram, ainda, totalmente estabelecidos, mas existe alguma evidência de que a inflamação, à qual o cérebro está sujeito em fases críticas do seu desenvolvimento, pode danificar irreversivelmente as redes neuronais responsáveis pelos domínios cognitivos clássicos.<sup>24</sup> Também foi colocada a hipótese da POMS interferir com mecanismos de neuroplasticidade, que se traduz na incapacidade de responder, adaptar e compensar os danos induzidos pela desmielinização. A infância e adolescência têm sido reportadas como a fases de atingimento exponencial da plasticidade neuronal<sup>25</sup>, principalmente no que se refere às áreas cognitivas, pelo que o aparecimento de EM neste período pode interromper a formação destes mecanismos compensatórios, colocando os doentes sob uma taxa de envelhecimento cerebral acelerada. Numa outra perspetiva, a maior capacidade de preservar

a neuroplasticidade durante a idade pediátrica pode ser considerada um fator de bom prognóstico para a recuperação cognitiva.

A convenção em neuropsicologia afirma a atribuição de classificação de disfunção cognitiva a um desempenho que se situe abaixo 1.5 desvios-padrão da média, após contabilizar dados demográficos, como a idade e o grau de escolaridade.<sup>26</sup> Vários estudos têm consistentemente demonstrado que cerca de 1/3 das crianças com EM apresenta disfunção cognitiva em fases precoces da doença<sup>27,28</sup> mas a relação entre a idade de aparecimento da doença e as dificuldades cognitivas ainda não está bem estabelecida. Disfunção cognitiva foi reconhecida em 18% das crianças com CIS, que pode ser o primeiro sinal de doença, o que constitui um fator muito preocupante, pela precocidade de surgimento do déficit.<sup>29</sup> A maior parte dos estudos associaram maior disfunção a uma idade de diagnóstico mais precoce.<sup>30,31</sup>

Contrariamente ao compromisso da função cognitiva, o atingimento físico ocorre mais lentamente nos doentes pediátricos (apesar de se iniciar em idade mais jovem<sup>32</sup>), o que resulta numa dissonância entre ambos, podendo a disfunção cognitiva ocorrer sem que haja ainda incapacidade física.

As áreas cognitivas afetadas são sobreponíveis às da população adulta, considerando-se: a velocidade de processamento da informação (do inglês *information processing speed*, IPS), a atenção, a memória de trabalho e o processamento visual e espacial. Todavia, têm sido encontrados novos défices, nomeadamente ao nível da linguagem e inteligência geral, que não são tipicamente reportados em adultos. Uma perturbação da linguagem tem impacto direto sobre a aprendizagem escolar e indireto sobre a aquisição de outros défices, como a atenção e a IPS. Apesar disto, um estudo americano, com um grupo largo de doentes, reportou que a linguagem demonstrou ser a área cognitiva menos afetada (9%), sendo as mais afetadas a coordenação motora (54%), o processamento visual e espacial (50%) e a IPS (35%).<sup>29</sup> Contudo, estas estatísticas variam bastante, de acordo com os estudos, devido à variabilidade dos testes utilizados e das ferramentas que os constituem.

Os estudos longitudinais de seguimento são importantes para compreender de que forma é que o cérebro se adapta à progressão da doença, visto que a EM pediátrica ocorre durante os períodos de crescimento cerebral, mielinização e maturação de redes. Existem ainda poucos destes estudos que avaliem a evolução da disfunção cognitiva ao longo do percurso da POMS e os existentes produziram resultados inconsistentes, devido à variação da sua duração, do tempo entre avaliações e dos parâmetros avaliados. Um estudo de coortes italiano iniciado em 2010 mostrou que cerca 75% dos 56 doentes testados diminuíram a sua capacidade cognitiva durante 2 anos de seguimento. As áreas predominantemente afetadas foram a memória e fluência verbal, a atenção e linguagem recetiva.<sup>30</sup> Posteriormente, 48 doentes desta coorte continuaram a ser seguidos e foram reavaliados aos 5 anos: 56% dos



doentes apresentavam declínio da função, 25% melhoria e 19% estabilidade. Neste caso, as áreas mais afetadas foram a memória visual e espacial, a fluência verbal e a linguagem expressiva. O declínio foi, neste estudo, mais associado ao sexo masculino, a idade mais jovem de início de doença e a menor escolaridade.<sup>33</sup>

Já em 2014 um outro estudo americano demonstrou alterações pouco significativas na cognição ao longo de cerca de 1.6 anos de seguimento.<sup>34</sup> No entanto, um estudo de 2020 relatou uma deterioração do desempenho cognitivo em 47% dos doentes, durante um seguimento de 2 anos.<sup>35</sup>

No geral, embora o declínio cognitivo progressivo pareça ser relativamente frequente na POMS, muitos doentes podem apresentar funcionamento cognitivo estável ou até mesmo melhorado ao longo do tempo.<sup>36</sup> A hipótese mais aceite para a melhoria assenta no facto de as crianças apresentarem maior plasticidade no cérebro em desenvolvimento, o que pode estar na base do sucesso das terapêuticas de reabilitação e de enriquecimento da reserva cognitiva, como já suprarreferido. Deste modo, a variabilidade dos resultados reforça incertezas sobre o prognóstico da doença.

### 3.2.2 Resultados sobre impacto funcional e psicossocial

#### *Percurso académico e socioprofissional*

Os défices cognitivo e físico em doentes com POMS podem apresentar um impacto funcional significativo, resultando, por exemplo, em fraco aproveitamento escolar, necessidade de ensino assistido especializado, incapacidade de praticar desporto, entre outros. Nesta população de doentes torna-se mais difícil avaliar e quantificar os resultados desse impacto. Enquanto nos adultos se avalia frequentemente a empregabilidade, nas crianças o principal resultado funcional analisado é o aproveitamento escolar. Contudo, existem vários motivos pelos quais uma criança pode não ter aproveitamento escolar e reprovar de ano, que não a disfunção cognitiva *per si*. Um centro de EM americano mostrou que cerca de 2/3 dos doentes pediátricos estudados recebem, em algum momento da doença, uma combinação de terapêuticas (ocupacionais, físicas ou da fala) ou requerem planos de educação especial. Concluiu, ainda, que a maioria dos doentes necessita de adaptações académicas, como, por exemplo, mais tempo para realização das avaliações, redução da carga de trabalho e suporte extra para realização de determinadas tarefas.<sup>27</sup>

Alguns estudos associaram a EM pediátrica a altos níveis de absentismo escolar, necessidade de serviços de educação especial e retenção de ano ou abandono escolar. Concretamente, um estudo de base populacional na Dinamarca, de 2021, observou que uma

menor percentagem dos doentes com POMS frequentou o ensino secundário (10-12<sup>o</sup> anos), apesar do desempenho escolar não ter sido significativamente diferente, em comparação com controlos saudáveis e com outras crianças com outras doenças crónicas.<sup>37</sup>

Um estudo italiano concluiu que os doentes com diagnóstico em idade pediátrica atingem menos frequentemente um grau de escolaridade elevado (pós-graduação) e têm um quociente de inteligência (QI) pré-mórbido mediano mais baixo, em comparação com doentes com diagnóstico em idade adulta (101 vs. 106,  $p=0.03$ ). Verificou, ainda, que os doentes com POMS atingem com menos frequência o nível de escolaridade expectável, que se baseia no nível de escolaridade dos próprios pais. Um menor nível académico e menor QI, associados a maior incapacidade, traduziram-se num desempenho socioprofissional mais precário em termos de complexidade e taxa de empregabilidade.<sup>38</sup> Em concordância, um estudo de coortes prospetivo, ao comparar doentes adultos com EM de início em idade pediátrica com controlos saudáveis, verificou que os primeiros apresentavam menor desempenho académico, rendimentos mais baixos e tinham mais benefícios por incapacidade.<sup>39</sup>

Estes achados sugerem a necessidade de uma avaliação neuropsicológica precoce, a fim de serem introduzidas medidas corretivas e de eventual ensino especial nesta população de doentes, para que o impacto académico seja menos significativo.

### *Fadiga e qualidade de vida*

Tem sido proposto que a fadiga apresenta um elevado impacto funcional na vida dos doentes, independentemente da progressão da EM, atuando como fator adjuvante no declínio cognitivo e na redução da qualidade de vida, por se associar a distúrbios do sono, incapacidade física e problemas académicos e emocionais.

Na população adulta de doentes, a fadiga é reportada com muita frequência, pelo que se tornou num fator importante de estudo também na idade pediátrica. O estudo de coortes italiano supramencionado<sup>33</sup>, verificou que 20% dos 48 doentes pediátricos, em seguimento durante 5 anos, apresentavam fadiga grave, quando avaliados através da escala de gravidade de fadiga (validada para adultos). Esta escala baseia-se apenas em autorrelatos, tendo-se revelado pouco sensível no estudo de crianças e adolescentes.

Posteriormente, foram desenvolvidas escalas mais adequadas à idade pediátrica, como a PedQL-MSF<sup>40</sup>, que integram relatos tanto dos doentes, como dos seus pais, contribuindo para uma avaliação mais integrada e cuidadosa, colocando em evidência duas perspetivas que podem ser distintas. Esta escala subjetiva inclui a avaliação de distúrbios do sono, fadiga geral e fadiga cognitiva, que se traduz em dificuldades de atenção, memória e rapidez de processamento.

Um primeiro estudo de 2009 com utilização desta escala demonstrou que apenas 32% dos doentes reportaram fadiga grave, enquanto 51% dos pais incluíram os filhos neste grau.<sup>41</sup> Num estudo posterior, de 2012, Goretti *et al.*<sup>42</sup> verificaram que apenas 5% dos doentes relataram fadiga grave, subindo para 21% quando considerado o relato dos pais.

A diminuição da proporção de doentes com fadiga grave pode refletir diferenças nas características da amostra de doentes estudados e, possivelmente, a existência de maior heterogeneidade da prevalência e gravidade da fadiga na população pediátrica<sup>42</sup>, o que demonstra a necessidade de realizar mais estudos nesta área, para que se possam atingir resultados mais sólidos.

A diferença significativa entre os autorrelatos e a descrição dos progenitores pode ser explicada por subvalorização dos sintomas por parte dos doentes, por sobrevalorização por parte dos pais ou por ambos. As evidências atuais não permitem atingir uma conclusão. No que concerne à primeira hipótese, importa realçar que os doentes integrantes das amostras apresentam compromisso cognitivo significativo, que pode condicionar a sua autoconsciência, para além de que, na idade pediátrica, esta está ainda em fase de desenvolvimento, sendo a capacidade de reportar sintomas menor. Por outro lado, não se pode excluir uma possível e provável preocupação excessiva dos pais relativamente à doença dos filhos, o que desperta para a necessidade de avaliação prévia da personalidade e do humor dos pais, bem como da obtenção de relatos de outros intervenientes, como os professores.<sup>42</sup>

Tal como foi concluído para a população adulta, a fadiga reportada em doentes com POMS não se correlaciona com nenhuma característica demográfica ou clínica específica (idade, idade de início de doença, duração da doença ou número de surtos), nem com a terapêutica modificadora de doença.<sup>41,42</sup> Nem a fadiga geral, nem a fadiga cognitiva, medidas em escalas subjetivas, foram associadas significativamente à disfunção cognitiva, mas estes resultados podem ser distintos, caso estas medidas sejam avaliadas objetivamente, através de testes neuropsicológicos específicos. A fadiga cognitiva, no entanto, foi associada ao fracasso em tarefas particularmente prolongadas e/ou cognitivamente exigentes, o que pode ser relevante no aconselhamento, a fim de planear adequadamente as atividades quotidianas da criança, tanto na escola, como em casa.<sup>42</sup>

Por ser um sintoma “invisível”, a fadiga acaba por ser, muitas vezes, negligenciada e desvalorizada pelos pares e professores, existindo relatos de crianças que reportam críticas diretas sobre a não realização de atividades físicas na escola, na ausência de incapacidade física concreta, acusando-as de simulação de sintomas.<sup>42</sup> Por este motivo, torna-se evidente a necessidade de avaliação da fadiga, bem como da explicação aos pais e à equipa escolar de que esta pode interferir na capacidade de realização de tarefas diárias simples, na ausência de défices físicos óbvios. Este sintoma pode ser exacerbado pelo calor ou atividades

extenuantes. Em casos de fadiga grave, esta explicação deve estar individualizada no plano individual escolar, de forma a prevenir que a criança seja mal interpretada.

### *Perturbações do foro psiquiátrico*

Algumas perturbações do foro psiquiátrico têm vindo a ser associadas a disfunção cognitiva em doentes com POMS, propondo-se que os doentes desta população que apresentem atingimento cognitivo têm maior risco para o desenvolvimento de comorbilidades psiquiátricas. Entre elas destacam-se perturbações de ansiedade, de hiperatividade e défice de atenção e, ainda, perturbações do humor (principalmente depressão) que influenciam, em paralelo com a fadiga, a qualidade de vida destas crianças e a sua relação com os pares.

No estudo de Goretti *et al.*, já suprarreferido, 21% dos 57 doentes com POMS apresentaram sintomas depressivos, quando avaliados através de um formulário específico, o *Children's Depression Inventory* (CDI). Dos 57 doentes, 39 foram submetidos a uma avaliação psiquiátrica formal, tendo 12 recebido um diagnóstico específico de perturbação do humor, sendo 50% casos de depressão major.<sup>42</sup> Um estudo de coortes, com uma população de 45 doentes, avaliou a presença de disfunção cognitiva em crianças com POMS e a sua associação com um diagnóstico de patologia psiquiátrica concomitante. O grupo com patologia psiquiátrica incluiu 15 doentes com perturbações de ansiedade, 12 com perturbações do humor (sendo o episódio depressivo major o mais frequente), 12 com hiperatividade e défice de atenção e os restantes com outras perturbações menos prevalentes. Apesar da associação não ser estatisticamente significativa, o estudo verificou que este grupo apresentava maior percentagem de afeção cognitiva (80%), relativamente ao grupo sem qualquer diagnóstico psiquiátrico (55%). Concluiu, ainda, que crianças com perturbações de humor ou ansiedade, em comparação com outros diagnósticos psiquiátricos, apresentaram maior frequência de disfunção cognitiva.<sup>43</sup>

A simultaneidade de perturbações do humor/ansiedade e défice cognitivo levanta a hipótese de que os sintomas de depressão e ansiedade possam estar associados com a diminuição da atenção e da rapidez de processamento de informações, afetando negativamente o desempenho nas tarefas de avaliação cognitiva. Numa perspetiva oposta, propõe-se que a existência de disfunção cognitiva, que se manifesta muitas vezes com dificuldades escolares e relacionais, possa, por si só, desencadear sofrimento emocional e conseqüente humor depressivo. Alternativamente, considera-se que estas perturbações e os défices cognitivos possam ser apenas manifestações independentes da doença desmielinizante do SNC subjacente, não estando diretamente relacionadas.

O reconhecimento e tratamento precoces destas condições psiquiátricas são fundamentais, dado que, quanto mais difíceis e refratários se tornam, maior é o risco de problemas comportamentais, incluindo desistência escolar, fracasso académico e abuso de substâncias.<sup>43,44</sup> É de extrema importância realçar que a maioria das crianças são diagnosticadas com patologia psiquiátrica e défice cognitivo em fases precoces da doença, o que nos leva a ponderar que, com o tempo e evolução natural da doença, estes fatores possam agravar. Neste seguimento, estudos longitudinais são, mais uma vez, necessários para avaliar o risco a longo prazo e as consequências de doenças psiquiátricas na POMS. Para além disso, é necessária a análise da eficácia de medidas de intervenção cognitivo-comportamental, como métodos de psicoterapia, grupos educacionais e terapêutica farmacológica adequadas à idade pediátrica.

### 3.2.3 Resultados sobre cognição social

A cognição social consiste num conjunto de processos neurológicos que permitem ao ser humano entender e interagir com o ambiente que o rodeia, principalmente com os seus pares. Com o aumento atual da taxa de perturbações do funcionamento social em crianças da população geral (por exemplo: perturbação do espectro do autismo), tornou-se relevante avaliar esta área cognitiva na população com POMS e como a doença pode afetar o desenvolvimento da capacidade de comunicação e de compreensão social.

Embora algumas evidências mostrem que a cognição social representa uma área isolada do neurodesenvolvimento, vários processos cognitivos distintos podem estar envolvidos. Estes incluem a capacidade de reconhecer, interpretar e dar sentido aos pensamentos, a linguagem (verbal e não verbal) e ações de terceiros, ou capacidade de entender que as perceções, perspetivas e intenções dos outros podem diferir das suas próprias (comumente referido como “teoria da mente” – ToM, do inglês *Theory of Mind*). Também a capacidade de usar a linguagem para comunicar socialmente (linguagem pragmática) e a capacidade de fazer inferências sobre os outros e o ambiente, com base em informações contextuais, constituem processos associados à cognição social. A cognição social envolve processos associados à memória e funções executivas, como a flexibilidade.<sup>45</sup>

Pesquisas dirigidas à área da cognição social destacaram que a ToM tem o seu desenvolvimento no início da vida, por volta dos 3 a 5 anos de idade, independentemente da cultura e compreende componentes afetivos e cognitivos distintos, que por vezes se sobrepõem.<sup>46</sup>

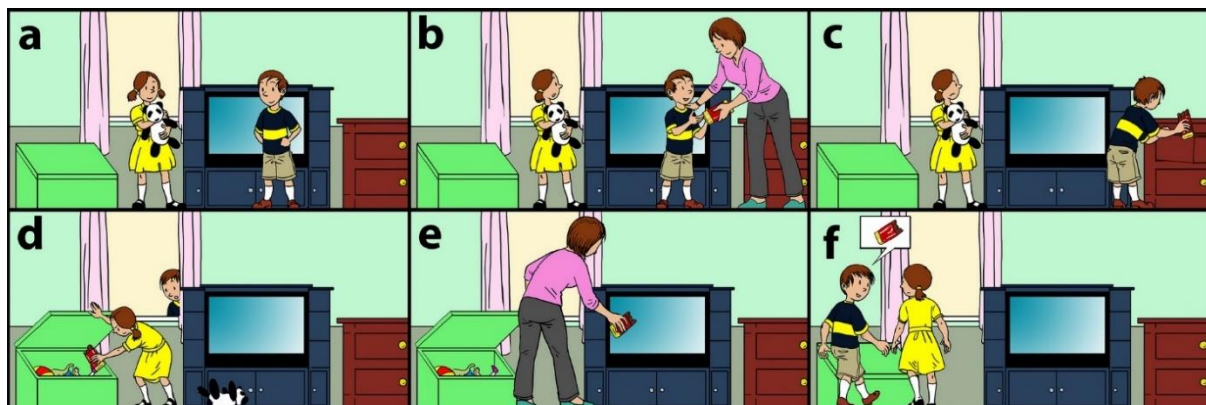
Um estudo verificou que todos os participantes com POMS tiveram pior desempenho nos testes de avaliação da ToM, tanto em tarefas de reconhecimento afetivo (*Reading the*

*Mind in the Eyes Test* – vide figura 1), como cognitivo (*Faux Pas Test* e *False Beliefs Task*), quando comparados com um grupo de controlo saudável. O pior desempenho dos participantes com EM não foi explicado por fatores demográficos. Devido ao facto de a ToM se continuar a desenvolver ao longo do tempo até à idade adulta, seria expectável que o aparecimento da doença em idade mais avançada fosse considerado uma vantagem. No entanto, a idade de instalação da doença não apresentou uma relação estatisticamente significativa com o desempenho na avaliação da cognição social. O estudo também não sugeriu nenhuma relação com outros fatores demográficos, incluindo QI estimado, raça, etnia, género ou educação materna. Entre os participantes com EM foram encontradas correlações negativas fracas a moderadas, entre o desempenho nos testes de ToM e o total de surtos e duração da doença, indicando uma possível associação entre a uma doença mais ativa e a redução da capacidade social cognitiva.<sup>47</sup>

Contrariamente a estes achados, num estudo português da Universidade de Coimbra, verificou-se que doentes com início de EM em idade inferior ou igual a 15 anos apresentam pior desempenho nos testes de ToM, comparativamente àqueles com início da doença no final da adolescência/início da idade adulta.<sup>48</sup> Os testes utilizados neste estudo avaliam predominantemente o componente afetivo (primeira fase de desenvolvimento) da ToM, que parece estar presente já nos primeiros anos de vida. No entanto, existem outras etapas, como a inferência do conteúdo de um estado mental, que envolvem questões socioemocionais mais complexas e que parecem continuar a desenvolver-se posteriormente, durante o final da infância e adolescência. Massano *et al.* colocaram então a hipótese de que doentes com POMS muito precoce possam ter um compromisso significativo da primeira fase de atribuição de ToM, enquanto os casos em que a doença surge numa fase posterior da adolescência possam ter défices em fases mais complexas da ToM, que não puderam ser revelados pelos testes utilizados. Tal interpretação é meramente especulativa, mas alerta para a necessidade de mais estudos, com novos testes, que identifiquem e avaliem, passo a passo, a aquisição de diferentes competências cognitivas.



**Figura 1:** Exemplo ilustrativo *Reading the Mind in the Eyes Test* (Consiste em 36 imagens em preto e branco da região dos olhos, cercadas por 4 palavras que descrevem estados mentais complexos. Para cada imagem, apenas uma das quatro palavras a caracteriza corretamente. Nesta tarefa, os participantes são solicitados a selecionar verbalmente uma das palavras, com base em sua percepção do estado mental que está representado em cada imagem.)



- a) Kevin and Marieke are brother and sister. They are in the living room.  
 b) Their mother bought a chocolate bar and gives it to Kevin. Marieke doesn't get any chocolate, because she has been naughty.  
 c) Kevin eats some of his chocolate and puts the remainder into the drawer. He doesn't give any chocolate to Marieke. Marieke is upset that she does not get any chocolate.  
 d) After that, Kevin goes to help his mother in the kitchen. Marieke is alone in the room. Because she is upset, she takes the chocolate from the drawer and puts it into the toy box. While she is putting the chocolate into the toy box, Kevin is passing by the window. He sees how Marieke takes the chocolate out of the drawer and puts it into the toy box. Marieke does not see Kevin.

*At this point, the prerecorded control questions "Does Kevin know that Marieke put the chocolate into the toy box?" (yes), and "Does Marieke know that Kevin saw her put the chocolate into the toy box?" (no) were asked.*

- e) After that, Kevin goes back to the kitchen and Marieke goes to the kitchen, as well. While Kevin and Marieke are in the kitchen, their mother goes to the living room to watch TV. While she is searching for the remote control, she sees the chocolate in the toy box. The mother is surprised that the chocolate is in the toy box. She takes the chocolate from the toy box and puts it into the TV stand. She watches TV for a while and goes to her room.

*At this point of the story, the reality control question "Where is the chocolate now?" (in the TV stand) was asked.*

- f) Now, Kevin and Marieke go back to the living room. Kevin wants to eat some of his chocolate. He says: 'Hmm, I would like to some chocolate'.

*At this point the first-order false belief question "Where will Kevin look for the chocolate?" (in the toybox) and the justification question "Why does he look there?" were asked.*

*Subsequently, the second-order false belief question: "Where does Marieke think that Kevin will look for the chocolate?" (in the drawer) was asked together with the justification question "Why does she think that?"*

**Figura 2:** Exemplo ilustrativo *False Beliefs Task*.

### 3.3 – Métodos de avaliação da função cognitiva

A avaliação da reserva cognitiva de doentes com POMS pode ser desafiante e difícil, devido à existência de inúmeras trajetórias do desenvolvimento relacionadas com o sexo e idade, que requerem a comparação de diferentes grupos. Para além disso, apesar de vários estudos citados durante esta revisão reconhecerem a importância e a necessidade de uma avaliação neuropsicológica precoce, não existe consenso sobre os testes neuropsicológicos que devem ser utilizados, nem sobre quais as melhores ferramentas para avaliar o impacto dos défices cognitivos no funcionamento social e académico dos doentes.

Os testes preconizados para a população adulta têm servido de ponto de partida para a avaliação da população pediátrica, com recurso a ajustes e adaptações necessárias, tendo, todavia, alguns inconvenientes. Pode citar-se como exemplo o facto de a maioria dos testes realizados na população adulta contar com uma avaliação pré-mórbida do QI, através da leitura de palavras, o que se torna um mau indicador do funcionamento cognitivo geral, quando aplicado a crianças pequenas, cujas habilidades de leitura ainda estão em desenvolvimento. Para combater este possível viés, o grau de escolaridade dos pais tem também sido usado para estimar o QI, mas também pode ser confundido por outros fatores, incluindo o grau socioeconómico e as próprias diferenças culturais. Pode encontrar-se um resumo dos testes disponíveis e mais comumente utilizados na Tabela 1.

O *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*, que avalia a IPS, foi considerado, mesmo que realizado isoladamente, um teste sensível e específico para avaliar a existência de défice cognitivo em doentes adultos com EM. Neste seguimento, tem sido atualmente recomendado como teste de “rastreamento”, nesta população de doentes, tendo-se estendido oficialmente a sua utilização a crianças com EM a partir dos 8 anos.<sup>49</sup> Uma vez que os défices cognitivos em crianças podem estar presentes logo no primeiro surto ou diagnóstico de CIS, o reconhecimento e a monitorização precoces são essenciais para garantir o suporte académico, social e emocional ideal, de modo a minimizar futuros problemas vocacionais. É, por isso, recomendada a sua utilização precoce, com uma reavaliação anual ou de acordo com as necessidades, por exemplo, caso exista progressão da doença ou alteração de terapêutica modificadora.<sup>50</sup> Este tem sido o teste mais utilizado em Portugal para avaliação de doentes em idade pediátrica e recentemente (2017) foi validada a versão computadorizada do mesmo.<sup>51</sup>

O SDMT consiste na apresentação de uma chave que combina números (de 1 a 9) com nove símbolos. Posteriormente, os doentes são confrontados com sequências de símbolos às quais têm de fazer corresponder os números corretos, de forma verbal e/ou por escrito. Depois de completar os primeiros 10 símbolos com orientação do examinador, é contabilizado o número de respostas corretas em 90 segundos (vide figura 3). Na versão



padrão do SDMT, as respostas são dadas inicialmente por escrito e posteriormente existe uma prova de resposta oral, com os mesmos moldes. Todavia, a grande maioria dos estudos de EM não utiliza a resposta por escrito, de forma a diminuir o impacto sensitivo-motor na velocidade de processamento da informação. No total, o teste não requer mais de 5 minutos para ser concluído, podendo ser facilmente realizado em consulta.<sup>52</sup>

Um estudo americano verificou que doentes pediátricos com EM apresentam pior desempenho no SDMT, em comparação com um grupo controlo saudável.<sup>53</sup> Este mesmo estudo concluiu que o SDMT apresenta uma sensibilidade de 77% e especificidade de 81% na deteção de défice cognitivo em doentes com POMS que foram avaliados por uma bateria neuropsicológica mais extensa após um ano. A especificidade aumentou para 100% nos casos em que essa avaliação se realizou apenas 2 meses após o SDMT. Esses dados comprovam que o SDMT pode ser usado como “triagem” para avaliar a eventual disfunção cognitiva, visto que poucos doentes com défice serão excluídos (poucos falsos negativos).

Têm sido desenvolvidas algumas baterias (isto é, conjugação de vários testes de avaliação de parâmetros cognitivos concretos) específicas para a população pediátrica, a partir de alguns moldes já aplicados em adultos. O *Brief Neuropsychological Battery for Children* (BNBC) é uma avaliação de 30 minutos que inclui: o SDMT, para avaliar IPS; o *Trail Making Test* (TMT) A/B, para avaliar atenção e IPS; um teste de vocabulário da *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC), para avaliar o quociente de inteligência (QI); e o *Selective Reminding Test* (SRT), para avaliar a memória verbal. Esta bateria mostrou uma sensibilidade e uma especificidade de 96% e 76%, respetivamente, na deteção de disfunção cognitiva.<sup>54</sup>

Em 2019, na Alemanha, foi desenvolvida outra bateria, de apenas 15 minutos de duração – o *MS Inventory for Cognition in Adolescents* (MUSICADO) para avaliar a cognição e também a fadiga e perda da qualidade de vida relacionada com a doença, em doentes pediátricos com EM. Os testes cognitivos incluídos neste caso foram: a avaliação da fluência verbal fonética da letra “S” (não avaliada por nenhuma outra bateria), explorando a linguagem e funções executivas; o TMT-A, que avalia a atenção e IPS; e o *Digit Span Forward* (DSF), dirigido à memória de trabalho. A fadiga e a perda de qualidade de vida foram avaliadas através de questões retiradas de questionários oficiais pediátricos pré-existent. A combinação dos resultados insatisfatórios nestes testes (definidos por uma pontuação de 1.5 desvios-padrão a baixo da média da pontuação obtida no grupo de controlo saudável) resultou numa especificidade de 88.6%.<sup>28</sup>

Estes resultados são promissores, no que concerne ao objetivo de oferecer aos doentes um maior acesso à avaliação da disfunção cognitiva, contribuindo conseqüentemente para a possibilidade de uma intervenção mais precoce, permitindo a melhoria dos resultados funcionais.

Tabela 1: Testes neuropsicológicos

Teste neuropsicológico	Domínio cognitivo afetado
WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children)	QI
SRT-LTS (Selective Reminding Test-Long-Term Storage) SRT-CLTR (Selective Reminding Test-Consistent Long-Term Retrieval)	Memória
SRT-D (Selective Reminding Test-Delayed) SPART (Spatial Recall Test) SPART-D (Spatial Recall Test-Delayed)	
SDMT (Symbol Digit Modalities Test) TMT-A/ B (Trail Making Test A/B)	Atenção / concentração / IPS
SVFT (Semantic Verbal Fluency Test) PVFT (Phonemic Verbal Fluency Test) IPT (Indication of Pictures Test) PCT (Phrase Comprehension Test) Token Test ODT (Oral Denomination Test)	Linguagem

≥	±	«	Π	Ж	Ψ	Δ	ο	↑
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Ψ	±	Π	Ψ	±	ο	≥	Δ	↑	Ж	±	«	±	≥	Δ
6	2	4												
Ж	Δ	↑	ο	Π	«	Δ	↑	Ж	±	«	«	«	Ж	Ψ
ο	±	«	Π	Ж	Ψ	≥	ο	±	≥	±	«	«	Ψ	ο
≥	Π	«	Ψ	Ж	±	Δ	ο	↑	ο	±	«	Π	Ж	«
±	±	«	Π	Ж	Ψ	ο	±	ο	≥	±	«	Π	ο	Ψ
«	Π	«	Δ	«	Π	Δ	ο	↑	Δ	«	«	Δ	Ж	Ψ
≥	±	«	±	Ж	«	±	ο	«	≥	±	±	Π	Δ	Ψ

Figura 3: Exemplo meramente ilustrativo SDMT.

### 3.4 – Correlação com dados de neuroimagem

A neuroimagem, principalmente a RM, tem desempenhado um papel fulcral no diagnóstico, estudo da progressão e avaliação de resposta ao tratamento da EM, tanto em adultos como em crianças. A monitorização imagiológica permite uma avaliação quantitativa (aparecimento de novas lesões e aumento de volume de lesões prévias), bem como qualitativa, visto que têm existido associações entre o local de aparecimento e tipo de lesão e características clínicas específicas.

Vários mecanismos têm sido propostos para a explicação dos défices cognitivos em doentes com EM: lesões focais, redução da integridade das vias de substância branca de aparência normal e perda / atrofia da substância cinzenta cortical e subcortical, concomitantes com processo de desenvolvimento de redes neuronais importantes para o funcionamento cognitivo.<sup>55</sup> A RM cranioencefálica tem sido o exame de excelência na realização de estudos neste âmbito, tendo vindo a ser desenvolvidas novas técnicas imagiológicas (acompanhando a evolução tecnológica em geral) que permitem obter resoluções mais detalhadas das estruturas a avaliar.

#### 3.4.1 Atingimento da substância branca

Os exames de RM na POMS são tipicamente caracterizados pelo aparecimento de múltiplas lesões na substância branca, em número e volume consideráveis. Nos adolescentes, as características destas lesões são muito semelhantes às já relatadas em adultos: frequentemente localizadas de forma assimétrica nas regiões periventriculares e justacorticais da substância branca, corpo caloso e regiões infratentoriais, com formas ovulares ou elípticas. Em crianças com doença estabelecida, o volume de lesões em T2 ou com realce após administração de gadolínio é semelhante ao encontrado em doentes adultos, com igual duração de doença e igual número de lesões, todavia o tamanho das lesões em T2 na primeira RM revelou ser maior em crianças. Estes achados revelam que a acumulação de lesões não requer uma longa fase subclínica de doença.<sup>18</sup>

Em doentes muito jovens, as lesões hiperintensas em T2 têm frequentemente limites mal definidos ou edema perilesional acentuado e pode ocorrer um desaparecimento das lesões em exames seriados, que não é tão comum em adolescentes ou adultos. As lesões localizam-se mais frequentemente na substância branca periventricular occipital e frontal, sendo mais raro o seu aparecimento na substância cinzenta.<sup>18</sup> Em comparação com a população adulta, crianças com POMS apresentam um maior envolvimento infratentorial (especificamente do tronco cerebral), ainda que não seja o local mais afetado.<sup>18</sup> Lesões pontinas (ou protuberanciais) têm sido particularmente descritas em crianças do sexo

masculino.<sup>56</sup> Estas diferenças na prevalência e localização das lesões podem ser relacionadas com diferenças imunológicas e nos estádios de mielinização. A mielinização do tronco cerebral, incluindo a ponte, ocorre mais precocemente, em relação à região supratentorial, uma vez que segue o padrão caudorostral.<sup>55</sup> Para além disso, a ponte tem uma mielinização mais rápida no sexo masculino, o que corrobora os achados de envolvimento preferencial desta estrutura em meninos. Neste sentido, a EM parece atingir preferencialmente áreas com mielinização mais madura, em crianças.

Em 2011, um estudo demonstrou associação entre maior volume de lesões em T2 e a presença de disfunção cognitiva<sup>55</sup>, mas apenas correlações modestas têm sido verificadas entre lesões focais visíveis em RM e défices neurológicos.

### 3.4.2 Estudos por difusão

Para além das lesões focais, existem algumas regiões da substância branca de aparência normal (do inglês *Normal Appearing White Matter*, NAWM) em RM convencional, que apresentam alterações difusas crónicas, caracterizadas pela presença de edema e dilatações axonais, inflamação leve, ativação microglial, gliose e aumento da expressão de enzimas proteolíticas.<sup>57</sup> De forma a explorar estas lesões, novas técnicas de imagem surgiram em associação com a RM, como é o caso da imagem por tensor de difusão (DTI).

A DTI representa uma ferramenta poderosa para avaliar a integridade microestrutural das lesões de NAWM, tendo vindo a ser utilizada em vários estudos de associação entre alterações estruturais a nível cerebral e declínio cognitivo em doentes com EM (incluindo a população pediátrica). A microestrutura do tecido local é avaliada através da quantificação de vários índices, incluindo difusividade média (DM) e anisotropia fracional (AF), que estão correlacionados com o conteúdo em mielina, integridade do tecido e perda axonal.<sup>58</sup>

Em 2011, Till *et al.*<sup>59</sup> realizaram um estudo sobre a relação entre o aproveitamento académico (nomeadamente, na área da matemática) e as lesões da microestrutura da substância branca, em crianças com EM, comparando-as com controlos saudáveis da mesma idade e sexo. Os autores avaliaram especificamente o desempenho matemático, visto que este se associa a necessidades de IPS eficiente, memória de trabalho e processamento visual e espacial, que frequentemente se encontram afetados na EM. Aproximadamente 1/4 dos doentes apresentaram dificuldades nesta área e foi estabelecida uma relação significativa, entre as dificuldades aritméticas e valores diminuídos de AF, no corpo caloso e regiões frontal e parietal direitas.

Um outro estudo de 2016<sup>58</sup>, realizado com crianças com EM de início muito precoce (<12 anos), revelou diferenças significativas nos índices obtidos (menor AF e maior DM) em

estruturas específicas da substância branca, quando comparadas com controlos saudáveis, sugerindo que as lesões de NAWM surgem como um fenómeno precoce de doença. As regiões mais afetadas foram o corpo caloso e o fascículo longitudinal superior bilateral, áreas frequentemente ligadas à velocidade de processamento e integração de informações, podendo sugerir uma correlação com a disfunção cognitiva. Neste estudo não se encontrou nenhuma correlação concreta com a disfunção cognitiva, visto que poucos doentes foram submetidos a testes neuropsicológicos.

É importante realçar que as alterações de NAWM podem ser atribuídas a um dano direto relacionado com doença, a falhas nos processos de maturação da substância branca, ou a uma combinação de ambos. Ainda no mesmo estudo, Rocca *et al.*<sup>58</sup> verificaram que no grupo de controlo saudável existia um aumento de AF e diminuição de DM com o avançar da idade (consistente com a maturação da substância branca). No entanto, esta associação não se verificou em doentes com EM, corroborando o possível atraso na maturação expectável para a idade.

### 3.4.3 Atingimento da substância cinzenta

A desmielinização cortical é comum no início da EM, no entanto, muitas lesões corticais são indetetáveis na RM convencional. A aplicação de sequências de recuperação de inversão dupla (do inglês *double inversion recovery*, DIR) permitiram a deteção de mais lesões corticais *in vivo* (cerca de 20% das detetadas por anatomia patológica *post mortem*), sendo importantes para explicar défices motores e cognitivos, bem como para o diagnóstico de EM definitiva em doentes com CIS e monitorização dos efeitos do tratamento.<sup>60</sup> Novas estratégias têm sido propostas para aumentar a deteção de lesões corticais, incluindo a combinação de DIR com outras estratégias de multicontraste e que apresentaram ter maior sensibilidade (79%). Um maior número de lesões corticais foi associado a uma redução da destreza manual em doentes com POMS, não existindo esta associação com lesões de substância branca.<sup>61</sup>

Inicialmente considerava-se que o número e tamanho das lesões de substância branca e cinzenta seriam os fatores mais importantes na previsão dos resultados cognitivos, no entanto, a atrofia da substância cinzenta tem sido amplamente relacionada com a disfunção cognitiva, em estudos mais recentes.<sup>62-64</sup> Por exemplo, a atrofia do *precuneus* foi associada a pior desempenho cognitivo em doentes com POMS, concordante com a teoria de que esta região do córtex se encontra envolvida no processamento visual e espacial e memória episódica.<sup>55</sup> A atrofia talâmica tem também sido alvo de vários estudos.

O tálamo funciona como um “centro de retransmissão” que recebe informações aferentes e eferentes de regiões corticais e subcorticais, organizando-as antes de serem

redistribuídas, demonstrando ser uma região chave para os processos cognitivos. Um estudo de 2012 revelou que doentes com POMS apresentam diminuição do volume cerebral (normalizado para a idade) e uma diminuição ainda mais acentuada do volume do tálamo, quando comparado com indivíduos saudáveis.<sup>62</sup> Estes achados levantaram uma questão importante, relativa à possibilidade de se tratar de um fenómeno secundário à perda / atrofia da região ou devido ao atraso / bloqueio do crescimento talâmico. Neste sentido, um estudo longitudinal de 3 anos, de 2014, demonstrou falhas no crescimento talâmico apropriado à idade, em doentes com POMS, correlacionando um menor volume talâmico com um maior volume total de lesões em T2. Verificou, ainda, que poucas destas lesões se localizam concretamente no tálamo, propondo que a carga total da doença no cérebro desempenhe um papel mais importante no desenvolvimento de atrofia, do que lesões localizadas.<sup>64</sup> Till *et al.*<sup>65</sup> também verificaram que a diminuição do volume talâmico representa o preditor mais robusto do compromisso cognitivo (e não o volume de lesões), correspondendo a um pior desempenho nas provas de QI global, velocidade de processamento e vocabulário expressivo. Estes achados destacam a importância da avaliação estrutural do tálamo na previsão do desempenho cognitivo, quer através da volumetria da própria estrutura, quer pelo alargamento do terceiro ventrículo (que divide os dois núcleos talâmicos, podendo inferir-se atrofia), permitindo uma intervenção mais precoce.

Outras estruturas importantes para a cognição são as amígdalas cerebelosas, que têm um papel relevante nas emoções e relações sociais. De acordo com um estudo da Universidade de Coimbra, a atrofia amigdalina em doentes com EM consiste no melhor fator preditor de disfunção cognitiva social (associado a pior desempenho em testes de ToM), provavelmente devido à sua posição central dentro da rede do “cérebro social”.<sup>66</sup> Nesta mesma área de investigação, um estudo americano concluiu que doentes pediátricos com menor volume das amígdalas cerebelosas apresentam um menor nível de competências de comunicação funcional (segundo questionário apropriado realizado aos pais). A análise lateralizada concluiu que a amígdala esquerda se associa a competências de comunicação funcional e aptidões de relacionamento social (corroborando as conclusões portuguesas), enquanto a direita se relaciona mais com a memória visual.<sup>67</sup>

O hipocampo, sendo uma estrutura crucial para a memória declarativa e de trabalho, tem também sido alvo de estudo, no que concerne ao impacto que a sua afeção poderá ter na disfunção cognitiva em doentes com EM. Em adultos, o compromisso da memória foi correlacionado com o número de lesões localizadas ao hipocampo, bem como com a atrofia da própria estrutura. Um estudo italiano<sup>68</sup> tinha como um dos seus objetivos principais investigar a relação entre alterações imagiológicas do hipocampo e a disfunção cognitiva global e seletiva, focando mais especificamente em défices relacionados com funções hipocampais. O volume global do hipocampo não diferiu entre os doentes com e sem défice

cognitivo (apesar de inferior em doentes vs. controlos saudáveis), sugerindo que esta medida desempenha apenas um papel limitado, caso exista, no desempenho cognitivo global dos pacientes. No entanto, foram encontradas associações significativas com défices específicos. A atrofia de determinadas regiões do hipocampo foi associada a pior desempenho em testes de expressão e compreensão da linguagem, propondo que o sistema de memória declarativa do hipocampo contribua para várias habilidades de linguagem. Para além disso, melhores desempenhos no TMT e no teste de compreensão de frases foram associados a um aumento do volume do *girus dentado*, sugerindo que a hipertrofia dessa região possa conferir proteção contra o aparecimento de défices cognitivos.

#### 3.4.4 RM Funcional

A RM funcional (RMf) consiste na obtenção de imagens através de alterações na variação do fluxo sanguíneo cerebral (dependente do nível de oxigenação sanguínea – sinal BOLD), fornecendo uma medida indireta da atividade neuronal. Pode ser utilizada durante a realização de tarefas específicas (exigindo a apresentação de um estímulo) ou em estado de repouso (permitindo explorar as redes cerebrais que se encontram ativas sem a realização de tarefas). Uma das principais questões relacionadas com uso da RMf, especialmente em populações pediátricas, é que os resultados podem ser influenciados pelo desempenho da própria tarefa. Por este motivo, poucos estudos tarefa-dependentes foram realizados até à data.

Em 2016, Akbar *et al.*<sup>69</sup> estudaram o padrão de ativação cerebral durante a realização do teste SDMT, em doentes com POMS e controlos saudáveis equiparáveis em sexo e idade. Este estudo mostrou uma associação entre uma melhor *performance* (menor tempo de resposta) e uma maior ativação de áreas cerebrais mais posteriores (parietais, occipitais e tálamo) na população de doentes: um tempo de resposta mais rápido provocou maior ativação cerebral, sugerindo que este possa ser um mecanismo de adaptação que contribua para limitar o impacto da doença na cognição. Apesar do tempo e precisão de resposta não diferirem significativamente entre os dois grupos, verificou-se uma diminuição da ativação geral do giro frontal médio direito durante a realização do teste, sugerindo uma atenuação na ativação das regiões frontais em doentes.<sup>69</sup>

Em 2017, Meo *et al.*<sup>70</sup> investigaram a relação entre a disfunção cognitiva e alterações do recrutamento cerebral em atividades de atenção sustentada, em crianças com EM, visto que a atenção é uma das áreas mais frequentemente afetadas pela doença. A atividade neuronal foi avaliada por RMf durante a realização do *Conners Continuous Performance Test* (CCPT) e a integridade estrutural das conexões entre regiões cerebrais relevantes para a

tarefa foi medida através de DTI. Os resultados revelaram, mais uma vez, uma maior ativação do tálamo durante a execução do teste e uma diminuição da ativação global do *precuneus* em doentes com EM (dados concordantes com achados suprarreferidos sobre a atrofia desta mesma região<sup>55</sup>). Foi proposto que esta diminuição resulte de mecanismos mal adaptativos de reorganização cerebral provocados pela doença. O recrutamento talâmico aumentado durante o CCPT foi associado a um desempenho cognitivo preservado. Os doentes com défice cognitivo apresentaram dano estrutural mais grave nos feixes de substância branca do que os cognitivamente íntegros, o que pode significar que a acumulação de danos estruturais cause uma “síndrome de desconexão”, resultando em anormalidades funcionais com tradução clínica.

Em 2019, Barlow-Krelina *et al.*<sup>71</sup> avaliaram os padrões de ativação neuronal durante a realização de uma tarefa de memória de trabalho, em doentes com POMS sem disfunção cognitiva (comparando com grupo de controlo saudável). Estes doentes apresentaram maior atividade neuronal em regiões específicas recrutadas pela área cognitiva em estudo do que o grupo de controlo, o que suporta a hipótese de Akbar *et al.*<sup>69</sup> de que o aumento da atividade cerebral funcione como mecanismo compensatório para manter um desempenho cognitivo adequado.

Estudos com RMf em estado de repouso também têm produzido algumas evidências que alicerçam esta hipótese de mecanismo compensatório, sendo um foco promissor de investigação, devido à maior facilidade de uso. Outro estudo elaborado por Akbar *et al.* verificou que os doentes com POMS sem défice cognitivo apresentavam maior conectividade funcional (CF) da região do cérebro denominada por *Default Mode Network* (DMN, que se encontra ativa quando o cérebro está em repouso vígil), quando comparados com controlos saudáveis. Em concordância com estes achados, quando Rocca *et al.*<sup>55</sup> dividiram a sua coorte de doentes, com base no desempenho cognitivo, também mostraram que a CF era maior em doentes sem disfunção cognitiva, em comparação com doentes cognitivamente comprometidos e controlos saudáveis. Todavia, provavelmente devido ao facto de a amostra de doentes ter uma elevada prevalência de défice cognitivo (47%), resultados globais mostraram que os doentes pediátricos com EM apresentam menor CF do que controlos saudáveis. É possível que surjam perturbações funcionais da DMN com o aumento dos mecanismos patológicos inerentes ao desenvolvimento da doença e, conseqüentemente, surja a manifestação de défices cognitivos.

A CF do cerebelo também tem sido alvo de estudo, visto que esta região representa um ponto estratégico para a integração de várias redes neuronais (motora, coordenação e cognitivo-comportamentais), que se conectam para diferentes áreas corticais, tálamo e medula espinhal. De facto, em comparação com controlos saudáveis e doentes sem disfunção cognitiva, os doentes cognitivamente afetados mostraram ter menor CF cerebelosa. Esta



diminuição foi associada a maior duração de doença, bem como a maior número de lesões em T2.

Com futuro avanço das técnicas de neuroimagem, será possível obter uma melhor compreensão sobre as diferenças estruturais e funcionais cerebrais nos doentes com POMS, bem como a sua implicação nos resultados cognitivos individuais. Será importante que exista enfoque adicional no neurodesenvolvimento, já que a doença ocorre num período fulcral para o desenvolvimento cerebral contínuo.

### 3.5 – *Correlação com biomarcadores*

Os doentes com EM apresentam níveis variáveis de inflamação e neurodegeneração, pelo que a deteção de biomarcadores de dano axonal, capazes de marcar / predizer o impacto na função cognitiva, seria extremamente útil para avaliação clínica. Até à atualidade, nenhum biomarcador solúvel específico foi individualizado para avaliar a disfunção cognitiva na EM, pese embora a análise de marcadores no LCR, como Tau e Beta-amilóide, seja usada rotineiramente noutras doenças neurodegenerativas.

Um estudo de 2022<sup>72</sup> verificou que doentes adultos com disfunção cognitiva apresentam maiores níveis de Tau no LCR e que estes se associam significativamente a menor IPS. A análise de regressão linear mostrou que o biomarcador Tau pode ser preditor da IPS e de disfunção cognitiva, apesar de se demonstrar um preditor fraco, pelo que será necessário confirmar esses resultados em estudos com maior número de doentes. Outros marcadores avaliados, como Beta-amilóide e NLF (*neurofilaments light-chain*) falharam em todas as associações. Estes resultados diferiram de estudos anteriores, já que haviam sido encontradas associações entre níveis menores de Beta-amilóide / maiores de NFL no LCR e menor IPS e presença de disfunção cognitiva global.<sup>73,74</sup>

De realçar que estes estudos foram realizados em populações adultas de doentes, pelo que a extrapolação dos resultados para a idade pediátrica deve ser cuidadosa.

### 3.6 – *Influência do tratamento modificador de doença*

O tratamento da EM pediátrica é um desafio, devido ao elevado nível de atividade da doença e à falta de dados de segurança e eficácia para a maioria das terapêuticas modificadoras da história natural da doença (do inglês *disease-modifying therapies*, DMT) em crianças. A evidência de eficácia das DMT na redução do número de surtos e no atraso de progressão da doença tem sido principalmente obtida a partir de estudos observacionais e o

número de fármacos aprovados para o uso em crianças e adolescentes com EM é limitado. Vários ensaios clínicos randomizados e duplamente cegos têm sido desenvolvidos recentemente, de forma a obter aprovação formal de determinados fármacos, que até agora têm sido utilizados em “*off label*”.

A terapêutica de primeira linha recomendada baseia-se na utilização de formulações de interferão beta (IFN-beta) ou de Acetato de glatirâmero (AG) devido à sua eficácia, segurança e reduzidas reações adversas. No caso de falha de resposta terapêutica ou de doença rapidamente progressiva, deve ponderar-se escalar a terapêutica para anticorpos monoclonais (como, por exemplo, Natalizumab) ou novos agentes orais.<sup>17</sup> O Fingolimod (estudo PARADIGMS<sup>14</sup>) e a Teriflunomida (estudo TERIKIDS<sup>10</sup>) são dois desses agentes, que já foram formalmente aprovados pela Agência Europeia do Medicamento, em 2018 e 2021 respetivamente, para o tratamento de EM surto-remissão em idade pediátrica. Um estudo português (TyPed<sup>9</sup>) também avaliou a segurança, tolerabilidade e eficácia do Natalizumab, gerando mais dados de vida real sobre a utilização do medicamento.

Acredita-se que uma redução no número de surtos se associa a menor carga lesional, menor atrofia cerebral e, portanto, a menor disfunção cognitiva. Os estudos que avaliam o impacto da eficácia do tratamento nos resultados cognitivos são limitados, uma vez que, como já relatado, o foco tem sido atribuído à segurança e aos resultados a curto ou médio prazo nos défices funcionais, existindo alguma negligência sobre os resultados cognitivos e psicossociais. Estes estudos também tendem a ser difíceis de desenvolver e interpretar, devido à existência de amostras pequenas, grande divergência de gravidade e de curso da doença na população pediátrica e métodos de tratamento amplamente variados.

Em estudos realizados na população adulta, o uso de IFN-beta, Fingolimod e Alemtuzumab associou-se a uma estabilização e, em alguns casos, a melhoria do desempenho em testes de avaliação cognitiva.<sup>75-77</sup>

Outro estudo de follow-up dirigido à população pediátrica, procurou avaliar o impacto de diferentes estratégias de tratamento farmacológico no desempenho cognitivo. Os doentes foram submetidos a testes neuropsicológicos antes e dois anos e meio após o início da terapêutica com INF-beta ou AG. O tratamento de 6 dos 19 doentes avaliados foi alterado para estratégias de segunda linha (Natalizumab ou Fingolimod) durante o período de observação, devido a maiores taxas de surtos. A função cognitiva permaneceu preservada ou melhorou neste grupo de doentes, enquanto uma maior deterioração cognitiva foi observada nos doentes que permaneceram com tratamento de primeira linha.<sup>78</sup> Estes resultados colocam em aberto a hipótese de que agentes de segunda linha, quando introduzidos precocemente, tenham a capacidade não só de interferir na formação de novas lesões inflamatórias, mas também de melhorar as capacidades cognitivas e, neste sentido, a qualidade de vida dos doentes.

### 3.7 – Medidas preventivas e de reabilitação cognitiva

Como tem vindo a ser evidenciado ao longo deste trabalho, um número importante de doentes com POMS apresenta défices cognitivos, que se podem ou não associar a outras comorbilidades e dificuldades psicossociais. Tendo em linha de conta o impacto desses mesmos défices na vida quotidiana e no futuro das crianças com EM, é emergente dirigir atenções para a criação de medidas preventivas e de reabilitação, de forma a minimizar ou até mesmo impedir consequências nefastas da disfunção cognitiva na vida pessoal e profissional destas crianças.

#### 3.7.1 Prevenção: aumento da reserva cognitiva

Alguns fatores têm sido apontados como protetores de disfunção cognitiva em alguns estudos realizados em adultos, como é o caso da teoria da reserva cognitiva (RC), que postula que doentes com maior RC possam suportar graus mais pronunciados de dano cerebral sem mostrar qualquer sinal de deterioração cognitiva.<sup>38</sup> Mais uma vez, no que concerne à população pediátrica, a literatura é escassa. A RC é frequentemente estimada através da avaliação do QI, no entanto, outros fatores associados têm sido propostos para a sua avaliação em crianças, incluindo o funcionamento académico e problemas de aprendizagem pré-mórbidos, status socioeconómico, funcionamento familiar e nível académico dos pais.

Um estudo de 2016 concluiu que níveis mais altos de QI (isto é, maior RC) avaliados no primeiro tempo, se associaram a estabilidade ou melhoria nos testes de desempenho cognitivos que se realizaram no início do estudo e 5 anos após. No entanto, esta melhoria só correu em crianças que não foram classificadas com incapacidade cognitiva, aquando da primeira realização dos testes neuropsicológicos.<sup>79</sup> Estes dados, por um lado, sugerem que promover o enriquecimento intelectual na infância pode proteger ou prevenir o surgimento de défices cognitivos. Por outro lado, mostra a importância do diagnóstico e intervenção precoces, uma vez que a eficácia do enriquecimento intelectual e da RC pode desaparecer, uma vez que a disfunção cognitiva já tenha ocorrido. Uma das estratégias preventivas poderá passar por criação de estímulos que melhorem a RC, como a prática de exercício físico, incentivo à leitura e ao interesse pela cultura, aprendizagem de novos instrumentos musicais ou língua diferente da nativa, contacto direto com a natureza, entre outros.

### 3.7.2 Prevenção: qualidade de sono

O sono é um fator chave para o funcionamento cerebral eficaz. A falta de sono adequado é a principal razão para um grande número de alterações cognitivas, como atenção e memória, linguagem e raciocínio, memória de trabalho, processamento de linguagem, criatividade e tomada de decisão. Muitos estudos confirmaram que períodos curtos de sono durante o dia têm efeito positivo na memória, concentração, integração e processamento de novas memórias. O sono de má qualidade pode aparecer muito antes de qualquer alteração cognitiva, na fase inicial ou pré-clínica da EM. Distúrbios do sono estão associados a um declínio cognitivo mais grave e a maior risco de disfunção cognitiva, ainda que leve.<sup>41,42,80</sup> Neste sentido, a implementação de uma boa rotina de sono nas crianças, com um controlo de horários apertado, ausência de objetos estimulantes e evicção de atividades ativadoras prévias à hora de deitar, poderão representar uma boa estratégia de prevenção de declínio cognitivo.

### 3.7.3 Reabilitação: programas computadorizados específicos

Até à data, poucos estudos foram publicados sobre neuroreabilitação em crianças com POMS, em grande parte devido ao facto destas intervenções obrigarem a uma adaptação extremamente individualizada, tendo em conta a idade, o nível cognitivo, os interesses e as necessidades específicas da criança. No entanto, o uso de protocolos de reabilitação por telemedicina tem sido crescente, com vista em melhorar a função cognitiva, fadiga e outros aspetos do bem-estar. Esta metodologia facilita o recrutamento de crianças com EM em amplas áreas geográficas e reduz o impacto sobre a família, no que diz respeito à participação e cumprimento da intervenção, devido ao facto de poder ser realizada no conforto da própria casa.<sup>81</sup>

A reabilitação cognitiva intensiva, principalmente dirigida à atenção, IPS, memória e capacidade executiva, mostrou benefício na melhoria destes défices cognitivos e qualidade de vida em adultos com EM, justificando a necessidade de investir nestes programas de forma precoce, para que possam ser introduzidos também na idade pediátrica de forma sistemática.<sup>81</sup>

Em 2015, um estudo com uma amostra de apenas 5 doentes de idade pediátrica, verificou uma melhoria no desempenho de tarefas de memória de trabalho (visual e verbal) após um programa de reabilitação computadorizado de 4 semanas.<sup>82</sup> Em 2019, outro estudo com uma amostra ligeiramente maior (9 doentes), concluiu que era viável a aplicação do programa de reabilitação computadorizado *Cogmed™*, em crianças com EM. Em 8 das 9

crianças foram reportadas melhorias subjetivas na memória de trabalho (descrita como a capacidade de guardar, processar e manipular informações num curto período), nas suas tarefas diárias e na escola. Todavia, não se verificou melhoria objetiva nos testes específicos de memória de trabalho.<sup>83</sup> Esta discrepância alerta para a necessidade de avaliar critérios subjetivos, para além dos objetivos, quando se examina a eficácia dos programas de reabilitação. Já em 2021, um estudo randomizado de 16 doentes, observou que o uso de um programa de reabilitação cognitiva computadorizado (com duração de 3 meses), especificamente dirigido a exercitar o domínio da atenção, resultou na melhoria significativa nos desempenhos cognitivos gerais (mesmo aqueles aos quais não era dirigido o programa) e, em particular, nas pontuações do SDMT.<sup>84</sup>

Como acontece com qualquer estratégia de intervenção, a adesão e a generalização dos efeitos são motivos de preocupação, pelo que é necessária uma avaliação mais aprofundada com coortes maiores.

#### 3.7.4 Reabilitação: fisioterapia e terapia ocupacional

A fisioterapia e a terapia ocupacional são uteis, não só numa perspetiva de reabilitação motora, mas também porque têm um contributo na melhoria da memória de processamento visual e espacial, permitindo a articulação entre as duas áreas: motora e cognitiva. De facto, Kartron *et al.*<sup>85</sup> verificaram que a variabilidade da marcha (isto é, a variação no tempo médio do passo) de adolescentes com EM era um bom preditor de disfunção cognitiva, avaliada por uma bateria de testes cognitivos específica. Estes resultados sugerem que as intervenções de reabilitação, com foco na redução da variabilidade da marcha, podem melhorar o funcionamento cognitivo, ou vice-versa. Sandroff *et al.*<sup>86</sup> desenvolveram uma revisão sistemática sobre o impacto do exercício físico no desempenho cognitivo em doentes adultos com EM, tendo encontrado resultados discrepantes entre alguns estudos, mas, no geral, uma correlação positiva foi deduzida. Conclui-se, portanto, que até à atualidade não há pesquisas projetadas de forma correta o suficiente para se concluir definitivamente que a atividade física e a aptidão física são eficazes para melhorar a cognição em doentes com EM. Não obstante, devem ser realizados esforços para comprovar estas associações, visto que medidas de reabilitação física podem ser facilmente implementadas e provavelmente gerando menores dificuldades de adesão.

### 3.7.5 Reabilitação: recurso a fármacos

Atualmente, existem algumas substâncias que são utilizadas como potenciadores cognitivos, nomeadamente fitoterápicos, como a *gingko biloba* e a curcuma e fármacos, como inibidores da acetilcolinesterase ou memantina. Estes fármacos são usados para melhorar o funcionamento cognitivo em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer ou outros problemas do SNC que se manifestem com défice de atenção e hiperatividade. Contudo, os estudos dirigidos à população com EM sobre a utilização destes fármacos foram maioritariamente inconclusivos ou descontinuados, devido a reações adversas, pelo que permanece uma área pouco explorada, tanto em adultos, quanto em crianças.<sup>80</sup> O tratamento farmacológico de comorbidades, incluindo depressão ou fadiga, também podem ter efeito positivo.

#### 4. Discussão e perspectivas futuras

A literatura atual, referenciada ao longo deste trabalho, estima que cerca de um terço dos doentes com POMS apresentem disfunção cognitiva. A ocorrência de desmielinização do SNC, durante um período crítico do neurodesenvolvimento, como é a infância, afeta negativamente a função cognitiva, fazendo com que os doentes não atinjam níveis cognitivos esperados para a idade, quando comparados com os pares. Por outro lado, a neuroplasticidade e a maior capacidade de atingir mecanismos compensatórios, inerentes às idades mais jovens, podem atuar como um mecanismo protetor ou até contribuir para melhoria dos défices cognitivos, caso existam medidas de reabilitação adequadas.

Ao contrário do que se verifica em adultos, funções de linguagem e inteligência geral são domínios afetados em crianças com EM, provavelmente devido ao facto de serem competências que se adquirem precocemente no desenvolvimento. Embora alguns estudos relatem associações entre défices motores e cognitivos, verificou-se que a disfunção cognitiva pode ocorrer independentemente e até antes das alterações motoras. Estes défices são um fator crítico, com consequências a longo prazo na vida académica e socioprofissional dos doentes, influenciando negativamente, e em larga escala, a sua qualidade de vida, podendo desencadear perturbações de ansiedade e depressão. Neste sentido, o desenvolvimento de baterias de testes neuropsicológicos padronizados é importante de forma a rastrear doentes em risco: estudos atuais têm demonstrado que o SDMT e o BNBC podem ser utilizados para esse mesmo fim.

No que concerne à correlação imagiológica, propõe-se que a disfunção cognitiva em crianças esteja relacionada com a presença de lesões/ atrofia de determinadas estruturas da substância branca e cinzenta, bem como com a incapacidade de atingir um volume cerebral global expectável para a idade. Mais estudos longitudinais, que utilizem testes neuropsicológicos padrão e técnicas cada vez mais avançadas de RM são necessários para explorar o mecanismo inerente aos défices reportados e dessa forma permitir a identificação de grupos de alto risco. Entendendo a fisiopatologia da doença e o envolvimento de determinadas áreas cerebrais com funções cognitivas específicas, será mais fácil desenvolver estratégias de tratamento e de reabilitação, incluindo reabilitação cognitiva, sobre qual a informação disponível para a idade pediátrica ainda permanece bastante escassa.

Apesar dos enormes esforços realizados no estudo desta situação clínica em idade pediátrica (a qual, para todos os efeitos, é rara), existem ainda várias áreas que permanecem obscuras e carecem de evidência científica, pelo que é emergente investir em novos estudos com um maior número de doentes e, principalmente, com vista em compreender como é que a doença afeta a vida quotidiana dos mesmos. Importa realçar que o progresso da terapêutica

de um doente não depende apenas de uma boa resposta ao tratamento farmacológico, mas também do bem-estar cognitivo, comportamental e psicossocial.



## **Agradecimentos**

Agradeço formalmente ao Doutor Filipe Palavra e à Doutora Joana Amaral, pela disponibilidade no acompanhamento, elaboração e revisão do presente trabalho, bem como pela contribuição com o seu conhecimento e experiência na área da Neuropediatria, que tanto me fascina.

À minha família, em especial aos meus pais, irmão e avô, e ao meu namorado, por constituírem a peça fundamental de todo este percurso. Por serem verdadeiros sicómoros, de ramos fortes e raízes profundas, porto de abrigo e os melhores exemplos a seguir. Pela palavra constante de incentivo, preocupação e amor. Pelo orgulho e êxtase a cada meta alcançada. Pela confiança que em mim depositam, diariamente, relembrando que o Caminho se faz aos poucos, mas com a certeza de que é o certo.

Aos meus amigos, aos de sempre e aos que Coimbra despretensiosamente me ofereceu, por me ensinarem o valor do espírito de entreatajuda, de partilha e de trabalho em equipa. Pela presença assídua nas pequenas vitórias e nos percalços. Pela motivação inesgotável na procura de alcançar um objetivo individual, que, na verdade, de individual tem muito pouco.

O meu sincero

Obrigada!

## Referências

1. Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014 Apr 18;10(4):225–38.
2. Verhey LH, Shroff M, Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis. Pathobiological, Clinical, and Magnetic Resonance Imaging Features. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013 May;23(2):227–43.
3. Correia AS, Augusto L, Meireles J, Pinto J, Sousa AP. Esclerose múltipla pediátrica em Portugal: Um estudo multicêntrico. *Acta Med Port*. 2016 Jul 1;29(7–8):425–31.
4. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16):S7–12.
5. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: Revisions to the 2007 definitions. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Mar 6;19(10):1261–7.
6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292–302.
7. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb 1;17(2):162–73.
8. Julian L, Serafin D, Charvet L, Ackerson J, Benedict R, Braaten E, et al. Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: Results from a United States network. *J Child Neurol*. 2013 Jan;28(1):102–7.
9. Palavra F, Figueiroa S, Correia AS, Tapadinhas F, Cerqueira J, Guerreiro RP, et al. TyPed study: Natalizumab for the treatment of pediatric-onset multiple sclerosis in Portugal. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jun 1;51:1–6.
10. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Gücüyener K, Deiva K, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*. 2021 Dec;20:1001–11.
11. Jakimovski D, Awan S, Eckert SP, Farooq O, Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs*. 2022 Jan 23;36(1):45–59.
12. Paik J. Teriflunomide: Pediatric First Approval. *Pediatric Drugs*. 2021 Nov 1;23(6):609–13.

13. Feng J, Rensel M. Review Of The Safety, Efficacy And Tolerability Of Fingolimod In The Treatment Of Pediatric Patients With Relapsing-Remitting Forms Of Multiple Sclerosis (RRMS). *Pediatric Health Med Ther.* 2019 Nov; 10:141–6.
14. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2018 Sep 13;379(11):1017–27.
15. Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol.* 2012 Nov;27(11):1378–83.
16. Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, Friede T, Gärtner J, Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol.* 2014 Mar;21(3):441–6.
17. Broła W, Steinborn B. Paediatric multiple sclerosis-current diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol.* 2020 Dec 31;54(6):508–17.
18. Verhey LH, Shroff M, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis: pathobiological, clinical, and magnetic resonance imaging features. *Neuroimaging Clin N Am.* 2013 May;23(2):227–43.
19. Deiva K, Absoud M, Hemingway C, Hernandez Y, Husson B, Maurey H, et al. Acute idiopathic transverse myelitis in children: Early predictors of relapse and disability. *Neurology.* 2015 Jan 27;84(4):341–9.
20. Gordon-Lipkin E, Banwell B. An update on multiple sclerosis in children: diagnosis, therapies, and prospects for the future. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Oct 3;13(10):975–89.
21. van Haren K, Waubant E. Therapeutic advances in pediatric multiple sclerosis. *Journal of Pediatrics.* 2013 Sep;163(3):631–7.
22. Ruano L, Branco M, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Patti F, et al. Patients with paediatric-onset multiple sclerosis are at higher risk of cognitive impairment in adulthood: An Italian collaborative study. *Multiple Sclerosis Journal.* 2018 Aug 27;24(9):1234–42.
23. McKay KA, Manouchehrinia A, Berrigan L, Fisk JD, Olsson T, Hillert J. Long-term Cognitive Outcomes in Patients With Pediatric-Onset vs Adult-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019 Sep 1;76(9):1028–34.
24. Ozakbas S, Kaya D, Idiman E. Early Onset Multiple Sclerosis Has Worse Prognosis Than Adult Onset Multiple Sclerosis Based on Cognition and Magnetic Resonance Imaging. *Autoimmune Dis.* 2012 Oct 16;2012(1):1–5.
25. Fuhrmann D, Knoll LJ, Blakemore SJ. Adolescence as a Sensitive Period of Brain Development. *Trends Cogn Sci.* 2015 Oct 1;19(10):558–66.

26. Phd B, Gnocchi DC, Florence I, Amato MP, Benedict RHB, Amato MP, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020 Oct; 19:860–71.
27. Parrish JB, Fields E. Cognitive functioning in patients with pediatric-onset multiple sclerosis, an updated review and future focus. *Children.* 2019 Feb 1;6(2):1–17.
28. Storm van's Gravesande K, Calabrese P, Blaschek A, Rostásy K, Huppke P, Rothe L, et al. The Multiple Sclerosis Inventory of Cognition for Adolescents (MUSICADO): A brief screening instrument to assess cognitive dysfunction, fatigue and loss of health-related quality of life in pediatric-onset multiple sclerosis. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2019 Nov 1;23(6):792–800.
29. Julian L, Serafin D, Charvet L, Ackerson J, Benedict R, Braaten E, et al. Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: Results from a United States network. *J Child Neurol.* 2013 Jan;28(1):102–7.
30. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Moiola L, et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: Two-year follow-up. *Neurology.* 2010 Sep 28;75(13):1134–40.
31. Aaen G, Waltz M, Vargas W, Makhani N, Ness J, Harris Y, et al. Acquisition of Early Developmental Milestones and Need for Special Education Services in Pediatric Multiple Sclerosis. *J Child Neurol.* 2019 Mar 1;34(3):148–52.
32. Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone IL, Anlar B, Amato MP, et al. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9): S74–81.
33. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Hakiki B, Niccolai C, Lori S, et al. Neuropsychological features in childhood and juvenile multiple sclerosis: Five-year follow-up. *Neurology.* 2014 Oct 14;83(16):1432–8.
34. Charvet LE, O'Donnell EH, Belman AL, Chitnis T, Ness JM, Parrish J, et al. Longitudinal evaluation of cognitive functioning in pediatric multiple sclerosis: Report from the US Pediatric Multiple Sclerosis Network. *Multiple Sclerosis Journal.* 2014 Oct 19;20(11):1502–10.
35. Öztürk Z, Gücüyener K, Soysal Ş, Konuşkan GD, Konuşkan B, Dikmen AU, et al. Cognitive functions in pediatric multiple sclerosis: 2-years follow-up. *Neurol Res.* 2020 Feb 1;42(2):159–63.
36. Ekmekci O. Pediatric Multiple Sclerosis and Cognition: A Review of Clinical, Neuropsychologic, and Neuroradiologic Features. *Behavioural Neurology.* 2017 Dec 25; 2017:1–11.
37. Boesen MS, Blinkenberg M, Thygesen LC, Eriksson F, Magyari M. School performance, psychiatric comorbidity, and healthcare utilization in pediatric multiple sclerosis: A

- nationwide population-based observational study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021 Feb 25;27(2):259–67.
38. Portaccio E, Simone M, Prestipino E, Bellinvia A, Pastò L, Niccolai M, et al. Cognitive reserve is a determinant of social and occupational attainment in patients with pediatric and adult onset multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jul 1; 42:1–5.
  39. McKay KA, Friberg E, Razaz N, Alexanderson K, Hillert J. Long-term Socioeconomic Outcomes Associated With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2021 Apr 1;78(4):478–82.
  40. Varni JW, Burwinkle TM, Szer IS, Varni JW. Fatigue Scale in pediatric rheumatology. *J Rheumatol*. 2004 Jul 12; 31:2494–500.
  41. MacAllister WS, Christodoulou C, Troxell R, Milazzo M, Block P, Preston TE, et al. Fatigue and quality of life in pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009 Dec;15(12):1502–8.
  42. Goretti B, Portaccio E, Ghezzi A, Lori S, Moiola L, Falautano M, et al. Fatigue and its relationships with cognitive functioning and depression in paediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal [Internet]*. 2012 Mar 15;18(3):329–34. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458511420846>
  43. Weisbrot D, Charvet L, Serafin D, Milazzo M, Preston T, Cleary R, et al. Psychiatric diagnoses and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 Apr 26;20(5):588–93.
  44. Charvet L, Cersosimo B, Schwarz C, Belman A, Krupp LB. Behavioral Symptoms in Pediatric Multiple Sclerosis. *J Child Neurol*. 2016 Jul 1;31(8):1062–7.
  45. Desmond P. Kelly, Mindo J. Natale. Neurodevelopmental and Executive Function and Dysfunction in the School-Age Child. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 196–8.
  46. Cotter J, Firth J, Enzinger C, Kontopantelis E, Yung AR, Elliott R, et al. Social cognition in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016 Oct 8; 87:1727–36.
  47. Charvet LE, Cleary RE, Vazquez K, Belman AL, Krupp LB. Social cognition in pediatric-onset multiple sclerosis (MS). *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 Oct 19;20(11):1478–84.
  48. Massano C, Lima M, Monteiro I, Machado R, Correia I, Nunes CC, et al. Outcomes on Social and Classic Cognition in adults with Pediatric-onset Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Aug 1; 53:1–7.
  49. Amato MP, Krupp LB, Charvet LE, Penner I, Till C. Pediatric multiple sclerosis: Cognition and mood. *Neurology*. 2016 Aug 30;87: S82–7.

50. Kalb R, Beier M, Benedict RHB, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018 Nov 1;24(13):1665–80.
51. Bigi S, Marrie RA, Till C, Yeh EA, Akbar N, Feinstein A, et al. The computer-based Symbol Digit Modalities Test: establishing age-expected performance in healthy controls and evaluation of pediatric MS patients. *Neurological Sciences*. 2017 Apr 1;38(4):635–42.
52. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017 Apr 16;23(5):721–33.
53. Charvet LE, Beekman R, Amadiume N, Belman AL, Krupp LB. The Symbol Digit Modalities Test is an effective cognitive screen in pediatric onset multiple sclerosis (MS). *J Neurol Sci*. 2014 Jun 15;341(1–2):79–84.
54. Portaccio E, Goretti B, Lori S, Zipoli V, Centorrino S, Ghezzi A, et al. The brief neuropsychological battery for children: a screening tool for cognitive impairment in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2009 May 24;15(5):620–6.
55. Rocca MA, Absinta M, Amato MP, Moidola L, Ghezzi A, Veggiotti P, et al. Posterior brain damage and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2014 Apr 15; 82:1314–21.
56. Yeh EA, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Ramasamy DP, Willis L, Cox JL, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain*. 2009 Dec;132(12):3392–400.
57. Moll NM, Rietsch AM, Thomas S, Ransohoff AJ, Lee JC, Fox R, et al. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: Pathology-imaging correlations. *Ann Neurol*. 2011 Nov;70(5):764–73.
58. Rocca MA, Sonkin M, Copetti M, Pagani E, Arnold DL, Narayanan S, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in very early onset pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2016 Apr 1;22(5):620–7.
59. Till C, Deotto A, Tipu V, Sled JG, Bethune A, Narayanan S, et al. White matter integrity and math performance in pediatric multiple sclerosis. *Neuroreport*. 2011 Dec 21;22(18):1005–9.
60. Filippi M. MRI measures of neurodegeneration in multiple sclerosis: Implications for disability, disease monitoring, and treatment. *J Neurol*. 2015 Jan 1;262(1):1–6.
61. Maranzano J, Till C, Assemlal HE, Fonov V, Brown R, Araujo D, et al. Detection and clinical correlation of leukocortical lesions in pediatric-onset multiple sclerosis on multi-contrast MRI. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019 Jun 1;25(7):980–6.

62. Kerbrat A, Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S, Sled JG, Arnold DA, et al. Reduced head and brain size for age and disproportionately smaller thalami in child-onset MS. *Neurology*. 2012 Jan 17;78(3):194–201.
63. Zivadinov R, Havrdová E, Bergsland N, Tyblova M, Hagemeyer J, Seidl Z, et al. Thalamic Atrophy Is Associated with Development of Clinically Definite Multiple Sclerosis. *Radiology*. 2013 Sep;268(3):831–41.
64. Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S, Arnold DL, Araujo D, Fetco D, et al. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology*. 2014 Dec 2; 83:2140–6.
65. Till C, Ghassemi R, Aubert-Broche B, Kerbrat A, Collins DL, Narayanan S, et al. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. *Neuropsychology*. 2011 May;25(3):319–32.
66. Batista S, d'Almeida OC, Afonso A, Freitas S, Macário C, Sousa L, et al. Impairment of social cognition in multiple sclerosis: Amygdala atrophy is the main predictor. *Multiple Sclerosis*. 2017 Sep 1;23(10):1358–66.
67. Green R, Adler A, Banwell BL, Fabri TL, Yeh EA, Collins DL, et al. Involvement of the Amygdala in Memory and Psychosocial Functioning in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Dev Neuropsychol*. 2018 Aug 18;43(6):524–34.
68. Rocca MA, Morelli ME, Amato MP, Moiola L, Ghezzi A, Veggiotti P, et al. Regional hippocampal involvement and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2016 Apr 1;22(5):628–40.
69. Akbar N, Banwell B, Sled JG, Binns MA, Doesburg SM, Rypma B, et al. Brain activation patterns and cognitive processing speed in patients with pediatric-onset multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016 Apr 20;38(4):393–403.
70. De Meo E, Moiola L, Ghezzi A, Veggiotti P, Capra R, Amato MP, et al. MRI substrates of sustained attention system and cognitive impairment in pediatric MS patients. *Neurology*. 2017 Sep 19;89:1265–73.
71. Barlow-Krelina E, Turner GR, Akbar N, Banwell B, Lysenko M, Yeh EA, et al. Enhanced Recruitment During Executive Control Processing in Cognitively Preserved Patients With Pediatric-Onset MS. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2019 Apr 28;25(4):432–42.
72. Virgilio E, Vecchio D, Crespi I, Puricelli C, Barbero P, Galli G, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive functions at multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol*. 2022 Jun 1;269(6):3249–57.
73. Mori F, Rossi S, Sancesario G, Codecá C, Mataluni G, Monteleone F, et al. Cognitive and cortical plasticity deficits correlate with altered amyloid-B CSF levels in multiple sclerosis. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Feb;36(3):559–68.

74. Gaetani L, Salvadori N, Lisetti V, Eusebi P, Mancini A, Gentili L, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain tracks cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2019 Sep 1;266(9):2157–63.
75. Mori F, Kusayanagi H, Buttari F, Centini B, Monteleone F, Nicoletti CG, et al. Early treatment with high-dose interferon beta-1a reverses cognitive and cortical plasticity deficits in multiple sclerosis. *Funct Neurol* [Internet]. 2012;27(3):163–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23402677>
76. Comi G, Patti F, Rocca MA, Mattioli FC, Amato MP, Gallo P, et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol*. 2017 Dec 1;264(12):2436–49.
77. Riepl E, Pfeuffer S, Ruck T, Lohmann H, Wiendl H, Meuth SG, et al. Alemtuzumab Improves Cognitive Processing Speed in Active Multiple Sclerosis-A Longitudinal Observational Study. *Front Neurol*. 2017 Jan 16;8:1–9.
78. Johnen A, Elpers C, Riepl E, Landmeyer NC, Krämer J, Polzer P, et al. Early effective treatment may protect from cognitive decline in paediatric multiple sclerosis. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2019 Nov 1;23(6):783–91.
79. Pastò L, Portaccio E, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Hakiki B, et al. The cognitive reserve theory in the setting of pediatric-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2016 Nov 1;22(13):1741–9.
80. Miller E, Morel A, Redlicka J, Miller I, Saluk J. Pharmacological and Non-pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Curr Neuropharmacol*. 2018 May 1;16(4):475–83.
81. Fernandez-Carbonell C, Charvet LE, Krupp LB. Enhancing Mood, Cognition, and Quality of Life in Pediatric Multiple Sclerosis. *Pediatric Drugs*. 2021 Jul 1;23(4):317–29.
82. Hubacher M, DeLuca J, Weber P, Steinlin M, Kappos L, Opwis K, et al. Cognitive rehabilitation of working memory in juvenile multiple sclerosis—effects on cognitive functioning, functional MRI and network related connectivity. *Restor Neurol Neurosci*. 2015 Oct 5;33(5):713–25.
83. Till C, Kuni B, De Somma E, Yeh EA, Banwell B. A feasibility study of working memory training for individuals with paediatric-onset multiple sclerosis. *Neuropsychol Rehabil*. 2019 Sep 14;29(8):1177–92.
84. Simone M, Viterbo RG, Margari L, Laffaldano P. A randomized computer-assisted rehabilitation trial of attention in pediatric multiple sclerosis: A post hoc analysis. *Brain Sci*. 2021 May 1;11(5):1–8.



85. Kalron A, Achiron A, Menascu S. Gait Variability, Not Walking Speed, Is Related to Cognition in Adolescents With Multiple Sclerosis. *J Child Neurol*. 2019 Jan 1;34(1):27–32.
86. Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, DeLuca J. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychol Rev*. 2016 Jul 22;26(3):271–94.

## Apêndices

### Apêndice 1: Consenso atual sobre a definição de Esclerose Múltipla pediátrica<sup>5</sup>

---

#### **Qualquer um dos seguintes:**

- Dois ou mais eventos clínicos do SNC sem encefalopatia, separados por mais de 30 dias, envolvendo mais de uma área do SNC;
- Primeiro e único evento clínico que não cumpre critérios de Encefalomielite Aguda Disseminada (*ADEM*) e achados na ressonância magnética que cumpram os critérios de McDonald revistos de 2010 de DNT e DNE (aplica-se a crianças  $\geq 12$  anos);
- *ADEM* seguida de um evento clínico sem encefalopatia, 3 ou mais meses após início do quadro, com novas lesões na ressonância magnética cerebral compatíveis com EM;
- Um episódio sem encefalopatia típico de EM associado a achados de ressonância magnética que cumpram os critérios de McDonald revistos de 2010 para DNE e uma ressonância magnética de seguimento que mostre, pelo menos, uma nova lesão com ou sem realce, correspondendo aos critérios de DNT;

---

*ADEM: Acute Disseminated Encephalomyelitis; DNT: disseminação no tempo; DNE: disseminação no espaço; EM: Esclerose Múltipla*

Apêndice 2: Critérios McDonald revistos em 2010 para Esclerose Múltipla<sup>6</sup>

Apresentação clínica (número de surtos)	Evidência clínica objetiva (número de lesões)	Dados adicionais para o diagnóstico de EM
Dois ou mais	Duas ou mais	Não são necessários.
Dois ou mais	Uma	Disseminação no <b>espaço</b> , demonstrada por: - Uma ou mais lesões hiperintensas em T2* em, pelo menos 2 de 4 regiões típicas (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal); <b><u>Ou</u></b> -Aguardar novo surto clínico, envolvendo um sítio diferente do SNC;
Um	Dois ou mais	Disseminação no <b>tempo</b> , demonstrada por: -Presença simultânea de lesões assintomáticas que realcem e não realcem com gadolínio, em qualquer tempo; <b><u>Ou</u></b> -Nova lesão hiperintensa em T2 e/ou com realce com gadolínio em RM de <i>follow-up</i> , independentemente da distância temporal entre essa ressonância e a basal; <b><u>Ou</u></b> -Aguardar segundo surto clínico;
Um	Uma	Necessária demonstração de disseminação no tempo <b><u>E</u></b> no espaço (referidas acima);

\*São excluídas de consideração lesões sintomáticas em doentes com síndromes medular ou cerebral;

### Apêndice 3: Alterações nos critérios McDonald após revisão de 2017<sup>7</sup>

---

- A evidência de bandas oligoclonais no LCR (na ausência de outros achados atípicos no LCR) passa a ser incluída como critério de DNT, mesmo que surja isoladamente (sem os restantes critérios de RM ou clínica).
  - Lesões sintomáticas e assintomáticas detetadas em RM passam a ser consideradas como critério de DNE e DNT. À exceção de lesões do nervo óptico num doente com nevríte óptica.
  - Lesões corticais (e não apenas justacorticais) podem ser consideradas para preencher critério de DNE.
  - No momento do diagnóstico, deve especificar-se provisoriamente um tipo de curso de doença (surto-remissão, primariamente ou secundariamente progressiva) e se este está ou não ativo ou em progressão com base no histórico do último ano. O fenótipo deve ser avaliado periodicamente com base nas informações obtidas.
-