

MESTRADO EM PSICOLOGIA

ÁREA DE PSICOLOGIA CLÍNICA E DA SAÚDE

Impacto da Fadiga, Depressão e Ansiedade na Cognição em Doentes com Esclerose Múltipla

Isabel Soares de Albergaria Velho Cabral

M

2024



FACULDADE DE **PSICOLOGIA E DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO**



Universidade do Porto

Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação

Impacto da Fadiga, Depressão e Ansiedade na Cognição em Doentes com Esclerose Múltipla

Isabel Soares de Albergaria Velho Cabral

Outubro 2024

Dissertação apresentada no Mestrado em Psicologia, área de Psicologia Clínica e da Saúde, Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade do Porto, orientada pelo Professor Doutor *Nuno Gaspar* (FPCEUP).

AVISOS LEGAIS

O conteúdo desta dissertação reflete as perspectivas, o trabalho e as interpretações do autor no momento da sua entrega. Esta dissertação pode conter incorreções, tanto conceptuais como metodológicas, que podem ter sido identificadas em momento posterior ao da sua entrega. Por conseguinte, qualquer utilização dos seus conteúdos deve ser exercida com cautela.

Ao entregar esta dissertação, o autor declara que a mesma é resultante do seu próprio trabalho, contém contributos originais e são reconhecidas todas as fontes utilizadas, encontrando-se tais fontes devidamente citadas no corpo do texto e identificadas na secção de referências. O autor declara, ainda, que não divulga na presente dissertação quaisquer conteúdos cuja reprodução esteja vedada por direitos de autor ou de propriedade industrial.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Nuno Gaspar, pela sua paciência, apoio e empenho na construção deste trabalho.

À Dr.^a Cláudia Sousa, pela oportunidade de aprender.

Aos meus pais e à minha irmã, que sempre estiveram presentes e nunca me deixaram desistir. Às minhas sobrinhas, pela alegria que me deram ao longo desta caminhada. Ao meu namorado, por todas as horas ao meu lado.

A todas as pessoas envolvidas na minha motivação para terminar esta etapa e acreditaram em mim.

Resumo

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa crônica, inflamatória e autoimune, caracterizada pela desmielinização do SNC (Oreja-Guevara et al., 2019). A doença manifesta-se tipicamente em jovens adultos e pode resultar em incapacidade física, comprometimento cognitivo e redução da qualidade de vida (McGinley et al., 2021). Diversos fatores podem ter impacto no desempenho cognitivo dos doentes e devem ser considerados na avaliação e gestão das alterações neuropsicológicas, nomeadamente, a depressão, a ansiedade e a fadiga (Portaccio & Amato, 2022). O presente estudo teve como objetivo principal explorar se estas três variáveis exercem influência direta sobre o desempenho cognitivo, especificamente na memória e na velocidade de processamento. Desta forma, foi analisada uma amostra de 242 doentes do Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ) diagnosticados com Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente. Os resultados revelam que a fadiga e a depressão mostram uma associação significativa com o comprometimento cognitivo, especialmente na velocidade de processamento. Em contrapartida, não foi identificada uma relação estatisticamente significativa entre a ansiedade e o comprometimento cognitivo. Contudo, existe uma forte correlação entre as variáveis fadiga, depressão e ansiedade. A idade e a escolaridade desempenham um papel importante no desempenho cognitivo. Dada a prevalência de comprometimento cognitivo nos indivíduos com EM, recomenda-se a realização neuropsicológica precoce e anual, com vista a tomar medidas preventivas de um declínio mais acentuado e consequentemente melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Palavras-Chave: Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente; Neuropsicologia; Função Cognitiva; Memória; Velocidade de Processamento de Informação; Fadiga; Depressão; Ansiedade.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, neurodegenerative, inflammatory, and autoimmune disease characterized by demyelination of the central nervous system (CNS) (Oreja-Guevara et al., 2019). This condition typically manifests in young adults and can result in physical disability, cognitive impairment, and a diminished quality of life (McGinley et al., 2021). Several factors can impact cognitive performance in patients and should be considered in the assessment and management of neuropsychological alterations, particularly depression, anxiety, and fatigue (Portaccio & Amato, 2022). The primary objective of this study is to explore whether these three variables exert a direct influence on cognitive performance, specifically in terms of memory and processing speed. To this end, a sample of 242 patients diagnosed with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis at the São João University Hospital Center (CHUSJ) was analyzed. The results indicate that fatigue and depression show a significant association with cognitive impairment, particularly in processing speed. Conversely, no statistically significant relationship was found between anxiety and cognitive impairment. However, there is a strong correlation among the variables of fatigue, depression, and anxiety. Age and education also play an important role in cognitive performance. Given the prevalence of cognitive impairment in individuals with MS, early and annual neuropsychological assessments are recommended to implement preventive measures against more pronounced decline, ultimately improving patients quality of life.

Keywords: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; Neuropsychology; Cognitive Function; Memory; Information Processing Speed; Fatigue; Depression; Anxiety.

Índice

Introdução	10
Objetivos	16
Método	18
Participantes	18
Instrumentos	19
Protocolo de Avaliação Neuropsicológica (ANP) da Esclerose Múltipla (EM) utilizado no Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ)	19
Avaliação da velocidade de processamento de informação e da memória:	23
Procedimentos de Recolha de Dados	28
Procedimentos de Análise de Dados	29
Resultados	30
Discussão	35
Limitações e Investigações Futuras	41
Conclusão	42
Referências	44
Anexo 1	62
Anexo 2	63

Índice de Tabelas

Tabela 1: Caracterização sociodemográfica da amostra.....	19
Tabela 2: Descrição das diferentes escalas cognitivas usadas no presente estudo (baseado no estudo de Meca-Lallana et al., 2021; Sumowskyet et al., 2018).....	23
Tabela 3: Médias, desvio-padrão, mínimo e máximo do desempenho da amostra nos diferentes testes e questionários aplicados.....	31
Tabela 4: Tabela de correlações de Pearson do desempenho cognitivo, sintomatologia depressiva e ansiosa, fadiga e variáveis sociodemográficas.....	32

Lista de Abreviaturas

ANP – Avaliação Neuropsicológica

BRBN-T – Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests

BICAMS – Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis

BRB – Brief Repeatable Battery

BVMT-R – Brief Visuospatial Memory Test-Revised

CVLT-II – California Verbal Learning Test

CHUSJ – Centro Hospitalar Universitário de São João

DP – Desvio Padrão

EM – Esclerose Múltipla

EMRR – Esclerose Múltipla Recorrente Remitente

EMSP – Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

EMPP – Esclerose Múltipla Primária Progressiva

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

HADS-A – Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety

HADS-D – Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression

M – Média

MACFIMS – Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis

MFIS - Modified Fatigue Impact Scale

PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test

RM – Ressonância Magnética

SCI – Síndrome Clinicamente Isolada

SNS – Sistema Nervoso Central

SDMT – Symbol Digit Modalities Test

SRT – Selective Reminging Test

SPART – Spatial Recall Test

VEB – Vírus Epstein-Barr

WLG – World List Generation

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica do sistema nervoso central (SNC), heterogénea e de presumível etiologia autoimune (Baecher-allan et al., 2018), com uma evolução clínica imprevisível (Miller et al., 2016). Além da sua natureza inflamatória, a EM é também considerada uma doença desmielinizante e neurodegenerativa do SNC (Benedict et al., 2020).

Embora os fatores desencadeantes da EM permaneçam desconhecidos, a sua patogénese é mais bem explicada por um modelo multifatorial que envolve influências de fatores genéticos, epigenéticos e infecciosos, nutricionais, climáticos e outros fatores ambientais. Entre estes, destacam-se a infeção pelo vírus Epstein Barr (VEB), níveis baixos de vitamina D, tabagismo, obesidade na adolescência e trabalho por turnos noturnos (Baranzini & Oksenberg, 2017). A interação entre os fatores mencionados resulta na perda da resposta imunológica e consequente ataque autoimune ao sistema nervoso (Olsson et al., 2016).

A EM afeta 2,3 milhões de pessoas em todo o mundo (Haki et al., 2024; Ramirez et al., 2021), sendo duas vezes mais comum no sexo feminino. Tipicamente, esta doença manifesta-se em jovens adultos entre os 20 e os 50 anos de idade, com um pico de incidência aos 30 anos, embora existam casos na infância ou em idades mais avançadas (Milo et al., 2010).

O curso clínico da EM pode ser diferenciado pela história da doença, pela progressão da incapacidade irreversível e pela presença ou ausência de recaídas agudas (surto) da doença. Foram identificados quatro padrões evolutivos de EM: síndrome clinicamente isolada (SCI), EM recorrente-remitente (EMRR), EM secundária progressiva (EMSP) e EM primária progressiva (EMPP) (Ramirez et al., 2021).

Embora a evolução clínica da EM varie consideravelmente entre os doentes, a grande maioria (83%) é diagnosticada com EMRR (Weinstock & Benedict, 2022). De acordo com Sá (2023, p.147), esta tem uma evolução inicial caracterizada por episódios agudos de sinais e sintomas neurológicos (surto) que se sucedem no tempo com periodicidade variável – em média, um episódio em cada dois anos. A frequência de surtos tende a diminuir à medida que a doença evolui. Estes sinais e sintomas instalam-se ao longo de dias e estabilizam em cerca de quatro semanas, regredindo depois total ou parcialmente. A persistência de sinais e sintomas residuais de um surto por mais de seis meses são, contudo, indicativos de que ficarão defeitos neurológicos permanentes.

À medida que os anos passam, vai-se somando incapacidade e os surtos vão se tornando menos frequentes (Sá, 2023, p.147). Aproximadamente 80% dos doentes entra numa fase progressiva (EMSP) uma a duas décadas após o diagnóstico (Dendrou et al., 2015).

Um curso progressivo refere-se ao declínio da capacidade neurológica, independentemente dos surtos. O comprometimento cognitivo pode desenvolver-se insidiosamente e progredir de forma gradual, ou piorar abruptamente durante os surtos, embora este declínio rápido tenha sido documentado apenas nos últimos anos (Benedict et al., 2020).

Sendo a EM uma doença na qual existem múltiplas lesões aleatoriamente disseminadas, é natural que os sinais e sintomas dos surtos seja muito variada (Sá, 2023, p.148). Contudo, as manifestações clínicas mais frequentes e sugestivas de EM incluem fraqueza motora, ataxia, diplopia, sintomas sensoriais, disfunção cognitiva, depressão, fadiga, disfunção sexual, espasticidade, neurite ótica, disfunção da bexiga, obstipação, ansiedade, fenómeno de Lhermitte e sintomas paroxísticos (Haki et al., 2024).

O diagnóstico definitivo de EM pressupõe demonstrar a existência de lesões da substância branca do SNC disseminadas no espaço e no tempo. Para tal, é necessário recorrer a elementos clínicos (história de múltiplos episódios e exame neurológico, revelando alterações no SNC), conjugados com dados paraclínicos complementares, como a RM. O diagnóstico não deverá ser formulado sem um episódio clínico sugestivo de surto (Sá, 2023, p.149-150).

O comprometimento cognitivo é comum na EM com uma prevalência de 50-60% (Meca-Lallana et al., 2021) e está presente durante todas as fases da doença e em todos os fenótipos (Messinis et al., 2019). Pode estar presente em fases iniciais da doença (Amato et al., 2016) e nas formas assintomáticas como acontece com a Síndrome Clinicamente Isolada. A presença de défice cognitivo no momento do diagnóstico desta patologia é considerada um marcador de mau prognóstico (Meca-Lallana et al., 2021) e parece preceder o aparecimento de anomalias estruturais na RM, podendo servir como um indicador precoce da atividade da doença (Kalb et al., 2018).

Os domínios cognitivos mais frequentemente afetados na EM dizem respeito à velocidade de processamento de informação e à memória de trabalho (Lisak et al., 2021). Segundo a definição que parece ser a mais genérica e aplicável a diferentes teorias (Cowan et al., 2017), a memória de trabalho é um sistema que inclui diferentes subsistemas. Este sistema retém temporariamente uma quantidade limitada de informação, mantendo-a facilmente acessível para que possa ser rapidamente recuperada e utilizada em tarefas cognitivas em curso (Adams et al., 2018). Quando os domínios supramencionados estão comprometidos, ambos contribuem para a diminuição da capacidade de reter informação e afetam a memória a curto prazo. Desta forma, a capacidade de aprendizagem é diminuída, o que frequentemente torna necessária a repetição de informação (Lisak et al., 2021).

Outros problemas ao nível cognitivo incluem o comprometimento da fluência verbal e do funcionamento executivo (Langdon, 2010), que estão relacionados com a dificuldade na resolução de problemas e no planeamento de tarefas, como iniciar uma ação e alcançar um objetivo. A atenção sustentada também é prejudicada, assim como a capacidade de realizar múltiplas tarefas. Além disso, o processamento visuoespacial é afetado, o que resulta em dificuldades na orientação espacial (Lisak et al., 2021).

A EM é uma doença extremamente imprevisível com prognóstico difícil de estabelecer individualmente. A incapacidade resulta quer no defeito cumulativo proveniente das sequelas dos sucessivos surtos, quer, sobretudo, da evolução progressiva, a qual, na grande maioria dos casos, irá determinar a severa incapacidade que estes doentes poderão vir a experimentar (Sá, 2023, p.149). Em alguns casos, as alterações cognitivas podem ser relativamente ligeiras e facilmente compensadas, enquanto outras podem afetar significativamente diferentes aspetos da vida dos doentes com EM (Kalb et al., 2018; Sumowski et al., 2018), sendo de extrema importância a deteção precoce para melhorar o prognóstico.

Neste sentido, é recomendada a realização de avaliações neuropsicológicas periódicas, com o objetivo de proporcionar ao doente informação sobre quaisquer alterações cognitivas ao longo do curso da doença, sejam estas relacionadas com a progressão da doença ou de recaídas cognitivas (Pardini et al., 2014). Estas avaliações fornecem informação prognóstica que é essencial para a seleção de um tratamento modificador da doença adequado, uma vez que o comprometimento cognitivo é um fator de mau prognóstico, com possível impacto negativo na adesão ao tratamento. Além disso, informar o paciente e os seus familiares ou cuidadores sobre a presença deste comprometimento cognitivo pode ajudar a esclarecer dúvidas e facilitar a adaptação social, laboral e sociofamiliar. A avaliação também permite planejar uma intervenção

terapêutica precoce, como a reabilitação cognitiva e/ou o fortalecimento da reserva cognitiva (Meca-Lallana et al., 2021).

De acordo com Kalb et al (2018), na avaliação e gestão do comprometimento cognitivo, deve considerar-se uma variedade de fatores que são conhecidos por impactá-lo, uma vez que a gestão adequada desses fatores pode potencialmente melhorar o desempenho cognitivo.

Os sintomas como a ansiedade, a depressão, a fadiga e a incapacidade são frequentemente prevalentes nos doentes com EM (Ballegooijen et al., 2022) e podem agravar ainda mais o estado cognitivo, embora ainda não esteja estabelecida uma relação causal (Kalb et al., 2018; Morrow et al., 2016). Estes fatores têm um impacto considerável nas atividades diárias e na qualidade de vida dos doentes.

De acordo com uma meta-análise que incluiu 87.756 doentes com EM, a prevalência de depressão foi de 30,5% e a de ansiedade foi de 22,1% (Boeschoten, 2017), valores que são pelo menos três vezes superiores aos encontrados na população em geral (Morrow et al., 2016).

Além disso, foi descrito que nos doentes com EMRR há uma maior incidência de sintomas de depressão e ansiedade durante ou logo após os surtos da doença. Embora, na EM, seja difícil diferenciar entre o humor deprimido como uma reação face à doença potencialmente incapacitante e o humor deprimido associado à inflamação e autoimunidade que caracteriza a doença (Ferreira et al., 2021).

É mais provável que o impacto da depressão no desempenho cognitivo esteja presente quando a depressão se situa no intervalo moderado a grave em doentes com EM (Morrow et al., 2016).

Outros estudos revelam que tanto a depressão como a ansiedade levam os doentes com EM a terem uma perceção mais negativa do seu grau de comprometimento cognitivo (Akbar et al., 2011; Kalron et al., 2018).

Relativamente à fadiga, esta ocorre em 70-80% dos doentes e é considerada um dos sintomas mais prevalentes e incapacitantes em todas as fases da doença (Miller et al., 2016). De acordo com a literatura atual, a fadiga é definida como um cansaço mental e/ou físico, fraqueza ou exaustão, sendo considerado um sintoma puramente subjetivo e, como tal, muitas vezes não é facilmente distinguível de outros sintomas semelhantes (Penner & Paul, 2017). No entanto, a caracterização da fadiga é avaliada através de questionários padronizados, que podem ajudar a determinar o impacto da fadiga na vida quotidiana dos doentes (Penner & Paul, 2017).

Existem alguns dados, provenientes de pequenos estudos transversais, indicadores de que a fadiga, juntamente com a ansiedade e a depressão podem influenciar negativamente a função cognitiva em doentes com EM (Messinis et al., 2019). Por exemplo, a depressão e a ansiedade parecem agravar a memória, reduzir a velocidade de processamento de informação e afetar o funcionamento executivo (Hughes et al., 2017), tal como acontece com a população em geral (Morrow et al., 2016).

Além disso, os doentes relatam problemas de sono, especialmente aqueles que também sofrem de depressão, fadiga ou dor, tendem a experimentar maiores dificuldades cognitivas (Hughes et al., 2017), nomeadamente na memória visual e verbal, funções executivas, atenção, velocidade de processamento e memória de trabalho (Kalb et al., 2018). Outros estudos também observaram que níveis mais elevados de ansiedade estavam associados a uma menor memória de trabalho e aprendizagem verbal (Ballegooijen et al., 2022).

Contudo, não existe consenso na literatura face ao impacto da fadiga, ansiedade e depressão na função cognitiva. No estudo de Bol et al (2010), não se verificou impacto da fadiga na velocidade de processamento de informação, atenção, memória e funções executivas. Uma possível explicação para a ausência desta relação pode ser pelo facto de os défices cognitivos serem o resultado do processo neurodegenerativo da EM, enquanto a fadiga, por ser subjetiva, pode estar relacionada com fatores psicológicos. Em contrapartida, observou-se que a fadiga mental, juntamente com a ansiedade e a depressão têm um impacto significativo nas queixas cognitivas (perceções subjetivas dos doentes sobre as suas dificuldades cognitivas) em doentes com EM, enquanto a fadiga física não teve esse efeito. Além disso, a falta de consenso pode ser explicada pela avaliação subjetiva do desempenho cognitivo ou pelo uso de testes breves na ANP. Neste sentido, recomenda-se a extensão da mesma através de medidas de autorrelato mais específicas para avaliar estas variáveis, uma vez que a fadiga não está diretamente ligada ao desempenho cognitivo.

Dada a escassez de estudos realizados em Portugal sobre a interação entre as variáveis fadiga, depressão e ansiedade na memória e velocidade de processamento de informação em doentes com EM, torna-se necessária mais investigação para determinar a relação entre estes fatores.

Objetivos

Este trabalho visa explorar se a fadiga, a depressão e a ansiedade exercem influencia direta sobre o funcionamento cognitivo, nomeadamente na memória e velocidade de processamento de informação.

Tendo em conta que a fadiga ocorre recorrentemente em simultâneo com a sintomatologia depressiva e ansiosa, pretendemos investigar se esta relação está presente no estudo.

Esperamos encontrar uma correlação positiva entre fadiga e alterações cognitivas. Prevemos ainda identificar uma associação entre as variáveis supramencionadas e a sintomatologia depressiva e ansiosa. Caso esta associação se confirme, prevemos que níveis mais elevados de sintomas depressivos e ansiosos estejam correlacionados com maior fadiga e consequentemente maior comprometimento cognitivo.

Para além disso, pretendemos explorar a existência de associações significativas entre o desempenho cognitivo, fadiga, sintomatologia depressiva e ansiosa, sexo, idade e escolaridade.

Dada a escassez de estudos científicos na população portuguesa sobre o impacto da fadiga, depressão e ansiedade na função cognitiva em doentes com EM, considera-se importante o estudo destas variáveis e das suas interações para que se possa criar uma base teórica sustentável e consensual que fundamente possíveis intervenções neuropsicológicas, no sentido de promover benefícios cognitivos, funcionais e de qualidade de vida destes doentes.

Método

Participantes

Neste estudo participaram um total de 242 participantes diagnosticados com Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente, dos quais 160 do sexo feminino (66.1 %) e 82 do sexo masculino (33.9 %), com idades compreendidas entre os 18 e os 68 anos ($M=41.06$; $DP=11.39$).

Relativamente à situação profissional, 177 dos participantes encontravam-se ativos (73.1 %) e 65 encontravam-se inativos (26.9 %). Em relação às habilitações literárias, a média de anos de escolaridade foi de 13.24 anos ($DP=4.11$), com valores compreendidos entre 4 e 20 anos.

Os participantes deste estudo resultaram de uma amostra de conveniência de doentes monitorizados através da Consulta de Doenças Desmielinizantes do Centro Hospitalar Universitário do São João (CHUSJ). Os critérios de inclusão dos doentes no estudo foram os seguintes: (1) estar inscrito na Consulta de Doenças Desmielinizantes do CHUSJ, no Porto; (2) género feminino ou masculino; (3) ter diagnóstico estabelecido de Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente; (4) ter sido sujeito/a, pelo menos, a uma avaliação neuropsicológica; (5) ausência de patologia psiquiátrica grave. Quanto aos critérios de exclusão, foram: (1) não estar inscrito na Consulta de Doenças Desmielinizantes do CHUSJ, no Porto; (2) ausência de diagnóstico de Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente; (3) ausência de avaliação neuropsicológica; (4) presença de doença psiquiátrica grave.

Na Tabela 1 encontram-se as características sociodemográficas e clínicas dos participantes:

Tabela 1: Caracterização sociodemográfica da amostra.

	N	%	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
Sexo						
Feminino	160	66.1				
Masculino	82	33.9				
Idade			41.11	11.39	18	68
Escolaridade			13.24	4.11	4	20
Situação Profissional						
Ativo	177	73.1				
Inativo	65	26.9				

Instrumentos

Protocolo de Avaliação Neuropsicológica (ANP) da Esclerose Múltipla (EM) utilizado no Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ)

O Protocolo de Avaliação Neuropsicológica, específico para a Esclerose Múltipla, utilizado no CHUSJ, é aplicado no decorrer da consulta, em aproximadamente 60 minutos, cujo objetivo é avaliar diversos domínios, nomeadamente, memória, funções executivas, linguagem e capacidade visuoespacial. Inicia-se com uma entrevista demográfica e, posteriormente, os doentes recorrem a duas baterias de teste previamente traduzidas e validadas para a população portuguesa: a *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test* (BRBN-T; Rao, 1991; Versão Portuguesa – Sousa et al., 2021) e a *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* (BICAMS; Benedict et al., 2012; Versão Portuguesa - Sousa et al., 2018). Seguem-se as Provas de Fluências Verbais (categórica e fonémica), o *25 Foot Walk* e o *Nine Hole Peg Test*. Por fim, são administrados os questionários de autorrelato *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS; Zigmond & Snath, 1983; Versão Portuguesa – Pais-Ribeiro et al., 2018) e o

Modified Fatigue Impact Scale (MFIS; Fisk et al., 1994; Versão portuguesa – Gomes, 2011).

Todos os participantes foram submetidos ao protocolo de avaliação neuropsicológica, específico para a Esclerose Múltipla, utilizado no CHUSJ. Deste protocolo foi selecionado um conjunto de testes (SDMT, BVMT-R, CVLT-II da bateria BICAMS e o teste PASAT da bateria BRBN-T) que visavam avaliar a memória e a velocidade de processamento de informação; e as escalas de autorrelato (HADS e MFIS) que avaliam a fadiga e a sintomatologia ansiosa e depressiva, de forma a concretizar os objetivos do presente estudo. No ponto 1.2.2, os testes usados no presente estudo serão desenvolvidos com maior detalhe.

1.2.1.1 – Entrevista

A entrevista aborda questões sobre a história clínica do doente, hábitos de consumo de álcool e/ou drogas e o seu estado de saúde atual. De um modo mais detalhado, são colocadas questões específicas sobre a doença, tal como o tipo de EM, a duração e o grau de incapacidade e/ou gravidade (Sousa et al., 2018; Sousa et al., 2021).

1.2.1.2 Questionários

Fazem também parte do protocolo de avaliação destes doentes, medidas de autorrelato que se propõem a avaliar sintomas de depressão e ansiedade (HADS) e de fadiga (MFIS) referidos previamente como frequentes ao longo do curso desta doença.

1.2.1.2.1 HADS

O *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS; Zigmond & Snath, 1983; Versão Portuguesa – Pais-Ribeiro et al., 2018) é um breve questionário bidimensional de autorrelato, desenvolvido para avaliar os níveis de ansiedade e depressão em doentes

internados (Snaith & Zigmond, 1994; Zigmond & Snaith, 1983). Este inclui uma subescala para sintomas depressivos (HADS-D) e uma subescala para sintomas de ansiedade (HADS-A). Cada subescala avalia os sintomas durante a última semana e inclui 7 itens pontuados de 0 (nunca/sem sintomas) a 3 (a maior parte do tempo/sintomas mais graves). Note-se que as pontuações inferiores a 8 são consideradas normais (Betscher et al., 2021), isto é, não ansiosos ou não deprimidos, enquanto os doentes com uma pontuação superior a 8 foram considerados ansiosos ou deprimidos (Honarmand & Feinstein, 2009).

Watson e colaboradores (2014) confirmam que o HADS é uma medida de rastreio adequada para pessoas com EM, assim como Litster e colaboradores (2016) referem que o HADS é um instrumento de rastreio útil para medir a ansiedade e a depressão.

No entanto, a investigação alerta para possíveis problemas relativamente às versões traduzidas e à utilização entre diferentes culturas do questionário (Pais-Ribeiro et al., 2018).

1.2.1.2.2 MFIS

O *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS; Fisk et al., 1994; Versão portuguesa – Gomes, 2011), é uma medida de autorrelato da fadiga, através da qual os indivíduos avaliam em que medida a fadiga afetou o seu quotidiano nas últimas quatro semanas, incluindo o dia do teste (Learmonth et al., 2013; Téllez et al., 2005).

O MFIS é constituído por 21 itens e é composto por três subescalas que descrevem o impacto da fadiga nos domínios cognitivo (10 itens), físico (9 itens) e psicossocial (2 itens). Cada item é classificado numa escala de 0 (nunca) a 4 (quase sempre). A pontuação varia entre 0 e 84, sendo que uma pontuação mais elevada indica níveis mais graves de fadiga e, por isso, reflete um maior impacto desta no quotidiano do doente (Berard et al.,

2019). Foi utilizado um valor de corte de 38 para discriminar os doentes fatigados dos não fatigados (Betscher et al., 2021).

O instrumento foi validado e demonstrou boas propriedades psicométricas em doentes com EM (Learmonth et al., 2013), é fácil de administrar e foca-se na forma como a fadiga relacionada com a EM afeta a vida quotidiana. As três subescalas (funcionamento físico, cognitivo e psicossocial) podem ser úteis para investigar e testar hipóteses relativas a estes diferentes domínios de funcionamento. Por outro lado, as três subescalas tendem a apresentar uma correlação elevada entre si, o que, por vezes, pode limitar a sua utilidade (Rottoli et al., 2016).

Em suma, o MFIS foi considerado um bom instrumento para avaliar os aspetos cognitivos e físicos da fadiga, mas não a fadiga geral (Mills et al., 2010).

Tabela 2: Descrição das diferentes escalas cognitivas usadas no presente estudo (baseado no estudo de Meca-Lallana et al., 2021; Sumowskyet et al., 2018)

Teste	Tipo de Teste	Domínio Cognitivo	Vantagens	Desvantagens
SYMBOL DIGIT MODALITY TEST (SDMT)	Rastreio	Velocidade de processamento de informação e memória de trabalho visual	Rápido (90'') Teste Sensível Versões adicionais disponíveis para follow-up Sem preconceitos de aprendizagem ou de língua/linguagem(?)	Os resultados podem ser influenciados por outros domínios cognitivos Não avalia outros domínios cognitivos
PACED AUDITORY SERIAL ADDITION TASK (PASAT)	Rastreio	Velocidade de processamento de informação; memória de trabalho; atenção complexa/sustentada? e funções executivas	Rápido (5-10') Avaliação através de estímulos auditivos Sensibilidade moderada É um teste muito conhecido na EM	Efeito teto Nível de escolaridade, stress, efeito da prática podem influenciar os resultados Pode provocar frustração ao doente
CALIFORNIA LEARNING VERBAL TEST (CVLT-II)	Parte de uma Bateria	Memória verbal	Sensibilidade elevada Boa fiabilidade	Apenas 1 versão de teste Necessita de 20' para avaliação da recuperação a longo prazo Não é computarizável
BRIEF VISUAL MEMORY TEST REVISED (BVM-T-R)	Parte de uma Bateria	Memória visuo-espacial	Sensibilidade elevada Rápido de administrar Versões de teste disponíveis Inclui tarefa de reconhecimento	Elevada variabilidade entre os avaliadores Requer capacidade motora normal
MODIFIED FATIGUE IMPACT SCALE (MFIS)	Questionário autoadministrado	Impacto da fadiga	Inclui escalas cognitiva e física	
HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS)	Questionário autoadministrado	Ansiedade e depressão	Inclui uma subescala para sintomas depressivos e uma subescala para sintomas de ansiedade	

Avaliação da velocidade de processamento de informação e da memória:

1.2.2.1 Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

O Symbol Digit Modalities Test (SDMT; Smith, 1982) é um dos testes que faz parte da *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test* (BRBN-T) mais frequentemente

utilizado tanto na prática clínica como na investigação (Benedict et al., 2017; Slavomira et al., 2022; Rao, 1990). Está provado que o SDMT é o teste mais sensível para avaliar a atenção sustentada e a capacidade de concentração, bem como a velocidade de processamento de informação visual (Slavomira et al., 2022).

Neste teste, é fornecida ao doente uma chave na qual estão emparelhados números de um a nove com nove símbolos no topo da folha (Meca-Lallana et al., 2021). Posteriormente, é apresentado ao participante filas de símbolos dispostos de forma aleatória e este tem de indicar o número correto para cada um dos símbolos, com a maior rapidez e exatidão possível durante 90 segundos (Benedict et al., 2008).

Este teste é considerado rápido, simples, fiável de testar e tem um baixo custo (DeLoire et al., 2006; Van Schependom et al., 2014). É sensível face à deteção e alteração do défice cognitivo na EM e é atualmente considerado um teste promissor para um rastreio cognitivo rápido (Langdon et al., 2012; Meca-Lallana et al., 2021; Portaccio & Amato, 2022).

Trata-se de um teste fácil que não causa uma quantidade significativa de stress ao doente (Drake et al., 2010) e não requer um neuropsicólogo para a sua administração (Benedict et al., 2008; Van Schependom et al., 2014). Em comparação com outros testes, é mais sensível (Benedict et al., 2017), requer menos tempo e não necessita de equipamento eletrónico (Van Schependom et al., 2014). Outra vantagem é o facto de o SDMT se centrar na velocidade de processamento de informação, que tem sido sugerida como o principal défice cognitivo na EM (DeLuca et al., 2004; Forn et al., 2008; Langdon, 2011; Langdon et al., 2012).

A pontuação do teste correlaciona-se com o défice cognitivo, ressonância magnética (extensão da lesão, volume ventricular, atrofia cortical e atrofia da substância cinzenta profunda), e o estado funcional do doente (Langdon et al., 2012; Van Schependom et al.,

2014). Foi sugerida uma pontuação de corte ótima de 55 acertos, categorizando corretamente 72% dos doentes, com uma sensibilidade de 0,82, uma especificidade de 0,60 e um valor preditivo positivo de 0,71 (Benedict et al., 2003; Benedict et al., 2004). Um decréscimo de 4 ou mais pontos ou 10% do SDMT ou 0,5 pode ser considerado uma medida clinicamente significativa de agravamento cognitivo (Benedict et al., 2017).

Tendo em conta todos os testes cognitivos incluídos na BRBN-T (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) e o MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis), o SDMT é o melhor teste para a deteção de défice cognitivo na EM (Benedict et al., 2008; Langdon et al., 2012; Sepulcre et al., 2006; Strober et al., 2009).

Apesar de todas as vantagens, é apenas um teste de rastreio que não oferece qualquer informação sobre outros domínios cognitivos (Portaccio & Amato, 2022) e a avaliação do estado cognitivo do doente com base num único teste continua a ser pouco rigorosa, sendo necessária a utilização de uma bateria neuropsicológica mais extensa. No entanto, se apenas um teste tivesse de ser escolhido, o SDMT seria a melhor opção (Van Schependom et al., 2014).

1.2.2.2 Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

O Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT; Gronwall, 1977) é um dos testes que faz parte da *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRBN-T) e é reconhecido na literatura como uma das medidas mais sensíveis para avaliar a velocidade de processamento de informação e a memória de trabalho na EM (Berard et al., 2018; Fisk & Archibald, 2001; Walker et al., 2012). Para além de avaliar os domínios cognitivos

supramencionados, o PASAT avalia também a atenção, o controlo executivo e a compreensão auditiva (Agyemang et al., 2021; Tombaugh, 2006).

Os participantes são instruídos a ouvir uma série aleatória de números de um só dígito (de 1 a 9) a cada 3s e somar cada número ao número anterior. O indivíduo deve dar a sua resposta oralmente antes da apresentação do algarismo seguinte, para que a resposta seja considerada correta (Berard et al., 2019).

O desempenho no PASAT é classificado manualmente após a conclusão do teste, ouvindo as respostas do participante e codificando as respostas corretas. O participante é capaz de completar este teste se tiver dado, pelo menos, duas respostas corretas. A pontuação do teste é o número de respostas corretas (Sousa et al., 2021).

É expectável que os indivíduos com EM tenham um pior desempenho à medida que a tarefa avança, uma vez que têm particular dificuldade em processar a informação com rapidez suficiente (Berard et al., 2018).

O PASAT demonstrou ser um instrumento sensível e válido para quantificar a fadiga cognitiva na EM (Morrow et al., 2015; Walker et al., 2012), embora apresente algumas limitações, particularmente em termos de estratégias de resposta e influência da matemática (Fisk & Archibald, 2001). Além disso, o resultado depende também de outros fatores, tais como a escolaridade ou a idade e os participantes tendem a rejeitar este teste, considerando-o uma tarefa difícil e stressante (Agyemang et al., 2021; Benedict et al., 2008).

1.2.2.3 California Verbal Learning Test-II (CVLT-II)

O California Verbal Learning Test-II (CVLT-II; Delis et al., 2000) é um teste muito utilizado em contextos clínicos e de investigação (Langdon, 2011). Está inserido na

bateria BICAMS e avalia a aprendizagem e a memória verbal (Betscher et al., 2021; Meca-Lallana et al., 2021). O CVLT está devidamente validado para a população portuguesa (Baeta, 2002; Ribeiro et al., 2007).

O teste inicia-se com o examinador a ler em voz alta uma lista de 16 palavras, sendo que estas estão divididas em quatro categorias principais (transportes, animais, objetos e alimentos), dispostas aleatoriamente. O participante é solicitado a referir o maior número possível de palavras, por qualquer ordem. Após a recordação dos itens ser registada, a lista é lida novamente pela mesma ordem, seguida por uma segunda tentativa de recuperação. No total, são realizadas cinco tentativas de aprendizagem, sendo sempre registadas todas as palavras evocadas (Langdon, 2011; Potticary & Langdon, 2023; Sousa et al., 2018).

O objetivo passa por avaliar uma série de constructos teóricos, sendo os mais comuns o agrupamento semântico ou em série, isto é, tendência a agrupar palavras da mesma categoria para uma memorização e evocação mais acessível (Elwood, 1995; Stricker et al., 2002).

O desempenho no teste é classificado através do número total de palavras registadas nas cinco tentativas (Betscher et al., 2021).

O CVLT-II apresentou valores de sensibilidade e especificidade acima dos 90% para a deteção de défice cognitivo ligeiro (Rabin et al., 2009). Vários estudos mostraram que os resultados nos testes que avaliam a aprendizagem através de listas de palavras são bons indicadores de quem tem maior probabilidade de desenvolver a Doença de Alzheimer (Blacker et al., 2007; Maruff et al., 2004).

1.2.2.4 Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R)

O Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R; Benedict, 1997) é um teste que faz parte da BICAMS e avalia a memória visuoespacial, a aprendizagem e a capacidade de memória imediata e de reconhecimento (Powell et al., 2020).

O participante é exposto a uma matriz de seis desenhos de figuras geométricas simples. Após 10 segundos de visualização, a matriz é retirada e é pedido ao doente que reproduza os desenhos, com papel e lápis, num total de 3 tentativas de aprendizagem, demorando o tempo que for necessário para a sua reprodução. Os critérios de cotação baseiam-se na localização e na precisão de cada desenho (de 0 a 2, sendo a pontuação máxima total de 12). O resultado do teste corresponde à pontuação total da recordação das três tentativas (Sousa et al., 2018).

Benedict (1997) referiu que o BVMT-R pode ser muito útil em contexto clínico na identificação de alterações na memória visual. Outro ponto forte deste teste diz respeito à inclusão de seis formas/estímulos diferentes, uma vez que os efeitos da prática podem inflacionar os resultados. Neste sentido, esta possibilidade permite avaliar igualmente a capacidade de memória, apesar da novidade da tarefa diminuir.

Vários estudos na literatura demonstram que o BVMT-R é um teste psicometricamente robusto (Bailey et al., 2018; Olsen et al., 2018; Pliskin et al., 2020).

Procedimentos de Recolha de Dados

Após parecer favorável da Comissão de Ética do Hospital Universitário de São João (Anexo 1), para a utilização da base de dados da Consulta de Doenças Desmielinizantes da unidade de Neuropsicologia do CHUSJ, utilizou-se uma amostra de doentes com Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente, observados entre 2019 e 2022. Esta pesquisa teve também parecer favorável da Comissão de Ética da Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade do Porto (Anexo 2).

Como critérios de inclusão para o estudo constam: estar inscrito na Consulta de Doenças Desmielinizantes do CHUSJ, no Porto; diagnóstico estabelecido de Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente; ter sido sujeito/a a, pelo menos, uma avaliação neuropsicológica e ausência de patologia psiquiátrica grave.

Procedimentos de Análise de Dados

A análise de dados envolveu a criação de uma base de dados no programa de análise estatística IBM Statistics SPSS (versão 29.0.0.0).

Relativamente à avaliação das funções cognitivas, as pontuações de cada teste foram convertidas em resultados padronizados segundo os dados normativos disponíveis para a população portuguesa.

Numa primeira análise, realizámos uma estatística descritiva (média, DP, mínimo e máximo) do desempenho dos participantes nas provas aplicadas. De seguida, recorremos ao SPSS para verificar a possível existência de associações significativas entre o desempenho cognitivo, fadiga, sintomatologia depressiva e ansiosa, idade e escolaridade, explorando a existência de relações entre as variáveis (e.g. correlações significativas). Para testar o papel de algumas variáveis chave deste trabalho recorreu-se ainda a comparações de médias e comparações de médias da distribuição de doentes com o valor critério da população portuguesa, de forma a detetar défices específicos na amostra de doentes com Esclerose Múltipla Recorrente Remitente.

Resultados

A Tabela 3 sumaria os resultados obtidos pelos participantes nos diferentes testes neuropsicológicos e questionários realizados, apresentando os valores relativos ao *N*, *média*, *desvio-padrão*, *mínimo* e *máximo* através da análise estatística descritiva.

Foram analisados os desempenhos dos participantes relativamente aos testes cognitivos (BVMT-R, CVLT-II, PASAT e SDMT) com o objetivo de verificar se eram inferiores à média normativa estabelecida para a população portuguesa.

Relativamente ao teste BVMT-R, os participantes obtiveram um desempenho inferior ($M=22,74$; $DP=8,3$) em relação ao valor da média para a população portuguesa ($M=24,68$; $DP=5,52$; Sousa et al., 2018). A análise estatística revelou uma diferença significativa entre a média observada da amostra e o valor de referência da população portuguesa, com $t(241)=3,64$, $p<0,01$.

No teste CVLT-II, verificou-se um desempenho inferior em relação aos valores normativos. A média observada ($M=53,02$; $DP=11,79$) foi significativamente abaixo do esperado em relação ao valor médio da população portuguesa ($M=60,47$; $DP=10,12$; Sousa et al., 2018). O teste *t* indicou uma diferença estatisticamente significativa, com $t(241) = 9,82$, $p < 0,01$.

O desempenho dos doentes com EM no teste PASAT, revelou resultados ($M=42,71$; $DP=15,26$) inferiores aos valores normativos ($M=47,21$; $DP=10,80$; Sousa et al., 2017). O teste *t* de amostra única confirmou esta diferença, $t(241) = 4,58$, $p<0,01$.

Os resultados relativamente ao teste SDMT revelaram resultados significativamente inferiores em relação à população portuguesa. A média observada na amostra clínica de doentes com EM foi de ($M=51,32$; $DP=13,24$), enquanto a média normativa é ($M=58,68$;

DP=10,02; Sousa et al., 2018). O teste t de amostra única, $t(241) = 8.65$, $p < 0,01$ confirmou esta discrepância de valores.

No que diz respeito ao MFIS, os participantes apresentaram sinais evidentes de fadiga ($M=33,75$; $DP=19,7$) em relação aos valores da média normativa para a população portuguesa ($M=16,5$; $DP=15,1$; Novo et al., 2018). A média observada nesta amostra foi significativamente superior à média da população normativa, $t(240)=13,56$, $p < 0,01$.

No que concerne à sintomatologia depressiva, avaliada pelo HADS_D, constatou-se que os participantes do presente estudo ($M=5,42$; $DP = 4,09$) apresentaram níveis de depressão superiores aos valores normativos reportados para a população portuguesa ($M = 3,18$; $DP = 2,57$; Sousa et al., 2018), $t(241)=8,52$, $p < 0,01$.

No que diz respeito à ansiedade, medida através do mesmo instrumento (HADS-A), o resultado observado na amostra foi de ($M=8,05$; $DP = 4,39$). Comparando com os valores normativos da população portuguesa ($M = 6,32$; $DP = 3,00$; Sousa et al., 2018), verificou-se que os participantes apresentaram níveis de ansiedade mais elevados do que a média da população portuguesa, $t(241)=6,14$, $p < 0,01$.

Tabela 3: Médias, desvio-padrão, mínimo e máximo do desempenho da amostra nos diferentes testes e questionários aplicados.

	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	N
PASAT	42,71	15,265	0	60	242
BVMT-R	22,74	8,3	0	36	242
CVLT-II	53,02	11,79	16	76	242
SDMT	51,32	13,24	9	94	242
HADS-A	8,05	4,39	0	19	242
HADS-D	5,42	4,09	0	17	242

MFIS	33,75	19,7	0	87	241
------	-------	------	---	----	-----

Nota: PASAT – *Paced Auditory Serial Addition Test*; BVMT-R – *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*; CVLT-II – *California Verbal Learning Test-Second Edition*; SDMT – *Symbol Digit Modalities Test*; HADS – *Hospital Anxiety and Depression Scale*; MFIS – *Modified Fatigue Impact Scale*.

De forma a analisar a interação entre o desempenho cognitivo, a fadiga e a sintomatologia depressiva e ansiosa, recorreu-se a uma análise de correlações de Pearson que se pode ver sumariada na Tabela 4. Adicionalmente, com o propósito de verificar se existe associação com o desempenho cognitivo, fadiga e sintomatologia depressiva e ansiosa, foram incluídas as variáveis sexo, idade e escolaridade.

Tabela 4: Tabela de correlações de Pearson do desempenho cognitivo, sintomatologia depressiva e ansiosa, fadiga e variáveis sociodemográficas

	CVLT-II	BVMT-R	SDMT	PASAT	MFIS	HADS_A	HADS_D	Idade	Sexo
BVMT-R	,530**								
SDMT	,456**	,652**							
PASAT	,442**	,522**	,613**						
MFIS	-0,113	-,154*	-,304**	-,198**					
HADS_A	-0,018	-0,076	-,168**	-,133*	,568**				
HADS_D	-,135*	-,180**	-,345**	-,273**	,668**	,651**			
Idade	-,203**	-,475**	-,474**	-,227**	0,114	-0,050	,158*		
Sexo	,155*	0,007	-0,034	-,145*	,227**	,255**	,201**	0,054	
Escolaridade	,451**	,447**	,449**	,453**	-0,069	-0,045	-,131*	-,184**	0,030

Nota: *p<.05; ** p<.01

BVMT-R=Brief Visuospatial Memory Test-Revised; SDMT= Symbol Digit Modalities Test; PASAT=Paced Auditory Serial Addition Test; CVLT-II=California Verbal Learning Test-Second Edition; MFIS=Modified Fatigue Impact Scale; HADS=Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS_A=Hospital Anxiety Scale; HADS_D=Hospital Depression Scale

°. Listwise N=241

A fadiga foi analisada em relação a diferentes domínios cognitivos, bem como em relação à depressão e à ansiedade. O resultado da análise das correlações revelou que a

fadiga, medida pelo MFIS, não apresenta uma correlação significativa com a aprendizagem e memória verbal, avaliada pelo CVLT-II ($r = -0,113$, *ns*). Contudo, uma correlação negativa fraca, mas significativa, foi observada entre a fadiga e a memória visuoespacial (BVMT-R; $r = -0,154$, $p < 0,05$).

Foi também encontrada uma correlação moderada e significativa entre a fadiga e a velocidade de processamento de informação (SDMT; $r = -0,304$, $p < 0,01$) e com a memória de trabalho (PASAT; $r = -0,198$, *ns*).

Foram encontradas correlações positivas significativas entre fadiga e ansiedade (HADS_A; $r = 0,568$, $p < 0,01$), bem como entre fadiga e depressão (HADS_D; $r = 0,668$, $p < 0,01$).

A depressão (HADS_D) apresentou correlações negativas moderadas com a velocidade de processamento e a memória de trabalho, medidas pelo SDMT ($r = -0,273$, $p < 0,01$) e pelo PASAT ($r = -0,273$, $p < 0,01$).

A ansiedade (HADS_A) mostrou uma correlação fraca, mas significativa, com a velocidade de processamento (SDMT; $r = -0,168$, $p < 0,05$) e sem correlação significativa com o PASAT ($r = -0,133$, *ns*).

Por outro lado, a ansiedade (HADS_A) mostrou correlações mais fracas com o desempenho cognitivo em comparação com a depressão e a fadiga. No SDMT houve uma correlação negativa fraca, mas significativa ($r = -0,168$, $p < 0,05$).

Relativamente ao PASAT, não foi encontrada uma correlação significativa entre ansiedade e memória de trabalho ($r = -0,133$, *ns*).

A idade apresentou uma correlação negativa significativa com todos os testes cognitivos, indicando que o desempenho cognitivo tende a diminuir à medida que a idade

aumenta: CVLT-II ($r = -0,203, p < 0,01$), BVMT-R ($r = -0,475, p < 0,01$), SDMT ($r = -0,474, p < 0,01$) e PASAT ($r = -0,227, p < 0,01$).

A escolaridade mostrou correlações positivas significativas com todos os domínios cognitivos, indicando que níveis mais elevados de escolaridade estão associados a um melhor desempenho cognitivo: CVLT-II ($r = 0,451, p < 0,01$), BVMT-R ($r = 0,447, p < 0,01$), SDMT ($r = 0,449, p < 0,01$) e PASAT ($r = 0,453, p < 0,01$).

Por outro lado, a variável sexo apresentou correlações significativas apenas com a fadiga, com as mulheres a relatarem mais fadiga e mais ansiedade, respetivamente (MFIS, $r = 0,227, p < 0,01$; HADS_A, $r = 0,255, p < 0,01$). Esta relação foi mais importante do que as relações de pequena magnitude observada ao nível do desempenho cognitivo, onde foi observada uma associação de melhores resultados no CVLT-II aos homens e do PASAT às mulheres (ver Tabela 4).

Em suma, as correlações mais significativas observadas no estudo indicam que a fadiga e a depressão têm um impacto mais pronunciado sobre o desempenho cognitivo, especialmente na velocidade de processamento e na memória de trabalho. A idade também se revelou um fator importante, com um efeito negativo sobre a cognição, particularmente na memória visuoespacial e na velocidade de processamento. Por outro lado, a ansiedade revelou um impacto menos pronunciado, apresentando, no que respeita ao desempenho cognitivo, maior correlação com a velocidade de processamento. A escolaridade mostrou-se um fator protetor, associado a um melhor desempenho em todos os domínios cognitivos avaliados, enquanto ser do sexo feminino se relacionou com maior relato de fadiga e ansiedade e não tanto com o desempenho cognitivo.

Discussão

Há uma elevada prevalência de sintomas de humor e comprometimento cognitivo em doentes com esclerose múltipla (Leavitt et al., 2020), assim como um impacto significativo da fadiga nesses indivíduos (Ramirez et al., 2021). No entanto, as interações entre estes sintomas e o comprometimento cognitivo ainda não são totalmente compreendidas (Leavitt et al., 2020). Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo investigar a influência da fadiga, depressão e ansiedade no desempenho cognitivo, nomeadamente na memória e velocidade de processamento de informação.

Dada a ocorrência frequente da fadiga juntamente com sintomas de depressão e ansiedade, procurou-se também analisar a existência dessa relação na amostra, bem como a sua associação com as alterações cognitivas. Além disso, procurou-se analisar o impacto que os fatores sociodemográficos, como a idade, sexo e escolaridade exercem no funcionamento cognitivo. Para tal, recorreu-se aos dados de 242 doentes com EMRR, de forma a comparar o desempenho dos participantes da amostra, em provas neuropsicológicas e respostas aos questionários, face aos resultados normativos para a população portuguesa, proveniente da base de dados do CHUSJ.

A nossa hipótese é que a amostra apresente evidências de presença de fadiga e alterações cognitivas, com uma correlação positiva entre estas. Ademais, esperamos identificar uma associação entre as variáveis sociodemográficas supramencionadas e a sintomatologia depressiva e ansiosa, bem como o impacto direto da depressão e da ansiedade no funcionamento cognitivo. Prevemos que níveis mais elevados de sintomas depressivos e ansiosos estejam correlacionados com maior fadiga e consequente comprometimento cognitivo,

Em primeiro lugar, tal como esperado, os resultados dos testes neuropsicológicos realizados nos doentes com EMRR foram, de um modo geral, inferiores aos valores normativos da população portuguesa, o que indica que os participantes da amostra têm pior desempenho cognitivo do que a população no geral. Em contrapartida, nos questionários de avaliação de sintomas como fadiga, ansiedade e depressão, os valores obtidos foram superiores à média normativa, o que confirma a presença desses sintomas de forma significativa na presente amostra.

Este estudo mostra que os participantes da nossa amostra relatam ansiedade e depressão, conforme medido pelo instrumento HADS. Para além disso, é possível observar que estes doentes apresentam níveis superiores de depressão (HAD_D) em comparação com os níveis de ansiedade (HADS_A). Os resultados do presente estudo estão de acordo com estudos anteriores (Boeschoten et al., 2017; Gill et al., 2019; Podda et al., 2020) mas são contrariadas por outros (Hanna & Strober, 2020; Wood et al., 2013) que encontraram níveis mais elevados de ansiedade do que depressão.

Assim, os dados apoiam a hipótese de que haveria evidências de fadiga, ansiedade, depressão e alterações cognitivas.

A hipótese inicial é que a fadiga (MFIS) influencia negativamente o funcionamento cognitivo, particularmente na memória e na velocidade de processamento da informação. Para isso, explorou-se a relação do questionário MFIS com o teste CVLT-II ($r = -0,113$, *ns*) e chegou-se à conclusão de que não há uma correlação significativa entre fadiga, aprendizagem e memória verbal, sugerindo que, nesta amostra, a fadiga não tem um impacto considerável nestes domínios. No seguimento desse tópico, também se verificou a relação entre o questionário e o teste BVMT-R ($r = -0,154$, $p < 0,05$) que mostra uma correlação negativa fraca, mas significativa, entre fadiga e memória visuoespacial. Isso

sugere que a fadiga pode ter algum impacto, embora de magnitude pequena. Por outro lado, observou-se uma correlação moderada e significativa entre o questionário que avalia a fadiga (MFIS) e a velocidade de processamento avaliada pelo SDMT ($r = -0,304$, $p < 0,01$). Este resultado indica que a velocidade de processamento de informação demonstrou ser mais reduzida nos doentes com EM que referem fadiga (Langdon et al., 2011; Oreja-Guevara et al., 2019;). Observa-se, igualmente, uma correlação negativa moderada entre a fadiga e a memória de trabalho medida pelo PASAT ($r = -0,198$, $p < 0,01$).

Em suma, a fadiga parece estar moderadamente associada ao comprometimento da velocidade de processamento de informação, memória e funções executivas (SDMT, PASAT), o que é consistente com a literatura (Langdon, 2011; Portaccio & Amato, 2022) com efeitos menores sobre a memória visuoespacial (BVMT-R) e sem impacto significativo na aprendizagem e memória verbal (CVLT-II). Isso dá suporte à hipótese de que a fadiga afeta o funcionamento cognitivo, particularmente na velocidade de processamento de informação.

A fadiga é um dos sintomas mais frequentes e incapacitantes na EM (Penner et al., 2007; Zajicek et al., 2010) e os doentes frequentemente relatam que o seu funcionamento cognitivo é negativamente afetado pela fadiga (Bol et al., 2010; Krupp et al., 1988; Langdon et al., 2011). Contudo, continua a existir falta de dados científicos que mostrem que há uma grande influência da fadiga no desempenho cognitivo. Uma possível explicação para a ausência dessa relação pode residir no facto de o comprometimento cognitivo ser resultado do processo neurodegenerativo da EM, enquanto a experiência subjetiva da fadiga poderá estar mais relacionada com fatores psicológicos (Bol et al., 2010).

A próxima parte da hipótese sugere que os níveis de depressão e ansiedade afetam o funcionamento cognitivo, particularmente em relação à memória e à velocidade de processamento. Embora estudos anteriores tenham demonstrado que a ansiedade pode prejudicar a cognição nos doentes com EM (Goretti et al., 2014; Wallis et al., 2020), afetando especificamente o funcionamento executivo, a memória e a velocidade de processamento de informações (Kalron et al., 2018), este estudo revela que, apesar da presença de ansiedade, a relação com o desempenho cognitivo foi baixa.

Por outro lado, a depressão medida pelo HADS_D mostra correlações negativas com todos os testes neuropsicológicos, principalmente com o SDMT ($r = -0,273$, $p < 0,01$), o que reflete que indivíduos com níveis mais elevados de depressão tendem a ter uma redução significativa na velocidade de processamento de informação. Na mesma linha, observou-se que doentes com EM deprimidos tinham mais dificuldades no PASAT ($r = -0,273$, $p < 0,01$), o que mostra uma velocidade de processamento reduzida e memória de trabalho mais comprometida (Langdon, 2011; Portaccio & Amato, 2022), o que é consistente com as meta-análises dos estudos de Oreja-Guevara et al. (2019) e Thornton & Raz (1997).

A depressão e a ansiedade podem ser reações naturais face ao curso imprevisível de uma doença incapacitante e crónica. Além disso, os doentes com EM podem estar predispostos à depressão ou à ansiedade devido a múltiplos fatores de risco psicossociais, tais como lidar de forma inadequada com a situação e/ou ausência de apoio social, processos biológicos relacionados com a EM, como alterações na estrutura cerebral (Boeschoten et al., 2017; Feinstein et al., 2011), incapacidade física, disfunção cognitiva, determinados tratamentos, a incerteza inerente à doença e a redução da qualidade de vida (Oreja-Guevara et al., 2019).

Outro objetivo do estudo foi investigar a coexistência de fadiga, depressão e ansiedade, além de tentar compreender como essas variáveis se relacionam e influenciam o desempenho cognitivo. Desta forma, foi possível observar que existe uma correlação positiva significativa entre fadiga e ansiedade (MFIS e HADS_A; $r = 0,568$, $p < 0,01$), sugerindo que indivíduos que apresentam maiores níveis de ansiedade também relatam maior fadiga. Isso confirma a hipótese de que a fadiga e a ansiedade estão frequentemente inter-relacionadas.

A correlação entre fadiga e depressão é ainda mais forte (MFIS e HADS_D; $r = 0,668$, $p < 0,01$) sugerindo que sintomas depressivos estão fortemente associados à fadiga (Penner et al., 2007; Tarasiuk et al., 2022), ao contrário de outros estudos que não encontraram esta relação (Krupp et al., 1988; Möller et al., 1994). Este dado reforça a hipótese de que a fadiga ocorre com maior intensidade em indivíduos com maiores níveis de depressão, o que também pode estar relacionado a um impacto mais severo no funcionamento cognitivo. Importa referir que os sintomas de depressão podem ser confundidos com a fadiga, como a perda de motivação e anedonia, o que torna difícil de as diferenciar (Tarasiuk et al., 2022).

Qualquer uma das formas de ansiedade, depressão ou fadiga é debilitante, tanto na população em geral, como em indivíduos com EM. A ansiedade e a depressão estão individualmente associadas a um risco elevado de ideação suicida e suicídio, enquanto a fadiga é frequentemente apontada como uma das principais causas de perda de emprego, resultando numa consequente diminuição da qualidade de vida (Wood et al., 2013).

Para compreender melhor os fatores que podem influenciar o desempenho cognitivo, é importante analisar as correlações entre idade, sexo, escolaridade e as variáveis cognitivas. Neste sentido, a idade tem uma correlação negativa significativa com todos

os testes cognitivos (CVLT-II, BVM-T-R, SDMT e PASAT), indicando que à medida que a idade avança, o desempenho cognitivo tende a diminuir: CVLT-II ($r = -0,203$, $p < 0,01$); BVM-T-R ($r = -0,475$, $p < 0,01$); SDMT ($r = -0,474$, $p < 0,01$) e PASAT ($r = -0,227$, $p < 0,01$). Os resultados obtidos são consistentes com a literatura existente, uma vez que o comprometimento cognitivo está mais fortemente relacionado com a idade do doente e gravidade da doença do que com a duração ou o seu fenótipo. Assim, destaca-se a relevância de realizar avaliações neuropsicológicas periódicas desde os estágios iniciais da EM. Neste contexto, recomenda-se que o diagnóstico precoce e a implementação de intervenções sejam preferencialmente direcionados a indivíduos mais jovens, dado que a plasticidade cerebral e a reserva cognitiva podem atenuar os efeitos negativos ao nível cerebral (Ruano et al., 2017).

No que concerne à escolaridade, esta desempenha um papel protetor, na medida em que quanto maior for a escolaridade, melhor o desempenho cognitivo em todos os domínios, tal como os resultados da nossa amostra revelam: CVLTII ($r = 0,451$, $p < 0,01$); BVM-T-R ($r = 0,447$, $p < 0,01$); SDMT ($r = 0,449$, $p < 0,01$) e PASAT ($r = 0,453$, $p < 0,01$). A reserva cognitiva é fundamental, na medida em que exerce impacto como fator prognóstico. Doentes com EM que possuem maior nível de escolaridade, mais vocabulário, mais hobbies e mais atividades cognitivamente estimulantes têm uma reserva cognitiva maior (Oreja-Guevara et al., 2019; Stein et al., 2023), minimizando, desta forma, as manifestações clínicas de um processo neurodegenerativo (Stern, 2002).

Assim, os resultados da nossa amostra são consistentes com a hipótese geral do estudo, sugerindo uma relação clara entre fadiga, sintomatologia depressiva e ansiosa e comprometimento cognitivo, sendo a depressão o fator que exerce maior impacto nas funções cognitivas avaliadas.

Limitações e Investigações Futuras

Importa referir que este estudo apresenta diversas limitações, começando pelo facto da ausência de um grupo de controlo, isto é, um grupo de participantes sem diagnóstico de EM, no qual pudessem ser medidas as relações entre os testes e as provas aqui abordadas. A falta de um grupo de controlo impossibilita que se estabeleça uma comparação clara entre os doentes com esta doença e os indivíduos saudáveis. Consequentemente, não é possível afirmar que os resultados observados são atribuíveis exclusivamente à EM ou se podem ser influenciadas por outros fatores não controlados.

Além disso, aponta-se como uma limitação significativa a inclusão de apenas um fenótipo de Esclerose Múltipla, nomeadamente Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente. A inclusão de outros fenótipos da EM poderia revelar diferenças significativas nos resultados, devido às distintas características clínicas e neuropsicológicas associadas a cada subtipo. Esses fenótipos possuem diferentes padrões de progressão e resposta ao tratamento. Assim sendo, a generalização dos resultados deste estudo é limitada, na medida em que as conclusões do estudo podem não ser aplicáveis a todos os doentes com EM.

Outra limitação relevante é a falta de controlo sobre a medicação dos participantes do estudo. Alguns medicamentos utilizados no tratamento da EM possuem efeitos colaterais diversos que podem interferir na realização da avaliação neuropsicológica e, consequentemente, influenciar os resultados do estudo.

Dado o impacto do comprometimento cognitivo na vida diária dos doentes e a heterogeneidade da doença, será necessário ampliar a variedade de instrumentos de avaliação, como a inclusão de outras medidas de autorrelato sobre fadiga, ansiedade e depressão para oferecer uma visão mais abrangente do impacto da EM. A realização de

estudos longitudinais permitirá observar as mudanças ao longo do tempo e avaliar a progressão dos sintomas, especialmente devido à natureza flutuante da doença e à influência das variações de fadiga e desempenho cognitivo ao longo do tempo. A ausência de dados longitudinais impede-nos de ir além da descrição de associações, ao não permitir a extração de relações causais.

Será igualmente interessante correlacionar as variáveis fadiga, depressão e ansiedade com a variável tempo de doença, uma vez que alguns sintomas, como a ansiedade, podem alterar-se com a duração da doença, enquanto outros, como a fadiga e a depressão, podem não se modificar (Freedman et al., 2023). Estes resultados destacam a importância de monitorizar de perto o estado mental das pessoas com EM ao longo do tempo.

Implementar essas recomendações poderá contribuir para uma maior clareza e aplicabilidade dos resultados, além de proporcionar insights mais profundos sobre a Esclerose Múltipla e as suas variabilidades.

Conclusão

O presente estudo contribuiu para a compreensão do impacto da fadiga, depressão, ansiedade e variáveis sociodemográficas no desempenho cognitivo de doentes com esclerose múltipla (EM). As hipóteses formuladas foram, em grande parte, confirmadas, refletindo a complexidade dos fatores que influenciam a cognição nesta doença.

A primeira hipótese, que propunha que a fadiga, depressão e ansiedade afetariam o funcionamento cognitivo (memória e velocidade de processamento), foi parcialmente confirmada. Observou-se que tanto a fadiga quanto a depressão apresentaram uma relação significativa com o desempenho cognitivo, impactando negativamente áreas como a

memória e a velocidade de processamento. Contudo, ao contrário do esperado, a ansiedade, apesar de estar associada ao comprometimento cognitivo, mostrou uma correlação menos expressiva, sendo que, em alguns casos, a relação com determinados testes, como o PASAT, não alcançou significância estatística. Esses resultados sugerem que a fadiga e a depressão desempenham papéis centrais no comprometimento cognitivo, enquanto a ansiedade apresenta um impacto menos acentuado.

A segunda hipótese, que indicava a coexistência de fadiga, depressão e ansiedade, foi totalmente confirmada. Os dados mostram correlações positivas e significativas entre esses sintomas, sugerindo que a fadiga frequentemente se manifesta em conjunto com sintomas depressivos e ansiosos.

As hipóteses subsequentes, que postulavam uma correlação entre a fadiga, depressão e ansiedade com alterações cognitivas, também foram confirmadas. Níveis elevados de fadiga e depressão mostraram-se associados a um pior desempenho em testes de memória e velocidade de processamento, como o SDMT e o PASAT. Embora a ansiedade tenha mostrado correlações negativas com o comprometimento cognitivo, estas foram menos robustas, especialmente no PASAT, onde a relação não foi estatisticamente significativa.

Por fim, a última hipótese, que sugeria uma associação entre desempenho cognitivo e variáveis sociodemográficas (idade, sexo e escolaridade), foi parcialmente confirmada. A idade demonstrou uma correlação negativa com o desempenho cognitivo, sobretudo em testes de velocidade de processamento, enquanto a escolaridade apresentou uma correlação positiva, evidenciando o papel protetor da reserva cognitiva. Doentes com maior nível educacional tendem a exibir melhores resultados nos testes neuropsicológicos, sublinhando a importância da reserva cognitiva na atenuação dos

efeitos da EM. O sexo mostrou-se menos influente nas alterações cognitivas, embora tenha sido significativamente correlacionado com níveis de fadiga e ansiedade.

Esses resultados são consistentes com a literatura, que destaca a interdependência entre os fatores emocionais e cognitivos em doenças neurológicas, como a EM.

Assim, o presente estudo reforça a necessidade de abordagens clínicas que integrem tanto a reabilitação cognitiva como a gestão de sintomas emocionais através de intervenção psicológica, como a ansiedade, a depressão e a fadiga, de modo a desenvolver intervenções especializadas e adequadas que promovam uma melhor qualidade de vida para os doentes com EM. Além disso, destaca-se a importância de programas de intervenção precoce, especialmente em indivíduos mais jovens, nos quais a plasticidade cerebral e a reserva cognitiva podem desempenhar um papel fundamental na adaptação aos desafios impostos pela doença (AlSaeed et al., 2022).

Referências

- Adams, E. J., Nguyen, A. T., & Cowan, N. (2018). Theories of working memory: Differences in definition, degree of modularity, role of attention, and purpose. *Language, Speech, and Hearing Services in Schools*, 49(3), 340–355. https://doi.org/10.1044/2018_LSHSS-17-0114
- Agyemang, C., Berard, J. A., & Walker, L. A. S. (2021). Cognitive fatigability in multiple sclerosis: How does performance decline over time on the Paced Auditory Serial Addition Test? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 54, 103130. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103130>

- AlSaeed, S., Aljouee, T., Alkhawajah, N. M., Alarieh, R., AlGarni, H., Aljarallah, S., Ayyash, M., & Abu-Shaheen, A. (2022). Fatigue, depression, and anxiety among ambulating multiple sclerosis patients. *Frontiers in Immunology*, 13, 844461. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.844461>
- Akbar, N., Honarmand, K., & Feinstein, A. (2011). Self-assessment of cognition in multiple sclerosis: The role of personality and anxiety. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 24(3), 115–121. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31822a20ae>
- Amato, M. P., Krupp, L. B., Charvet, L. E., Penner, I., & Till, C. (2016). Pediatric multiple sclerosis: Cognition and mood. *Neurology*, 87(Suppl. 2), S82–S87. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002883>
- Baecher-Allan, C., Kaskow, B. J., & Weiner, H. L. (2018). Multiple sclerosis: Mechanisms and immunotherapy. *Neuron*, 97(4), 742–768. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.021>
- Baeta, É. (2002). Bateria para avaliação neuropsicológica de adultos com epilepsia. *Psicologia*, 16(1), 79–96. <https://doi.org/10.17575/rpsicol.v16i1.470>
- Bailey, K. C., Soble, J. R., Bain, K. M., & Fullen, C. (2018). Embedded performance validity tests in the Hopkins Verbal Learning Test–Revised and the Brief Visuospatial Memory Test–Revised: A replication study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33(7), 895–900. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx111>
- Ballegooijen, H. V., Hiele, K. V. D., Enzinger, C., Voer, G., & Visser, L. H. (2022). The longitudinal relationship between fatigue, depression, anxiety, disability, and adherence with cognitive status in patients with early multiple sclerosis treated with interferon beta-1a. *Journal of the Neurological Sciences*, 442, 120310. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2022.100409>

- Baranzini, S. E., & Oksenberg, J. R. (2017). The genetics of multiple sclerosis: From 0 to 200 in 50 years. *Trends in Genetics*, 33(12), 960–970. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.09.004>
- Benedict, R. H. B. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test–Revised: Professional manual*. Psychological Assessment Resources.
- Benedict, R. H. B., Cox, D., Thompson, L. L., Foley, F., Weinstock-Guttman, B., & Munschauer, F. (2004). Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 10(6), 675–678. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1098oa>
- Benedict, R. H., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hamalainen, P., Hartung, H., Krupp, L., Penner, I., Redder, A. T., & Langdon, D. (2012). Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): International standards for validation. *BMC Neurology*, 12, 55. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-55>
- Benedict, R. H. B., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. G. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet Neurology*, 19(10), 860–871. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30277-5)
- Benedict, R. H., DeLuca, J., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., & Rudick, R. (2017). Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 23(5), 721–733. <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>
- Benedict, R. H. B., Duquin, J. A., Jurgensen, S., Rudick, R. A., Feitcher, J., Munschauer, F. E., Panzara, M. A., & Weinstock-Guttman, B. (2008). Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities

- Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 14(7), 940–946. <https://doi.org/10.1177/1352458508090923>
- Benedict, R. H. B., Munschauer, F., Linn, R., Miller, C., Murphy, E., Foley, F., & Jacobs, L. (2003). Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 9(1), 95–101. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms861oa>
- Berard, J. A., Smith, A. M., & Walker, L. A. S. (2018). A longitudinal evaluation of cognitive fatigue on a task of sustained attention in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 20(2), 55–61. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2016-106>
- Berard, J. A., Smith, A. M., & Walker, L. A. S. (2019). Predictive models of cognitive fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 34(1), 31–38. <https://doi.org/10.1093/arclin/acy014>
- Betscher, E., Guenter, W., Langdon, D. W., & Bonek, R. (2021). Polish validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS battery): Correlation of cognitive impairment with mood disorders and fatigue. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 55(1), 59–66. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0080>
- Blacker, D., Lee, H., Muzikansky, A., Martin, E. C., Tanzi, R., McArdle, J. J., Moss, M., & Albert, M. (2007). Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Archives of Neurology*, 64(6), 862–871. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.6.862>
- Boeschoten, R. E., Braamse, A. M. J., Beekman, A. T. F., Cuijpers, P., van Oppen, P., Dekker, J., & Uitdehaag, B. M. J. (2017). Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>

- Bol, Y., Duits, A. A., Lousberg, R., Hupperts, R. M., Lacroix, M. H., Verhey, F. R., & Vlaeyen, J. W. (2010). Fatigue and physical disability in patients with multiple sclerosis: A structural equation modeling approach. *Journal of Behavioral Medicine*, 33(5), 355–363. <https://doi.org/10.1007/s10865-010-9266-8>
- Cowan, N. (2017). The many faces of working memory and short-term storage. *Psychonomic Bulletin & Review*, 24(4), 1158–1170. <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1191-6>
- Deloire, M. S. A., Bonnet, M. C., Salort, E., Arimone, Y., Boudineau, M., Petry, K. G., & Brochet, B. (2006). How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis*, 12(4), 445–452. <https://doi.org/10.1191/1352458506ms1289oa>
- Dendrou, C., Fugger, L., & Friese, M. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 15(9), 545–558. <https://doi.org/10.1038/nri3871>
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 550–562. <https://doi.org/10.1080/13803390490496641>
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (1987–2000). *California Verbal Learning Test–Second Edition (CVLT–II)* [Database record]. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t15072-000>
- Drake, A. S., Weinstock-Guttman, B., Morrow, S. A., Hojnacki, D., Munschauer, F. E., & Benedict, R. H. B. (2010). Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: Replacing the PASAT with the Symbol Digit

Modalities Test. *Multiple Sclerosis*, 16(2), 228–237.

<https://doi.org/10.1177/1352458509354552>

Elwood, R. (1995). The California verbal learning test: Psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychology Review*, 5(3), 173–201.
<https://doi.org/10.1007/BF02214761>

Ferreira, A. M., Leal, B., Ferreira, I., Brás, S., Moreira, I., Samões, R., Silva, L. S., Santos, S., Costa, S., Almeida, A. M., Pinto, M. J., Sousa, C., Sá, J., Sampaio, C., Matos, C., Rodrigues, A., Pinto, M., Sá, M., Pacheco, P., & Martins da Silva, A. (2021). Depression and anxiety in multiple sclerosis patients: The role of genetic variability of interleukin 1 β . *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 52, 102982.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102982>

Feinstein, A. (2011). Multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis*, 17(11), 1276–1281. <https://doi.org/10.1177/1352458511417835>

Fisk, J. D., & Archibald, C. J. (2001). Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(3), 363–372.
<https://doi.org/10.1017/S1355617701733103>

Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., & Murray, T. J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 21(1), 9–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8180914>

Forn, C., Belenguer, A., Parcet-Ibars, M. A., & Avila, C. (2008). Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Journal of Clinical*

and *Experimental Neuropsychology*, 30(7), 789–796.

<https://doi.org/10.1080/13803390701779560>

Freedman, D. E., Oh, J., & Feinstein, A. (2023). Neuropsychiatric status of patients with multiple sclerosis across disease duration intervals. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 35(3).

<https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20220124>

Gill, S., Santo, J., Blair, M., & Morrow, S. A. (2019). Depressive symptoms are associated with more negative functional outcomes than anxiety symptoms in persons with multiple sclerosis. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 31(1), 37–42. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18010011>

Gomes, L. R. (2011). Validação da versão portuguesa da escala de impacto da fadiga modificada e da escala de severidade da fadiga na esclerose múltipla [Dissertação de Mestrado, Universidade do Minho, Repositório Institucional da Universidade do Minho]. <http://repositorium.sdum.uminho.pt/handle/1822/17841>

Goretti, B., Viterbo, R. G., Portaccio, E., Niccolai, C., Hakiki, B., Piscolla, E., Iaffaldano, P., Trojano, M., & Amato, M. P. (2014). Anxiety state affects information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 35(4), 559–563. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1544-0>

Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367–373. <https://doi.org/10.2466/pms.1977.44.2.367>

Hanna, M., & Strober, L. B. (2020). Anxiety and depression in multiple sclerosis (MS): Antecedents, consequences, and differential impact on well-being and quality of life. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 44, 102261. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102261>

- Haki, M., Al-Biati, H. A., Al-Tameemi, Z. S., Ali, I. S., & Al-Hussaniy, H. A. (2024). Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine*, 103(8), e37297. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037297>
- Honarmand, K., & Feinstein, A. (2009). Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 15(12), 1518–1524. <https://doi.org/10.1177/1352458509347150>
- Hughes, A. J., Parmenter, B. A., Haselkorn, J. K., Lovera, J. F., Bourdette, D., Boudreau, E., Cameron, M. H., & Turner, A. P. (2017). Sleep and its associations with perceived and objective cognitive impairment in individuals with multiple sclerosis. *Journal of Sleep Research*, 26(4), 428–435. <https://doi.org/10.1111/jsr.12490>
- Sá, J. (2023). Esclerose múltipla. Em J. Ferro & J. Pimentel (Eds.), *Neurologia fundamental: Princípios, diagnóstico e tratamento* (3ª ed., pp. 145-152). LIDEL.
- Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H. B., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., Gingold, J., Goverover, Y., Halper, J., Harris, C., Kostich, L., Krupp, L., Lathi, E., LaRocca, N., Thrower, B., & DeLuca, J. (2018). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(13), 1665–1680. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>
- Kalron, A., Aloni, R., & Allali, G. (2018). The relationship between depression, anxiety, and cognition and its paradoxical impact on falls in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 25, 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.07.029>
- Krupp, L. B., Alvarez, L. A., LaRocca, N. G., & Scheinberg, L. C. (1988). Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 45(4), 435–437

- Langdon, D. W., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H. P., Krupp, L., Penner, I. K., Reder, A. T., & Benedict, R. H. B. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis*, 18(6), 891–898. <https://doi.org/10.1177/1352458511431076>
- Langdon, D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 24(3), 244–249. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328346a43b>
- Langdon, D. (2010). Cognitive impairment in multiple sclerosis – Recent advances and future prospects. *European Neurological Review*, 5(1), 69–72. <https://doi.org/10.17925/enr.2010.05.01.69>
- Learmonth, Y. C., Dlugonski, D., Pilutti, L. A., Sandroff, B. M., Klaren, R., & Motl, R. W. (2013). Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale. *Journal of Neurological Sciences*, 331(1-2), 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.023>
- Leavitt, V. M., Brandstadter, R., Fabian, M., Katz Sand, I., Klineova, S., Krieger, S., Lewis, C., Lublin, F., Miller, A., Pelle, G., Buyukturkoglu, K., De Jager, P. L., Li, P., Riley, C. S., Tsapanou, A., & Sumowski, J. F. (2020). Dissociable cognitive patterns related to depression and anxiety in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(10), 1247–1255. <https://doi.org/10.1177/1352458519860319>
- Lisak, M., Špiljak, B., Pašić, H., & Trkanjec, Z. (2021). Cognitive aspects in multiple sclerosis. *Psychiatria Danubina*, 33(Suppl 13), 177–182. PMID: 35150483
- Litster, B., Fiest, K. M., Patten, S. B., Fisk, J. D., Walker, J. R., Graff, L. A., Bolton, J. M., Sareen, J., Marriott, J. J., Berrigan, L. I., Bernstein, C. N., Zarychanski, R., Singer, A., Hitchon, C. A., Peschken, C. A., & Marrie, R. A.; CIHR Team “Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic

- Immunoinflammatory Disease”. (2016). Screening tools for anxiety in people with multiple sclerosis: A systematic review. *International Journal of MS Care*, 18(6), 273–281. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2016-004>
- Maruff, P., Collie, A., Darby, D., Weaver-Cargin, J., Masters, C., & Currie, J. (2004). Subtle memory decline over 12 months in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18(3-4), 342–348. <https://doi.org/10.1159/000080229>
- Meca-Lallana, V., Gascón-Giménez, F., Ginestal-López, R. C., Higuera, Y., Téllez-Lara, N., Carreres-Polo, J., Eichau-Madueño, S., Romero-Imbroda, J., Vidal-Jordana, A., & Pérez-Miralles, F. (2021). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Diagnosis and monitoring. *Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05165-7>
- Messinis, L., Nasios, G., & Papathanasopoulos, P. (2019). Neuropsychological functions and cognitive neurorehabilitation in multiple sclerosis. *IntechOpen*, 1–13. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85511>
- Milo, R., & Kahana, E. (2010). Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews*, 9(5), A387–A394. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.010>
- Miller, E., Kostka, J., Włodarczyk, T., & Dugué, B. (2016). Whole-body cryostimulation (cryotherapy) provides benefits for fatigue and functional status in multiple sclerosis patients: A case-control study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134(6), 420–426. <https://doi.org/10.1111/ane.12557>
- Mills, R. J., Young, C. A., Pallant, J. F., & Tennant, A. (2010). Rasch analysis of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*,

Neurosurgery, and Psychiatry, 81(9), 1049–1051.

<https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.151340>

Möller, A., Wiedemann, G., Rohde, U., Backmund, H., & Sonntag, A. (1994). Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 89(2)*, 117–121.

Morrow, S. A., Rosehart, H., & Johnson, A. M. (2015). Diagnosis and quantification of cognitive fatigue in multiple sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology, 28(1)*, 27–32. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000050>

Morrow, S. A., Rosehart, H., & Pantazopoulos, K. (2016). Anxiety and depressive symptoms are associated with worse performance on objective cognitive tests in MS. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 28(2)*, 118–123. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15070167>

Olsson, T., Barcellos, L. F., & Alfredsson, L. (2016). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology, 13(1)*, 25–36. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.187>

Olsen, D. H., Schroeder, R. W., Heinrichs, R. J., & Martin, P. K. (2018). Examination of optimal embedded PVTs within the BVM-T-R in an outpatient clinical sample. *The Clinical Neuropsychologist, 33(4)*, 732–742. <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1501096>

Oreja-Guevara, C., Ayuso Blanco, T., Brieva Ruiz, L., Hernández Pérez, M. Á., Meca-Lallana, V., & Ramió-Torrentà, L. (2019). Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology, 10*, 581. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00581>

- Pardini, M., Uccelli, A., Grafman, J., Yaldizli, O., Mancardi, G., & Roccatagliata, L. (2014). Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(9), 1035–1037. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307275>
- Pais-Ribeiro, J. L., da Silva, A. M., Vilhena, E., Moreira, I., Santos, E., & Mendonça, D. (2018). The Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 3193–3197. <https://doi.org/10.2147/NDT.S184260>
- Penner, I. K., Bechtel, N., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L., & Calabrese, P. (2007). Fatigue in multiple sclerosis: Relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Multiple Sclerosis*, 13(9), 1161–1167. <https://doi.org/10.1177/1352458507079267>
- Penner, I.-K., & Paul, F. (2017). Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nature Reviews Neurology*, 13(11), 662–675. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.117>
- Podda, J., Ponzio, M., Uccelli, M. M., Pedullà, L., Bozzoli, F., Molinari, F., ... & Chiaravalloti, N. D. (2020). Predictors of clinically significant anxiety in people with multiple sclerosis: A one-year follow-up study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 45, 102417. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102417>
- Powell, J., Blake, L., Wyman-Chick, K., & Daniel, M. (2020). Brief visuospatial memory test-revised normative data and form equivalency for adults ages 80-89. *The Clinical Neuropsychologist*, 1–10. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1824279>

- Pliskin, J. I., DeDios Stern, S., Resch, Z. J., Saladino, K. F., Ovsiew, G. P., Carter, D. A., & Soble, J. R. (2020). Comparing the psychometric properties of eight embedded performance validity tests in the Rey Auditory Verbal Learning Test, Wechsler Memory Scale Logical Memory, and Brief Visuospatial Memory Test–Revised recognition trials for detecting invalid neuropsychological test performance. *Assessment*. <https://doi.org/10.1177/1073191120929093>
- Portaccio, E., & Amato, M. P. (2022). Cognitive impairment in multiple sclerosis: An update on assessment and management. *Neuroscience*, 3, 667–676. <https://doi.org/10.3390/neurosci3040048>
- Potticary, H., & Langdon, D. (2023). A systematic review and meta-analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) international validations. *Journal of Clinical Medicine*, 12(2), 703. <https://doi.org/10.3390/jcm12020703>
- Rabin, L. A., Paré, N., Saykin, A. J., Brown, M. J., Wishart, H. A., Flashman, L. A., & Santulli, M. J. (2009). Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic Mild Cognitive Impairment and predicting conversion to Alzheimer’s disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 16(3), 357–376. <https://doi.org/10.1080/13825580902825220>
- Ramirez, A. O., Keenan, A., Kalau, O., Worthington, E., Cohen, L., & Singh, S. (2021). Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: A systematic literature review. *BMC Neurology*, 21, 468. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02396-1>
- Rao, S. M., & The Cognitive Function Study Group. (1990). *A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. National Multiple Sclerosis Society.

- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685–691. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.5.685>
- Rodrigues, A. C. (2022). *Impacto da fadiga na atenção e velocidade de processamento na esclerose múltipla* [Dissertação de Mestrado, Universidade do Algarve]. Repositório Institucional da Universidade do Algarve. <https://sapientia.ualg.pt/entities/publication/3b7cdf93-395c-41f6-a1c4-bda80aeel1d97>
- Ribeiro, F., Guerreiro, M., & de Mendonça, A. (2007). Verbal learning and memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(2), 187–197. <https://doi.org/10.1080/13803390600629775>
- Rottoli, M., La Gioia, S., Frigeni, B., & Barcella, V. (2016). Pathophysiology, assessment, and management of multiple sclerosis fatigue: An update. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17(4), 373–379. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1247695>
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Niccolai, C., Severo, M., Patti, F., Cilia, S., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Trojano, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple Sclerosis*, 23(9), 1258–1267. <https://doi.org/10.1177/1352458516674367>
- Sumowski, J. F., Leavitt, V. M., Rocca, M. A., Inglese, M., Riccitelli, G., Buyukturkoglu, K., Meani, A., & Filippi, M. (2018). Mesial temporal lobe and subcortical grey matter volumes differentially predict memory across stages of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 24(5), 675–678. <https://doi.org/10.1177/1352458517708873>

- Sousa, C., Rigueiro-Neves, M., Miranda, T., Alegria, P., Vale, J., Passos, A. M., ... & Sá, M. J. (2018). Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in the Portuguese population with multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 18(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1175-4>
- Sousa, C., Rigueiro-Neves, M., Passos, A. M., Ferreira, A., & Sá, M. J. (2021). Assessment of cognitive functions in patients with multiple sclerosis applying the normative values of Rao's Brief Repeatable Battery in the Portuguese population. *BMC Neurology*, 21(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02193-w>
- Sousa, C. S., Neves, M. R., Passos, A. M., Ferreira, A., & Sá, M. J. (2017). Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT 3.0 s): Demographically corrected norms for the Portuguese population. *Applied Neuropsychology: Adult*. <http://dx.doi.org/10.1080/23279095.2017.1323752>
- Slavomira, K., Petra, H., Daniel, C., Lucia, B., Jan, G., Egon, K., & Ema, K. (2022). Information-processing speed in mildly disabled relapsing-remitting multiple sclerosis patients correlates with volumetry of optic chiasma and subcortical grey matter nuclei. *Bratislava Medical Journal*, 123(9), 678–684. https://doi.org/10.4149/BLL_2022_108
- Sepulcre, J., Vanotti, S., Hernández, R., Sandoval, G., Cáceres, F., Garcea, O., & Villoslada, P. (2006). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis*, 12(2), 187–195. <https://doi.org/10.1191/1352458506ms1258oa>
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test (SDMT) manual (revised)*. Western Psychological Services.

- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448–460. <https://doi.org/10.1017/S1355617701020240>
- Stein, C., O’Keeffe, F., Strahan, O., McGuigan, C., & Bramham, J. (2023). Systematic review of cognitive reserve in multiple sclerosis: Accounting for physical disability, fatigue, depression, and anxiety. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 73, 105017. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.105017>
- Strober, L., Englert, J., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., Rao, S., & Benedict, R. H. (2009). Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: Comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Multiple Sclerosis*, 15(9), 1077–1084. <https://doi.org/10.1177/1352458509106615>
- Snaith, R. P., & Zigmond, A. S. (1994). *The Hospital Anxiety and Depression Scale manual*. Nfer-Nelson.
- Stricker, J. L., Brown, G. G., Wixted, J., Baldo, J. V., & Delis, D. C. (2002). New semantic and serial clustering indices for the California Verbal Learning Test–Second Edition: Background, rationale, and formulae. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 425–435. <https://doi.org/10.1017/S1355617702813224>
- Tarasiuk, J., Kapica-Topczewska, K., Czarnowska, A., Chorąży, M., Kochanowicz, J., & Kułakowska, A. (2022). Co-occurrence of fatigue and depression in people with multiple sclerosis: A mini-review. *Frontiers in Neurology*, 12, 817256. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.817256>
- Téllez, N., Río, J., Tintoré, M., Nos, C., Galán, I., & Montalban, X. (2005). Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue

in MS? *Multiple Sclerosis*, 11(2), 198–202.
<https://doi.org/10.1191/1352458505ms1148oa>

Tombaugh, T. N. (2006). A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 21(1), 53–76.
<https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.07.006>

Thornton, A. E., & Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review. *Neuropsychology*, 11(3), 357–366.
<https://doi.org/10.1037/0894-4105.11.3.357>

Van Schependom, J., D'hooghe, M. B., Cleynehen, K., D'hooge, M., Haelewyck, M. C., De Keyser, J., & Nagels, G. (2014). The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 21(9), 1219–1225, e71–e72. <https://doi.org/10.1111/ene.12463>

Wallis, O., Bol, Y., Köhler, S., & van Heugten, C. (2020). Anxiety in multiple sclerosis is related to depressive symptoms and cognitive complaints. *Acta Neurologica Scandinavica*, 141(3), 212–218. <https://doi.org/10.1111/ane.13191>

Walker, L. A., Berard, J. A., Berrigan, L. I., Rees, L. M., & Freedman, M. S. (2012). Detecting cognitive fatigue in multiple sclerosis: Method matters. *Journal of Neurological Sciences*, 316(1–2), 86–92.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.01.021>Watson, T. M., Ford, E., Worthington, E., & Lincoln, N. B. (2014). Validation of mood measures for people with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 16(2), 105–109.
<https://doi.org/10.7224/1537-2073.2013-013>

- Weinstock, Z. L., & Benedict, R. H. B. (2022). Cognitive relapse in multiple sclerosis: New findings and directions for future research. *NeuroSci*, 3(3), 510–520. <https://doi.org/10.3390/neurosci3030036>
- Wood, B., van der Mei, I. A. F., Ponsonby, A. L., Pittas, F., Quinn, S., Dwyer, T., ... & Taylor, B. V. (2013). Prevalence and concurrence of anxiety, depression, and fatigue over time in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(2), 217–224. <https://doi.org/10.1177/1352458512450351>
- Zajicek, J. P., Ingram, W. M., Vickery, J., Creanor, S., Wright, D. E., & Hobart, J. C. (2010). Patient-orientated longitudinal study of multiple sclerosis in south west England (The South West Impact of Multiple Sclerosis Project, SWIMS) 1: Protocol and baseline characteristics of cohort. *BMC Neurology*, 10, 88. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-88>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

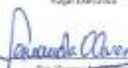
Anexo 1



DELIBERAÇÃO DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO

Após apreciação e pareceres favoráveis da Comissão de Ética e do Centro de Epidemiologia Hospitalar, considerando que se encontram reunidos os requisitos e demais trâmites previstos no circuito para submissão de projetos de investigação no Centro Hospitalar Universitário de S. João e em conformidade com as disposições legais em vigor, o Conselho de Administração – ao abrigo das competências previstas no Artigo 71.º dos Estatutos dos hospitais, centros hospitalares, institutos portugueses de oncologia e unidades locais de saúde, aprovados pelo Decreto-Lei n.º 52/2022, de 4 de agosto – delibera:

1. Aprovar a realização do projeto de investigação:
 - “Impacto da Depressão, Ansiedade e Fadiga na Função Cognitiva em Doentes com Esclerose Múltipla com Fenótipo Surto-Remissão”.
 - Serviço(s) onde decorrerá o projeto de investigação: Psicologia.
 - Investigador(a) principal: Isabel Soares de Albergaria Velho Cabral
2. Remeta-se à Comissão de Ética para os procedimentos adequados e demais trâmites convenientes.

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO DO CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DE S. JOÃO, SPE • REUNIÃO DE 18 DE MARÇO DE 2023			
Presidente do Conselho de Administração			
			
Prof.ª Doutora Maria João Baptista			
Director Clínico	Enfermeiro Director	Vogal Executiva	Vogal Docente
			
Prof.ª Doutor Roberto Roscoe	Enfermeiro Paulo Ernesto Mota	Dra. Sofia Lusi	Dra. Paula Mendes

✓ Comissão de Ética
✓ Centro de Epidemiologia Hospitalar
✓ Direção Clínica

(1) CE 52/009

Anexo 2



COMISSÃO DE ÉTICA

PARECER (Ref.ª 2023/02-08b)

A Comissão de Ética (CE) da Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade do Porto, tendo reapreciado os documentos referentes ao projeto de investigação denominado **"Impacto da Depressão, Ansiedade e Fadiga na Função Cognitiva em Doentes com Esclerose Múltipla com Fenótipo Surto-Remissão"**, apresentado pela mestranda **Isabel Velho Cabral** e com orientação do **Prof. Doutor Nuno Gaspar**, emite um **parecer favorável** à realização da pesquisa.

Parecer favorável

A CE é favorável à realização do projeto tal como apresentado.

FPCEUP, 06 de março de 2023

A Presidente da CE,

Prof.ª. Doutora Carlinda Leite