

Ana Cavaco Rodrigues

Impacto da Fadiga na Atenção e Velocidade de Processamento na Esclerose Múltipla



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências Humanas e Sociais

2022

Ana Cavaco Rodrigues

Impacto da Fadiga na Atenção e Velocidade de Processamento na Esclerose Múltipla

Mestrado em Neurociências Cognitivas e Neuropsicologia

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professora Doutora Alexandra Reis



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências Humanas e Sociais

2022

Impacto da Fadiga na Atenção e Velocidade de Processamento na Esclerose Múltipla

Declaração de Autoria de Trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências incluída.

Assinatura

(Ana Cavaco Rodrigues)

Copyright 2022 Ana Cavaco Rodrigues

A Universidade do Algarve reserva para si o direito, em conformidade com o disposto no Código do Direito de Autor e dos Direitos Conexos, de arquivar, reproduzir e publicar a obra, independentemente do meio utilizado, bem como de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição para fins meramente educacionais ou de investigação e não comerciais, conquanto seja dado o devido crédito ao autor e editor respetivos.

Agradecimentos

Quero agradecer, em primeiro lugar, à minha orientadora Professora Doutora Alexandra Reis pela confiança, apoio e disponibilidade.

À minha família, por acreditarem e caminharem a meu lado, pela compreensão e encorajamento permanente durante estes anos académicos.

Aos meus amigos, dentro e fora do contexto académico, pela paciência, persistência e por acreditarem em mim.

Agradeço também aos participantes do estudo, sem eles não teria sido possível realizar esta investigação. Um agradecimento também à SPEM de Faro e Lisboa e um obrigado especial ao Nuno Coelho e à Raquel Rocha por toda a ajuda prestada.

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica degenerativa do sistema nervoso central. A fadiga é um dos sintomas mais comuns na EM, com uma taxa de prevalência de 53 a 90%, sendo muitas vezes acompanhada por depressão e ansiedade, que podem influenciar negativamente a cognição em indivíduos com EM. O comprometimento cognitivo também é comum na EM, com uma prevalência de cerca de 40 a 65%, sendo as funções cognitivas mais vulneráveis a atenção, velocidade de processamento, memória, funções visuo-espaciais e executivas. O principal objetivo deste estudo é avaliar se a fadiga tem impacto no comprometimento cognitivo retratado na EM ou, se os défices cognitivos são independentes da fadiga. De modo a investigar esta questão, foram recrutados 23 participantes com EM (11 com a forma surto-remissão, oito com a forma secundária progressiva e três com a forma primária progressiva). Cada participante foi sujeito a uma avaliação neuropsicológica dirigida à atenção e velocidade de processamento, complementada com a avaliação da fadiga e da sintomatologia depressiva.

Os nossos principais resultados sugerem que os défices cognitivos encontrados na nossa amostra são independentes da fadiga. Embora vários estudos tenham observado que a fadiga e comprometimento cognitivo estão frequentemente presentes em indivíduos com EM estes sintomas não se associam e, como tal, não se pode inferir que a fadiga explique as diferenças no desempenho cognitivo. Verificámos que a sintomatologia depressiva se associa à fadiga e que a variável sociodemográfica idade tem influência na velocidade de processamento.

Dada a prevalência de comprometimento cognitivo nos indivíduos com EM uma avaliação neuropsicológica precoce e adequada é fundamental, com vista a tomar medidas preventivas de um maior declínio.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla; Cognição; Fadiga; Depressão.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic degenerative inflammatory disease of the central nervous system. Fatigue is one of the most common symptoms in MS, with a prevalence rate of 53 to 90%, being often accompanied by depression and anxiety, which can negatively influence cognition in individuals with MS. Cognitive impairment is also common in MS, with a prevalence of around 40 to 65%, with the cognitive functions most vulnerable being attention, processing speed, memory, visuospatial and executive functions. The main aim of this study is to assess whether fatigue impacts the cognitive impairment portrayed in MS or cognitive deficits are independent of fatigue. In order to investigate this matter, a total of 23 participants with MS were recruited (11 with the relapsing-remitting form, eight with secondary progressive form and three with the primary progressive form). Each participant was subjected to a neuropsychological assessment aimed at attention and processing speed, complemented with an assessment of fatigue and depressive symptoms.

Our main results suggest that the cognitive deficits found in our sample are independent of fatigue. Although several studies have observed that fatigue and cognitive impairment are frequently present in individuals with MS, these symptoms are not associated and, as such, it cannot be inferred that fatigue explains differences in cognitive performance. We found that depressive symptoms are associated with fatigue and the sociodemographic variable age has an influence on processing speed.

Given the prevalence of cognitive impairment in individuals with MS an early and adequate neuropsychological assessment is essential, in order to take measures to prevent further decline.

Keywords: Multiple Sclerosis; Cognition; Fatigue; Depression.

Índice

I.	Introdução	1
II.	Enquadramento Teórico	3
2. 1.	Esclerose Múltipla	3
2. 2.	Alterações Cognitivas	4
2. 3.	Fadiga	6
III.	Objetivos	10
IV.	Metodologia	11
4.1.	Amostra.....	11
4.2.	Instrumentos	12
4.2.1.	Avaliação da atenção e velocidade de processamento	12
4.2.2.	Avaliação da fadiga	15
4.2.3.	Avaliação da sintomatologia depressiva	16
4.3.	Procedimento	16
4.4.	Análise estatística	17
V.	Resultados	18
VI.	Discussão	22
6. 1.	Limitações e Investigações Futuras	26
VII.	Conclusão.....	27
VIII.	Referências Bibliográficas	28
Anexos.....		33

Índice de Tabelas

Tabela 4.1. Caracterização sociodemográfica e clínica da amostra	11
Tabela 5.1. Médias, desvio-padrão, mínimo e máximo do desempenho da amostra nos diferentes testes aplicados	19
Tabela 5.2. Coeficientes de correlação do desempenho cognitivo, sintomatologia depressiva, fadiga e variáveis clínicas e sociodemográficas	20
Tabela 5.3. Valores obtidos no teste Kruskal-Wallis de acordo com o tipo de EM.....	21

Índice de Anexos

Anexo A – Consentimento informado para participação na investigação

Anexo B – Questionário de recolha dos dados sociodemográficos e clínicos

Anexo C – Provas de Fluência Verbal Semântica e Fonológica

Anexo D – Teste de *Stroop*

Anexo E – *Trail Making Test* (TMT)

Anexo F – *Paced Auditory Systematic Attention Test* (PASAT)

Anexo G - Teste de Modalidades de Símbolo Dígitos (SDMT)

Anexo H – Inventário de Depressão de *Beck* II (BDI-II)

Anexo I – Escala de Impacto da Fadiga Modificada (MFIS)

Anexo J – Escala de Severidade da Fadiga (FSS)

Lista de Abreviaturas

BDI – Inventário de Depressão de *Beck*

BDI-II – Inventário de Depressão de *Beck II*

DP – Desvio-Padrão

EM – Esclerose Múltipla

EMSR – Esclerose Múltipla Surto-Remissão

EMPP – Esclerose Múltipla Primária Progressiva

EMSP – Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

FSS – Escala de Severidade da Fadiga

MFIS - Escala de Impacto da Fadiga Modificada

PASAT – *Paced Auditory Systematic Attention Test*

SDMT – Teste de Modalidades de Símbolo Dígitos

SNC – Sistema Nervoso Central

SPEM – Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

TMT – *Trail Making Test*

I. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica degenerativa do sistema nervoso central mais comum entre os adultos jovens (Fernandes et al., 2018), estimando-se que afete cerca de 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo (Multiple Sclerosis International Federation, 2021). Apesar da sua prevalência elevada ainda não existe solução terapêutica para esta condição, continuando por determinar inclusive a sua causa exata (Fernandes et al., 2018).

Os surtos são um dos sinais distintivos da EM e caracterizam-se por episódios agudos de manifestações de um ou mais sintomas novos, ou o agravamento de um sintoma já existente, com uma duração superior a 24 horas (Associação Nacional de Esclerose Múltipla, 2021).

Existem três formas de EM: (1) a Esclerose Múltipla Surto-Remissão (EMSR), que corresponde à maioria dos casos e a mais típica nos jovens adultos, esta forma ocorre por surtos sucessivos, sem progressão contínua da doença, que podem envolver uma recuperação parcial ou completa dos sintomas entre os surtos; (2) a Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP), típica acima dos 40 anos, evolui de forma lenta mas progressiva, em que as manifestações de degeneração axonal predominam desde o início. A EMSR pode evoluir, ao fim de 10 ou 20 anos, para uma forma de Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP). Na EMSP, os surtos ficam cada vez mais raros e pode começar a ocorrer um agravamento progressivo, independentemente da ocorrência de surtos (Lima et al., 2008).

A fadiga provocada pela EM é uma forma particular de exaustão, de instalação rápida, sendo o sintoma mais comum entre os doentes com EM e muitas vezes referido como o mais incapacitante. Pode manifestar-se como um cansaço físico e mental excessivo, em que grande parte das pessoas com EM sentem-na em determinada altura, durante o curso da doença. Este tipo de cansaço pode interferir com aspetos físicos, emocionais e/ou profissionais da vida dos indivíduos (Fernandes et al., 2018).

Para além dos sintomas físicos da EM esta doença tem impactos consideráveis no estado psicológico e mental dos indivíduos. As alterações cognitivas mais comuns são dificuldades de concentração ou atenção reduzida, redução da velocidade de processamento de informações, funcionamento executivo e alterações da memória (Deluca et al., 2020).

Porém, não existe consenso na literatura relativamente ao impacto que a fadiga possa exercer perante as alterações cognitivas retratadas na EM. De acordo com Bol et al. (2010) uma das razões para esta falta de consenso poderá ser explicado pelo facto de o desempenho cognitivo muitas vezes ser avaliado de forma subjetiva ou devido às avaliações neuropsicológicas recorrerem a testes e provas breves. A maioria dos investigadores não obteve uma associação entre as duas variáveis (Krupp & Elkins, 2000; Marrie et al., 2005; Parmenter et al., 2003), contudo, dada a elevada prevalência das mesmas, é pertinente investigar de uma forma objetiva a associação entre a fadiga física e cognitiva e o desempenho neurocognitivo neste grupo clínico (Bol et al., 2009).

Segundo Fernandes et al. (2018), a depressão pode surgir como um efeito secundário clínico da EM, uma vez que pode derivar do processo inflamatório do Sistema Nervoso Central (SNC). Pode também ser um efeito secundário de alguns tipos de medicação ou resultar simplesmente de uma reação ao diagnóstico e à alteração do estilo de vida que a progressão da doença exige.

De acordo com Deluca et al. (2020) e Messinis et al. (2019), todos os indivíduos com EM que possuam algum nível de comprometimento cognitivo devem ser sujeitos a reabilitação neuropsicológica, com o objetivo de aumentar a capacidade do indivíduo processar e interpretar informações e funcionar em todos os aspetos da sua vida familiar e comunitária, prevenindo a progressão da disfunção cognitiva. Para além disto, a reabilitação tem impacto a longo prazo, muito além do período de tratamento/intervenção e pode melhorar a cognição perante futuras alterações cerebrais.

Com o intuito de se compreender melhor as consequências da fadiga ao nível do desempenho cognitivo (mais concretamente na atenção e velocidade de processamento) traçaram-se os seguintes objetivos para a presente investigação: (1) avaliar se a fadiga tem impacto nos défices cognitivos retratados na EM, ou, por outro lado, se estes défices são independentes da fadiga; (2) verificar se existe relação entre fadiga e sintomatologia depressiva, bem como a relação entre alterações cognitivas e sintomatologia depressiva; e (3) verificar se as formas progressivas da EM (primária e secundária) se associam a maior nível de fadiga e maior comprometimento cognitivo.

II. Enquadramento Teórico

2. 1. Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica do sistema nervoso central (Chiaravalloti & Deluca, 2008). Estima-se que em Portugal, 5.787 portugueses possuam esta patologia (Multiple Sclerosis International Federation, 2021). A maioria dos indivíduos é diagnosticado entre os 20 e os 50 anos, embora a EM possa ocorrer em crianças e adultos geriátricos. A EM é, pelo menos, duas a três vezes mais comum nas mulheres do que nos homens (Deluca et al., 2020).

A causa exata desta patologia ainda é desconhecida, embora possa-se admitir que os fatores de natureza genética, imunológica, viral, bacteriana, ambiental, níveis reduzidos de vitamina D, alergias, tabagismo e trauma físico podem ter influência na mesma. Porém, a natureza auto autoimune é considerada a etiologia mais provável (Garg & Smith, 2015), não se tratando de uma patologia contagiosa nem de transmissão hereditária (CUF, 2021).

A EM afeta a mielina e os oligodendrócitos (células responsáveis pela formação da mielina). O mecanismo da doença assenta no erro do sistema imunitário que leva a que a mielina seja considerada um corpo estranho e é atacada. Neste processo, o sistema imunitário destrói a mielina e provoca uma inflamação naquela zona, determinando assim a ocorrência de surtos e a progressão da doença (Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla, 2021).

Segundo Fernandes et al, (2018), um surto, ou exacerbação, é um dos sinais distintivos da EM, podendo ser definido como “a ocorrência não provocada e não antecipada de um novo sintoma ou recorrência de um sintoma antigo, com um período de duração superior a 24 horas”. Durante um surto, os sintomas desenvolvem-se normalmente ao longo de alguns dias, permanecem constantes durante três ou quatro semanas, e diminuem lentamente ao longo de um período de cerca de um mês.

Atualmente estão identificadas três formas de EM: (1) a Esclerose Múltipla Surto-Remissão (EMSR) que representa a forma mais comum da doença. As pessoas com este tipo de EM apresentam períodos de surtos, mas geralmente voltam ao seu estado normal (estado de remissão); (2) a Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP), os indivíduos apresentam sintomas que se agravam de forma constante desde o início do diagnóstico. A sua incapacidade evolui gradualmente e pode estabilizar em determinada altura ou continuar a agravar-se durante meses ou anos. Esta forma de EM

é progressiva e não apresenta períodos claros de surtos ou remissão. A idade que surge é geralmente mais avançada do que para os outros tipos de EM afetando normalmente pessoas com 40 anos ou mais, e só muito raramente ocorrendo em idades inferiores; (3) a Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP) que pode surgir em algumas pessoas com EMSR, em que o curso da doença é progressivo, sendo que, passados 10 ou 20 anos, poderão evoluir para esta forma de EM. Alguns indivíduos com EMSP ainda apresentam surtos, mas, nesta fase, a recuperação dos sintomas no decorrer do surto, em muitos doentes, já não é total e, com o tempo, estes passam para um aumento gradual e contínuo dos sintomas e do nível de incapacidade (Fernandes et al., 2018).

De acordo com Messinis et al. (2019), a maioria da evidência científica sugere que o comprometimento cognitivo em pacientes com EM está presente durante todas as fases da doença e em todos os tipos clínicos.

Os primeiros sintomas são de natureza somatosensorial, tal como a perda de sensibilidade ou formigueiro, que começam numa extremidade e posteriormente estendem-se a todo o membro, ao longo de três ou quatro dias. Estes indícios podem durar uma a duas semanas e desaparecem gradualmente. São também sintomas frequentes a visão turva ou dupla, défices motores, tremores, dificuldade na marcha e na fala, alterações do equilíbrio, problemas de memória e concentração, entre outros (CUF, 2021).

Os sintomas da EM são variáveis, imprevisíveis e dependem das áreas do Sistema Nervoso Central afetadas, ou seja, resultam da região onde ocorre a perda de mielina e a consequente incapacidade de transmissão dos estímulos nervosos, não existindo, portanto, um padrão definido (Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla, 2021).

2. 2. Alterações Cognitivas

Cerca de 40 a 65% dos pacientes com EM apresentam comprometimento cognitivo (Amato et al., 2006). De acordo com Penner (2016), na EM diversos domínios cognitivos podem estar afetados e, uma vez iniciado, este comprometimento é geralmente persistente e progressivo.

Para Cavaco e Silva (2016), as funções cognitivas mais vulneráveis à disfunção na EM são a atenção, velocidade de processamento psicomotor, memória, funções visuo-espaciais e funções executivas. Por exemplo, Heesen et al. (2010) verificaram que 50% do seu grupo de pacientes com EM tinha comprometimento cognitivo. Os

domínios alterados foram, maioritariamente, a atenção (50%) e a velocidade de processamento de informações (35%), seguido da memória verbal (30%) e do funcionamento executivo (25%).

As alterações cognitivas podem surgir em todos os subtipos e fases da doença (Cavaco & Silva, 2016). Porém, as dificuldades cognitivas não são frequentemente relatadas pelos pacientes como os primeiros sintomas, embora haja bastante evidência de que o comprometimento cognitivo está presente desde o estágio inicial da doença (Messinis et al., 2019), podendo ser observado independentemente do tempo de doença e estar apenas ligeiramente associado às limitações físicas (Lynch et al., 2005); no entanto, de acordo com Heesen et al., 2010) e Rogers & Panegyres (2007), o tipo progressivo da EM parece estar associado a um comprometimento cognitivo mais grave comparado com o tipo surto-remissão. Schulz et al. (2006) também verificaram que os subtipos progressivos da doença (EMPP e EMSP) estavam associados a défices atencionais mais elevados, em particular a redução da velocidade de processamento de informações. Denney et al. (2005) verificaram que pacientes com EMSP tinham um défice mais acentuado na velocidade de processamento de informações.

Problemas relacionados com a atenção/concentração e processamento da informação em indivíduos com EM, geralmente são observáveis em tarefas complexas que requerem o processamento rápido da informação. Arnett e Strober (2011), também observaram que estes pacientes relatam dificuldades no rastreamento visual, e no acompanhamento e detalhes das conversas.

Recentemente Deluca et al. (2020), observou que as dificuldades na velocidade de processamento que estão diretamente relacionadas aos processos atencionais, são o défice cognitivo mais comum em indivíduos com EM. Relativamente às funções executivas (flexibilidade cognitiva, formação de conceitos, abstração verbal, resolução de problemas, controlo inibitório, planeamento e fluência verbal), Arnett e Strober (2011) sugerem que os pacientes com EM apresentam dificuldades na maioria destes domínios executivos.

Para além do compromisso cognitivo, alterações neuro-comportamentais também têm sido documentadas na EM. Por exemplo, Chiaravalloti e Deluca (2008), verificaram que a depressão e outras perturbações emocionais são frequentemente observadas em pacientes com EM, interferindo consideravelmente em atividades que envolvem processos cognitivos. Contudo, não se pode inferir que a depressão seja, em si mesma, uma consequência direta da EM, mas sim uma consequência de um vasto

conjunto de processos complexos como os que estão relacionados a esta patologia (Maia, 2006). Resultados semelhantes foram obtidos por Heesen et al. (2010) ao documentar que a depressão é mais comum na EM do que noutras doenças crónicas e que estes sintomas podem partilhar vias patogénicas com as alterações cognitivas.

A disfunção cognitiva em indivíduos com EM tem um impacto negativo no funcionamento social. Os indivíduos com comprometimento cognitivo têm menor probabilidade de estarem empregados, necessitam de maior assistência pessoal e têm uma tendência menor em aderir a atividades sociais, comparativamente a indivíduos com EM sem comprometimento cognitivo (Rao et al., 1991).

De acordo com Benedict e Zivadinov (2011) há vários fatores de risco para o desenvolvimento de disfunção cognitiva na EM tais como a idade precoce de início da doença, sexo masculino, forma secundária progressiva, neurodegeneração indicada por atrofia da matéria cinzenta, e inteligência abaixo da média.

2.3. Fadiga

A fadiga é um dos sintomas mais comuns na EM, tendo uma taxa de prevalência que varia de 53 a 90%, com estudos a relatarem que a fadiga é o sintoma mais debilitante (Chiaravalloti & Deluca, 2008).

Em 1998, o *Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines*, chegou a um consenso sobre a seguinte definição de fadiga na EM: “*uma falta subjetiva de energia física e/ou mental que é percebida pelo indivíduo ou cuidador que interfere com as atividades habituais e desejadas*”. Esta definição implica que a fadiga seja uma experiência subjetiva, relatada pelo indivíduo, referindo-se à sua percepção de exaustão física, mental ou ambas (Bol et al., 2009).

Sintomas como fadiga, muitas vezes acompanhados por depressão e ansiedade, podem influenciar negativamente a cognição em pacientes com EM (Messinis et al., 2019). Por outro lado, Fernández-Muñoz et al. (2015) não verificaram que a depressão estivesse relacionada com a fadiga na EM. Estes resultados são contrários aos previamente encontrados por outros autores, que relatam que a depressão seria um preditor significativo da fadiga.

Segundo Kos et al. (2007), a fadiga física relacionada à EM distingue-se da fadiga em pessoas sem a doença, possuindo características distintas: é uma fadiga mais forte do que o normal, ocorre no dia-a-dia, torna-se pior à medida que o dia avança, é

agravada pelo calor e humidade, surge repentinamente, interfere com o desempenho da função e no funcionamento físico, entre outras.

Relativamente à fadiga cognitiva, esta é definida como um declínio no desempenho durante uma atividade cognitiva (Schwid et al., 2002), podendo não ter impacto sobre um domínio particular do funcionamento cognitivo, mas sim limitar a capacidade geral dos indivíduos com EM para manter a atividade mental (Rogers & Panegyres, 2007). Devido à heterogeneidade dos sintomas relacionados à EM, é muito provável que existam vários fatores ou mecanismos que tenham um papel na sua origem.

Segundo uma visão geral apresentada por Kos et al. (2007), a fadiga relacionada à EM pode ser primária ou secundária. A fadiga primária está diretamente relacionada à EM. A sua origem ainda não está totalmente esclarecida, não existindo consenso se a fadiga é diretamente influenciada pelo processo de inflamação, desmielinização e destruição dos axónios no Sistema Nervoso Central (SNC) ou devida a ações imunológicas, podendo também ser uma consequência de mecanismos periféricos ao nível dos músculos. Por outro lado, a fadiga secundária, é aquela que surge na presença de fatores que não estão diretamente relacionados com a doença, que podem incluir problemas do sono, redução da atividade física, depressão, funcionamento psicológico, dor e uso de medicamentos.

Diversos estudos procuraram investigar a relação da fadiga com variáveis sociodemográficas e clínicas como, por exemplo, a idade, nível educacional e duração da doença, porém não chegaram a um consenso, permanecendo a questão se estas variáveis influenciam, ou não, diretamente a fadiga (e.g., Kos et al., 2007; Rogers & Panegyres, 2007).

A fadiga pode ocorrer em qualquer estágio da EM, no entanto, também não existe consenso relativamente à prevalência e gravidade da fadiga nos subtipos de EM. Segundo alguns autores, a fadiga é mais frequente e grave na EMPP ou EMSP do que nos indivíduos com EMSR (Comi et al., 2001). Outros autores sugerem que não existe relação entre o subtipo clínico e a fadiga (e.g., Kroencke et al., 2000).

Krupp e Elkins (2000) verificaram uma correlação positiva entre o aumento da fadiga e comprometimento na velocidade de processamento, atenção e outras funções cognitivas quando testado continuamente por várias horas. Por outro lado, Parmenter et al. (2003), realizaram um estudo onde a fadiga foi avaliada em dois momentos distintos, um momento em que os participantes sentiam mais fadiga e outro momento em que

sentiam menos fadiga. Embora tenham verificado uma maior fadiga durante o período de alta fadiga e os participantes terem sentido que o seu desempenho foi inferior durante esse período, não houve diferenças no desempenho cognitivo, comparativamente ao período de menos fadiga, que pudessem ser atribuídas à fadiga.

Marrie et al. (2005) realizaram um estudo transversal com foco na relação entre a fadiga e as queixas cognitivas na EM. Os autores sugerem que a fadiga, em conjunto com as queixas emocionais e comprometimento neurológico, contribuem para as queixas cognitivas. Porém, os autores referem que a relação entre queixas cognitivas subjetivas e sinais objetivos de comprometimento cognitivo têm sido difíceis de elucidar, referindo que a utilização de instrumentos de triagem que são relativamente insensíveis ao comprometimento, poderá ser uma das explicações para a não obtenção de resultados conclusivos.

Um estudo realizado por Bol et al. (2010) demonstrou que a fadiga mental, em conjunto com a ansiedade e depressão, são responsáveis por uma parte substancial da variância total das queixas cognitivas, enquanto que a fadiga física não contribuiu para as queixas cognitivas. Para além disto, tanto a fadiga física quanto a fadiga mental, não contribuíram objetivamente para o desempenho cognitivo em termos de velocidade mental, atenção, memória e funcionamento executivo. Uma explicação para a falta de relação entre fadiga e desempenho cognitivo podem ser os diferentes mecanismos subjacentes. É provável que os défices cognitivos sejam o resultado do processo neurodegenerativo da EM, enquanto a experiência de fadiga esteja relacionada a fatores psicológicos.

De salientar que as escalas para avaliação da fadiga incluem itens que podem ser influenciados pela depressão e vice-versa (Télliez et al., 2006). No seu estudo, as variações nos resultados do Inventário de Depressão de *Beck* (BDI) estavam positivamente relacionadas com variações nas escalas de fadiga (Escala de Impacto da Fadiga Modificada - MFIS). Contudo, é evidente que a depressão não explica completamente a fadiga na EM, sendo, provavelmente o resultado de uma combinação de diferentes mecanismos, e, como tal, é necessário ter uma combinação de medidas para avaliar a fadiga em todas as suas dimensões.

Considerando a prevalência da fadiga e das alterações cognitivas na EM, não é surpreendente encontrar muitos pacientes com ambos os tipos de sintomas. Estes indivíduos normalmente relatam que o seu funcionamento cognitivo é adversamente

afetado pela fadiga que acompanha a sua doença (Bol et al., 2009; Parmenter et al., 2003).

Em suma, os principais resultados dos estudos referentes a esta temática evidenciam que a fadiga e as alterações cognitivas coexistem frequentemente em indivíduos com EM, porém, tem vindo a ser difícil compreender a relação entre estas duas variáveis. Apesar dos indivíduos relatarem que quando estão fatigados sentem um decréscimo no seu desempenho cognitivo, quando avaliados objetivamente, o mesmo não se verifica. Assim, podemos concluir que os estudos reportados na literatura não são consensuais relativamente ao possível impacto que a fadiga possa exercer nas funções cognitivas, mais especificamente na atenção e velocidade de processamento avaliadas neste estudo. Neste contexto, consideramos pertinente verificar como é que estes dois domínios interagem numa população com EM.

III. Objetivos

Dada a elevada prevalência de fadiga na EM, pretendemos avaliar se esta tem impacto nos défices cognitivos retratados na EM ou, por outro lado, se o comprometimento cognitivo poderá ser independente da fadiga.

Visto que é igualmente comum a coexistência de fadiga e sintomatologia depressiva, pretendemos verificar se existe relação entre a fadiga e a sintomatologia depressiva, bem como se as alterações cognitivas estão associadas à sintomatologia depressiva.

Por fim, dado a literatura não ser consistente no que diz respeito à existência de maior fadiga e um maior comprometimento cognitivo nas formas progressivas (primária e secundária) pretendemos verificar nesta amostra, se existe maior alteração cognitiva e maior nível de fadiga nos indivíduos com forma progressiva da EM comparativamente com os indivíduos com a forma surto-remissão.

Esperamos observar na nossa amostra a presença de fadiga e também a presença de alterações cognitivas e que quanto maior for o nível de fadiga, maior será o comprometimento cognitivo do participante. Para além disto, esperamos também observar uma relação destas duas variáveis (fadiga e alterações cognitivas) com a sintomatologia depressiva. Se esta relação se verificar, será expectável que maiores níveis de sintomatologia depressiva se associem a valores mais acentuados de fadiga e a um maior comprometimento cognitivo. Por último, esperamos observar um maior comprometimento cognitivo e níveis de fadiga nas formas primárias e secundárias progressivas da EM.

IV. Metodologia

4.1. Amostra

A amostra foi constituída por 23 participantes (15 do sexo feminino e oito do sexo masculino) com esclerose múltipla. Para a participação neste estudo foram definidos critérios de inclusão e critérios de exclusão. Os critérios de inclusão foram os seguintes: (1) diagnóstico de Esclerose Múltipla, sem comorbidades neurológica ou psiquiátrica; e (2) idade compreendida entre 18 e 60 anos. Quanto aos critérios de exclusão, foram: (1) presença de outras patologias neurológicas e/ou comorbidades psiquiátricas; (2) indivíduos em período agudo da doença; e (3) idade inferior a 18 ou superior a 60 anos.

Relativamente ao subtipo de EM, dos 23 participantes, 11 deles tinham o subtipo surto-remissão (47.8%); oito com secundária progressiva (34.8%); três participantes com primária progressiva (13.0%); e um participante não tinha subtipo especificado (4.3%). As idades estão compreendidas entre os 30 e os 60 anos (média \pm desvio-padrão = 45.52 ± 8.27). Todos os participantes tinham lateralidade destra.

No que diz respeito à situação profissional, 14 dos participantes encontravam-se reformados (60.9%); cinco encontravam-se empregados (21.7%); três encontravam-se desempregados (13.0%); e um encontrava-se com baixa médica (4.3%). Em relação às habilitações literárias, a média de anos de escolaridade foi de 14.3 ± 2.8 anos, com valores compreendidos entre 9 e 19 anos.

Relativamente ao tempo de doença, a média foi de 16.9 ± 9.5 anos. Mais concretamente, a média e DP do subtipo EMSR foi de 13.5 ± 6.7 ; subtipo EMPP foi de 6.7 ± 2.1 e do subtipo EMSP foi de 23.4 ± 8.1 . Nenhum participante relatou surtos no último ano, tendo o último surto ocorrido há uma média de 4.5 ± 6.2 anos.

Na Tabela 4.1 encontram-se as características sociodemográficas e clínicas dos participantes.

Tabela 4.1. Caracterização sociodemográfica e clínica da amostra

	N	Percentagem	Média	Desvio-Padrão
--	---	-------------	-------	---------------

Sexo			
Feminino	15	65.2	
Masculino	8	34.8	
Idade	23		45.5 8.3
Escolaridade	23		14.3 2.8
Lateralidade			
Destra	23	100.0	
Situação profissional			
Empregado	5	21.7	
Desempregado	3	13.0	
Reformado	14	60.9	
Baixa Médica	1	4.3	
Tipo de EM			
Surto-Remissão	11	47.8	
Primária Progressiva	3	13.0	
Secundária Progressiva	8	34.8	
Não Especificada	1	4.3	
Tempo de Doença	23		16.9 9.5
Surto-Remissão	11		13.5 6.7
Primária Progressiva	3		6.7 2.1
Secundária Progressiva	8		23.3 8.1
Nº de surtos no último ano			0.0 .0
Último surto			4.5 6.2

4.2. Instrumentos

Foram selecionados um conjunto de testes que visavam avaliar a atenção, velocidade de processamento, fadiga e sintomatologia depressiva, de forma a concretizar os objetivos do trabalho.

4.2.1. Avaliação da atenção e velocidade de processamento:

Fluência Verbal Semântica e Fonémica (Adaptação portuguesa de Cavaco et al., 2013)

As provas de Fluência Verbal Semântica e Fonémica avaliam a velocidade de processamento não motor, produção da linguagem e funções executivas.

Na prova de Fluência Verbal Semântica é pedido ao sujeito que nomeie o maior número de animais, durante um minuto. A pontuação total do teste corresponde ao número de animais nomeados. Pontuações mais altas correspondem a um melhor desempenho.

Relativamente à Fluência Verbal Fonémica, é pedido ao sujeito que nomeie o maior número de palavras iniciadas pelas letras R, P e M (exceto nomes próprios e lugares), também durante um minuto cada. A pontuação total do ensaio corresponde ao número de palavras produzidas. A pontuação total do teste corresponde à soma dos três ensaios. Tal como na prova de Fluência Verbal Semântica, pontuações mais altas correspondem a um melhor desempenho (Cavaco et al., 2013).

Teste de Stroop – Teste de Cores e Palavras (Golden & Freshwater, 2002; Versão portuguesa de Fernandes, 2013).

O teste de *Stroop* avalia a atenção seletiva, velocidade de processamento e controlo inibitório, sendo composto por três ensaios – Palavra (P); Cor (C) e Cor-Palavra (CP), cada um com 100 estímulos.

No primeiro ensaio, é pedido ao sujeito para ler o máximo de palavras (nomes de cores imprimidas a preto) durante 45 segundos. No segundo ensaio, os estímulos passam a ser quatro cruces pintadas de uma de três cores possíveis (azul, vermelho ou verde) e é pedido ao sujeito para nomear o maior número de cores possível durante 45 segundos. No terceiro ensaio e último, os estímulos são palavras (nomes de cores) que estão coloridas (azul, vermelho ou verde), onde é pedido ao sujeito para nomear a cor que está pintada a palavra, ignorando a leitura da mesma. O primeiro e segundo ensaios avaliam a velocidade de leitura de palavras e a velocidade de nomeação de cores, respetivamente, e o terceiro ensaio avalia a atenção seletiva (Fernandes, 2013).

Para a cotação, é tido em conta o número de palavras lidas pelo participante na primeira tarefa (P); número de cores nomeadas na segunda tarefa (C); número de cores nomeadas na terceira tarefa (CP); e índice de interferência (INT). No presente estudo, a conversão das pontuações brutas em notas T foi feita de acordo com a adaptação portuguesa, tendo em consideração a idade e escolaridade dos indivíduos. Desta forma, as pontuações foram determinadas pela comparação entre o desempenho obtido e o desempenho que seria expectável para a idade e escolaridade dos participantes (Fernandes, 2013).

Trail Making Test (TMT) parte A e B (Adaptação portuguesa de Cavaco et al., 2013b)

A parte A do TMT mede a atenção dividida, exploração visual e velocidade de processamento de informações. O teste consiste na apresentação de uma folha composta por um treino com números de 1 a 8 e é pedido ao sujeito para os ligar por ordem crescente. De seguida, é apresentada a folha do teste, com números de 1 a 25, também para os ligar por ordem crescente, no menor tempo possível, cronometrando o tempo que o sujeito demora a terminar a tarefa.

A parte B avalia a memória de trabalho e flexibilidade cognitiva. O teste é semelhante à prova A, mas é composto por números e letras. É pedido ao sujeito para ligar por ordem crescente, mas alternando sempre entre um número e uma letra (por exemplo, 1-A-2-B, etc.) progressivamente até ao número 13, o mais rápido que conseguir, cronometrando também o tempo (Cavaco et al., 2013b). Pontuações brutas mais baixas e pontuações padronizadas mais altas correspondem a um melhor desempenho.

Paced Auditory Systematic Attention Test (PASAT) (Gronwall, 1977; Versão portuguesa de Sousa et al., 2017)

O PASAT avalia a velocidade e a flexibilidade do processamento de informações auditivas, tal como a capacidade de cálculo. O PASAT é aplicado recorrendo a um disco com a apresentação auditiva do estímulo: um único dígito exibido de três em três segundos. O sujeito deve acrescentar verbalmente cada novo dígito consecutivamente ao antecedente a este. A pontuação máxima para o PASAT é de 60 pontos (Sousa et al., 2017).

O teste PASAT permite também medir a percentagem de declínio nas respostas corretas durante os primeiros dez itens do teste, comparados com os últimos dez (Schwid et al., 2002). Este teste permite assim avaliar a fadiga cognitiva durante a realização de uma atividade cognitiva.

Teste de Modalidades de Símbolo Dígito (SDMT) (Smith, 1982; Versão portuguesa de Sousa et al., 2018).

O SDMT avalia a velocidade de processamento, representando uma forma muito eficaz de avaliar esta função neuropsicológica (Benedict et al., 2017). O SDMT é composto por uma folha com um cabeçalho com dígitos de um a nove na parte de cima, correspondendo a nove símbolos localizados na parte de baixo. Após um treino,

constituído por nove símbolos, onde o avaliador auxilia quando necessário, passa-se para a tarefa em si. Esta tarefa consiste em mencionar oralmente o número a que corresponde um dos dígitos apresentados até perfazer os 90 segundos. À medida que o sujeito responde, o avaliador aponta as respostas dadas para posteriormente as cotar. A pontuação do teste corresponde ao número de respostas corretas, com uma pontuação máxima de 110 (Sousa et al., 2018).

O SDMT está recomendado como um instrumento de triagem cognitiva na EM, visto avaliar o processamento de informações, que é um domínio-chave da disfunção cognitiva na EM (Benedict et al., 2008).

4.2.2. Avaliação da fadiga:

Escala de Impacto da Fadiga Modificada (MFIS) (Fisk et al., 1994¹; Adaptação portuguesa de Gomes, 2011)

A MFIS é um questionário de autorrelato que avalia o impacto da fadiga na vida quotidiana dos pacientes com EM. É composta por 21 itens, dos quais 11 referem-se à subescala cognitiva (com uma pontuação máxima de 44) e 10 à subescala física (com uma pontuação máxima de 40), num total de 84 pontos. Cada item é avaliado numa escala de cinco pontos, de 0 a 4, onde o 0 corresponde a “nunca” e 4 a “quase sempre” (Gomes, 2011). Na versão portuguesa (Gomes, 2011) não foi referenciado ponto de corte, porém, para este estudo, foi estabelecido um ponto de corte = 38, onde valores abaixo correspondem a ausência de fadiga, e valores acima a presença de fadiga. Este ponto de corte foi retirado a partir da versão brasileira da MFIS (Filho et al., 2010), bem como na versão original (Télliez et al., 2005). Para além destes, a dissertação realizada por Azevedo (2015) também contemplou um ponto de corte de 38.

Escala de Severidade da Fadiga (FSS) (Krupp et al., 1989; Adaptação portuguesa de Gomes, 2011)

A FSS é igualmente um questionário de autorrelato com nove itens, que avalia a gravidade da fadiga na vida diária do paciente. Cada item é cotado de 1 a 7, em que 1 corresponde a “discordo inteiramente” e 7 a “concordo inteiramente. Na versão portuguesa, evidenciou-se a exclusão do primeiro item, em relação à original, ficando

¹ Originalmente constituída por 40 questões. A MFIS foi desenvolvida por um painel que selecionou a FIS e eliminou os itens que pareciam redundantes (Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, 1998).

consignada a 8 itens, num total máximo de 56 pontos. É estabelecido o ponto de corte para valores maiores ou iguais a 28, que é indicativo da presença de fadiga (Gomes, 2011).

Enquanto a MFIS concentra-se no impacto da fadiga no dia-a-dia, a FSS avalia a gravidade, frequência e impacto da fadiga (Kos et al., 2005).

4.2.3. Avaliação da sintomatologia depressiva:

Inventário de Depressão de Beck II (BDI-II) (Beck et al., 1996; Adaptação portuguesa de Campos & Gonçalves, 2011)

O BDI-II é um questionário de autorrelato para avaliar a sintomatologia depressiva composto por 21 itens. A resposta a cada um dos itens varia numa escala de Likert de 0 a 3, refletindo a gravidade da sintomatologia depressiva. A pontuação total corresponde à soma das pontuações dos 21 itens, com uma pontuação máxima de 63 (Campos & Gonçalves, 2011).

Os pontos de corte utilizados foram calculados através da média e desvio-padrão referidos no artigo de adaptação portuguesa (média \pm DP = 8.9 \pm 7.9). Foi então estabelecido que, os participantes com pontuação $x \leq 16.7$ (média + DP) não tinham sintomatologia depressiva; pontuação $16.7 < x \leq 24.6$ (isto é, média + 1DP) apresentavam sintomatologia depressiva ligeira; $24.6 < x \leq 32.4$ (média + 2DP) sintomatologia depressiva moderada; e $24.6 < x \leq 63.0$ (média + 3DP) sintomatologia depressiva acentuada.

4.3. Procedimento

A avaliação dos participantes foi realizada numa sessão única. Antes da aplicação dos testes, os participantes assinaram o consentimento informado (Anexo A) de forma consciente e voluntária e responderam oralmente à ficha de recolha de dados sociodemográficos e clínicos (Anexo B).

A grande maioria da amostra foi recrutada a partir da Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla (SPEM) de Faro e Lisboa e alguns participantes contactados diretamente, todos por contacto telefónico. A aplicação das provas foi feita recorrendo a papel e lápis, tendo duração de aproximadamente 45 minutos seguindo sempre a mesma ordem de aplicação das provas, sendo em primeiro lugar aplicada as Provas de Fluência Verbal (Semântica e Fonológica), depois o Teste de *Stroop*, seguida do TMT e

posteriormente o PASAT e SDMT. Para terminar a avaliação foram aplicadas as provas BDI-II, MFIS e FSS.

4.4. Análise estatística

A análise de dados foi realizada recorrendo ao IBM SPSS *Statistics* versão 28. 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.

Para as provas TMT e Fluência Verbal Semântica e Fonológica foi utilizado o programa online neuropsi (<http://neuropsi.up.pt>), tal como recomendado pelos autores da adaptação para a população portuguesa, onde as pontuações brutas foram convertidas em pontuações Z ($M \pm DP = 0 \pm 1$).

Relativamente ao Teste de *Stroop*, as pontuações brutas foram convertidas em pontuações T ($M \pm DP = 50 \pm 10$) através do cálculo da pontuação residual que posteriormente foi convertida em pontuação T.

No que diz respeito ao PASAT e SDMT, as pontuações brutas foram também convertidas em pontuações T ($M \pm DP = 50 \pm 10$), porém para o SDMT foi utilizada a seguinte fórmula: Pontuação T = $10.511 + (0.007 \times \text{idade}^2) + (-0.966 \times \text{anos de escolaridade}) + (4.138 \times \text{pontuação escalar})$, enquanto no PASAT, as pontuações T estavam referidos no artigo de adaptação 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, recorreremos ao coeficiente de correlação de *Pearson* para verificar a possível existência de associações significativas entre o desempenho cognitivo, fadiga, sintomatologia depressiva, tempo de doença, idade e escolaridade.

Para avaliar se a presença de fadiga tinha impacto no desempenho cognitivo e na sintomatologia depressiva, a amostra foi dividida grupos, consoante a presença ou ausência de fadiga e foram realizados testes de Mann-Whitney.

De modo a analisar se o subtipo de EM (variável independente) tinha impacto no desempenho cognitivo e na fadiga (variáveis dependentes), recorreremos a um teste não paramétrico para mais de 2 grupos, o teste de Kruskal-Wallis.

Por último foi realizado um teste de Mann-Whitney para verificar se o desempenho cognitivo tem diferenças relativamente ao sexo.

V. Resultados

Na Tabela 5.1 encontram-se as médias, DP, mínimo e máximo das pontuações obtidas pelos participantes nos diferentes testes aplicados. Os valores brutos dos testes foram transformados em notas padronizadas.

No que diz respeito à fadiga, avaliada pelas escalas MFIS e FSS, os participantes em média não apresentam fadiga segundo a MFIS (29.13 ± 20.46), porém, e de acordo com a FSS, os participantes em média apresentam fadiga (35.30 ± 16.04).

No geral, os participantes apresentaram desempenhos cognitivos inferiores relativos à média normativa para a população portuguesa.

Relativamente aos testes de Fluência Verbal Semântica e Fonológica, os participantes obtiveram uma média de $-0.84 (\pm 1.15)$ e $-0.95 (\pm 1.05)$, respetivamente, verificando-se assim um desempenho médio inferior aos valores normativos.

No teste de *Stroop*, verifica-se um desempenho inferior aos valores normativos para a tarefa da Palavra (34.78 ± 14.13) e da Cor (30.39 ± 11.23), isto é, os participantes apresentam uma menor velocidade de leitura e menor velocidade de nomeação de cores. Apesar da pontuação média na tarefa Cor-Palavra ser inferior aos valores normativos (35.65 ± 10.37), não se observa efeito de interferência (46.91 ± 7.16).

No que diz respeito ao teste TMT, os participantes obtiveram uma pontuação média consideravelmente inferior à média dos valores normativos, tanto na prova A (-1.76 ± 1.39) como na prova B (-1.86 ± 1.62). Também se verifica uma pontuação média inferior na flexibilidade cognitiva, avaliada pelo TMT (B-A) (-1.27 ± 1.24).

No teste PASAT, verificou-se também que os participantes obtiveram uma pontuação média inferior aos valores normativos (36.74 ± 11.37). Como foi estipulado que valores brutos ≤ 19 correspondiam a notas $T = 32$, o valor mínimo padronizado

observado foi de 32, ou seja, somente 1DP abaixo da média. Porém, a pontuação mínima bruta foi de 3, numa média de 29.13 (± 16.48).

Relativamente ao teste SDMT, os participantes obtiveram também valores abaixo do esperado (36.17 ± 12.86).

Por último, quanto à sintomatologia depressiva, avaliada pelo BDI-II, os participantes obtiveram em média 7.74 (± 6.35), o que significa que nesta amostra os participantes não apresentam sinais evidentes de sintomatologia depressiva.

Tabela 5.1. Médias, desvio-padrão, mínimo e máximo do desempenho da amostra nos diferentes testes aplicados. Os valores apresentados são padronizados.

	Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo
FV				
Semântica	-.84	1.15	-3.25	1.37
Fonológica	-.95	1.05	-2.52	1.47
<i>Stroop</i>				
Palavra	34.78	14.13	15	57
Cor	30.39	11.23	10	51
Cor-Palavra	35.65	10.37	20	54
Interferência	46.91	7.16	29	62
TMT				
Parte A	-1.76	1.39	-5.54	.07
Parte B	-1.86	1.62	-4.80	.78
(B-A)	-1.27	1.24	-3.49	.86
PASAT	36.74	11.37	32	61
SDMT	36.17	12.86	16.61	55.37
BDI -II	7.74	6.35	0	26
MFIS	29.13	20.46	3	67
FSS	35.30	16.04	1	52

Nota: FV = Fluência Verbal; TMT = *Trail Making Test*; PASAT = *Paced Auditory Systematic Attention Test*; SDMT = Teste de Modalidades de Símbolo Dígito; BDI -II = Inventário de Depressão de Beck – II; MFIS = Escala de Impacto da Fadiga Modificada; FSS = Escala de Severidade da Fadiga. Teste de FV e TMT: Pontuações Z (Média \pm Desvio-Padrão = 0 ± 1); Teste de *Stroop*, PASAT e SDMT: Pontuações T (Média \pm Desvio-Padrão = 50 ± 10); BDI-II, MFIS e FSS: Pontuações Brutas.

Com o objetivo de avaliar a associação entre o desempenho cognitivo, a fadiga e sintomatologia depressiva, procedeu-se a uma análise correlacional (*r Pearson*). Foi inserido também a variável tempo de doença; idade e escolaridade de modo a verificar se existe associação com o desempenho cognitivo, fadiga e sintomatologia depressiva. Como se pode verificar na Tabela 5.2, excluindo as associações entre os testes neuropsicológicos, foram observadas associações entre a sintomatologia depressiva e a fadiga medida através da escala MFIS ($r = .715, p < .01$); entre a idade e o *Stroop* Palavra ($r = .589, p < .01$) e o *Stroop* Cor ($r = .589, p < .01$).

Podemos verificar também que a variável Tempo de Doença não se associa significativamente a nenhuma outra variável.

Tabela 5.2. Coeficientes de correlação do desempenho cognitivo, sintomatologia depressiva, fadiga e variáveis clínicas e sociodemográficas.

	FVS	FVF	SP	SC	SC-P	TMTA	TMTB	PASAT	SDMT	BDI-II	MFIS	FSS	TD	Idade	Esc
FVS	1	.558**	.564**	.655**	.481*	.679**	.627**	.511*	.545**	.004	-.011	.182	-.053	-.031	.119
FVF		1	.427*	.549**	.578**	.531**	.585**	.669**	.512 ^a	.372	.164	.344	.249	.255	.063
SP			1	.934**	.628**	.663**	.629**	.669**	.771**	-.031	-.004	.021	.273	.589**	.058
SC				1	.609**	.651**	.592**	.701**	.721**	.004	-.040	.064	.276	.589**	-.028
SC-P					1	.612**	.721**	.674**	.622**	-.002	-.141	.000	.172	.323	.392
TMTA						1	.813**	.594**	.736**	.282	.272	.382	-.300	.053	.331
TMTB							1	.595**	.714**	.254	.065	.186	-.123	.152	.391
PASAT								1	.592**	.254	.091	.222	.370	.375	.322
SDMT									1	.147	-.043	-.044	.038	.404	.083
BDI-II										1	.715**	.367	-.147	-.299	.097
MFIS											1	.660**	-.240	-.351	.133
FSS												1	-.190	-.151	.274
TD													1	.528**	-.138
Idade														1	-.117
Esc															1

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

FVS = Fluência Verbal Semântica; FVF: Fluência Verbal Fonológica; *Stroop* C: Tarefa Cor; SP: Teste *Stroop* tarefa Palavra; SC-P: Teste *Stroop* tarefa Cor-Palavra; TMTA = *Trail Making Test* Parte A; TMTB = *Trail Making Test* Parte B; PASAT = *Paced Auditory Systematic Attention Test*; SDMT = Teste de Modalidades de Símbolo Dígito; BDI-II = Inventário de Depressão de *Beck*; MFIS = Escala de Impacto da Fadiga Modificada; FSS = Escala de Severidade da Fadiga; US = Último Surto; TD = Tempo de Doença; Esc = Escolaridade.

De modo a verificar se o desempenho cognitivo ou a fadiga sofriam alterações consoante o subtipo de EM que o indivíduo apresentava, foi realizado um teste não paramétrico para mais de dois grupos (Kruskal-Wallis), tendo como variáveis dependentes o desempenho cognitivo e as escalas que avaliam a fadiga (MFIS e FSS) e como variável independente o tipo de EM que se subdivide em 3: “Esclerose Múltipla

Surto-Remissão – EMSR”; “Esclerose Múltipla Primária Progressiva – EMPP” e “Esclerose Múltipla Secundária Progressiva – EMSP”. O grupo EMSR é composto por 11 participantes, o grupo EMPP por oito participantes e o grupo EMSP por três participantes, correspondendo a 22 participantes no total, menos um do que a amostra total, dado o participante não ter o subtipo identificado. Como se pode verificar na tabela 5.3, existem diferenças significativas entre o desempenho no teste TMT parte B relativamente ao subtipo de EM [$H(2) = 6.098$; $p = .047$]. Também o desempenho no teste SDMT aproxima-se da significância [$H(2) = 4.753$; $p = .093$].

Para verificar a significância das diferenças entre grupos no desempenho no teste TMT-B, fizemos uma análise *post hoc* que revelou que as mesmas foram entre o subtipo EMSR e EMPP ($p = .032$; -2.54 ± 1.63 ; 0.39 ± 0.36 , respetivamente) e marginalmente significativas entre o subtipo EMSR e EMSP ($p = .069$; 1.30 ± 1.43). No desempenho nos restantes testes cognitivos, na sintomatologia depressiva e na fadiga não se observaram diferenças significativas entre os subtipos de EM, com exceção do desempenho no teste SDMT cujas diferenças foram marginalmente significativas [$H(2) = 4.753$; $p = .093$]. O *post hoc* revelou que existem diferenças entre a EMSR e EMPP ($p = .038$; 30.69 ± 10.98 ; 48.96 ± 7.60 , respetivamente).

Tabela 5.3. Valores obtidos no teste Kruskal-Wallis de acordo com o tipo de EM.

	FVS	FVF	SP	SC	SC-P	TMT-A	TMT-B	PASAT	SDMT	BDI-II	MFIS	FSS
Kruskal-Wallis H	3.844	4.196	4.398	4.385	2.366	3.100	6.098	1.714	4.753	.486	2.935	.670
p	.146	.123	.111	.112	.306	.212	.047	.424	.093	.784	.230	.715

Nota: FVS = Fluência Verbal Semântica; FVF: Fluência Verbal Fonológica; *Stroop* C: Tarefa Cor; SP: Teste *Stroop* tarefa Palavra; SC-P: Teste *Stroop* tarefa Cor-Palavra; TMT-A = *Trail Making Test* Parte A; TMT-B = *Trail Making Test* Parte B; PASAT = *Paced Auditory Systematic Attention Test*; SDMT = Teste de Modalidades de Símbolo Dígito; BDI -II = Inventário de Depressão de Beck – II; MFIS = Escala de Impacto da Fadiga Modificada; FSS = Escala de Severidade da Fadiga.

Para verificar se o desempenho cognitivo e a sintomatologia depressiva tinham diferenças relativamente à presença ou ausência de fadiga, a amostra foi dividida em 4 grupos: presença ou ausência de fadiga segundo a escala FSS; presença ou ausência de fadiga segundo a escala MFIS. Verificamos que existe diferença para a sintomatologia depressiva no grupo de presença de fadiga segundo a escala MFIS ($U = 98.500$, $p = .003$).

Por último, de modo a aferir se o desempenho cognitivo tem diferenças relativamente ao sexo, mais concretamente verificar se o desempenho cognitivo é inferior no sexo masculino, foi realizado um teste de Mann-Whitney que revelou que não existem diferenças entre o sexo.

VI. Discussão

A Esclerose Múltipla é uma doença autoimune que afeta o sistema nervoso central e muitas vezes leva a graves problemas físicos e/ou incapacidades cognitivas, bem como problemas neurológicos (Ghasemi et al., 2017). Existem vários sintomas neurológicos associados a esta doença. Também as alterações cognitivas, bem como alterações neuro-comportamentais como a depressão e outras perturbações emocionais são frequentemente observados. Para além destas, a fadiga também é bastante comum na EM (Arnett & Strober, 2011).

O objetivo do presente estudo foi verificar se a fadiga (tanto física quanto cognitiva) tem impacto no desempenho cognitivo, neste caso em concreto, na atenção e velocidade de processamento, e funções executivas ou se estas alterações são independentes da fadiga. Para além disto, fomos analisar a eventual relação entre a fadiga e o desempenho cognitivo com a sintomatologia depressiva e por último, verificar se as formas primária e secundária progressivas estão associadas a níveis mais elevados de fadiga e/ou comprometimento cognitivo.

Embora a escala FSS e a MFIS se correlacionem fortemente, e como tal podemos afirmar que ambas as escalas estão a medir construtos semelhantes (Téllez et al., 2005), os resultados obtidos relativamente à fadiga são ambíguos. Se por um lado, através da escala FSS, em média os participantes apresentam fadiga, indo ao encontro do que tem sido relatado na literatura (e.g., Krupp et al., 1989; Kos et al., 2005), por outro, segundo a MFIS, não foi detetado fadiga, ao contrário do observado na literatura (e.g., Téllez et al., 2005; Flachenecker et al. 2002). Uma possível explicação poderá ser

o espaço temporal a que cada escala se refere. Amtmann et al. (2012) referem que a escala FSS utiliza um período de uma semana, podendo ser menos preciso na medição dos níveis médios de fadiga, ao contrário da MFIS que cobre um período temporal mais alargado indo até às quatro semanas.

De um modo geral, os participantes apresentaram desempenhos cognitivos inferiores relativos à média normativa para a população portuguesa, estando de acordo com a literatura (e.g., Amato et al., 2006; Arnett & Strober, 2011). Foram observados desempenho inferiores em todas as funções avaliadas, podendo assim afirmar que a amostra do estudo apresenta défices na velocidade de processamento (avaliado através das provas de Fluência Verbal, teste de *Stroop*, TMT, PASAT e SDMT), atenção (avaliado através do teste de *Stroop* e TMT) e funções executivas (avaliado pelas provas de Fluência Verbal, teste de *Stroop* e PASAT). Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores (e.g., Krupp et al., 1994; Schulz et al., 2006; Freitas & Aguiar, 2012).

Relativamente à possível associação entre fadiga e cognição, na nossa amostra não foi observado qualquer associação. Apesar da possível coexistência de fadiga e comprometimento cognitivo (Parmenter et al., 2003), estas duas variáveis não se correlacionaram. Como já referido, a literatura não é completamente consistente na relação entre fadiga e alterações cognitivas. A maioria dos autores refere que as duas variáveis não estão associadas, isto é, não podemos inferir que a fadiga cause diferenças no desempenho cognitivo, apenas estão frequentemente presentes nos indivíduos (Parmenter et al., 2003; Bol et al., 2010).

Contrariamente ao observado na literatura, os participantes não evidenciaram sinais de depressão, não sustentando assim as evidências que a depressão está frequentemente presente em indivíduos com EM (Chiaravalloti & Deluca, 2008; Heesen et al., 2010), porém quando presente correlaciona-se positivamente e significativamente à fadiga (de acordo com a escala MFIS). A correlação positiva entre fadiga e depressão é sugerida por diversos autores (e.g., Flachenecker et al., 2002; Ghajarzadeh et al., 2013; Bakshi et al., 2000) que referem que existe uma correlação positiva moderada a forte entre a fadiga e a sintomatologia depressiva, sendo a depressão referida como preditor significativo da fadiga.

Verificamos também que não existem diferenças no desempenho cognitivo relativamente ao subtipo de EM, contrariamente ao observado na literatura (e.g., Heesen et al., 2010; Rogers & Panegyres 2007; Schulz et al. 2006; Denney et al. 2005), onde os autores referem que o subtipo progressivo (tanto primário como secundário) está

associado a um comprometimento cognitivo mais grave nas funções atenção e velocidade de processamento, comparativamente ao tipo surto-remissão.

Apenas observamos que no TMT-B o desempenho foi diferente entre a EMSR e EMPP e entre a EMSR e EMSP. Através das médias do desempenho dos indivíduos em cada subtipo concluímos que os nossos resultados são contrários à literatura, visto que, a EMPP tem um desempenho mais elevado no TMT-B, seguida da EMSP, e por último, com um desempenho inferior temos a forma EMSR. Também verificamos que no teste SDMT existem diferenças significativas entre a EMSR e EMPP, tendo o grupo EMPP um desempenho superior. De salientar que o grupo da EMPP tem apenas três elementos e, como o valor de p é influenciado, entre outros fatores, pelo tamanho da amostra, o que pode prejudicar a deteção de diferenças estatisticamente significativas, as diferenças observadas no desempenho poderão ser devido aos três participantes com EMPP terem tido um bom desempenho nos testes TMT-B e SDMT.

O subtipo de EM também não se associou com a fadiga, isto é, parece existir uma independência entre o subtipo de EM e a fadiga, contrariamente ao defendido por alguns autores (e.g., Colosimo et al., 1995; Ghajarzadeh et al., 2013) ao referir que os indivíduos com o subtipo progressivo têm níveis mais elevados de fadiga comparado com o subtipo surto-remissão. Na nossa amostra, tanto a média de fadiga segundo a MFIS como a FSS, é superior no subtipo EMSR, seguindo-se o subtipo EMPP e, por último, o subtipo EMSP. Mais uma vez, podemos estar perante a influência da dimensão dos grupos, como é muito reduzida, principalmente na EMPP, os valores de fadiga podem não ter poder suficiente para se detetar diferenças entre os subtipos de EM.

Também a sintomatologia depressiva é independente do subtipo de EM, indo ao encontro dos resultados obtidos por Kroencke et al. (2000) que verificaram que os subtipos de EM não diferiram em relação à sintomatologia depressiva. Como apenas dois participantes tinham valores correspondentes à presença de sintomatologia depressiva, é difícil interpretar se a depressão está mais associada a um determinado subtipo de EM ou se de facto, mesmo com uma amostra grande, estas duas variáveis continuam independentes.

Os nossos resultados revelam uma independência entre a fadiga, idade do doente e o tempo de doença, tal como observado por Flachenecker et al. (2002). Os autores verificaram que a fadiga não se correlacionava nem com o tempo da doença nem com a idade, somente com a depressão. No entanto, Colosimo et al. (1995) e Lerdal et al.

(2003) defendem que tanto a idade como o tempo de doença são fatores de risco para a fadiga, verificando uma correlação positiva entre a fadiga e a idade e tempo de evolução.

Uma possível explicação para a falta de associação entre estas variáveis poderá ser por a maioria dos participantes (18) não estarem ativos profissionalmente, apenas cinco estavam empregados o que pode fazer com que os indivíduos não empregados, ou seja, com uma atividade mais reduzida, não sintam tanta fadiga ou a fadiga que sentem não ter tanto impacto na seu dia-a-dia como se tivessem ativos profissionalmente. Quando subdividimos a amostra entre participantes empregados e não empregados (que inclui reformado, desempregado e baixa médica) verificamos que os grupos não diferem entre si. O grupo de empregados tem uma média de idade de 42.60 ± 8.88 anos e no grupo de não empregados uma média de idade de 46.33 ± 8.17 anos. Relativamente ao tempo de doença, o grupo de empregados tem uma média de tempo de doença de 16.20 ± 7.46 anos e o grupo de não empregados uma média de 17.11 ± 10.19 .

Benedict e Zivadinov (2011) referem ainda que o sexo masculino é um fator de risco para o desenvolvimento de disfunção cognitiva na EM, porém não observamos diferenças relativamente ao sexo.

Observamos uma correlação positiva entre a idade e as tarefas Palavra e Cor do teste de *Stroop*, isto é, em média, quanto mais velho é o participante, maior é a velocidade de leitura de palavras e maior a nomeação de cores (velocidade de processamento). Este resultado não é concordante com os estudos de Denney et al. (2004, 2005) que observaram uma correlação negativa entre o desempenho no teste de *Stroop*, e a idade, ou seja, quanto mais velho era o participante, menor o desempenho nesta prova. Também Amato et al. (2006) verificaram que à medida que a idade aumentava tinha um impacto negativo no desempenho do teste de *Stroop*.

Esta inconsistência com os achados prévios pode ser explicada pela teoria da reserva cognitiva. Podemos definir reserva cognitiva como a capacidade de o cérebro otimizar ou maximizar o desempenho através do recrutamento de redes cerebrais diferentes, minimizando as manifestações clínicas de um processo neurodegenerativo (Stern, 2002). Assim, indivíduos com níveis mais elevados de inteligência, anos de escolaridade, atividade física regular, realização profissional, entre outros, influenciam o cérebro e a reserva cognitiva, estando assim menos propensos a demonstrar défices perante um dano cerebral (Lina et al., 2021). Indivíduos com uma reserva cognitiva alta

poderão coincidir com os indivíduos mais velhos na nossa amostra e assim revelar uma correlação positiva entre o desempenho neste teste e a idade.

6. 1. Limitações e Investigações Futuras

A grande limitação deste estudo é a dimensão reduzida da amostra que dificulta a detecção de diferenças entre os grupos. Na realidade, poderá existir um efeito ou uma associação, neste caso entre a fadiga e a cognição, porém não existiu poder estatístico suficiente para provar que as diferenças entre indivíduos com e sem fadiga eram significativas. A dimensão da amostra teve igualmente consequências na dimensão dos subtipos de EM.

Podemos apontar como outra limitação o facto de não existir um grupo de controlo, isto é, um grupo de participantes sem diagnóstico de EM. Isto faz com que a interpretação dos resultados não possa ser atribuída direta e exclusivamente à EM.

Outra limitação que podemos mencionar é o facto de não termos controlado a medicação, visto que alguns medicamentos utilizados na EM têm efeitos secundários que podem ser diversos, entre eles, dor de cabeça, fadiga, depressão, desconforto abdominal, entre outros (Rommer & Zettl, 2018), que podem ter interferido com a realização das provas desta investigação.

Por último, podemos apontar também como limitação a utilização de respostas motoras, visto que os indivíduos com EM muitas vezes têm uma diminuição da função motora dos membros superiores, dificultando assim uma resposta rápida e eficaz. Durante a avaliação, o mais comum foi verificar uma maior dificuldade na realização da prova TMT por parte dos participantes que apresentavam dificuldades motoras nas mãos. Estes indivíduos, por norma, tinham a preocupação de fazer as linhas direitas o que poderá ter influenciado e prejudicado o desempenho, mais concretamente no teste TMT.

Como proposta de investigação futura, seria importante obter uma amostra de maior dimensão e possuir um grupo de controlo, emparelhado para as variáveis relevantes. Também seria interessante introduzir algum método de avaliação da fadiga sem ser através de questionários de autorrelato. Por último, seria relevante associar estas variáveis (fadiga, cognição e depressão) à Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) que avalia a diminuição da atividade e incapacidade na EM (Kurtzke, 1983). Esta escala não foi utilizada nesta investigação visto que tem de ser administrada por um neurologista.

VII. Conclusão

Verifica-se no presente estudo, tal como era esperado, a presença de alterações cognitivas na atenção, velocidade de processamento e nas funções executivas e resultados ambíguos no que diz respeito à fadiga, visto que somente uma escala reflete a presença de fadiga na nossa amostra. Ao contrário do esperado, não se observou uma associação entre a fadiga e as funções cognitivas atenção e velocidade de processamento. Porém, observamos uma associação entre a fadiga e a sintomatologia depressiva. A sintomatologia depressiva também não se associou a um maior comprometimento cognitivo e níveis de fadiga nas formas primárias e secundárias progressivas da EM.

Embora os resultados não estejam de acordo com o esperado, o estudo apresenta resultados interessantes e, possivelmente ultrapassando as limitações apresentadas, seria possível obter achados mais relevantes. Visto que estas funções cognitivas são essenciais para a vida dos indivíduos e a fadiga um sintoma bastante debilitante na vida dos mesmos, consideramos de extrema importância a realização de investigações no mesmo âmbito.

Concluindo, visto que o comprometimento cognitivo é frequente em indivíduos com EM, uma avaliação neuropsicológica adequada e um diagnóstico dos défices são essenciais (Chiaravalloti & Deluca, 2008), destacando-se a importância da detecção

precoce devido ao seu impacto negativo (Rogers & Panegyres, 2007), sendo essencial identificar que áreas funcionais estão afetadas e, conseqüentemente analisar as funções que estão habitualmente afetadas, como forma de prevenção no decorrer da doença (Maia, 2006).

Os indivíduos que possuam algum nível de comprometimento cognitivo devem ser sujeitos a uma reabilitação neuropsicológica, tendo como objetivo aumentar a capacidade de um indivíduo processar e interpretar informações e funcionar em todos os aspectos da sua vida familiar e comunitária, prevenindo a progressão da disfunção cognitiva (Messinis et al., 2019; Deluca et al., 2020).

VIII. Referências Bibliográficas

- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ricchiuti, L., De Caro, M. F., Patti, F., Vecchio, R., Sorbi, S., & Trojano, M. (2006). The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Multiple Sclerosis*, *12*, 787–793. <https://doi.org/10.1177/1352458506070933>
- Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the Neurological Sciences*, *245*, 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.08.019>
- Arnett, P., & Strober, L. (2011). Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *11*(3), 411–424. <https://doi.org/10.1586/ern.11.12>
- Associação Nacional de Esclerose Múltipla. (2021, December 2). *Esclerose Múltipla*. <https://www.anem.org.pt/>
- Azevedo, M. (2015). *Avaliação do Impacto da Fadiga nas Atividades de Vida Diária em Indivíduos com Esclerose Múltipla* [Dissertação de Mestrado, Instituto Politécnico de Bragança., Biblioteca Digital do Instituto Politécnico de Bragança]. <https://bibliotecadigital.ipb.pt/handle/10198/11995>
- Bakshi, R., Shaikh, Z. A., Miletich, R. S., Czarnecki, D., Dmochowski, J., Henschel, K., Janardhan, V., Dubey, N., & Kinkel, P. R. (2000). Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis*, *6*, 181–185. <https://doi.org/10.1177/135245850000600308>
- Beck, A., Steer, R., & Brown, G. (1996). *Beck Depression Inventory-II: Manual*. The Psychological Corporation.
- Benedict, R. H. B., DeLuca, J., Enzinger, C., Geurts, J. J. G., Krupp, L. B., & Rao, S.

- M. (2017). Neuropsychology of multiple sclerosis: Looking back and moving forward. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23, 832–842. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000959>
- 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, 940–946. <https://doi.org/10.1177/1352458508090923>
- Benedict, R. H. B., & Zivadinov, R. (2011). Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Publishing Group*, 7, 332–342. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.61>
- Bol, Y., Duits, A. A., Hupperts, R. M. M., Verlinden, I., & Verhey, F. R. J. (2010). The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*, 24, 854–862. <https://doi.org/10.1177/0269215510367540>
- Bol, Y., Duits, A. A., Hupperts, R. M. M., Vlaeyen, J. W. S., & Verhey, F. R. J. (2009). The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis : A review. *Journal of Psychosomatic Research*, 66, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.003>
- Campos, R. C., & Gonçalves, B. (2011). The Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II (BDI-II). *European Journal of Psychological Assessment*, 27(4), 258–264. <https://doi.org/10.1027/1015-5759/a000072>
- Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., Fernandes, J., & Teixeira-Pinto, A. (2013a). Semantic Fluency and Phonemic Fluency : Regression-based Norms for the Portuguese Population. *Archives of Clinical Neuropsychology*. <https://doi.org/10.1093/arclin/act001>
- Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., Fernandes, J., & Teixeira-Pinto, A. (2013b). *Trail Making Test : Regression-based Norms for the Portuguese Population*. 28, 189–198. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs115>
- Cavaco, S., & Silva, A. (2016). Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis: state of the art review. *Sinapse*, 16(2), 1–44.
- Chiaravalloti, N. D., & Deluca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139–1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)
- Colosimo, C., Millefiorini, E., Grasso, M. ., Vinci, F., Fiorelli, M., Koudriavtseva, T., & Pozzilli, C. (1995). Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurologica Scandinavica*, 92, 353–355. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb00145.x>
- Comi, G., Leocani, L., Rossi, P., & Colombo, B. (2001). Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 248, 174–179. <https://doi.org/10.1007/s004150170222>
- CUF. (2021, October 5). *Esclerose Múltipla*. <https://www.cuf.pt/saude-a-z/esclerose-multipla>
- Deluca, J., Chiaravalloti, N. D., & Sandroff, B. (2020). Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 16, 319–332. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0355-1>
- Denney, D. R., Lynch, S. G., Parmenter, B. A., & Horne, N. (2004). Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis : Mostly a matter of speed. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 948–956. <https://doi.org/10.1017/S1355617704107030>
- Denney, D. R., Sworowski, L. A., & Lynch, S. G. (2005). Cognitive impairment in

- three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 967–981. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.04.012>
- Fernandes, C., Veloso, C., Leal, D., & Carvalho, M. J. (2018). *O ABC da Esclerose Múltipla: O seu apoio a cada momento*.
- Fernandes, S. (2013). *Teste de Cores e Palavras de Stroop*. Lisboa: Cegoc-TEA.
- Fernández-Muñoz, J., Morón-Verdasco, A., Cigarán-Méndez, M., Muñoz-Hellín, E., Pérez-de-Heredia-Torres, M., & Fernández-de-las-Peñas, C. (2015). Disability , quality of life , personality , cognitive and psychological variables associated with fatigue in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1–7. <https://doi.org/10.1111/ane.12370>
- Figueiredo, A., Fernandes, S., Martins, C., & Ramalho, V. (2007). Supervisão : estilos , satisfação e sintomas depressivos em estagiários de psicologia. *Psico-USF*, 12(2), 239–248.
- Filho, H. A., Carvalho, S., Dias, R., & Alvarenga, R. (2010). Principais testes utilizados na avaliação de fadiga na esclerose múltipla. Revisão sistemática. *Revista Brasileira de Neurologia*, 46(2), 37–43.
- 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, 9–14. <https://doi.org/10.1111/ane.13244>
- Flachenecker, P., Kumpfel, T., Kallmann, B., Gottschalk, M., Grauer, O., Rieckmann, P., Trenkwalder, C., & Toyka, K. V. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis Journal*, 8, 523–526. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms839oa>
- Freitas, J. O. F., & Aguiar, C. R. R. A. (2012). Avaliação das Funções Cognitivas de Atenção, Memória e Percepção em Pacientes com Esclerose Múltipla. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 25(3), 457–466. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722012000300005>
- Garg, N., & Smith, T. W. (2015). An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, 5(9), 1–13. <https://doi.org/10.1002/brb3.362>
- Ghajarzadeh, M., Jalilian, R., Eskandari, G., Sahraian, M. A., Azimi, A., & Mohammadifar, M. (2013). Fatigue in multiple sclerosis: Relationship with disease duration , physical disability , disease pattern , age and sex. *Acta Neurologica Belgica*, 113, 411–414. <https://doi.org/10.1007/s13760-013-0198-2>
- Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017). Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell Journal*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>
- Golden, C. J., & Freshwater, S. M. (2002). *The Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Stoelting Co.
- 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>
- Gronwall, D. M. A. (1977). Paced auditory serial addition task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44, 367–373. <https://doi.org/10.2466/pms.1977.44.2.367>
- Heesen, C., Schulz, K. H., Fiehler, J., Mark, U. Von Der, Otte, C., Jung, R., Poettgen, J., Krieger, T., & Gold, S. M. (2010). Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain Behavior and Immunity*, 24(7), 1148–1155.

- <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.05.006>
- Kos, D., Kerckhofs, E., Carrea, I., Verza, R., Ramos, M., & Jansa, J. (2005). Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Multiple Sclerosis Journal*, *11*, 76–80. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1117oa>
- Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D’hooghe, M. B., & Ilsbroukx, S. (2007). Review article: Origin of fatigue in multiple sclerosis: Review of the literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *22*(1), 91–100. <https://doi.org/10.1177/1545968306298934>
- Kroencke, D. C., Lynch, S. G., & Denney, D. R. (2000). Fatigue in multiple sclerosis : relationship to depression , disability , and disease pattern. *Multiple Sclerosis*, *6*, 131–136. <https://doi.org/10.1177/135245850000600213>
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The Fatigue Severity Scale. Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Archives of Neurology*, *46*, 1121–1123. <https://doi.org/10.1007/BF00314361>
- Krupp, L. B., & Elkins, L. E. (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*, *55*, 934–939. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.7.934>
- Krupp, L. B., Sliwinski, M., Masur, D. M., Friedberg, F., & Coyle, P. K. (1994). Cognitive Functioning and Depression in Patients With Chronic Fatigue Syndrome and Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, *51*, 705–710.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, *33*, 1444–1452. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
- Lerdal, A., Celius, E. G., & Moum, T. (2003). Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, *9*, 509–514. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms943oa>
- Lima, E., Haase, V., & Lana-Peixoto, M. (2008). Heterogeneidade Neuropsicológica na Esclerose Múltipla. *Psicologia: Reflexao e Crítica*, *21*(1), 100–109. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722008000100013>
- Lina, G., Agustina, A., Belén, A., Aguilar, G., Josefina, M., Fabiola, I., & Magdalena, L. (2021). Cognitive reserve in healthy older adults. *MOJ Gerontology & Geriatrics*, *6*(2), 46–50. <https://doi.org/10.15406/mojgg.2021.06.00266>
- Lynch, S. G., Parmenter, B. A., & Denney, D. R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *11*(4), 469–476. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1182oa>
- Maia, L. (2006). *Esclerose Múltipla. Avaliação Cognitiva* (Psicosoma).
- Marrie, R. A., Chelune, G. J., Miller, D. M., & Cohen, J. A. (2005). Subjective cognitive complaints relate to mild impairment of cognition in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *11*, 69–75. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1110oa>
- Messinis, L., Nasios, G., & Papatathanasopoulos, P. (2019). Neuropsychological Functions and Cognitive Neurorehabilitation in Multiple Sclerosis. *IntechOpen*, 1–13. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.85511>
- Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. (1998). *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis*. Rapalzyed Veterans of America.
- Multiple Sclerosis International Federation. (2021, December 7). *Atlas of MS*. <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
- Parmenter, B. A., Denney, D. R., & Lynch, S. G. (2003). The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Multiple*

- Sclerosis*, 9, 111–118. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms859oa>
- Penner, I. (2016). Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134(200), 19–23. <https://doi.org/10.1111/ane.12651>
- Rao, S., Leo, G., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41(5), 692–696. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.5.692>
- Rogers, J. M., & Panegyres, P. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14, 919–927. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.02.006>
- Rommer, P. S., & Zettl, U. K. (2018). Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1–16. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1446944>
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., & Faiss, J. H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253, 1002–1010. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0145-8>
- Schwid, S. R., Covington, M., Segal, B. M., & Goodman, A. D. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: Current understanding and future directions. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 39(2), 211–224.
- Smith, A. (1982). *Symbol digit modalities test: manual*. Western Psychological Services.
- Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla (SPEM). (2021, October 8). *Esclerose Múltipla*. <https://spem.pt/esclerose-multipla/>
- Sousa, C., Rigueiro-neves, M., Miranda, T., Alegria, P., Vale, J., Passos, A. M., Langdon, D., & 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(172), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1175-4>
- Sousa, C. S., Neves, M. R., Passos, A. M., Ferreira, A., Sá, M. J., Sofia, C., Neves, M. R., & Passos, A. M. (2017). Applied Neuropsychology: Adult Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT 3.0 s): Demographically corrected norms for the Portuguese population. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1–7. <https://doi.org/10.1080/23279095.2017.1323752>
- 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](https://doi.org/10.1017/S1355617701020240)
- 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 Journal*, 11, 198–202. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1148oa>
- Téllez, N., Río, J., Tintoré, M., Nos, C., & Montalban, X. (2006). Fatigue in multiple sclerosis persists over time. A longitudinal study. *Journal of Neurology*, 253, 1466–1470. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0247-3>

Anexos

Anexo A – Consentimento informado para participação na investigação

Consentimento Informado

Tema do Estudo: “Impacto da Fadiga na Atenção e Velocidade de Processamento na Esclerose Múltipla”

Eu, _____ aceito de minha livre vontade participar neste estudo, realizado pela aluna Ana Cavaco Rodrigues, no âmbito da Dissertação de Mestrado em Neurociências Cognitivas e Neuropsicologia, sob a orientação da Prof. Alexandra Reis, professora na Universidade do Algarve.

Todos os dados fornecidos são confidenciais e anónimos. Os dados serão apenas utilizados no âmbito desta investigação, destinando-se a fins estatísticos.

A sua participação é voluntária, podendo, a qualquer momento, recusar participar, desistir e invalidar que os seus dados sejam utilizados.

Ao assinar, concorda que foi informado/a acerca do procedimento, que compreendeu toda a informação, que teve oportunidade de colocar questões e de obter respostas que esclarecessem as suas dúvidas.

Declara, ainda, que aceita participar de livre vontade e que autoriza a utilização dos dados no âmbito deste estudo.

Data: ____/____/____

Assinatura: _____

Muito obrigada pela sua colaboração!

Anexo B – Questionário de recolha dos dados sociodemográficos e clínicos

Dados Sociodemográficos e Clínicos do Participante

Nome: _____

Idade: _____

Habilitações literárias (Anos de Escolaridade): _____

Situação profissional: _____

Lateralidade: _____

Tipo de EM: _____

Tempo de diagnóstico de EM (Tempo de Doença): _____

Nº de surtos no último ano: _____

Há quanto tempo foi o último surto: _____

Outras doenças que não a EM: _____

Teve algum tipo de tratamento psiquiátrico: _____

- Diagnóstico: _____

Está a receber tratamento psiquiátrico atualmente: _____

- Diagnóstico: _____

Data de realização: ____/____/____

Anexo C – Provas de Fluência Verbal Semântica e Fonológica

Nome _____

Data ___ / ___ / ___

FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA

Animais

1 _____	8 _____	15 _____	22 _____
2 _____	9 _____	16 _____	23 _____
3 _____	10 _____	17 _____	24 _____
4 _____	11 _____	18 _____	25 _____
5 _____	12 _____	19 _____	26 _____
6 _____	13 _____	20 _____	27 _____
7 _____	14 _____	21 _____	28 _____

FLUÊNCIA VERBAL FONOLÓGICA

Letra "R"

1 _____	7 _____	13 _____	19 _____
2 _____	8 _____	14 _____	20 _____
3 _____	9 _____	15 _____	21 _____
4 _____	10 _____	16 _____	22 _____
5 _____	11 _____	17 _____	23 _____
6 _____	12 _____	18 _____	24 _____

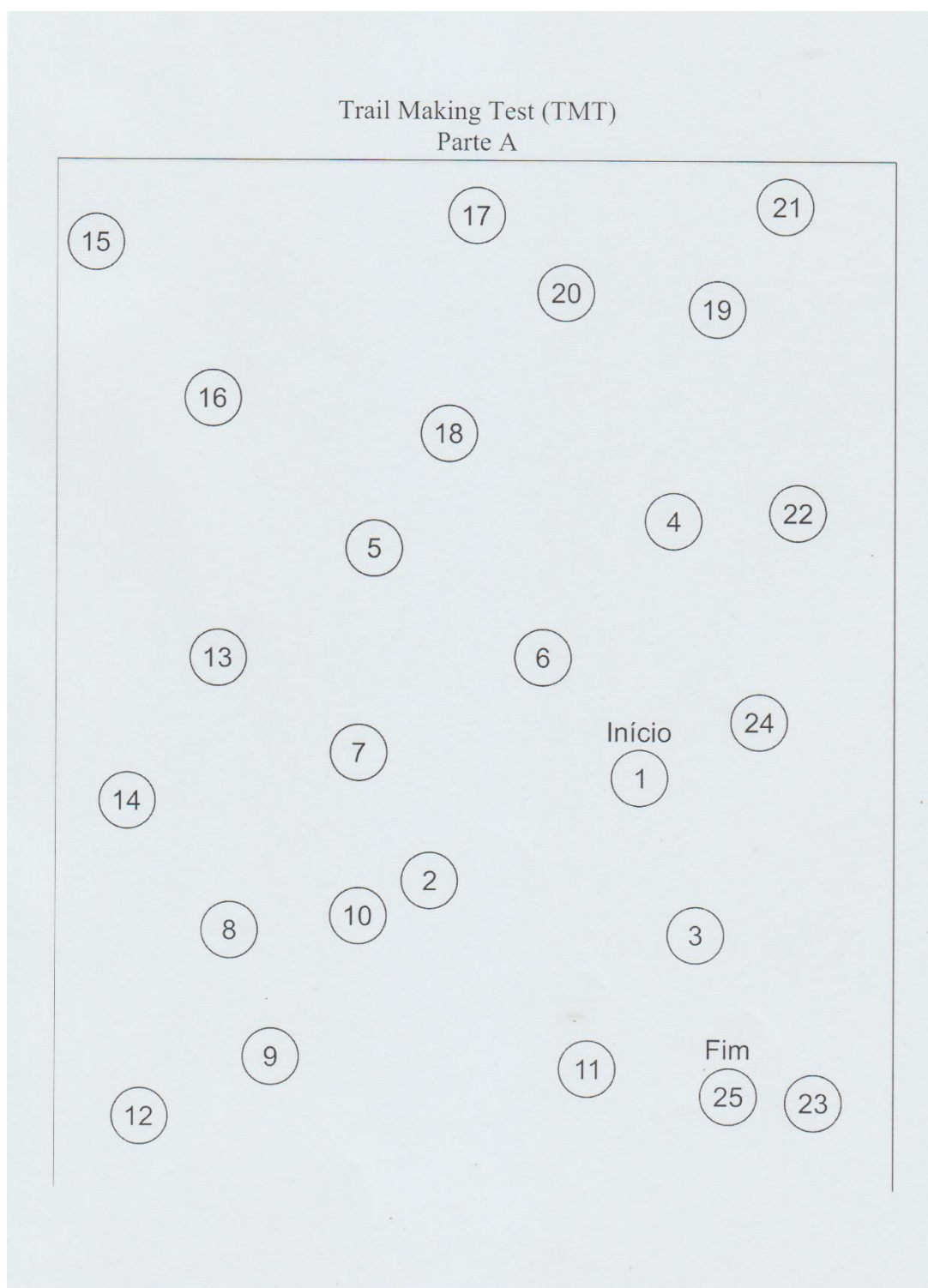
Letra "P"

1 _____	7 _____	13 _____	19 _____
2 _____	8 _____	14 _____	20 _____
3 _____	9 _____	15 _____	21 _____
4 _____	10 _____	16 _____	22 _____
5 _____	11 _____	17 _____	23 _____
6 _____	12 _____	18 _____	24 _____

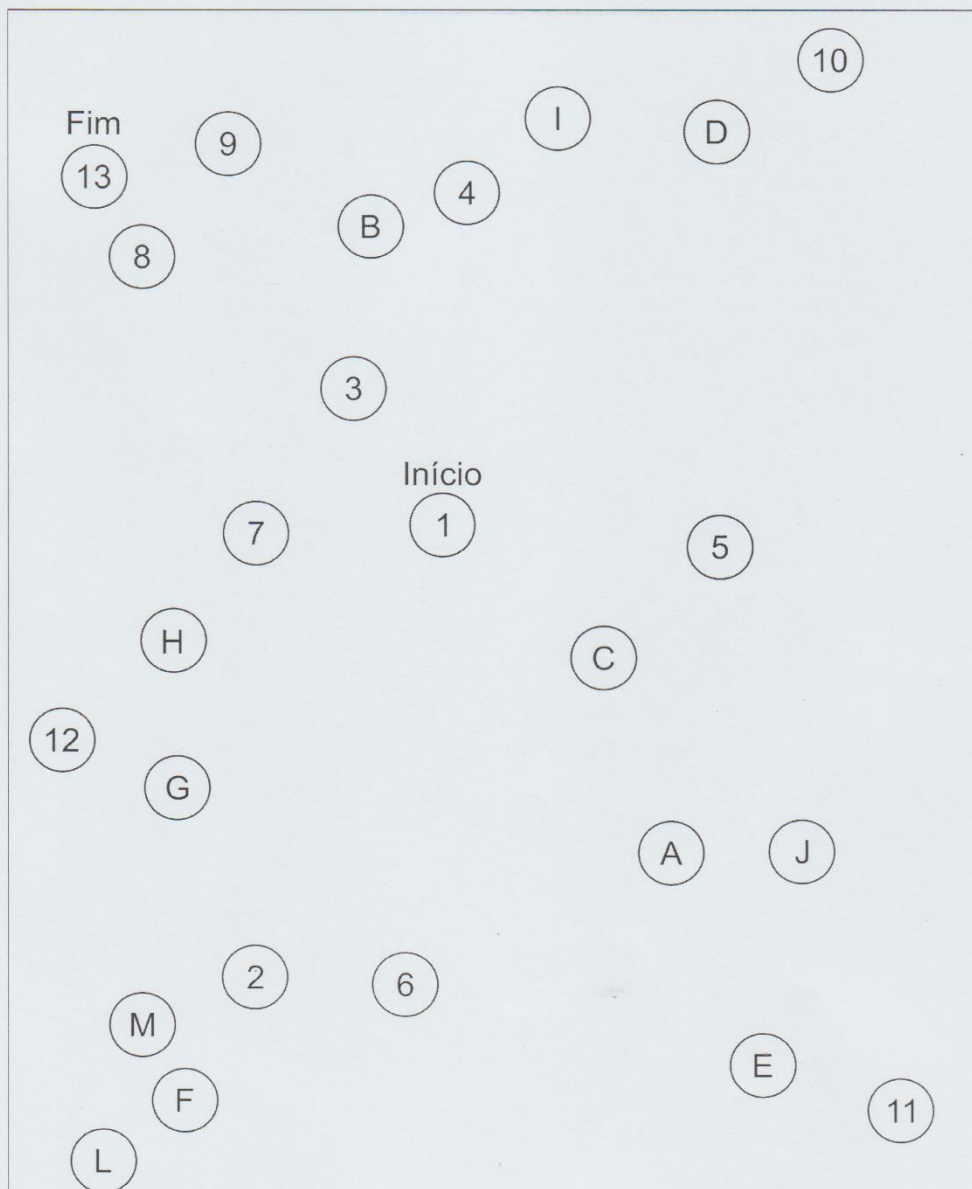
Letra "M"

1 _____	7 _____	13 _____	19 _____
2 _____	8 _____	14 _____	20 _____
3 _____	9 _____	15 _____	21 _____
4 _____	10 _____	16 _____	22 _____
5 _____	11 _____	17 _____	23 _____
6 _____	12 _____	18 _____	24 _____

Anexo D – Trail Making Test (TMT)



Trail Making Test (TMT)
Parte B



Anexo E – Paced Auditory Systematic Attention Test (PASAT)

Nome: _____ Data: __/__/__

20. PASAT

"Neste CD você vai ouvir uma série de números, que serão apresentados uma a um, em cada três. Ouça os dois primeiros números, some-o com aquele que ouviu imediatamente antes, o segundo. Continue a somar os números sempre dois a dois. Lembre-se, eu não quero que me diga a soma total de todos os números, mas apenas e sempre o resultado da soma dos dois últimos números apresentados. Por exemplos, se os dois primeiros números fossem 5 e 7, então a resposta correcta seria 12. Se o próximo número fosse 3 então a resposta seria 10 e se o próximo número fosse 2 a resposta seria 5. Vamos tentar o exercício de treino."

9	1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10	4	8	7	8	10	13	16	8	5	

1	4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5	12	9	6	6	4	10	9	8	15	
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1	
13	11	10	8	8	9	14	10	7	6	
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3	
6	9	10	9	11	9	6	11	13	12	
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1	
10	9	8	15	14	7	6	12	11	4	
8	5	7	1	8	2	4	8	7	9	
9	13	12	8	9	10	6	13	16	16	
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2	
12	4	6	12	11	12	9	4	11	10	

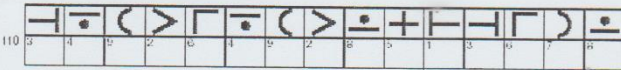
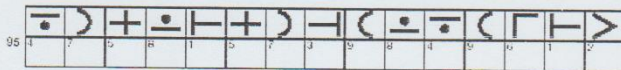
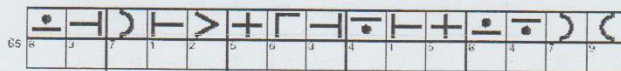
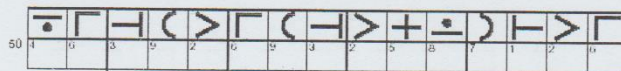
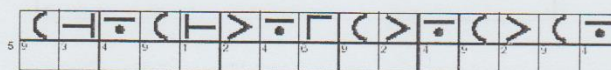
Anexo F – Teste de Modalidades de Símbolo Dígito (SDMT)

Nome: _____ Data: __/__/__

21. TESTE SÍMBOLO DÍGITO

“Olhe para estas caixas. Repare que cada uma delas tem uma marca na parte de cima e um número na parte de baixo. Cada marca tem um número diferente. Agora olhe aqui em baixo, onde as caixas têm marcas em cima, mas a parte de baixo está em branco. Gostaria, que me dissesse qual o número que deveria constar em cada uma das caixas, assim (demonstrar com os primeiros dois itens). Agora quando eu disser COMECE, diga-me qual o número que deveria constar em cada uma destas caixas até à linha dupla (corrigir sempre que necessário).”

“Quando eu disser COMECE, trabalhe o mais depressa que puder e diga-me qual o número que deveria constar em cada caixa. Comece aqui, e faça o máximo possível, sem saltar nenhuma. Quando terminar uma fila passe à seguinte. Continue a trabalhar o mais depressa possível, sem cometer quaisquer erros, até eu dizer PARE.”



Number of correct responses 00

Anexo G – Inventário de Depressão de Beck (BDI-II)

Instruções: Este questionário é constituído por 21 perguntas. Por favor leia cada pergunta cuidadosamente, e depois escolha **uma afirmação** de cada grupo que melhor descreve o modo como se tem vindo a sentir nas **últimas duas semanas, incluindo hoje**. Faça um círculo à volta do número ao lado da resposta que escolheu. Se várias respostas do grupo se adequam igualmente, faça um círculo no número mais alto desse grupo. Certifique-se de que não escolhe mais do que uma afirmação em cada grupo, incluindo o Item 16 (Mudanças no padrão do sono) ou Item 18 (Mudanças de apetite).

1 - Tristeza

- 0 – Não me sinto triste
- 1 – Sinto-me triste quase sempre
- 2 – Estou sempre triste
- 3 – Estou tão triste e infeliz que não aguento

2 – Pessimismo

- 0 – Não estou desanimado em relação ao meu futuro
- 1 - Sinto-me mais desanimado em relação ao meu futuro do que antes
- 2 – Não estou à espera que as coisas me corram bem
- 3 – Sinto que o meu futuro está perdido e só ficará pior

3 – Erros no Passado

- 0 – Não me sinto um falhado
- 1 – Falhei mais do que devia
- 2 – Olhando o passado vejo muitos falhanços
- 3 – Sinto que sou um falhado total como pessoas

4 – Perda de Prazer

- 0 – Continuo a ter tanto prazer pelas coisas que gosto como antes
- 1 – Não aprecio as coisas como antes
- 2 – Tenho pouco prazer nas coisas que antes gostava
- 3 – Não consigo ter prazer algum nas coisas que gostava de fazer

5 – Sentimentos de Culpa

- 0 – Não me sinto culpado
- 1 – Sinto-me culpado de muitas coisas que fiz ou que deveria ter feito
- 2 – Sinto-me culpado a maior parte do tempo
- 3 – Sinto-me sempre culpado

6 – Sentimentos de Punição

- 0 – Não sinto que esteja a ser punido
- 1 – Sinto que talvez esteja a ser punido
- 2 – Espero ser punido
- 3 – Sinto que estou a ser punido

7 – Amor-próprio

- 0 – Sinto o mesmo sobre mim como antes
- 1 – Perdi confiança em mim
- 2 – Estou desapontado comigo
- 3 – Não gosto de mim

8 – Autocrítica

- 0 – Não me critico nem me culpo mais que o habitual
- 1 – Estou mais crítico comigo do que antes
- 2 – Critico-me por todas as minhas falhas
- 3 – Culpo-me por tudo de mau que me acontece

9 – Pensamentos ou Desejos Suicidas

- 0 – Não penso em matar-me
- 1 – Penso em matar-me, mas não o faria
- 2 – Gostaria de matar-me
- 3 – Matar-me-ia se tivesse oportunidade

10 – Chorar

- 0 – Não choro mais que antes
- 1 – Choro mais que antes
- 2 – Choro com qualquer coisa
- 3 – Apetece-me chorar mas não consigo

11 – Agitação

- 0 – Não estou mais agitado que o normal
- 1 – Sinto-me mais agitado que o normal
- 2 – Estou tão agitado que é difícil ficar parado
- 3 – Estou tão agitado que tenho que estar sempre a mexer ou fazer qualquer coisa

12 – Perda de Interesse

- 0 – Não perdi o interesse noutras pessoas ou atividades
- 1 – Estou menos interessado noutras pessoas ou coisas que antes
- 2 – Perdi a maior parte do interesse noutras pessoas ou coisas
- 3 – É difícil interessar-me por alguma coisa

13 – Indecisão

- 0 – Tomo decisões como sempre
- 1 – Acho mais difícil tomar decisões que o normal
- 2 – Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões que antes
- 3 – Tenho dificuldades em tomar qualquer decisão

14 – Valorização

- 0 – Não sinto que não valho nada
- 1 – Não me considero com tanto valor nem tão útil como antes
- 2 – Sinto-me com menos valor em comparação a outras pessoas
- 3 – Sinto-me totalmente sem valor

15 – Perda de Energia

- 0 – Tenho tanta energia como antes
- 1 – Tenho menos energia que antes
- 2 – Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa
- 3 – Não tenho energia para fazer nada

16 – Mudanças no Padrão de Sono

- 0 – Não notei diferenças no meu sono

- 1a – Durmo um pouco mais que o habitual
- 1b – Durmo um pouco menos que o habitual

- 2a – Durmo muito mais que o habitual
- 2b – Durmo muito menos que o habitual

- 3a – Durmo a maior parte do dia
- 3b – Acordo 1-2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir

17 – Irritabilidade

- 0 – Não estou mais irritável que o habitual
- 1 – Estou mais irritável que o habitual
- 2 – Estou muito mais irritável que o habitual
- 3 – Estou sempre irritável

18 – Mudanças de Apetite

- 0 – Não notei diferenças no apetite

- 1a – Tenho um pouco menos apetite que o habitual
- 1b – Tenho um pouco mais de apetite que o habitual

- 2a – Tenho muito menos apetite que antes
- 2b – Tenho muito mais apetite que o habitual

- 3a – Não tenho apetite
- 3b – Sinto a necessidade de estar sempre a comer

19 – Dificuldades de Concentração

- 0 – Consigo concentrar-me tão bem como antes
- 1 – Não me consigo concentrar tão bem como antes
- 2 – É difícil concentrar-me em algo por muito tempo
- 3 – Não me consigo concentrar em nada

20 – Cansaço e Fadiga

- 0 – Não estou mais cansado ou fatigado que o habitual
- 1 – Canso-me ou fico fatigado mais facilmente que o habitual
- 2 – Estou demasiado cansado ou fatigado para fazer muitas coisas que antes fazia
- 3 – Estou demasiado cansado ou fatigado para fazer a maior parte das coisas que antes fazia

21 – Perda de Interesse no Sexo

- 0 – Não notei nenhuma mudança recente no meu interesse pelo sexo
- 1 – Estou menos interessado no sexo do que antes
- 2 – Tenho muito menos interesse no sexo agora
- 3 – Perdi completamente o interesse pelo sexo