



**ESCLEROSE MÚLTIPLA: FUNCIONAMENTO EXECUTIVO,
VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO DA INFORMAÇÃO E ESTRESSE MEDIDO
ATRAVÉS DO CORTISOL E DE AUTORRELATO**

Morgana Scheffer

Tese de Doutorado apresentada como requisito parcial
para obtenção do Grau de Doutor em Psicologia
sob orientação da
Prof^ª. Dr^ª. Rosa Maria Martins de Almeida

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Psicologia**

Maio/ 2018

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Arlindo e Bernadete, por serem os grandes responsáveis por eu querer dar sempre o meu melhor e evoluir; por oferecerem o apoio necessário para que essa etapa tenha chegado ao fim!

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Rosa Maria Martins de Almeida, por todos esses anos de apoio e parceria nos estudos. Por permitir que eu pudesse crescer profissionalmente e oferecer o melhor de mim naquilo que faço. Por me incentivar e por acreditar em mim, dividindo seus conhecimentos, sempre com muito respeito e disponibilidade. Por suas indispensáveis contribuições e por seus ricos ensinamentos, deixo aqui registrado o meu muito obrigada!

Aos meus pais, Bernadete e Arlindo, que sempre foram e continuarão sendo pessoas fundamentais em minha vida. Àquelas que sempre serão a minha base e o motivo do meu desejo em evoluir. Vocês são os meus principais alicerces. Obrigada pela educação que me deram e por me ensinarem sempre o melhor caminho. Obrigada por valorizarem os estudos e colocar isso acima de tudo, até mesmo dos seus próprios sonhos.

Ao meu irmão Anderson Scheffer, outra pessoa fundamental em minha vida. Obrigada por se fazer sempre presente e por sempre se atentar aos detalhes no cuidado e por entender as minhas ausências, nos momentos em família.

Ao Dr. Jefferson Becker, por oportunizar que essa pesquisa fosse realizada no Ambulatório de Imunologia da PUC. Por prontamente abraçar a minha ideia inicial e minha proposta em estudar a EM. Grata por toda a atenção, disponibilidade e paciência para com a minha pessoa e para com a pesquisa. Muito obrigada, mais uma vez! Acrescento ainda, meu agradecimento ao Dr. Douglas Sato e aos residentes em Neurologia Clínica da PUCRS, pelo auxílio na triagem dos pacientes.

Aos voluntários da pesquisa Fernanda Dal Cero, pela grande ajuda e apoio na correção dos testes e acompanhamento dos pacientes durante a realização da coleta de dados da pesquisa; Gabriel Duarte e Andreo Rysdyk, pelo auxílio, mesmo que breve, mas fundamental na etapa de preparação das amostras de cabelos para as análises. E por falar em análises, não poderia deixar de agradecer ao Lucas Azeredo, pelas horas de seu tempo disponibilizadas para as análises dos cabelos, assim como, à Juliana Sbicigo, pelo auxílio fundamental na estatística. Registro aqui, minha sincera gratidão! Meus agradecimentos à Gabriela Magalhães, que junto auxiliou no preparo das amostras.

À professora doutora Cláudia Hofheinz Giacomini, pelo enriquecimento do presente estudo, advindo de suas importantes e pertinentes contribuições como relatora da tese. Ao Dr. Alessandro Finkelsztein membro da banca, pela sua disponibilidade em compartilhar de seus vastos conhecimentos na área da Esclerose Múltipla a fim de contribuir com a pesquisa e aos

aos professores Leandro Malloy-Diniz e Wagner de Lara Machado, pela contribuição com alguns dos instrumentos da pesquisa.

Aos amigos doutorandos Mailton Vasconcelos e Dirson Stein pela amizade e pelo companheirismo durante os últimos quatro anos de trabalho árduo. Pelos momentos de discussão e distração entre um intervalo e outro.

Aos meus amigos, especialmente, Kacia Fração, Aline Silva, Carine da Rosa, Renata Rosa, Angela e Murilo Merlotti, pela grande e velha amizade, que foi fundamental para que eu conseguisse, da forma mais leve possível, concluir essa etapa importante da minha vida. Obrigada por existirem e estarem sempre por perto!

Ao grupo do LPNeC pelo companheirismo indispensável e pelo excelente trabalho em equipe, unindo força e apoiando uns aos outros. Essa é a melhor forma de se trabalhar!

Às amigas que a Santa Casa me deu, Márcia Santana, Ariana Gamarra Blauth, Aline Turella, Danielly Lanziotti, Vera Martins e Daiane Piccolotto. Meus sinceros agradecimentos a essa equipe que fez os meus dias mais alegres, mesmo em meio a tanto trabalho árduo. Obrigada por sempre me apoiarem e por terem feito dos pequenos obstáculos que surgiram, grandes degraus na minha vida profissional! Obrigada ainda, à enfermeira Rute Somensi, por entender as minhas ausências do trabalho e por tornar flexível meus horários para que a pesquisa pudesse ser concluída.

Por fim, não poderia deixar de registrar aqui minha eterna gratidão aos pacientes e demais participantes da pesquisa, sem vocês nada disso seria possível. Obrigada pela enorme colaboração!

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl

Jung

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIACÕES.....	10
RESUMO.....	12
ABSTRACT	13
APRESENTAÇÃO.....	14
CAPÍTULO I.....	16
INTRODUÇÃO GERAL.....	16
Esclerose Múltipla	16
CAPÍTULO II.....	20
ARTIGO 1	20
RESUMO.....	20
ABSTRACT	21
INTRODUÇÃO.....	22
MÉTODO	25
RESULTADOS	26
DISCUSSÃO	39
CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS	44
CAPÍTULO III	52
ARTIGO 2	52
RESUMO.....	52
ABSTRACT	53
INTRODUÇÃO.....	54
MÉTODO	58
Amostra.....	58
Instrumentos	59
Avaliação das FEs.....	59
De controle e de Rastreio.....	60
Procedimentos Éticos.....	63
Procedimentos de Coleta	63
Análise dos Dados e Procedimentos Estatísticos.....	64
RESULTADOS	65

DISCUSSÃO	72
CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
REFERÊNCIAS	82
CAPÍTULO IV	92
ARTIGO 3	92
RESUMO.....	92
ABSTRACT	93
INTRODUÇÃO.....	94
MÉTODO	99
Amostra.....	99
Instrumentos e Materiais.....	100
Avaliação das FEs.....	100
De controle e de Rastreo.....	101
De análise bioquímica.....	104
Procedimentos Éticos.....	105
Procedimentos de Coleta	105
Análise de Dados e Procedimentos Estatísticos	106
RESULTADOS	107
DISCUSSÃO	113
CONSIDERAÇÕES FINAIS	120
REFERÊNCIAS	122
CAPÍTULO V.....	133
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	133
REFERÊNCIAS	139
APÊNDICES	145
Apêndice A. Questionário Sociodemográfico e de Aspectos de Saúde	145
Apêndice B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)- versão “clínicos”	148
Apêndice C. Texto Explicativo de Contato Telefônico com os participantes controles	151
Apêndice D. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)- versão “controles”	152
ANEXOS	155

Anexo A. Comprovante de Submissão do Artigo I.....	155
Anexo B. Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADs).....	156
Anexo C. Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST).....	164
Anexo D. Teste Stroop	165
Anexo E. Symbol Digit Modalities Test.....	169
Anexo F. Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	171
Anexo G. Patient Health Questionnaire (PHQ-9).....	172
Anexo H. Escala Modificada do Impacto da Fadiga	173
Anexo I. MINI Plus Transtorno de Estresse Pós-Traumático	175
Anexo J. Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-UFRGS	176
Anexo K. Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-PUCRS	181
Anexo L. Escala de Estresse Percebido	184
Anexo M. Instruções para Coleta de Cabelo	185

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

ARTIGO 1

Tabela 1. Descrição dos Estudos da Revisão sobre Esclerose Múltipla, FEs e Estresse

ARTIGO 2

Tabela 1. Dados Descritivos Referentes às Características da Doença para Ambos os Grupos Clínicos

Tabela 2. Dados Descritivos Sociodemográficos e de Saúde em termos de Frequência, para os Três Grupos

Tabela 3. Comparação entre os Três Grupos em Relação aos Dados Descritivos das Variáveis de Controle quanto aos Sintomas Depressivos e Fadiga e da Variável Dependente Funções Executivas

Tabela 4. Correlações entre Medida de Avaliação da Velocidade de Processamento da Informação e Testes de Avaliação das FEs para os Três Grupos

ARTIGO 3

Tabela 1. Dados Descritivos Referentes às Características da Doença para o Grupo Clínico e Características Sociodemográficas, Cortisol e Estresse Percebido para Ambos os Grupos

Tabela 2. Dados Descritivos Sociodemográficos e de Saúde em Frequência para Ambos os Grupos

Tabela 3. Correlações entre o Cortisol e Testes de Avaliação das FEs para Ambos os Grupos

ARTIGO 1

Figura 1. Diagrama de fluxo do processo de revisão

ARTIGO 3

Figura 1. Interação entre o sistema imunológico e do sistema endócrino

LISTA DE ABREVIações

- ABEP. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
- ACTH. Hormônio Adrenocorticotrófico
- ANCOVA. Análise de Covariância
- ANOVA. Análise de Variância
- AVP. Arginina Vasopressiva
- BADS. *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*
- CAR. Cortisol ao Despertar
- CFI. *Comparative Fit Index*
- CFS. *Chronic Fatigue Syndrome*
- CID-10. Classificação Internacional de Doenças
- CIDI. Composite International Diagnostic Interview
- CRH. Hormônio Liberador de Corticotrofina
- DHEA. Dehidroepiandrosterona
- DSM. *Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorder*
- EB. Escore Bruto
- EDSS. *Expanded Disability Status Scale*
- EF. *Executive Functioning*
- ELISA. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
- ENP. Erros não Perseverativo
- EM. Esclerose Múltipla
- EMRR. Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente
- EMSP. Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva
- ENP. Erros Não Perseverativos
- EP. Erro Perseverativo
- Ep. Escore Ponderado
- EPS. Escala de Estresse Percebido
- ESTim. Estimulação Elétrica Neuromuscular
- FES. Funções Executivas
- HPA. Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal
- IC. Intervalo de Confiança
- IMC. Índice de Massa Corporea
- MANOVA. Análise Multivariada da Variância

ME. Encefalomielite Miálgica
MFIS. Escala de Impacto de Fadiga Modificada
MPFC. Córtex Medial Pré-Frontal
MS. *Multiple Sclerosis*
PHQ-P. *Patient Health Questionnaire-9*
PP. Primariamente Progressiva
QI. Quociente Intelectual
QV. Qualidade de Vida
RM. Ressonância Magnética
RMSEA. *Root Mean Square Error of Approximation*
RNC. Resposta de Nível Conceitual
RP. Respostas Perseverativas
SDMT. *Symbol Digit Modalities Test*
SNC. Sistema Nervoso Central
SP. Secundariamente Progressiva
SPSS. *Statistical Package for Social Sciences*
RR. Remitente-Recorrente
TEPT. Transtorno de Estresse Pós-Traumático
TCLE. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
WASI. *Wechsler Abbreviated Intelligence Scale*
WCST. *Wisconsin Card Sorting Test*

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo principal investigar o desempenho das funções executivas (FEs), a relação com a velocidade de processamento da informação e com medidas subjetivas e fisiológica do estresse em indivíduos diagnosticados com Esclerose Múltipla (EM) com incapacidade leve e moderada, avaliada pela Expanded Disability Status Scale (EDSS). O primeiro estudo corresponde a uma revisão sistemática da literatura sobre o estresse e as FEs na EM. No segundo estudo, foram apresentados os dados da comparação entre grupos no desempenho FEs e as correlações entre a cognição e a velocidade de processamento da informação. Os grupos estudados foram: controles saudáveis ($n = 35$); EM com EDSS ≤ 3 ($n = 37$); EM com EDSS entre 4-6 ($n = 32$). O grupo de EM com EDSS entre 4-6 apresentou pior desempenho em controle inibitório e planejamento em comparação aos demais grupos, sendo que as correlações significativas entre a velocidade de processamento da informação e o desempenho das FEs estiveram mais presentes no grupo controle e de EM com EDSS ≤ 3 . No terceiro estudo, foram apresentados dados das correlações entre as FEs e medidas de estresse através da percepção e do cortisol no grupo de controles saudáveis ($n = 35$) e de EM ($n = 69$). Os dados mostraram mínimas associações entre o cortisol, especialmente, no controle inibitório e a influência de baixos níveis de cortisol na resolução de problemas/flexibilidade cognitiva no grupo de EM em comparação ao grupo de controles saudáveis. Concluiu-se que o desempenho das FEs pode estar associado ao nível de incapacidade medido pela EDSS de indivíduos diagnosticados com EM, sendo que a velocidade de processamento da informação parece não estar associada, de forma significativa, às FEs de indivíduos com maior incapacidade. Na presente amostra, o estresse percebido não esteve associado às FEs, porém, níveis baixos de cortisol parecem prejudicar determinados subcomponentes executivos no grupo de EM. Dados da revisão sistemática mostraram uma associação indireta entre a percepção do estresse e o desempenho das FEs após diferentes intervenções.

Palavras-chave: Doença Autoimune; Funcionamento Executivo; Estresse Percebido; Cortisol

ABSTRACT

The main objective of this study was to investigate the performance of executive functions (EF), the relationship with information processing speed and subjective and physiological measures of stress in individuals diagnosed with Multiple Sclerosis (MS); mild and moderate disability, evaluated by Expanded Disability Status Scale (EDSS). Initially, the literature on stress and EF in MS is systematically reviewed. In the second study, we present the data of the comparison between groups in the EF performance and the correlations between the cognition and the speed of information processing. The groups studied were: healthy controls ($n = 35$); MS with EDSS ≤ 3 ($n = 37$); MS with EDSS between 4-6 ($n = 32$). The MS group with EDSS between 4-6 had worse performance in inhibitory control and planning in comparison to the other groups, and the significant correlations between the information processing speed and the performance of the EF were more evident in the control and MS groups with EDSS ≤ 3 . In the third study, data are presented on correlations between EF and stress measures through perception and cortisol in healthy controls ($n = 35$) and MS ($n = 69$). The data showed minimal associations between cortisol, especially the influence of low cortisol levels on inhibitory control and problem-solving-cognitive flexibility in the MS group compared to the healthy controls group. We concluded that the performance of EF may be associated with the level of disability measured by the EDSS of individuals diagnosed with MS, and the speed of information processing seems not to be significantly associated to the EF of individuals with greater disability. In the present sample, perceived stress was not associated with EF, but low levels of cortisol appear to impair certain executive subcomponents in the MS group. However, data from the systematic review showed an indirect association between the perception of stress and the performance of EF after different interventions.

Keywords: Autoimmune disease; Executive Functioning; Perceived Stress; Cortisol

APRESENTAÇÃO

Esta tese teve como tema principal, a Esclerose Múltipla (EM) que tem como característica, a desmielinização, inflamação e neurodegeneração que acomete o Sistema Nervoso Central (SNC), ocasionando lesões na substância branca e cinzenta do cérebro (Compston & Coles, 2008; Lassmann, Bruck & Lucchinetti, 2007). Os sintomas da doença podem se manifestar de diferentes formas e irão depender da região afetada pelo processo inflamatório da doença como consequência da resposta autoimune. Dentre os sintomas, podem estar os prejuízos cognitivos (Sumowski et al., 2018).

Na EM, o funcionamento do eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal (HPA) pode estar desregulado, devido aos altos níveis de cortisol implicados na atividade da doença (Malief et al., 2016). A desregulação do eixo na EM pode afetar o funcionamento cognitivo (Lipov, Kelzenberg, Rothfeld & Abdi, 2012; Wirth, 2015).

Essa tese teve como objetivo principal avaliar o desempenho das funções executivas (FEs), a influência da velocidade de processamento da informação de indivíduos diagnosticados com EM com diferentes escores no EDSS. Objetivou-se ainda verificar a relação das FEs com o cortisol e com o estresse percebido. Os objetivos específicos foram: avaliar o desempenho dos subcomponentes das FEs resolução de problemas, flexibilidade cognitiva, planejamento, julgamento e inibição e comparar entre o grupo de EM com EDSS ≤ 3 , grupo de EM com EDSS entre 4-6 e com o grupo controle; verificar a relação entre a velocidade de processamento da informação e as FEs nos grupos de EM; verificar a relação entre cortisol e o estresse percebido e o desempenho das FEs nos grupos de EM com EDSS ≤ 3 , de EM com EDSS entre 4-6 e no grupo controle.

O primeiro capítulo da dissertação é uma introdução que destaca os principais aspectos da doença. O segundo capítulo é formado por uma revisão sistemática da literatura submetida para apreciação à Revista Neuropsicologia Latinoamericana (Classificação Qualis Capes B1-Anexo A) sobre o estresse e o desempenho das FEs na EM. A revisão correspondeu aos estudos no período de 2007 a 2017 nas bases de dados *Web of Science*; *PubMed*; *PsycInfo*; e BIREME. O terceiro capítulo corresponde a um artigo empírico, comparando o desempenho das FEs entre ambos os grupos clínicos e o grupo controle e correlaciona a cognição e a velocidade de processamento da informação. Esse último será submetido para apreciação com vistas à publicação na *Journal of Neuropsychology* (Fator de Impacto 3,634). O terceiro artigo será submetido à

Psychological Reports (Classificação Qualis Capes A2, Fator de Impacto 0,629) e apresenta um estudo empírico onde foi verificada a associação de medidas de avaliação do estresse através da percepção e do cortisol e o desempenho das FEs no grupo controle e grupo clínico. Por fim, o quinto capítulo é sobre as conclusões do presente estudo. Esse capítulo integra os dados da revisão da literatura, com os dados coletados, a fim de destacar as possíveis implicações dos achados para a pesquisa e para a clínica da EM.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO GERAL

Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é caracterizada por uma doença desmielinizante, inflamatória e neurodegenerativa do Sistema Nervoso Central (SNC), causando lesões na substância branca e cinzenta do cérebro (Akcali, Zengin, Aksoy & Zengin, 2017; Radomski et al., 2015). Os sintomas podem ser variados e dependerá da estrutura acometida pela reação inflamatória resultante da resposta autoimune. Pode haver variação de déficits neurológicos focais como fraqueza motora, alterações de sensibilidade, alterações de visão (visão dupla e perda de visão) além de dificuldade para falar e engolir, ao controle das funções urinárias e intestinais, depressão, alteração de comportamento e de memória (Cerezo-Garcia, Martín Plasencia & Aladro Benito, 2015).

A EM é considerada um dos mais prevalentes quadros neurológicos incapacitantes degenerativos que afetam jovens e adultos de meia idade. O início da doença ocorre em indivíduos em torno dos 30 anos de idade, sendo que o pico de incidência ocorre entre 23 e 24 anos. A EM é três vezes mais comum em indivíduos de raça branca, do sexo feminino, quando comparado ao sexo masculino, sendo raro o acometimento em indivíduos da raça negra (Wingerchuk, Lennon, Lucchinetti, Pittock & Weinshenker, 2007). A EM quando manifestada em indivíduos acima de 50 anos de idade possui evolução mais crítica e a prevalência se torna diferente entre os sexos (Denis, Galvez & Sanchez, 2009).

O diagnóstico da doença é realizado com base na história clínica pregressa, nos exames laboratoriais, como o líquido e em exames de imagem, como a Ressonância Magnética (RM) (Andrade, Santos & Bueno, 2004). Em relação à etiologia, esta é desconhecida, entretanto, se sugere que seja resultado de uma predisposição genética associada a algum fator ambiental (Ascherio & Munger, 2007). Acredita-se no envolvimento genético devido à alta prevalência em mulheres, o maior risco em indivíduos que possuem parentes diagnosticados com a doença, e baixos índices de prevalência em determinadas etnias (Fernandez, 2000). Ao considerar a hipóteses de envolvimento ambiental, se observa uma incidência significativa dependendo da região geográfica, com

maior prevalência em regiões de clima frio e temperado (Lima, Rodrigues, Vasconcelos, Lana-Peixoto & Haase, 2008).

No Brasil, estudos mostraram uma prevalência com taxas, variando de 15/1000.000 até 18/1000.000. Há perspectiva de que o Sul do Brasil, por consequência da imigração europeia possa apresentar taxas maiores do que 18/100.000 (Finkelsztejn, Lopes, Noal & Finkelsztejn, 2014).

De acordo com a Sociedade de Esclerose Múltipla Norte-Americana há várias formas de classificar o tipo de EM. Os critérios clínicos utilizados são de acordo com a presença de surtos, remissões e progressão (Pereira, 2013) e os dois marcadores distintos de alterações clínicas são a exacerbação e a progressão. A exacerbação é definida como aumento súbito dos sintomas dentro de 24 horas, os quais remitem totalmente ou parcialmente no decorrer de semanas ou meses. A progressão é definida como a piora constante na ausência de exacerbação (Mohr & Pelletier, 2006). A maioria dos indivíduos, cerca de 85%, tem um quadro inicial remitente-recorrente (RR). Em fases iniciais da doença, pode ocorrer recuperação completa dos sintomas, porém, com a repetição das crises, alguns prejuízos residuais se acumulam. Aproximadamente 50% desses pacientes desenvolvem um quadro secundariamente progressivo (SP), caracterizado por uma evolução indolente com ou sem surtos ocasionais. Dez por cento dos pacientes com EM exibem um quadro primariamente progressivo (PP) desde o princípio, que se caracteriza por comprometimento progressivo desde o início da doença. Assim, não há surtos e os sintomas se desenvolvem de forma gradual.

O *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) é uma escala para medida de incapacidade neurológica para a EM (Kurtzke, 1983). O EDSS é utilizado também para monitorar o curso da EM, a severidade do comprometimento neurológico e grau de incapacidade do paciente (Pereira, 2013). Prejuízos cognitivos são os sintomas mais frequentes da doença, entretanto, os mecanismos subjacentes são pouco conhecidos. O mecanismo neuropatológico na EM pode envolver lesões corticais e subcorticais distribuídas e o nível de danos podem estar correlacionados de forma positiva a atenção, memória e funções executivas (FEs) (Kieseier, Hemmer & Hartung, 2005).

Quanto às FEs, estas abrangem diversos processos e funções, tais como: inferência, resolução de problemas, planejamento, organização, estratégia, decisão, inibição seletiva do comportamento, verificação e controle (Bilder, 2012). Essas habilidades relacionadas às FEs objetivam a execução de um comportamento dirigido a metas (Kristensen, 2006). A região frontal possui a capacidade de comandar a execução de variadas ações ou evocar

comandos de ocorrência de vários acontecimentos, sendo a base para o incremento e para a execução de planos e de ações (Malloy-Diniz, Paula, Loschiavo-Alvares, Fuentes, & Leite, 2010).

Dados revelaram que há uma disfunção do eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal (HPA) em indivíduos diagnosticados com EM e que eventos estressores têm sido considerados como potenciais desencadeadores da exacerbação da doença (Heesen, Gold, Huitinga & Reul, 2007). As consequências do estresse podem se manifestar através de mudanças no funcionamento do sistema neuroendócrino e mental. Em situações de estresse real e percebido, o organismo reage de forma semelhante, sendo que cada indivíduo responde de particular ao estímulo estressor (Artemiadis et al., 2012).

A fim de estudar características metabólicas e identificar biomarcadores de severidade da EM amostras de sangue foram estudadas e comparadas entre grupo de EM e controles saudáveis. Os resultados das análises mostraram alterações metabólicas compostas por aminoácidos, lipídios e hormônios, sendo ele o cortisol associados à EM de curso mais severo (Villoslada et al., 2017).

No córtex pré-frontal, há uma alta concentração de receptores de corticosteroides sugerindo que os altos níveis de cortisol em consequência da disfunção do eixo HPA podem afetar o desempenho das FEs (Franz et al., 2011). Na literatura, há um grande número de pesquisas, envolvendo alterações do cortisol, memória e alterações estruturais como o hipocampo (Brewin, 2011; Conrad, Mauldin-Jourdain & Hobbs, 2001; Lipov et al., 2012; Wirth, 2015). Entretanto, estudos relacionando alterações nos níveis de cortisol e FEs são raros e os resultados existentes são controversos (Franz et al., 2011). Ainda, há estudos que mostram que os prejuízos nas FEs podem sofrer influência do desempenho da velocidade de processamento da informação (Genova, DeLuca, Chiaravalloti & Wylie, 2013; Leavitt et al., 2014). Os resultados desses estudos sugerem que o desempenho nas FEs pode ser explicado pela lentificação na velocidade de processamento da informação em indivíduos com EM.

A influência do prejuízo na velocidade do processamento da informação nas demais funções cognitivas é explicada pelo *Relative Consequence Model* (DeLuca, Chelune, Tulsky, Lengenfelder & Chiaravalloti, 2004). O Modelo sugere que esse prejuízo reduz a habilidade na aquisição de novas informações e de conclusão de tarefas cognitivas de alto nível (Gaudino, Chiaravalloti, DeLuca & Diamond, 2001). Apesar de alguns estudos se proporem a avaliar as FEs na EM a literatura existente sobre o assunto é escassa e limitada (Genova, Sumowski, Chiaravalloti, Voelbel & DeLuca, 2009).

Torna-se relevante a melhor compreensão dos aspectos cognitivos deficitários mais prevalentes nesta população e a influência do curso da doença na cognição. A avaliação neuropsiológica objetiva examinar funções cognitivas e seus artefatos biológicos (Gindri, Zibetti & Fonseca, 2008). A área da neuropsicologia contribui através de estudos da relação entre o funcionamento cerebral, o comportamento e a cognição em indivíduos com lesão cerebral (Mäder-Joaquim, 2010).

Os índices de morbidade associada à EM tendem a aumentar com a presença de prejuízo na cognição, causando efeitos adversos nas habilidades das tarefas diárias, relacionadas ao ambiente de trabalho, sociais e nas relações interpessoais (Feinstein, 2012; Takeda, 2014). A preservação das FEs é importante para as habilidades de autogerenciamento desses indivíduos (Goverover, Chiaravalloti & DeLuca, 2013). A identificação de biomarcadores da EM e do papel desses no agravamento de incapacidades da doença poderão auxiliar na precisão diagnóstica. Além disso, o presente estudo poderá colaborar no desenvolvimento de intervenções em reabilitação neuropsicológica e emocional com foco na melhoria a níveis biopsicossociais, interferindo positivamente na qualidade de vida dessas pessoas.

CAPÍTULO II

ARTIGO 1

Estresse e Desempenho das Funções Executivas em Indivíduos Diagnosticados com Esclerose Múltipla: uma revisão sistemática

Scheffer, M., Dal Cero, F., & de Almeida, R. M. M

RESUMO

O objetivo desse estudo foi verificar se o estresse estava relacionado ao desempenho nas FEs em indivíduos diagnosticados com EM. Foi realizada uma busca de artigos em bases de dados científicas nacionais e internacionais tais como: *Web of Science*; *PubMed*; *PsycInfo*; e BIREME entre o período de 2007 a 2017 através dos termos: *multiple sclerosis AND stress AND executive functions*. Os resultados mostraram poucos estudos relacionando de forma direta a relação entre estresse e FEs, especialmente, em período anterior a 2012. As relações observadas foram através de medidas subjetivas de escalas de autorrelato de estresse e medidas de gerenciamento desse, sendo que a relação indireta foi encontrada através de múltiplas intervenções, incluindo a prática de exercícios físicos e aspectos comportamentais desadaptativos. Ressalta-se a importância de desenvolver estudos nesta área com amostras mais homogêneas, a fim de observar a possível influência de características da própria doença, como diferentes formas e níveis de incapacidades.

Palavras-chave: Doença Desmielinizante; Estresse; Cognição¹

¹ Artigo submetido para a revista Revista Neuropsicologia Latinoamericana

ABSTRACT

The objective of this study was to verify if the stress was related to the performance in the FEs in individuals diagnosed with MS. A search of articles in national and international scientific data bases was done at the Web of Science; PubMed; PsycInfo; and BIREME between 2007 and 2017 using the terms: multiple sclerosis AND stress AND executive functions. The results showed few studies relating the relationship between stress and ESF, especially in the period prior to 2012. The relationship observed was through subjective measures of self-report stress scales and management measures, and the indirect relationship was found through multiple interventions, including the practice of physical exercises and maladaptive behavioral aspects. It is important to develop studies in this area with more homogeneous samples, in order to observe the possible influence of characteristics of the disease itself, such as different forms and levels of disabilities.

Keywords: Demyelinating Disease; Stress; Cognition

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é caracterizada por uma doença desmielinizante, inflamatória que acomete o Sistema Nervoso Central (SNC), causando lesões na substância branca e cinzenta do cérebro (Radomski et al., 2015). De acordo com a Sociedade de Esclerose Múltipla Canadense (2017) há várias formas de classificar o tipo de EM. Os critérios clínicos utilizados são de acordo com a presença de surtos, remissões e progressão da doença (Pereira, 2013).

A maioria dos indivíduos, cerca de 85%, apresenta um quadro inicial remitente-recorrente (RR) que se caracteriza por períodos de piora neurológica com recuperação completa ou parcial (Costa et al., 2005). Nesse subtipo, os sintomas tendem a se intensificar por cerca de uma ou duas semanas, acompanhados de uma melhora gradual com duração de dois ou três meses. Em fases iniciais da doença, pode ocorrer recuperação completa dos sintomas, porém, com a repetição das crises, alguns prejuízos residuais se acumulam (Nocentini et al., 2006; Ruano et al., 2017). Aproximadamente 50% desses pacientes desenvolvem um quadro secundariamente progressivo (SP), caracterizado por uma evolução indolente com ou sem surtos ocasionais. Dez por cento dos pacientes com EM exibem um quadro primariamente progressivo (PP) desde o princípio, caracterizada por comprometimento progressivo desde o início da doença (Pereira, 2013). Assim, não há surtos e os sintomas se desenvolvem de forma gradual (Fox, Bethoux, Goldman & Cohen, 2006; Kieseier & Hartung, 2003).

Há na EM uma hiperatividade do eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal (HPA) com altos níveis de cortisol e hormônios (corticoides) (Akcali, Zengin, Aksoy & Zengin, 2017; Feinstein, Magalhaes, Richard, Audet & Moore, 2014; Reder, Makowiec & Lowy, 1994; Tsigos & Chrousos, 2002; Ysraelit, Gaitán, Lopez & Correale, 2008). Estudos mostraram que há maior produção de cortisol ao despertar (CAR) em indivíduos diagnosticados com EM na forma RR quando comparados a indivíduos saudáveis (Kern, 2011, 2013; Powell, Moss-Morris, Lioffi & Schlotz, 2015). Entretanto, estudo de Melief et al. (2013) relatou que a ativação do eixo HPA ocorre na maioria, porém, não em todos os indivíduos diagnosticados com EM. Autores referiram ainda que, na EM, ocorre uma desregulação da ativação do eixo HPA (Huitinga, Erkut, van Beurden & Swaab, 2004)

Desde o início da descoberta da EM por Charcot em 1877 estudos foram realizados a fim de verificar a relação entre eventos de vida estressantes e a exacerbação da EM.

Estudo de meta-análise verificou que o aumento do risco de exacerbação pode estar associado a eventos estressantes (Mohr, Hart, Julian, Cox & Pelletier, 2004; Topciu, 2013). Outro estudo corrobora esse resultado ao verificar que eventos estressores relacionados ao trabalho e família foram associados ao desenvolvimento de lesões cerebrais (Mohr et al., 2000). Na presença da resolução do estressor ou na adaptação ao estresse, há uma reorganização do funcionamento do eixo HPA e um retorno dos níveis de cortisol basais.

Dados mostraram que células imunológicas de indivíduos diagnosticados com EM são menos sensíveis ao efeito regulamentar dos glicocorticoides em comparação a indivíduos saudáveis (DeRijk, Eskandari & Sternberg, 2004; Stefferl et al., 2001). A resistência aos glicocorticoides é identificada na EM do tipo RR na fase precoce e inflamatória da doença em oposição aos indivíduos diagnosticados com EM do tipo SP, na fase degenerativa. Esses dados podem estar relacionados a duas etiologias, pois pacientes que experienciam estresse crônico tendem também a ter altos níveis de cortisol, sendo potenciais geradores de resistência à produção de corticoides em humanos (McEwen, 1998; Miller, Cohen & Ritchey, 2002). Outro processo seria que a inflamação crônica de baixo grau observado na EM do tipo RR (Santos et al., 2007; Silver et al., 1997; Tortorella et al., 1999) pode ser responsável pela hipercortisolemia leve identificado nesses pacientes (Mitsonis et al., 2008; Wei & Lightman, 1997). Dessa forma, esses indivíduos podem produzir pequeno aumento nos níveis de cortisol crônico na tentativa de regulação do processo inflamatório. O efeito duplo da inflamação e de eventos estressantes no sistema imunológico pode resultar em uma sub-regulação no número e função dos receptores de glicocorticoides, minimizando assim, o impacto da regulação do eixo HPA no processo inflamatório (Mohr & Palletier, 2006).

No córtex pré-frontal, se encontra uma alta concentração de receptores de corticosteroides e dados mostraram a relação entre o estresse, avaliado através do cortisol, e desempenho cognitivo (McCormick, Lewis, Somley & Kahan, 2007). A alta concentração de receptores glicocorticoides no córtex pré-frontal sugere que a desregulação do eixo HPA, especialmente, os elevados níveis de cortisol, podem causar um impacto significativo no desempenho das FEs (Franz et al., 2011).

Os déficits das FEs na EM parecem estar envolvidos com a tomada de decisão, raciocínio abstrato, formação de conceito, assim como, prejuízo na capacidade inibitória e flexibilidade cognitiva (Foong et al., 1997; Kleeberg et al., 2004; Muhlert et al., 2015; Simioni et al., 2009; Smith et al., 2009). Estudo de Barceló-Martinez et al., (2018) com amostra de pacientes diagnosticados com fibromialgia e controles saudáveis ao avaliar o

desempenho cognitivo, incluindo as FEs como o controle inibitório, a resolução de problemas e a flexibilidade cognitiva e os níveis de cortisol encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O grupo de indivíduos diagnosticados com fibromialgia apresentou pior desempenho quando comparado ao grupo de indivíduos saudáveis. Ainda, correlações significativas entre o nível de cortisol e erros perseverativos cometidos em tarefa de avaliação da flexibilidade cognitiva e resolução de problemas foram encontradas. As bases neurobiológicas da fibromialgia indicam a existência de uma hiperatividade simpática dos neurônios responsáveis pela liberação de corticotropina no eixo HPA que poderiam explicar os sintomas da doença e os prejuízos cognitivos (Tak et al., 2011). A disfunção executiva esteve relacionada ao estresse fisiológico mutuamente, amparando o modelo fisiológico que compromete o eixo HPA e o córtex pré-frontal, rico em receptores corticosteroides.

Evidências indicam que o estresse agudo modula as FEs. Estudo mostrou que episódio agudo de estresse prejudicou o desempenho em tarefa de avaliação da flexibilidade cognitiva através do aumento significativo do funcionamento do sistema simpático, podendo esse ser o mediador dos efeitos induzidos pelo estresse nas FEs, em especial, na flexibilidade cognitiva (Marko & Riečanský, 2018). Com base no exposto acima, a presente revisão teve como objetivo verificar se o estresse estava relacionado ao desempenho nas FEs em indivíduos diagnosticados com EM.

MÉTODOS

Foi realizada uma busca de artigos em bases de dados científicas nacionais e internacionais tais como: *Web of Science*; *PubMed*; *PsycInfo*; e BIREME entre o período de 2007 a 2017 através dos termos: esclerose múltipla (*multiple sclerosis*) AND estresse (*stress*) AND funções executivas (*executive functions*) a fim de analisar variáveis tais como: objetivo do estudo; características da amostra; método de avaliação e instrumentos utilizado e o resultados. Os critérios de inclusão foram: pesquisa com seres humanos; população adolescente e adulta; artigos em inglês, português ou espanhol. Os critérios de inclusão acima descritos foram utilizados para refinar a pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão; abstracts; e crianças como população exclusiva do estudo.

RESULTADOS

Foi encontrado um total de 34 artigos, sendo que desses foram excluídos: quatro por serem artigos de revisão; um por ser estudo com crianças; e dois por estudarem populações que não a EM (por exemplo, demência e traumatismo cranioencefálico) e 20 foram repetidos. Desta forma, foram realizadas análises de 11 artigos para o presente estudo. No fluxograma abaixo (Figura 1), é possível verificar o processo de busca dos artigos de forma detalhada, nas respectivas bases de dados e na Tabela 1, a apresentação dos artigos inseridos na revisão.

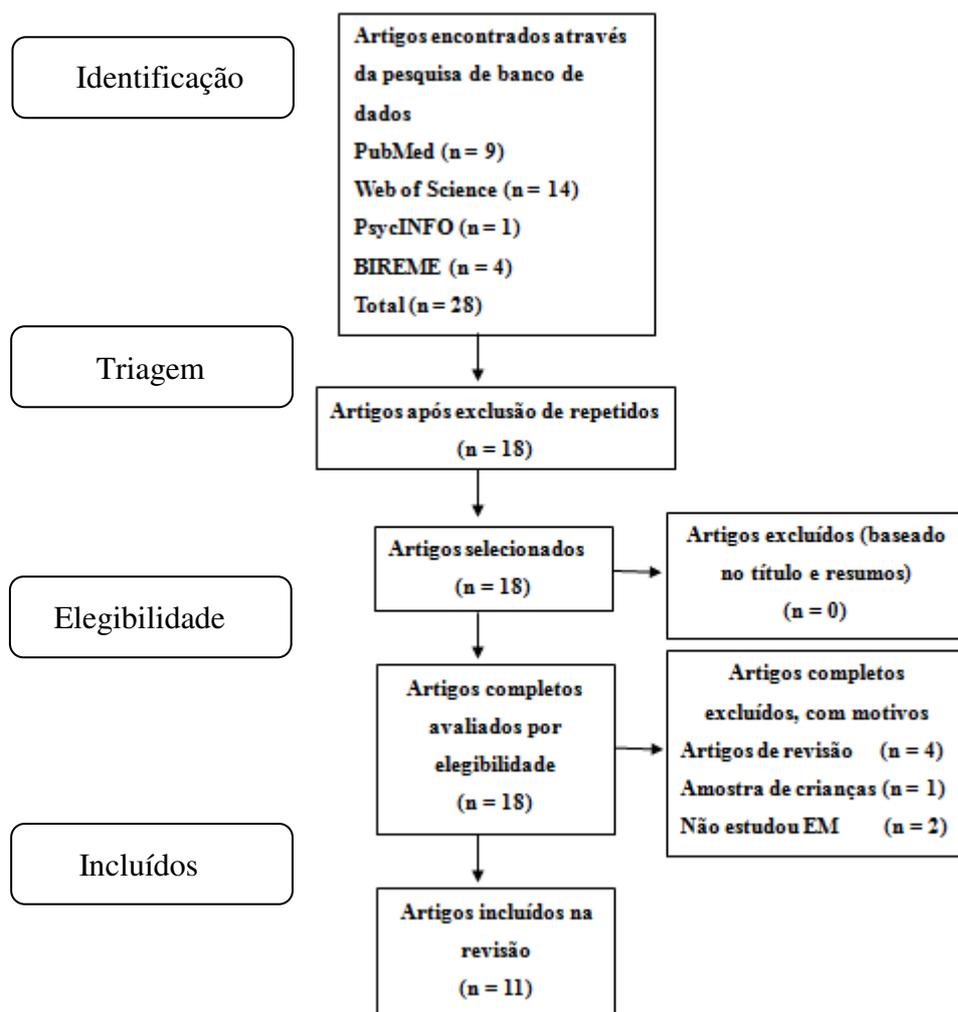


Figura 1 Diagrama de fluxo do processo de revisão

Tabela 1

Descrição dos Estudos da Revisão sobre Esclerose Múltipla, FEs e Estresse

Autor (ano)	Objetivo	Amostra	Método de Avaliação	Instrumentos, Equipamentos e Materiais	Resultados
López-Alava, Aliri, Olascoaga e Sistiaga (2017)	Analisar diferença de sexo no manejo do estresse e no desempenho cognitivo e observar como o controle do estresse afeta a EM.	Quarenta e dois com EMRR (24 mulheres e 18 homens), com EDSS \leq 6,5.	Medidas de autorrelato e testes neuropsicológicos.	Instrumentos de autorrelato de avaliação da depressão, do estresse percebido, do bem-estar psicológico, do apoio social, percebido e estratégias de enfrentamento; Testes Neuropsicológicos de avaliação da fluência verbal semântica, memória verbal e espacial, da atenção, da memória de trabalho, e da velocidade de processamento da informação.	Homens e mulheres apresentaram diferenças estatisticamente significativas no desempenho em atenção e FEs, com os homens apresentando pior desempenho. Não foram observadas correlações significativas entre desempenho cognitivo e estresse percebido entre os grupos e na amostra total.
Lee et al.	Examinar se a	Dezenove	Tarefas de avaliação	Instrumentos de	Uma dieta paleolítica

- (2017) participação em indivíduos cognitivamente e medidas de autorrelato de avaliação da modificada, exercício, *EStim* intervenções diagnosticados autorrelato no período de depressão, estresse e e intervenção de multimodais por 12 com EM de forma de 3,6, 9, e 12 meses ansiedade; Testes gerenciamento de estresse meses melhoraria o progressiva com depois de iniciadas as Neuropsicológico de parece beneficiar o humor e humor e as funções pelo menos nível intervenções. avaliação do aprendizado, os sintomas cognitivos na EM cognitivas. mínimo de incapacidade de marcha. EDSS M = 6,2 e $DP = 1,0$.
- Jain, Arunkumar, Kingdon, Lacerda e Avaliar a extensão dos sintomas cognitivos e de sono em pacientes com EM; 96 Noventa e seis indivíduos diagnosticados com EM; 96 Medidas de autorrelato, avaliação clínica e exames laboratoriais. A avaliação clínica, que incluiu o exame físico e coleta de sangue. Dados sociodemográficos Os sintomas cognitivos e de sono foram mais prevalentes no grupo ME/CFS. No grupo de EM o mais comumente
- Intervenções: (1) dieta paleolítica modificada; (2) programa de exercícios; (3) estimulação elétrica neuromuscular (*EStim*); e (4) gestão do estresse (meditação e automassagem).
- ingestão da dieta paleolítica modificada em comparação aos exercícios e do controle do estresse.
- Melhora no humor e na cognição estiveram relacionadas com uma maior

Nacul (2017)	com encefalomielite miálgica-Síndrome de fadiga crônica (ME/CFS) e EM.	indivíduos diagnosticados com ME/CFS; e indivíduos controles saudáveis com idade entre 18 e 60 anos.		coletados incluíam: Idade, gênero, etnia, renda familiar, e educação. As variáveis de estilo de vida incluíam hábitos de fumar e beber. As avaliações de sintomas eram sobre cognição, sono, sistemas cardiovascular, musculoesqueléticos, autonômicos, e sistêmicos.	sintoma grave relatado estava relacionado ao sono irreparável (78,7%); queixas de concentração (74,5%); queixas relacionadas à qualidade do sono e duração (72,3%); e queixas de memória de curto prazo (72,3%). A depressão prévia esteve significativamente associada a sintomas graves na EM.
Grech et al. (2016)	Identificar a relação moderadora e mediadora de diferentes estratégias de enfrentamento entre a FE e estresse, depressão e ansiedade.	Cento e sete indivíduos diagnosticados com EM com idade $M= 48,8$ e $DP = 11,1$. 77,6% apresentaram tipo RR e 24, % tipo SP. O valor da	Medidas de autorrelato e tarefas de FEs.	Instrumentos de autorrelato sobre ansiedade, estresse, depressão, <i> coping </i> , e funcionamento executivo. Testes Neuropsicológicos de avaliação da tomada de decisão, da resolução de problemas, do	Foi encontrada uma relação indireta entre a FE e o ajuste psicossocial através de estratégias de enfrentamento inadequadas: desengajamento comportamental e mental e abuso de substâncias; estratégias de enfrentamento adaptativo: aceitação,

EDSS foi $M = 2,90$ e $DP = 2.31$.

planejamento, multitarefa, reinterpretação ativa e da fluência verbal, da positiva e crescimento, bem memória de trabalho, como um índice de inibição, da flexibilidade enfrentamento adaptativo. cognitiva, da atenção, e da velocidade de processamento da informação.

Sandroff, Motl, Scudder e DeLuca (2016)	<p>Testar a hipótese de que melhora no controle inibitório, após episódio agudo de exercícios seriam negadas em pessoas termossensíveis diagnosticados com EM por aumento na temperatura.</p>	<p>Quatorze indivíduos diagnosticados com EM (controle inibitório) antes e após intervenção. entre 18 e 54 anos e com EDSS de 0 a 4.</p>	<p>Medidas computadorizada de avaliação das FEs (controle inibitório) antes e após intervenção.</p>	<p>Protocolo Sessão 1: Os aumentos da temperatura de pessoas com EM completaram 20 minutos de exercícios intensivos de esteira de intensidade vigorosa e após descanso, em uma ordem aleatória e contrabalançada. Sessão 2 e 3 (separadas por um período de sete dias): os participantes ingeriram uma cápsula revestida de silicone 6-12 h antes de</p>
---	---	--	---	--

Hoang, Schoene, Gandevia, Smith, Lord e (2016)	<p>Determinar se o treinamento físico em etapas pode melhorar as medidas físicas e neuropsicológicas associadas com quedas na EM.</p> <p>Cinquenta indivíduos diagnosticados com EM com EDSS entre 2 e 6. A amostra foi dividida em grupo intervenção ($n = 28$) e grupo controle ($n = 22$).</p>	<p>Exercícios físicos e testes neuropsicológicos.</p>	<p>entrar no laboratório. Após, realizaram 10 minutos de repouso silencioso, completaram a tarefa de controle inibitório e então realizaram a condição atribuída. A condição de controle envolveu a sessão silenciosa por 30 minutos.</p> <p>Os exercícios envolveram dois games interativos. O primeiro submetia os participantes a uma caminhada com a maior precisão possível, em termos de direção e tempo. O segundo jogo envolveu passos rápidos e precisos com as duas pernas. Os participantes foram</p> <p>Comparado com o grupo controle, o grupo de intervenção se mostrou significativamente melhor em medidas de avaliação da cognição. Houve uma tendência não significativa para menos quedas no grupo de intervenção.</p>
--	---	---	---

Beier, Amtmann e Ehde (2015)	<p>Investigar a associação entre sete indivíduos com autorrelato de diagnóstico de EM por um médico, com idade média de 53 anos e com diagnóstico superior completo autotclassificado de (47%). Cinquenta</p>	<p>Quatrocentos e sete indivíduos e medida de avaliação clínica da EM.</p>	<p>instruídos a realizar pelo menos dois treinamentos de 30 minutos por semana durante 12 semanas. Foram avaliadas funções cognitivas, tais como: flexibilidade cognitiva, atenção dividida, e velocidade de processamento da informação.</p>	<p>Medidas de autorrelato de avaliação da cognição geral, da fadiga, da depressão, do estresse, do sono; e da dor. A avaliação clínica contemplou nível de incapacidades e de autorrelato para o subtipo da doença. Os dados foram coletados após 20 e 42</p>	<p>Fadiga e estresse percebido foram estatisticamente significativos como preditores de dificuldades executivas percebidas.</p>
------------------------------	---	--	---	---	---

	EM.	e sete por cento da amostra foi diagnosticado com EMRR.		meses da linha de base (como parte de uma pesquisa longitudinal).	
Sandroff, Hillman, Benedict e Motl (2015)	Examinar a associação entre aptidão aeróbica, com base na análise de gases expirados e medidas de controle inibitório, com base no desempenho da tarefa da esteira.	Vinte e oito indivíduos diagnosticados com EM com EDSS $M = 3,0$ e $N = 28$ controles saudáveis.	Exercícios aeróbicos e tarefa comportamental.	A aptidão aeróbica foi medida como consumo máximo de oxigênio (VO_{2peak} , capacidade cardiorrespiratória) usando um exercício incremental. A tarefa de esteira modificada serviu como uma medida computadorizada do funcionamento executivo (inibição de uma informação irrelevante da tarefa para responder corretamente a um alvo centralmente apresentado em meio a estímulos	As pessoas com EM apresentaram menor pico de VO_2 , mais lento e desempenho menos preciso na tarefa da esteira do que controles. O pico de VO_2 foi similarmente associado às medidas de tempo de reação de controle inibitório nas amostras clínicas e controle. Pico VO_2 (EM versus controle) previu tempo de reação na tarefa da esteira, independentemente da idade, sexo e educação no grupo de EM.

				congruentes ou incongruentes.	
Grech et al. (2015)	Verificar a relação entre depressão e cognição com o foco em FEs, com atenção e velocidade de processamento da informação. Verificar a relação entre cognição, QV e ansiedade.	Cento e sete indivíduos diagnosticados com EM com idade $M = 48,8$ e $DP = 11,1$. 77,6% apresentaram tipo EMRR e 24, % tipo EMSP. O valor da EDSS foi $M = 2,90$ e $DP = 2,31$.	Medidas de autorrelato e testes neuropsicológicos.	Instrumentos de autorrelato avaliaram sintomas depressivos, a ansiedade, a QV, os eventos da vida diária, e o funcionamento executivo, Testes Neuropsicológicos avaliaram: a tomada de decisão, a resolução de problemas, o planejamento, multitarefa, a fluência verbal, a memória de trabalho, o controle inibitório, a flexibilidade cognitiva, a atenção e a velocidade de processamento da informação.	Não houve relação entre tarefas cognitivas objetivas e ansiedade de estado ou traço, QV de saúde mental, QV geral ou frequência de estresse. A única relação com a depressão foi encontrada quando o Inventário de Depressão Beck foi usado com uma tarefa de planejamento quando o tempo foi removido. O número de erros em uma tarefa de flexibilidade cognitiva previu a QV de saúde física. O estresse foi predito por uma tarefa de memória de trabalho.
Beier,	Determinar se	Oitenta e oito	Medidas	O <i>Timed 25-Foot Walk</i>	38 O funcionamento cognitivo

Bombardier, Hartoonian, Motl e Kraft (2014)	existe uma associação entre melhorias em medidas objetivas de aptidão física e desempenho em testes cognitivos.	uma indivíduos diagnosticados com EM divididos em melhorados ($n = 25$) "e "fisicamente não melhorados" ($n = 57$).	neuropsicológicas e exercícios aeróbicos na linha de base e após 12 meses.	e é usada para medir a estabilidade da doença na física. Participantes no grupo EM. Força e fraqueza fisicamente melhorado foram medidas em um dinamômetro isocinético e a aeróbica foi estimada usando uma bicicleta ergométrica. Os sujeitos pedalarão às 60 rotações por minuto (rpm) durante o máximo de tempo possível enquanto a resistência foi aumentada. Testes neuropsicológicos avaliaram a memória de trabalho e a flexibilidade cognitiva.	mudou ao longo do tempo com base no nível de aptidão física. Participantes no grupo EM. Força e fraqueza fisicamente melhorado demonstrou melhor desempenho nas medidas de funcionamento executivo após 12 semanas de exercício.
van der Hiele, Spliethoff-	Examinar características psicológicas de	Dezesseis indivíduos que superestimam	Medidas de auto relato e medidas neuropsicológicas.	A primeira fase foi um inventário de queixas cognitivas e medidas	Um total de 19% ($n = 22$) dos participantes relataram prejuízo executivo subjetivo,

Kamminga, Ruimschotel, Middelkoop e Visser (2012) estudaram pacientes com EM com EDSS $M = 5,4$; $n = 17$ que subestimam ou superestimam com EDSS $M = 4,4$; e 76 que estimam com precisão o desempenho executivo com EDSS $M = 4,8$.

adicionais de ansiedade, enquanto 81% ($n = 92$) não depressão, estresse, relataram comprometimento estratégias de *coping*, executivo subjetivo. fadiga, QV, problemas Pacientes com EM que psicológicos e sintomas subestimaram psicopatológicos. Na seu desempenho executivo segunda fase, participantes apresentaram maiores níveis foram submetidos a de sintomas depressivos, avaliações do QI, da ansiedade, e estresse memória visual, da psicossocial; usaram mais memória verbal episódica, frequentemente a divulgação da flexibilidade cognitiva, do estilo de enfrentamento do controle inibitório, da das emoções do que resolução de problemas, estimadores precisos e do planejamento, superestimadores e se julgamento, da velocidade apresentaram com mais de processamento da padrão de reações passivas do informação, da execução que estimadores precisos. motora e da destreza manual.

Foi possível perceber escassez de estudos relacionados ao tema na literatura, especialmente, nas bases de dados nacionais e nos anos anteriores a 2012. Foi inserido na análise, um total de 11 artigos, sendo 10 estudos internacionais e um nacional. A partir dos artigos analisados, foram identificados que a população estudada foi composta por indivíduos diagnosticados com EM, sem definição prévia de tipo ou nível de disfuncionalidades medidos pelo EDSS, com exceção do estudo de López-Alava et al. (2017) e de Lee et al. (2017). Ou seja, na presente revisão, somente esses dois últimos estudos definiram o tipo de EM como variável independente, pois estudou indivíduos nas formas EMRR e EM progressivas, sendo que no primeiro, o nível de incapacidade medido pela EDSS também foi pré-determinado (valores iguais ou abaixo de 6,5, que é considerado de incapacidade leve e moderada Kurtze, 1983). No estudo de Beier et al. (2015), se verificou que a maioria apresentava EM do tipo RR, no estudo de Sandroff et al. (2016) os indivíduos com EDSS entre 0 e 4 e no estudo de Hoang et al. (2016), indivíduos com EDSS entre 2 e 6. A maioria dos estudos não focou na avaliação somente do estresse, mas sim, em sintomas depressivos, estresse e apoio social percebido, medidas de enfrentamento e bem-estar psicológico (López-Alava et al., 2017); medidas de humor (Lee et al., 2017); estresse, depressão e ansiedade (Grech et al., 2016); aspectos psicossociais (Beier et al., 2015; Grech et al., 2015); e ansiedade, depressão, estresse, *coping*, fadiga, QV, problemas psicológicos e sintomas psicopatológicos (van der Hiele et al., 2012). Todos os estudos de avaliação do estresse encontrados foram realizados através de medidas de autorrelato.

Apenas dois estudos focaram exclusivamente nas FEs como o controle inibitório (Sandroff et al., 2015; Sandroff et al., 2016) e quatro estudos em funções cognitivas como fluência verbal semântica, memória, atenção, memória de trabalho, e velocidade de processamento da informação (López-Alava et al., 2017); flexibilidade cognitiva, velocidade de processamento da informação e atenção dividida (Hoang et al., 2016); flexibilidade cognitiva e memória de trabalho (Beier et al., 2014); flexibilidade cognitiva, controle inibitório, resolução de problemas, planejamento e julgamento (van der Hiele et al., 2012), e aspectos cognitivos em geral (Jain et al., 2017). Esse último avaliou a cognição através do autorrelato.

Quatro estudos utilizaram medidas combinadas de autorrelato e avaliação cognitiva (Grench et al., 2015; Grench et al., 2016; Lee et al., 2017; López-Alava et al., 2017; van der Hiele et al., 2012); um estudo utilizou medidas de autorrelato e avaliação clínica como método de avaliação (Beier et al., 2015); um utilizou medidas de autorrelato como

avaliação exclusiva (Jain et al., 2017); dois utilizaram medidas de avaliação cognitiva (Beier et al., 2014; Hoang et al., 2016); e dois utilizaram como medida, tarefa comportamental de FEs subcomponente controle inibitório (Sandroff et al., 2015; Sandroff et al., 2016). Quatro estudos utilizaram delineamento longitudinal (Beier et al., 2014; Beier et al., 2015; Hoang et al., 2016; e Lee et al., 2017).

Quatro estudos utilizaram intervenções na metodologia (Beier et al., 2014; Lee et al., 2017; Sandroff et al., 2015; Sandroff, et al., 2016). Todas as intervenções estavam relacionadas a exercícios físicos crônicos e agudos e sua relação com humor e cognição. A partir dos resultados, foi possível verificar que o exercício físico esteve associado ao desempenho das FEs, especialmente o controle inibitório e ao estresse, com efeito em longo prazo. Contudo, esses estudos não apresentaram como objetivo verificar a relação entre estresse e FEs na EM, mas sim, os efeitos da atividade física nessas variáveis. Quanto aos resultados relacionados à associação direta entre FEs e estresse, foi verificado envolvimento de estratégias de *coping*. Estudo mostrou que essa relação esteve mediada pelo ajuste psicossocial, envolvendo o estresse. As estratégias de *coping* envolvidas foram consideradas enfrentamentos inadaptados, sugerindo assim, influência do comportamento. Os indivíduos com EM que subestimaram seu desempenho executivo apresentaram maior depressão, ansiedade e estresse, com comportamentos mais passivos. Medidas para manejo do estresse se mostraram influentes positivamente no desempenho das FEs. Um estudo apenas não observou associação entre medidas de estresse percebido e desempenho cognitivo, incluindo as FEs, quando na comparação entre homens e mulheres diagnosticados com EM.

Foi possível prever influência de tarefa como a memória de trabalho e ainda, do estresse nas dificuldades executivas percebidas. Nessa última, o nível de disfuncionalidade medido pela EDSS foi preditor. Observou-se que há na EM queixas relacionadas ao sono, concentração e de memória de curto prazo. Porém, quando comparado a um grupo de indivíduos com outros quadros crônicos (como encefalomielite miálgica e síndrome de cefaleia crônica) queixas de sono e de alterações cognitivas são menos prevalentes. O humor, especialmente a depressão, na EM pode estar associada a sintomas graves nesta população. Contudo, nesse estudo, não foi avaliado o estresse.

DISCUSSÃO

O organismo reage da mesma maneira tanto em situações de estresse reais como em situações de estresse percebido e cada indivíduo reage de uma maneira única a esse estímulo (Artemiadis et al., 2012). A resposta ao estresse é instantânea e provoca um processo inflamatório em diferentes regiões cerebrais, o que pode aumentar o risco de recidiva da EM ou até mesmo a criação de novas lesões (Mohr et al., 2012). Estudos mais antigos apontam a inexistência de uma relação entre o estresse e os surtos de EM, já estudos mais recentes apontam para uma possível relação entre as variáveis, deixando aberta a questão sobre a relação entre a EM e o estresse como um possível causador de surtos (Choi, Lee, Hugles, Denney & Lynch, 2017; Salehpoor, Hosseininezhad & Rezaei, 2012). Estudo mostrou possível ligação entre o estresse e a atividade inflamatória na EM (Barbosa, Amaral, Coelho & Fragoso, 2004). Cinquenta e seis por cento dos pacientes estudados mencionaram acreditar que o estresse parecia ser um possível fator desencadeante de surtos da doença.

Há mais de um século relatos de Charcot sugerem que situações pessoais de súbita tristeza ou mudanças emocionais poderiam ser desencadeantes de um surto na EM. Como exemplo disto é o caso de Augustus d'Este, um dos primeiros casos de EM. Sugere-se que a doença de Augustus teve início após um episódio de forte estresse emocional causado pelo luto, acometendo a sua função visual (Landtblom, Fazio, Fredrikson & Granieri, 2010).

Estima-se que cerca de 40 a 60% dos indivíduos diagnosticados com EM tenham um declínio cognitivo no decorrer do tempo (Negreiros et al., 2011). Esse declínio cognitivo pode estar presente desde o início do curso da doença e ser considerado seletivo quando se trata das funções que são afetadas. A deterioração cognitiva é uma característica bastante marcante da EM e parece ocorrer independentemente do declínio físico, segundo estudo de Grech, et al. (2015). Balsimelli, Balsimelli, Pavan e Tilbery (2011) avaliou pacientes diagnosticados com EM durante cinco anos e constatou que dentre sete funções avaliadas, quatro delas não apresentaram alterações, incluindo as FEs. Outro estudo (Beier, 2015) sugeriu que a fadiga e o estresse são preditores de preocupações cognitivas gerais e do funcionamento executivo percebido pelo paciente. Esse mesmo estudo também indicou que outros sintomas como a ansiedade e depressão podem ser preditivos de queixas cognitivas subjetivas. Os prejuízos cognitivos podem ocorrer durante o curso da doença e

podem gerar um impacto bastante significativo na qualidade de vida do indivíduo, tanto no meio social como pessoal (Balsimelli et al., 2011). Indivíduos que subestimam o desempenho das FEs parecem apresentar maiores níveis de estresse, depressão e ansiedade, conforme estudo de van der Hiele et al. (2012).

De forma geral, os achados desse estudo sugeriram que a dieta paliolítica e a prática de exercícios físicos como auxiliares na gestão do estresse, uma vez que os mesmos têm efeito anti-inflamatório (Najafi & Moghadasi, 2017). Atualmente, existem estudos sobre a influência do estresse na EM que sugerem a prática de exercícios físicos como benéfico para o desempenho cognitivo, incluindo as FEs, como por exemplo, o controle inibitório e o tempo de reação (Beier et al., 2014; Hoang et al., 2016; Sandroff et al. 2015). Tratamentos baseados em exercícios físicos se mostram eficientes no controle tanto dos sintomas físicos como psicológicos da EM em diferentes formas, desde a yoga ao exercício aeróbico em indivíduos diagnosticados com EM com nível moderado de incapacidade (Claflin, van der Mei & Taylor, 2017; Corey et al., 2014; Patil, Nagaratina, Garner, Raghuram & Crisan, 2012). Em um estudo de Artemiadis (2012) os autores descobriram uma técnica de gerenciamento de estresse combinando respiração relaxante e exercícios progressivos de relaxamento muscular, colaborando assim com a redução significativa do estresse relatado pelo paciente. Ainda, estudo de Sandroff (2016) mostrou que episódios agudos de exercícios físicos podem estar associados à melhoria das FEs, principalmente o controle inibitório.

É cientificamente comprovado que a meditação ajuda a gerir o nível de estresse (Levin et al. 2014), podendo auxiliar no crescimento de novos neurônios no cérebro e no aumento de substância cinzenta. A substância se encontra afetada pela EM e é extremamente importante no processo de cicatrização da doença e outras enfermidades crônicas. Estudo de Lee et al. (2017) mostrou que o gerenciamento do estresse através de técnicas de meditação e automassagem no rosto, pés e mãos durante 20 minutos por dia melhoram aspectos relacionados ao humor e a cognição, incluindo as FEs em pacientes com EM nas formas progressivas.

É sabido também que tratamentos não farmacológicos são grandes aliados no controle da EM principalmente para aliviar os sintomas cognitivos e de humor nesses pacientes, como a psicoterapia, por exemplo (Grech, et al., 2015). Avaliação neuropsicológica permitiu verificar que medidas de taxas de estresse foram preditivas de desempenho em memória de trabalho em indivíduos com EM que apresentaram escores no EDSS considerados leves (Grech et al., 2015). Foi sugerido por Masullo et al. (2015) e por

Bhargava et al. (2016) que mudanças na dieta dos indivíduos diagnosticados com EM também podem ser de grande importância no alívio e controle dos sintomas, como a dieta paleolítica (dieta composta apenas por alimentos de caça, pesca e de plantação) e também a dieta *swank* (uma dieta baseada em plantas e pobre de gordura animal), por exemplo. Corroborando esses últimos resultados, estudo de Lee et al. (2017) sugeriu que intervenções multimodais, incluindo alterações na alimentação, exercícios físicos, estimulação elétrica neuromuscular e gerenciamento do estresse por um ano foram relacionadas a melhorias na cognição e no humor.

Estudo da presente revisão encontrou associação indireta entre funcionamento executivo, como tomada de decisão, planejamento, resolução de problemas, fluência verbal, multitarefa e memória de trabalho e ajuste psicossocial, incluindo estresse, depressão e ansiedade com desengajamento comportamental e mental e abuso de substâncias (Grech et al., 2016). Assim, se sugere que estratégias de enfrentamento desadaptativas e comportamentos destrutivos podem ser influenciados pela associação entre o estresse e funcionamento disexecutivo na EM. Conforme Lazarus e Folkman (1984), o enfrentamento é um dos fatores com maior influência no bem-estar e se caracteriza por questões cognitivas e comportamentais em resposta tanto às demandas externas como internas que ultrapassam recursos próprios. Dessa forma, se sugere que intervenções psicoterapêuticas direcionadas ao manejo do estresse podem proporcionar uma melhora na QV desses pacientes (Muñoz et al., 2016). Estudo de López- Alava et al. (2017) não encontrou associação entre medidas de estresse subjetivo e desempenho cognitivo, contudo, encontrou diferenças no desempenho cognitivo, sendo menor no sexo masculino. A literatura aponta a doença como mais frequente em mulheres, porém, quando nos homens, a doença pode se desenvolver gravemente, afetando de forma mais importante, a cognição (Benedict & Zivadinov, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dos resultados deste estudo foi possível observar a eficácia de um sistema de intervenções diversas como influente no desempenho cognitivo dos indivíduos diagnosticados com EM, incluindo as FEs. Estas intervenções, realizadas tanto de forma aguda, quanto em longo prazo são compostas por exercícios físicos, mudança nos hábitos alimentares, estimulação elétrica neuromuscular, gerenciamento de estresse e estratégias de *coping*. As estratégias de enfrentamento são mediadores consideráveis do bem-estar psicológico e do impacto de estressores sobre o indivíduo (Goretti, Portaccio, Zipoli, Razzolini & Amato, 2010; Goretti et al., 2010). Dessa forma, se ressalta a importância da utilização de estilos de enfrentamento adaptativos em pacientes diagnosticados com doenças crônicas.

Foi possível observar a escassez de estudos com foco na relação entre estresse e FEs. No entanto, foram encontrados estudos da relação indireta dessas variáveis incluindo, por exemplo, a prática de exercícios físicos e perfis de comportamento. Os estudos encontrados focaram na avaliação, especialmente, do estresse através de medida subjetiva. Contudo, se sugere que as intervenções utilizadas identificadas na presente revisão tenham efeito positivo no funcionamento do eixo HPA, reduzindo os níveis de cortisol. As medidas utilizadas para avaliação foram instrumentos de autorrelato, não sendo identificados estudos que utilizassem medidas fisiológicas de avaliação do estresse. Dessa forma, a maioria dos estudos focou na avaliação do estresse psicológico (percebido/subjetivo) considerando a percepção do indivíduo em relação a eventos externos.

A presente revisão apresentou dados relacionados ao estresse de uma forma geral. Assim, os resultados são pouco específicos e incluem diferentes formas de avaliação do estresse, não sendo possível identificar possíveis diferenças do envolvimento de estressores agudos e crônicos e sua influência no desempenho das FEs.

Ressalta-se a necessidade de mais estudos sobre a relação entre estresse e a cognição dada à importância desses na progressão da doença. A associação entre cognição e questões psicossociais em indivíduos diagnosticados com EM é uma área de suma importância devido à alta prevalência de disfunção e distúrbios emocionais nessa população. Rigor metodológico e consistência nas amostras estudadas são necessários em outras investigações para melhorar a compreensão da influência do estresse e de seu

impacto na EM em diferentes formas da doença ou nível de incapacidades medido pela EDSS.

REFERÊNCIAS

- Akcali, A., Zengin, F., Aksoy, S. N., & Zengin, O. (2017). Fatigue in Multiple Sclerosis: Is it related to cytokines and hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *15*, 37-41. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.004
- Artemiadis, A. K., Vervainioti, A. A., Alexopoulos, E. C., Rombos, A., Anagnostouli, M. C., & Darviri, C. (2012). Stress Management and Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *27*(4), 406-416. doi: <https://doi.org/10.1093/arclin/acs039>
- Balsimelli, S. F., Balsimelli, R., Pavan, K., & Tilbery, C. P. (2011). Desempenho cognitivo nos pacientes com esclerose múltipla: Follow up de cinco anos. *Revista Medicina de Reabilitação*, *30*(1), 3-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-79722011000200019>
- Barbosa, A. C. P., Amaral, L. O., Coelho, V. S., & Fragoso, Y. D. (2004). O estresse como possível fator desencadeante de surtos de Esclerose Múltipla de acordo com 48 pacientes. *Revista Neurociências*, *12*(4), 182-185. Retrieved from <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2004/RN%2012%2004/Pages%20from%20RN%2012%2004-2.pdf>
- Barceló-Martinez, E., Gelves-Ospina, M., Navarro Lechuga, E., Allegri, R. F., Orozco-Acosta, E., Benítez-Agudelo, J. C.,... Román, N. F. (2018). Serum cortisol levels and neuropsychological impairments in patients diagnosed with fibromy algia. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, *46*(1), 1-11. Retrieved from <http://www.actaspsiquiatria.es/repositorio//20/111/ENG/20-111-ENG-1-11-302397.pdf>
- Beier, M., Amtmann, D., & Ehde, D. M. (2015). Beyond depression: Predictors of self-reported cognitive function in adults living with MS. *Rehabilitation Psychology*, *60*(3), 254-262. <http://dx.doi.org/10.1037/rep0000045>
- Beier, M., Bombardier, C. H., Hartoonian, N., Motl, R. W., & Kraft, G. H. (2014). Improved Physical Fitness Correlates With Improved Cognition in Multiple Sclerosis. *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*, *95*(7), 1328-1334. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.02.017>
- Benedict, R. H., & Zivadinov R. (2011). Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews: Neurology*, *7*, 332-342. doi: 10.1038/nrneurol.2011.61
- Bhargava, P., Steele, S. U., Waubant, E., Revirajan, N. R., Marcus, J., Dembele, M.,...Mowry, E. M. (2016). Multiple sclerosis patients have a diminished serologic response to vitamin D

- supplementation compared to healthy controls. *Multiple Sclerosis*, 22(6), 753-760. doi: 10.1177/1352458515600248
- Choi, Y., Lee, P., Hughes, A., Denney, D., & Lynch, S. G. (2017). Longitudinal changes of cerebral glutathione (GSH) levels associated with the clinical course of disease progression in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis: clinical and laboratory research* 23(7), 956-962. doi: 10.1177/1352458516669441
- Clafin, S. B., van der Mei, I. A. F., & Taylor, B. V. (2017). Complementary and alternative treatments of multiple sclerosis: a review of the evidence from 2001 to 2016. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(1), 34-41. doi: 10.1136/jnnp-2016-314490
- Corey, S. M., Epel, E., Schembri, M., Pawlowsky, S. B., Cole, R. J., Araneta, M. R.,...Kanaya, A. M. (2014). Effect of restorative yoga vs. Stretching on salivary cortisol and psychosocial outcomes in individuals with the metabolic syndrome: the PRYSMS randomized controlled trial. *International Society of Psychoneuroendocrinology*, 49, 260-271. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.07.012
- Costa, C. C. R., Fonteles, J. L., Praça, L. R., & Andrade, A. C. (2005). O adoecimento do portador de esclerose múltipla: percepções e vivências a partir da narrativa de dois casos clínicos. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, 18(3), 117-124. doi: 10.5020/18061230.2005.p117
- DeRijk, R.H., Eskandari, F., & Sternberg, E.M. (2004). Corticosteroid resistance in a subpopulation of multiple sclerosis patients as measured by ex vivo dexamethasone inhibition of LPS induced IL-6 production. *Journal of Neuroimmunology*, 151, 180–188. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.02.009>
- Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J.F., Audet, B., & Moore, C. (2014). The link between multiple sclerosis and depression. *Nature Reviews. Neurology*, 10, 507–517. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.139>
- Franz, C. E., Lyons, M. J., O'Brien, R., Panizzon, M. S., Kim, K., Bhat, R.,... Kremen, W. S. (2011). A 35-year longitudinal assessment of cognition and midlife depression symptoms: the Vietnam Era Twin Study of Aging. *American Journal of Geriatric and Psychiatry*, 19(6), 559-570. doi:10.1097/JGP.0b013e3181ef79f1
- Fox, R. J., Bethoux, F., Goldman, M. D., & Cohen, J. A. (2006). Multiple Sclerosis: Advances in understanding, diagnosing, and treating the underlying disease. *Cleveland Clinical Journal of Medicine*, 73(1), 91-102.
- Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie, C. A., Kartsounis, L. D., Thompson, A. J., Miller, D. H., & Ron, M. A. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 120(Pt 1), 15–26.

- Goretti, B., Portaccio, E., Zipoli, V., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., & Amato, M. P. (2010). Impact of cognitive impairment on coping strategies in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *112*, 127-130. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.10.019
- Goretti, B., Portaccio, E., Zipoli, V., Razzolini, L., & Amato, M. P. (2010). Coping strategies, cognitive impairment, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurological Science*, *31*, 227-230. doi:10.1007/s10072-010-0372-8
- Grech, L. B., Kiropoulos, L. A., Kirby, K. M., Butler, E., Paine, M., & Hester, R. (2016). Coping mediates and moderates the relationship between executive functions and psychological adjustment in multiple sclerosis. *Philadelphia Clinical Neuropsychology Group*, *30*(3), 361-376. <http://dx.doi.org/10.1037/neu0000256>
- Grech, L. B., Kiropoulos, L. A., Kirby, K. M., Butler, E., Paine, M., & Hester, P. (2015). The effect of executive function on stress, depression, anxiety, and quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *37*(5), 549-62. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1037723>
- Hoang, P., Schoene, D., Gandevia, S., Smith, S., & Lord, S. R. (2016). Effects of a home-based step training programme on balance, stepping, cognition and functional performance in people with multiple sclerosis – a randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis*, *22*(1), 94-103. doi: 10.1177/1352458515579442
- Huitinga, I., Erkut, Z.A., van Beurden, D., & Swaab, D.F. (2004). Impaired hypothalamus–pituitary–adrenal axis activity and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions. *Annals of Neurology*, *55*, 37–45. doi:10.1002/ana.10766
- Jain, V., Arunkumar, A., Kingdon, C., Lacerda, E., & Nacul, L. (2017). Prevalence of and risk factors for severe cognitive and sleep symptoms in ME/CFS and MS. *BMC Neurology*, *17*(1), 117 <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0896-0>
- Kern, S., Krause, I., Horntrich, A., Thomas, K., Aderhold, J., & Ziemssen, T. (2013). Cortisol awakening response is linked to disease course and progression in multiple sclerosis. *PLOS ONE*, *8*, e60647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060647>
- Kern, S., Schultheiß, T., Schneider, H., Schrempf, W., Reichmann, H., & Ziemssen, T. (2011). Circadian cortisol, depressive symptoms and neurological impairment in early multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology* *36*, 1505–1512. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.04.004
- Kleeberg, J., Bruggemann, L., Annoni, J. M., van Melle, G., Bogousslavsky, J., & Schlupe, M. (2004). Altered decisionmaking in multiple sclerosis: a sign of impaired emotional reactivity? *Annals of Neurology*, *56*(6), 787–795. doi:10.1002/ana.20277
- Kieseier, B. C., & Hartung, H. P. (2003). Current disease-modifying therapies in multiple

- sclerosis. *Seminars in Neurology*, 23,133-146. doi:10.1055/s-2003-41138
- Kurtzke, J. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444–1452.
- Landtblom, A., Fazio, P., Fredrikson, S., & Granieri, E. (2010) The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Esté (1794–1848). *Neurological Sciences*, 31(1), 29-33. doi: 10.1007/s10072-009-0161-4
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer.
- Lee, J. E., Bisht, B., Hall, M. J., Rubenstein, L. M., Louison, R., & Klein, D. T. (2017). A Multimodal, Nonpharmacologic Intervention Improves Mood and Cognitive Function in People with Multiple Sclerosis. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(3), 150-168 <https://doi.org/10.1080/07315724.2016.1255160>
- Levin, A. B., Hadgkiss, E. J., Weiland, T. J., Marck, C. H., van der Meer, D. M., Pereira, N. G. & Jelinek, G. A. (2014). Can Meditation Influence Quality of Life, Depression, and Disease Outcome in Multiple Sclerosis? Findings from a Large International Web-Based Study. *Behavioural Neurology*, 2014, 916519 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/916519>
- López-Alava S., Aliri, J., Olascoaga, J., & Sistiaga, A. (2017). Psychosocial factors and cognitive performance in multiple sclerosis: gender differences. *Revista de Neurologia*, 65(5), 216-222. Retrieved from www.neurologia.com
- Marko, M., & Riečanský, I. (2018). Sympathetic arousal, but not disturbed executive functioning, mediates the impairment of cognitive flexibility under stress. *Cognition*. 174, 94-102. doi: 10.1016/j.cognition.2018.02.004.
- Masullo, L., Papas, M. A., Cotugna, N., Baker, S., Mahoney, L., & Trabulsi, J. (2015). Complementary and Alternative Medicine Use and Nutrient Intake Among Individuals with Multiple Sclerosis in the United States. *Journal of Community Health*, 40(1), 153-160 doi: 10.1007/s10900-014-9913-z
- McCormick, C. M., Lewis, E., Somley, B., & Kahan, T. A. (2007). Individual differences in cortisol levels and performance on a test of executive function in men and women. *Physiology & Behavior*, 91(1), 87-94. doi:10.1016/j.physbeh.2007.01.020
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, 338, 171–179. doi:10.1056/NEJM199801153380307
- Melief, J., de Wit, S. J., van Eden, C. G., Teunissen, C., Hamann, J., Uitdehaag, B. M., Swaab, D.,...Huitinga, I. (2013). HPA axis activity in multiple sclerosis correlates with disease severity, lesion type and gene expression in normal-appearing white matter. *Acta Neuropathologica*, 126(2), 237-249. doi:10.1007/s00401-013-1140-7

- Miller, G. E., Cohen, S., & Ritchey, A. K. (2002). Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid- resistance model. *Health Psychology, 21*, 531–541. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1037/0278-6133.21.6.531>
- Mitsonis, C. I., Zervas, I. M., Mitropoulos, P. A., Dimopoulos, N. P., Soldatos, C. R., Potagas, C. M., & Sfagos, C. A. (2008). The impact of stressful life events on risk of relapse in women with multiple sclerosis: a prospective study. *European Psychiatry, 23*(7), 497-504. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.06.003
- Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Bacchetti, P., Boudewyn, A. C., Huang, L., Marrietta, P., Cheuk, W.,...Dee, B. (2000). Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. *Neurology, 55*(1), 55-61. doi:10.1212/WNL.55.1.55
- Mohr, D. C., Hart, S. L., Julian, L., Cox, D., & Pelletier, D. (2004). Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ, 328*, 731. doi:10.1136/bmj.38041.724421.55
- Mohr, D. C., Lovera, J., Brown, T., Cohen, B., Neylan, T., Henry, R.,... Pelletier, D. (2012). A randomized trial of stress management for the prevention of new brain lesions in MS. *Neurology, 79*(5), 412-419. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182616ff
- Mohr, D. C., & Pelletier, D. (2006). A temporal framework for understanding the effects of stressful life events on inflammation in patients with multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity, 20*(1), 27-36. doi:10.1016/j.bbi.2005.03.011
- Muhlert, N., Sethi, V., Cipolotti, L., Haroon, H., Parker, G. J., Yousry, T.,...Chard, D. (2015). The grey matter correlates of impaired decision-making in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 86*(5), 530-526. doi:10.1136/jnnp-2014-308169
- Multiple Sclerosis Society of Canada (2017). Retrieved from <https://mssociety.ca/about-ms/types>
- Muñoz, A., Oreja-Guevara, C., Cebolla, S., Carrillo, L., Rodriguez, B., & Bayon, P. (2016). Intervenciones psicoterapeúticas y psicosociales para el manejo del estrés en esclerosis múltiple: aportación de intervenciones basadas en mindfulness. *Neurología, 31*, 113-120. doi: 10.1016/j.nrl.2015.07.014
- Najafi, P., & Moghadasi, M. (2017). The effect of yoga training on enhancement of Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol levels in female patients with multiple sclerosis. *Complementary Therapies in Clinical Practice, 26*, 21-25. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.11.006
- Negreiros, M. A., Fernandez, J. L., Kirchmeyer, C. V., Paes, R. A., Alvarenga, R., & Mattos, P. (2011). Alterações cognitivas em indivíduos brasileiros com esclerose múltipla surto-remissão. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria, 60*(4), 266-270. <http://dx.doi.org/10.1590/S0047->

20852011000400006

- Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., Buccafusca, M., De Caro, M. F., Farina, D.,... Caltagirone, C. (2006). Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis*, *12*(1), 77-87. doi: 10.1191/135248506ms1227oa
- Patil, N. J., Nagaratna, R., Garner, C., Raghuram, N. V., & Crisan, R. (2012). Effect of integrated Yoga on neurogenic bladder dysfunction in patients with multiple sclerosis da prospective observational case series. *Complementary Therapies in Medicine*, *20*(6), 424-430. doi: 10.1016/j.ctim.2012.08.003
- Pereira, A. G. (2013). *Evolução das funções cognitivas psíquicas e motoras dos pacientes portadores de esclerose múltipla*. Tese (Doutorado) não publicada – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
- Powell, D. J. H., Moss-Morris, R., Lioffi, C., & Schlotz, w. (2015). Circadian cortisol and fatigue severity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology*, *56*, 120-131. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.03.010>
- Radomski, A. D., Power, C., Purdon, S. E., Emery, D. J., Blevins, G., Warren, K. G., & Fujiwara, E. (2015). Decision-making under explicit risk is impaired in multiple sclerosis: relationships with ventricular width and disease disability. *BMC Neurology*, *15*(1), 61. doi:10.1186/s12883-015-0318-0
- Reder, A. T., Makowiec, R. L., & Lowy, M. T. (1994). Adrenal Size Is Increased in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, *51*(2), 151-154. doi:10.1001/archneur.1994.00540140057015
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Nicolai, C., Severo, M., Patti, F.,...Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple Sclerosis*, *23*(9), 1258-1267. doi: 10.1177/1352458516674367
- Salehpour, G., Hosseinezhad, M., & Rezaei, (2012). A preliminary path analysis: Effect of psychopathological symptoms, mental and physical dysfunctions related to quality of life and body mass index on fatigue severity of Iranian patients with multiple sclerosis. *Iranian Journal of Neurology*, *11*(3), 96-105. Retrieved from <http://ijnl.tums.ac.ir>
- Sandroff, B. M., Hillman, C. H., Benedict, R. H. B., & Motl, R. W. (2015). Acute effects of walking, cycling, and yoga exercise on cognition in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis without impaired cognitive processing speed. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *37*(2), 209-219. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.1001723>
- Sandroff, B. M., Motl, R. W., Scudder, M. R., & DeLuca, J. (2016). Systematic, Evidence-

- Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychology Review*, 26(3), 271-294. doi: 10.1007/s11065-016-9324-2
- Santos, E. C., Yokota M., & Dias, N. F. R. (2007). Estudo de pacientes com a forma surto-remissão cadastrados na Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 65(3b), 885-888. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000500032>
- Silver, N. C., Good, C. D., Barker, G. J., MacManus, D. G., Thompson, A. J., Moseley, I. F.,...Miller, D. H. (1997). Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis. Effects of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging. *Neurology*, 120, 1149–1161. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1093/brain/120.7.1149>
- Simioni ,S., Ruffieux, C., Kleeberg, J., Bruggimann, L., du Pasquier, R. A., Annoni, J. M., & Schlupe, M. (2009). Progressive decline of decision-making performances during multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 115, 291–295. doi:10.1017/S1355617709090262
- Smith, A. M., Walker, L. A., Freedman, M. S., DeMeulemeester, C., Hogan, M. J., & Cameron, I. (2009). fMRI investigation of disinhibition in cognitively impaired patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 281(1-2), 58–63. doi:S0022-510X(09)00448-1
- Stefflerl, A. Storch, M. K., Linington, C., Stadelmann, C., Lassmann, H., Pohl, T.,...Reul, J. M. (2001). Disease progression in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis is associated with reduced inflammation-driven production of corticosterone. *Endocrinology*, 142, 3616–3624. Retrieved from <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/endo.142.8.8292>
- Tak, L. M., Cleare, A. J., Ormel, J., Manoharan, A., Kok, I. C., Wessely, S., & Rosmalen J. G. (2011). Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitaryadrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biological Psychology*, 87(2), 183-194. doi: 10.1016/j.biopsycho.2011.02.002.
- Topciu, R. A. (2013). Fluctuations of perceived stress and fatigue impact in patients with relapsing remitting multiple sclerosis and the moderating role of coping mechanisms: a diary study. Tese (Doutorado) não publicada- Escola de Artes e Ciências

- Tortorella, C., Codella, M., Rocca, M. A., Gasperini, C., Capra, R., Bastianello, S., & Filippi, M. (1999). Disease activity in multiple sclerosis studied by weekly triple-dose magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology*, 246, 689–692. Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1007/s004150050433#page-1>
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865-871. doi; [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00429-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00429-4)
- van der Hiele, K., Spliethoff-Kamminga, N. G. A., Ruimschotel, R. P., Middelkoop, H. A. M., & Visser, L. H. (2012). The relationship between self-reported executive performance and psychological characteristics in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 19(4), 562-569. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03538.x
- Wei, T., & Lightman, S. L. (1997). The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain*, 120(6), 1067–1076. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1093/brain/120.6.1067>
- Ysraelit, M. C., Gaitán, M. I., Lopez, A. S., & Correale, J. (2008). Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 71(24), 1948-1954. doi:10.1212/01.wnl.0000336918.32695.6b

CAPÍTULO III

ARTIGO 2

Níveis de Incapacidades Leve e Moderado Medidos pela EDSS e o Desempenho das Funções Executivas na Esclerose Múltipla

Scheffer, M., Becker, J., & de Almeida, R. M. M

RESUMO

Foram avaliadas as Funções Executivas (FEs) e a relação com a velocidade de processamento da informação em indivíduos controles ($n = 35$), com Esclerose Múltipla (EM) e *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) ≤ 3 ($n = 37$) e com EM EDSS entre 4-6 ($n = 32$). Os instrumentos utilizados foram *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (BADS); Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST); Teste *Stroop*, e *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT). Encontraram-se diferenças estatisticamente significativas na comparação entre os grupos clínicos no controle inibitório $F(2, 103) = 10,032$; $p=0,057$; entre o grupo controle e o grupo de EM EDSS entre 4-6 $F(2, 103) = 10,032$; $p = 0,000$; e entre o grupo controle e de EM EDSS entre 4-6 no planejamento $F(2, 103) = 3,388 = 0,041$. Observou-se correlações entre a velocidade de processamento e FEs. Sugere-se que o nível de incapacidade da doença está relacionado a maiores prejuízos na inibição e planejamento e correlações entre velocidade de processamento da informação e inibição, resolução de problemas, flexibilidade cognitiva, julgamento e planejamento.

Palavras-chave: Doença Desmielinizante; Disfuncionalidade; Avaliação Neuropsicológica

ABSTRACT

The Executive Functions (EF) and the relationship with the information processing speed in the control subjects ($n = 35$), with Expanded Disability Status Scale (EDSS) Multiple Sclerosis (MS) ≤ 3 ($n = 37$) and EDSS MS between 4-6 ($n = 32$) were evaluated. The instruments used were Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS); Wisconsin Card Sorting Test (WCST); Teste Stroop, and Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Statistically significant differences were found in the comparison between the clinical groups in the inhibitory control $F(2, 103) = 10.032$; $p = 0.057$; between the control group and the EDSS MS group between 4-6 $F(2, 103) = 10.032$; $p = 0.000$; and between the control group and EDSS MS between 4-6 in the planning $F(2, 103) = 3.388$; $p = 0.041$. Correlations were observed between processing speed and EF. It is suggested that the level of disability of the disease is related to greater losses in inhibition and planning and correlations between speed of information processing and inhibition, problem solving, cognitive flexibility, judgment and planning.

Keywords: Demyelinating Disease; Dysfunctionality; Neuropsychological Evaluation

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica inflamatória do Sistema Nervoso Central (SNC) com secundária neurodegeneração. Manifestações clínicas irão depender da área afetada no SNC. EM pode se manifestar em diferentes níveis de incapacidades, desde formas mais leves até formas progressivas da doença (Compston & Coles, 2008; Mills, Ogrodnik, Plave & Mao-Draayer, 2018). O aumento gradual do nível de incapacidades é frequentemente medido pela *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Hamidi, Couto, Ringerike & Klemp, 2018).

O perfil cognitivo de indivíduos com EM foi tradicionalmente descrito como heterogêneo. Estudos mostraram déficits na atenção, no processamento da informação, na velocidade do processamento, na memória de longo prazo com preservação da linguagem e nas funções executivas (FEs) (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Crivelli et al., 2012; Rogers & Panegyres, 2007; Takeda, 2014). As FEs correspondem às habilidades cognitivas essenciais a fim de direcionar o comportamento na busca de objetivos. Estão relacionadas ainda ao processo de adaptação as demandas e mudanças ambientais (Ferreira, 2010). No que se referem aos subcomponentes executivos do cérebro, estes abrangem diversos processos e funções as quais necessitam ser adaptativas e flexíveis, visando o controle e a regulação do processamento da informação no cérebro (Kluwe-Schiavon Viola & Grassi-Oliveira, (2012). Os déficits das FEs na EM parecem estar envolvidos com a tomada de decisão, raciocínio abstrato, formação de conceito, assim como, prejuízo na capacidade inibitória e flexibilidade cognitiva (Foong et al., 1997; Kleeberg et al., 2004; Muhlert et al., 2015; Simioni et al., 2009; Smith et al., 2009).

Poucos são os estudos que investigam diferentes subcomponentes das FEs. Para identificar prejuízos cognitivos escores de um único teste são geralmente utilizados. Migliore et al (2016) considerou a avaliação de domínios cognitivos para melhor identificar pacientes com déficit cognitivos. Esta classificação pode ser mais específica para identificar indivíduos com EM com evidentes prejuízos cognitivos, ao considerar déficit em dois ou mais testes do mesmo domínio cognitivo.

Estudo investigou a flexibilidade cognitiva, abstração e inibição em indivíduos diagnosticados com EM, em uma amostra de 100 participantes, dos quais 74% eram do tipo Remitente-Recorrente (RR) (Cerezo-Garcia, Martín & Aladro, 2015). Do total da amostra, 85% apresentaram prejuízo em mais de três tarefas avaliadas, sendo que 71% apresentaram déficit em mais de cinco testes. O prejuízo esteve associado significativamente com formas progressiva da EM e com altos escores na EDSS. Dessa forma, não somente as diferentes formas da doença estão sendo estudadas em relação ao desempenho cognitivo, mas também outras variáveis clínicas, como o nível de incapacidade. Indivíduos com a mesma duração da doença podem apresentar diferentes níveis de incapacidades, o que pode ser explicado pela dificuldade em determinar o início da doença (Langdon, 2011; Gaudino, Chiaravalloti, DeLuca & Diamond, 2001). Estudo de Ruano et al. (2017) encontrou correlação significativa entre prejuízos cognitivos e incapacidade física em uma amostra heterogênea de pacientes com EM.

Aproximadamente, 51% dos pacientes com EM com escores na EDSS $\leq 2,5$ tiveram prejuízos cognitivos em, no mínimo, dois testes ($\leq 1,5$ desvios-padrão da média) no estudo de Migliori et al. (2017). Nesta amostra, dentre as funções mais severamente prejudicadas estão as FEs na comparação com indivíduos controles. Ainda, os pacientes apresentaram níveis mais altos de sintomas depressivos quando comparado aos indivíduos saudáveis. Fatores emocionais e fadiga também podem estar associados aos prejuízos cognitivos na EM. Desta forma, falta de energia e exaustão advindas da fadiga e sintomas depressivos podem afetar o desempenho da memória de trabalho, da velocidade de processamento da informação, da aprendizagem, da memória, do pensamento abstrato, e das FEs (Engel, Greim & Zettl, 2007; Landro, Celius & Sletvoid, 2004). Ainda, o uso de medicações para tratamento da EM podem influenciar a cognição (Broicher et al., 2018; Riepl et al., 2018).

Ao avaliar o perfil cognitivo de 1500 indivíduos diagnosticados com EM, se verificou que o desempenho em diferentes domínios cognitivos foi abaixo de um desvio padrão da média de referência, na ordem que segue, considerando sua prevalência: velocidade de processamento da informação (36,9%); FEs (31,4%); habilidades motoras

(28,5%); percepção visuoespacial (28,2%); memória (27,6%); atenção (27,4%); e funções verbais (23%) (Achiron et al., 2013).

Em relação ao déficit no processamento da informação, esse parece possuir um papel fundamental no desempenho das demais funções cognitivas (Kalmar, Gaudino, Moore, Halper & DeLuca, 2008; Ruet et al., 2014) e parece estar presente em 22% a 25% dos casos de indivíduos diagnosticados com EM (Benedict, Morrow, Weinstock-Guttman, Cookfair & Schretlen, 2010; Benedict & Zivadinov, 2011). O processamento da informação se caracteriza pela capacidade de manipular e manter a informação no cérebro por um curto período de tempo, dentro da velocidade na qual o indivíduo se mostra habilitado (Farez, Crivelli, Leiguarda & Correale, 2014; Guimarães & Sá, 2012). Os prejuízos estão relacionados ao decréscimo na velocidade da condução neural advindo da desmielinização (Archibald & Fisk, 2000) e podem estar presentes em fases iniciais da doença.

Prejuízos nas FEs podem sofrer influência do desempenho da velocidade de processamento da informação. Contudo, a grande maioria dos estudos tem focado na associação deste com a memória de trabalho nas diferentes formas da doença, especialmente a forma RR (Forn, Belenger, Parcet-Ibars & Avila, 2008; Genova, Lengenfelder, Chiaravalloti, Moore & DeLuca, 2012; Leavitt et al., 2014).

A influência do prejuízo na velocidade do processamento da informação nas demais funções cognitivas é explicada pelo Relative Consequence Model (DeLuca, Chelune, Tulskey, Lengenfelder & Chiaravalloti, 2004). O Modelo sugere que esse prejuízo reduz a habilidade na aquisição de novas informações e de conclusão de tarefas cognitivas de alto nível (Gaudino et al., 2001). O Modelo sugere ainda, que indivíduos diagnosticados com EM possuem uma fundamental dificuldade com a velocidade ao processar informações, afetando assim, o desempenho em demais funções cognitivas. Dessa forma, uma dificuldade no desempenho cognitivo tem como base uma velocidade de processamento de informações deficitária (DeLuca et al., 2004). Ainda sobre a relação entre velocidade de processamento da informação com as FEs, estudo de Genova, DeLuca, Chiaravalloti e Wylie (2013) observou que indivíduos diagnosticados com EM ao serem comparados a indivíduos saudáveis apresentaram pior desempenho em tarefas de FEs. Contudo, após ser

removida das tarefas a influência da velocidade do processamento da informação, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dessa forma, se sugere que o desempenho nas FEs pode ser explicado pela lentificação na velocidade de processamento da informação em indivíduos com EM (Leavitt et al., 2014).

A partir do exposto acima, este estudo teve dois principais objetivos:

a) verificar se há diferença no desempenho dos subcomponentes das FEs como: resolução de problemas, flexibilidade cognitiva, planejamento, julgamento e inibição em indivíduos diagnosticados com EM de incapacidade mínima e moderada e indivíduo indivíduos saudáveis e b) verificar se há efeito da velocidade de processamento da informação no desempenho das FEs nos grupos clínicos. O presente estudo esperava encontrar pior desempenho das FEs no grupo de EM com incapacidade moderada em comparação ao grupo de EM com incapacidade mínima e desse, em relação ao grupo de indivíduos saudáveis e que a velocidade de processamento da informação afetaria o desempenho nas FEs.

MÉTODOS

Amostra

A amostra foi formada por 69 indivíduos diagnosticados com EM pelos critérios de McDonalds revisados e adaptados (2010) e 35 indivíduos controles. Os participantes eram alfabetizados, fluentes na língua portuguesa e com idade mínima de 18 anos. No grupo clínico, 37 formaram o subgrupo clínico com EDDS ≤ 3 e 32 o subgrupo clínico com EDSS entre 4-6. Os grupos foram emparelhados pela idade, anos de estudo e pareados por sexo. Os anos de estudos e a idade para pareamento foram divididos em ensino fundamental ≥ 4 a 8 anos; ensino médio ≥ 9 a 11 anos; e superior ≥ 12 anos e para idades, foram consideradas faixas etárias: 18-22; 23-29; 30-34; 35-39; 40-44; 45-49; 50-54; 55-59; 60-64; 65-69; 70-74; 75-79 anos. O número primeiramente estabelecido de 32 participantes em cada grupo foi calculado para encontrar diferença significativa entre os grupos, considerando uma diferença de 0,5dp na média nos testes que avaliam FEs, com um poder estatístico de 95% e com um nível de significância de 5%. Os critérios de exclusão para o grupos controle foram: doença neurológica passada ou atual e/ou que afete o SNC; infecções crônicas ou agudas por vírus; uso de corticoides no último mês; quadros demenciais diagnosticados; prejuízos cognitivos, motores, visuais e/ou auditivos que impeçam a aplicação dos instrumentos de pesquisa; QI classificado como “extremamente baixo” e “limítrofe”; transtornos psiquiátricos, com exceção de depressão; história passada ou atual de drogadição e/ou etilismo; mulheres gestantes, em período pré ou perimenstrual e presença de sintomas de menopausa. Para os grupos clínicos, os critérios de exclusão permaneceram os mesmo, com a inclusão dos seguintes: doença neurológica que não a EM e/ou que afete o SNC; estar em surto; e participar ou ter participado de programas de reabilitação neuropsicológica após diagnóstico de EM.

Instrumentos

Avaliação das FEs

Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie & Evans, 1996, foi utilizada versão traduzida em processo de adaptação brasileira por Macuglia, G. R., Almeida, R. M. M., Giacomoni, C. H., & Caillava, F, 2016) (Anexo B): é uma medida ecológica que consiste em seis subtestes que avaliam: flexibilidade cognitiva; resolução de problemas; planejamento; e julgamento. Os subtestes são os seguintes: *Rule Shift Cards* (flexibilidade cognitiva); *Action Programme* (resolução de problemas); *Key Search* (planejamento); *Zoo Map* (planejamento); *Temporal Judgement* (julgamento); *Modified Six Elements* (planejamento). Permite classificação total como: danificado, borderline, média baixa, média alta, superior e muito superior. Os valores do cálculo da validade de conteúdo são considerados satisfatórios (>80) para todos os subtestes e a média do coeficiente de *kappa* é de 0,55.

Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) (Heaton & Thompson, 2002) (Anexo C): computadorizado, composto por 64 cartas com estímulos em três categorias: cor; forma e número. Avalia FEs demandando a capacidade para desenvolver e permanecer com estratégias adequadas de solução de problemas. Permite escores brutos de: acertos; respostas perseverativas; respostas não perseverativas; erros perseverativos; erros não perseverativos; resposta de nível conceitual; número de categorias completadas; ensaios para completar a primeira categoria; aprendendo a aprender; e fracasso em manter o contexto. Este instrumento é considerado padrão-ouro para medidas das funções executivas (Hamdan & Pereira, 2009) e tem sido recomentado para avaliações neuropsicológicas na EM (Parmenter et al., 2007).

Teste *Stroop* (Strauss, Sherman & Spreen, 2006, normas brasileiras: Duncan, 2006) (Anexo D): avalia a capacidade do paciente em inibir interferências, respostas impulsivas frente a estímulos competitivos e comportamentos automáticos em função de uma instrução específica (contexto específico). Este teste é constituído por três cartões. Os dois primeiros são envolvidos com processos automáticos, sendo que no primeiro, o indivíduo deve nomear cores (verde, amarelo, rosa e azul) em retângulos; no segundo o indivíduo

deve ler palavras neutras que estão escritas nas cores verde, amarelo, rosa e azul. O último cartão é composto por medidas incongruentes, sendo que o indivíduo deve dizer o nome da cor que a palavra está escrita, por exemplo, a palavra “marrom” estará escrita com tinta de cor “verde” e o indivíduo deve inibir a tendência natural de ler a palavra “marrom” (que está escrita) e, em vez disso, deverá dizer “verde”, que é a cor da “tinta” com a qual a palavra marrom está escrita. O teste apresenta valores teste-reteste de 0,90; 0,83; e 0,91 para as três partes. A correlação com outras medidas de avaliação do controle inibitório é moderada.

Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1982) (Anexo E): consiste na associação de nove diferentes formas geométricas a números de 1 a 9. Avalia a velocidade de processamento da informação. O indivíduo é solicitado a escrever o número correspondente ao símbolo em um espaço vazio abaixo do mesmo o mais rápido possível, dentro de 90 segundos. Os acertos dentro do tempo estipulado são somados. O teste apresenta valores de teste-reteste $r = 0,80$ e de validade considerados satisfatórios.

De controle e de Rastreio

Questionário Sociodemográfico e de Aspectos de Saúde (Apêndice A): consiste em dados de identificação; escolaridade; hábitos de leitura; aspectos de saúde como gestação; uso de medicação; outras doenças, incluindo quadros psiquiátricos; tabagismo; etilismo; uso de drogas ilícitas; e tratamentos psicológicos já realizados. O instrumento foi construído pela pesquisadora para utilização específica na pesquisa. No questionário consta a classificação socioeconômica definida pelo Critério Brasil de Classificação Econômica em A1; A2; B1; B2; C1; C2; D; e E (ABEP, 2010).

A avaliação funcional foi realizada pela *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* (Kurtzke, 1983) (Anexo F): a qual consiste em uma escala ordinal utilizada na avaliação de portadores de EM, baseados em oito sistemas funcionais. A pontuação varia de 0 a 10, onde 0 corresponde a exame neurológico normal e 10 a morte devido à EM.

Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (Desenvolvido por Robert L. et al., adaptação brasileira: Santos et al., 2013) (Anexo G): consiste em nove perguntas que

avaliam a presença de cada um dos sintomas para o episódio de depressão maior. Os nove sintomas correspondem ao humor deprimido, anedonia (perda de interesse ou prazer em fazer as coisas), alterações no sono, apetite e peso, cansaço ou falta de energia, sentimento de culpa ou inutilidade, problemas de concentração, sentir-se lento ou inquieto e pensamentos suicidas. Os sintomas são avaliados através de uma escala Likert de 0 a 3, que correspondem às duas últimas semanas. As respostas são através das seguintes frequências: “nenhuma vez”, “vários dias”, “mais da metade dos dias” e “quase todos os dias”. O questionário inclui uma décima pergunta que avalia a influência desses sintomas no desempenho de atividades diárias. Este instrumento é indicado para avaliação da depressão clínica na EM (Amtmann et al., 2014). Os valores de propriedade diagnóstica obtidos através do algoritmo apresentaram sensibilidade de 42,5% e especificidade de 95,3%. Os valores preditivos positivo e negativo foram 47,2% e 94,4%, respectivamente. A razão de verossimilhança positiva foi de 9,1.

Escala Modificada de Impacto de Fadiga (MFIS) (Adaptação e validação brasileira por Pavan et al., 2007) (Anexo H). Possui 21 questões distribuídas em três domínios (físico, cognitivo e psicossocial). Quanto maior o escore maior será o impacto da fadiga. Valores inferiores a 38 correspondem à ausência de fadiga. A reprodutibilidade da consistência interna foi semelhante ao instrumento original (0,74-0,86) e o coeficiente de correlação interclasse mostrou excelente concordância (0,264-1,0). A MFIS versão brasileira se mostrou capaz de identificar os diferentes grupos de pacientes com EM e controle.

Para verificar a existência de transtornos do estresse pós-traumático (TEPT) foi utilizado o *Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I Plus)* (Sheehan et al., 1998) (Anexo I). Trata-se de uma entrevista diagnóstica breve, traduzida e adaptada para a população brasileira por Amorim (2000), baseada nos critérios do DSM-IV e da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). O M.I.N.I Plus engloba os principais transtornos do Eixo I, por meio de uma entrevista objetiva e avaliação aprofundada dos transtornos mentais ao longo da vida, explorando sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV. Segundo Amorim, os índices de

confiabilidade do *M.I.N.I. Plus* (estudo 4) são satisfatórios, quando comparados a vários critérios de referência (*Composite International Diagnostic Interview-CIDI, Structured Clinical Interview for DSM-III-R-SCID-P*, opinião de peritos), em diferentes contextos (unidades psiquiátricas e centros de atenção primária). Ainda de acordo com essa autora, o *M.I.N.I. Plus* também mostrou qualidades psicométricas similares às de outras entrevistas diagnósticas padronizadas mais complexas, permitindo uma redução de 50% ou mais no tempo da avaliação.

Escala de Inteligência *Wechsler* Abreviada –WASI- versão reduzida (Trentini, Yates & Heck, 2014): essa versão é composta pelos subtestes raciocínio matricial e vocabulário e fornece escore de QI total. O primeiro subteste consiste em figuras incompletas as quais o indivíduo deve identificar entre números correspondentes, qual a parte, entre outras opções, que completa a figura, sendo que respostas certas recebem um ponto e respostas erradas recebem zero ponto. O segundo subteste é formado por 52 itens, que são palavras. O indivíduo deve, para cada item, definir um termo, por exemplo: “o que é uma camisa” e a resposta deve corresponder a uma característica essencial do termo, como “é uma roupa para ser usada na parte superior do corpo”. Respostas corretas simples, geralmente envolvendo um aspecto concreto do termo recebem pontuação um e respostas complexas corretas recebem pontuação dois. Respostas incorretas são pontuados como zero. A soma dos resultados dos dois subtestes oferece o QI estimado geral do indivíduo em escores brutos e em níveis de classificação com base na idade dos indivíduos. O instrumento foi aprovado pelo Conselho Federal de Psicologia e possui propriedades psicométricas satisfatórias. O instrumento apresentou ajuste ao modelo de dois fatores (CFI=0,999 e RMSEA= 0,048). Este resultado demonstra ajuste adequado refletindo as porções verbais e de execução indicadas pela teoria utilizada nas escalas *Wechsler* (Wagner, Camey & Trentini, 2014). Instrumento não anexado devido comercialização do mesmo.

Procedimentos Éticos

Este estudo respeitou as normas estabelecidas para a realização de pesquisa com seres humanos pelo Conselho Federal de Psicologia – Resolução nº. 016/2000 e pelo Conselho Regional de Saúde (2012) – Resolução nº. 466/2012 (Anexos J e K)

Procedimentos de Coleta

Os participantes do grupo clínico foram contatados em um primeiro momento, em consulta de rotina no Ambulatório de Neuroimunologia do Hospital São Lucas da PUCRS. O contato foi realizado pessoalmente, momento em que foram verificados os critérios de inclusão do estudo. Nesse primeiro contato, os pacientes foram convidados a participar do estudo e explicados os objetivos do mesmo, em caso de aceite, o EDSS foi verificado com o neurologista participante do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) versão clínico (Apêndice B) foi assinado. Os primeiros participantes de cada grupo que preencheram os critérios e que aceitaram participar do estudo foram selecionados. Em caso de recusa dos pacientes selecionados, novos prontuários foram estudados. Para o grupo controle, o primeiro contato foi via telefone através do texto explicativo (Apêndice C) e o segundo contato foi, especialmente, para a assinatura do TCLE versão controles (Apêndice D), e aplicação dos testes, escalas e inventários. A coleta de dados ocorreu em um encontro de aproximadamente 100 minutos.

No momento de iniciar a coleta de dados, foram esclarecidas todas as dúvidas dos participantes em relação aos instrumentos. Da mesma forma, foi informado que não haveria ajuda específica para responder as questões das escalas e do inventário e que não poderiam realizar intervalos durante a realização de cada teste neuropsicológico. O ambiente para aplicação dos testes foi iluminado e fechado, para manter o mínimo de distratores possíveis que poderiam vir a alterar os resultados dos testes. Os instrumentos não foram aplicados, necessariamente, na mesma ordem para todos os participantes, a fim de evitar efeito de ordem, com exceção da Escala Modificada do Impacto de Fadiga que foi aplicada no início da coleta de dados para evitar viés relacionado ao cansaço decorrente da aplicação dos testes.

Análise dos Dados e Procedimentos Estatísticos

Os dados foram tabulados e analisados pelo software SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 18.0. Primeiramente, os dados foram submetidos aos procedimentos de estatística descritiva, para avaliar as variáveis estudadas em termos de distribuição de frequências, escores, médias, desvios padrão e intervalos de confiança. Variáveis com padrões de assimetria e curtose abaixo do ponto de referência foram analisadas com estatística não-paramétrica (ex.: Teste *Stroop* erros cartão 3). Foi realizada a análise da variância (ANOVA) de um fator, com pós-hoc Bonferroni e o LSD, e o teste Kruskal-Wallis para comparar o desempenho em Teste *Stroop* erros cartão 3 entre os grupos. Uma análise multivariada da variância (MANOVA) foi realizada para verificar possíveis efeitos principais e interações do grupo de variáveis controles (depressão e a fadiga e variáveis sociodemográficas - anos de estudos, atividade física, carga horária de trabalho e atividade extra-trabalho) nas FEs. ANOVA two-way 2x2 foi utilizada para verificar interação entre os fatores grupo e classe de medicação pra tratamento da EM (imunomoduladores e imunossupressores) no desempenho das FEs. Para verificar correlações entre medida de avaliação da velocidade de processamento da informação e o desempenho das FEs, foi utilizada a correlação de Pearson e Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Os resultados não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação aos anos de estudos, com $M = 12,10$ e $DP = 4,46$; $M = 12,24$ e $DP = 4,78$; $M = 13,00$ e $DP = 4,12$ para os grupos controle, de EM com EDSS ≤ 3 , e de EM com EDSS entre 4-6, respectivamente, com $F(2, 103) = 2,844$; $p = 0,063$. Com relação à idade, não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos, com $M = 40,85$ e $DP = 11,48$; $M = 41,24$ e $DP = 12,22$; $M = 46,65$ e $DP = 9,01$ para os grupos controle, de EM com EDSS ≤ 3 , e de EM com EDSS entre 4-6, respectivamente, com $F(2, 103) = 0,386$; $p = 0,681$.

A média do QI para o grupo controle, grupo de EM com EDSS ≤ 3 e grupo de EM com EDSS entre 4-6 foram $M = 97,80$ e $DP = 6,98$, $M = 91,72$ e $DP = 16,20$, e $M = 93,28$ e $DP = 9,73$, respectivamente, não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos $F(2, 103) = 1,602$; $p = 0,207$. Em relação aos dados de frequência para a classificação socioeconômica, a maioria dos participantes apresentou nível C1 para o grupo controle, para o grupo de EM com EDSS ≤ 3 e para o grupo de EM com EDSS entre 4-6, com 37,1%, 40,5% e 40,6%, respectivamente.

Quanto ao uso de psicofármacos, no grupo de EM com EDSS ≤ 3 , 45,9% faziam uso de antidepressivos; 8,1% de benzodiazepínicos; 2,7% de antipsicóticos; e 2,7% de hipnóticos. Nos grupos de EM com EDSS entre 4-6, 46,9% faziam uso de antidepressivos; 12,5% de benzodiazepínicos; 6,2% de antipsicóticos; e 3,1% de hipnóticos. No grupo controle, 8,6% faziam uso de antidepressivos. Na Tabela 1 estão expostos os dados relacionados às características da doença para ambos os grupos clínicos e na Tabela 2 estão expostos os dados relacionados aos aspectos sociodemográficos e de saúde para os três grupos.

Tabela 1

Dados Descritivos Referentes às Características da Doença para Ambos os Grupos Clínicos

Variáveis	Grupos	
	EM EDSS ≤ 3	EM EDSS entre 4-6
EDSS Escore $M(DP)$	1,59 (1,12)	5,20 (0,82)
Tempo de Diagnóstico $M(DP)^*$	73,88 (58,24)	82,90 (52,74)
Tempo de Sintomas $M(DP)^*$	105,36 (83,50)	120,93 (83,08)
EMRR $n(\%)$	97,3 (36)	26 (81,3)
Fazia Tratamento para EM $n(\%)$	100 (37)	28 (89,2)

Legenda. * em meses.

A partir da comparação entre os grupos clínicos quando ao tempo de sintomas e tempo de diagnóstico, não foi verificada diferenças estatisticamente significativas $F(2, 66) = 0,182$; $p = 0,671$; 95% IC [-55,94522,24,79245] e $F(2, 66) = 0,001$; $p = 0,971$; 95% IC [-28,39283,25,67061], respectivamente. É possível observar que a maioria dos indivíduos de ambos os grupos clínicos apresenta EM do tipo RR e fazia tratamento. As medicações utilizadas foram das classes dos imunomoduladores e dos imunossupressores para ambos os grupos clínicos.

Tabela 2

Dados Descritivos Sociodemográficos e de Saúde em termos de Frequência, para os Três Grupos

Variáveis	Grupos		
	Controles	EM EDSS ≤ 3	EM EDSS entre 4-6
	$n(\%)$	$n(\%)$	$n(\%)$
Sexo Feminino	30 (85,7)	33 (89,2)	19 (59,4)
Trabalha	23 (65,7)	14 (37,8)	5 (15,6)

Atividade trabalho	Extra-	10 (28,6)	10 (27,0)	10 (31,2)
Atividade Física		14 (42,4)	18 (50)	16 (50)
Fuma		2 (5,7)	6 (16,2)	4 (12,5)
Psicoterapia atual/passado		1 (2,9)	10 (27,0)	10 (31,3)
Depressão*		1 (2,9)	5 (13,5)	6 (18,8)
Fadiga*		9 (25,7)	18 (48,6)	23 (71,9)

Legenda. * presença.

Na comparação de desempenho entre os grupos, os resultados foram estatisticamente significativos entre os grupos clínicos no Teste *Stroop* interferência $F(2, 103) = 10,032$; $p = 0,057$; 95% IC [7,8305, 0,839]; $d = 0,49$, e entre o grupo controle e o grupo de EM com EDSS entre 4-6 $F(2, 103) = 10,032$; $p = 0,000$; 95% IC [3,3675,11,3861]; $d = 0,49$. Na BADS, subteste Mapa do Zoológico, foi possível verificar diferença estatisticamente significativa na comparação entre o controle e o grupo de EM com EDSS entre 4-6 $F(2, 103) = 3,388 = 0,041$; 95% IC [-1,2281, -0,0183]; $d = 0,26$, indicando maior dificuldade de planejamento dos indivíduos do grupo de EM de incapacidade moderada. Ainda, foi possível verificar diferenças estatisticamente significativas na comparação entre o grupo de EM com incapacidade leve e o grupo controle no tempo gasto para execução do Teste do Zoológico 2 $F(2, 103) = 3,252$; $p = 0,042$; 95% IC [-45,743, -0,895]; $d = 0,27$ e entre o grupo de EM com incapacidade moderada e o grupo controle $F(2, 103) = 3,252$; $p = 0,022$ 95%; IC [-50,517, -3,998]; $d = 0,27$. Esses últimos resultados sugerem maior lentificação na velocidade de processamento da informação na realização da tarefa em ambos os grupos clínicos, quando comparado a indivíduos sem a doença. Importante ressaltar que não foram encontrados resultados significativos na comparação de médias entre os três grupos nos subtestes da BADS, quando utilizado os escores brutos como medida.

Foi possível observar diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo de EM com EDSS ≤ 3 na MFIS $F(2, 103) = 13,234$; $p = 0,011$; 95% IC [2,2951, 23,2199]; $d = 0,57$ e entre o grupo controle e o grupo de EM com EDSS entre 4-6 $F(2,$

103) = 13,234; $p = 0,000$; 95% IC [11,9743, 33,6792]; $d = 0,57$. Estes resultados sugerem ao observar as médias e o tamanho de efeito, que ambos os grupos clínicos de gravidade leve e de gravidade moderada apresentam nível mais elevado de fadiga, quando comparados ao grupo de indivíduos saudáveis, sendo esta diferença entre as médias, moderada. Quanto a variável controle “sintomas depressivos”, foi possível observar diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos no que diz respeito aos escores do PHQ-9 $F(2, 103) = 7,738$; $p = 0,000$; 95% IC [1,9386-8,2542]; $d = 0,41$ entre o grupo controle e o grupo de EM com EDSS entre 4-6. Contudo, as diferenças entre os grupos para o desempenho cognitivo se mantiveram, mesmo ajustando as médias por presença de fadiga e depressão. Ainda, não foi observada interação entre os fatores grupos e classe de medicações para tratament da EM (imunomoduladores e imunossupressores) e desempenho das FEs (dados não apresentados). Os resultados de comparação a partir dos dados descritivos para os três grupos estão expostos na tabela 3.

Tabela 3

Comparação entre os Três Grupos em Relação aos Dados Descritivos das Variáveis de Controle quanto aos Sintomas Depressivos e Fadiga e da Variável Dependente Funções Executivas

Variáveis	Grupos			F
	Controle	EM EDSS ≤ 3	EM EDSS entre 4-6	
	M (DP)	M (DP)	M (DP)	
PHQ-9	4,02 (4,30)	6,67 (5,72)	9,12 (5,76)	7,738 ^b
MFIS	23,48 (16,56)	36,24 (20,71)	46,31 (16,82)	13,234 ^{a,b}

STROOP

Erros Cart. 3*	0 (0-1,0)	0 (0-1,0)	0 (0-1,0)	0,363
Interferência	11,68 (5,46)	15,18 (6,58)	19,06 (8,03)	10,032 ^{b,c}
WCST				
RP	19,62 (9,07)	23,08 (11,55)	21,46 (10,70)	0,970
EP	16,60 (7,33)	20,02 (9,69)	18,28 (8,55)	1,427
ENP	9,77 (6,40)	9,89 (6,53)	10,81 (4,98)	0,293
RNC	27,20 (13,65)	22,13 (13,64)	23,34 (12,53)	1,399
Cat. Complet.	2,17 (1,36)	1,72 (1,40)	1,65 (1,18)	1,522
Frac. M Cont.	0,77 (1,75)	0,27 (0,50)	0,65 (1,42)	1,419
BADS (Ep)				
C. Alt. Regras	3,20 (0,79)	2,97 (0,83)	2,96 (1,12)	0,719
Prog. de Ação	3,65 (0,87)	3,48 (0,93)	3,37 (1,15)	0,697
Proc. Chaves	1,11 (0,99)	1,02 (1,14)	1,15 (1,19)	0,123
J. Temporal	2,42 (1,09)	2,78 (0,94)	2,68 (1,11)	1,084
Mapa do Zoo	2,68 (0,86)	2,24 (1,01)	2,06 (1,16)	3,388 ^b
Mapa do Zoo 1**	192,20 (101,71)	198,16 (92,15)	194,62 (69,90)	0,040
Mapa do Zoo 2**	76,08 (40,20)	99,40 (53,78)	103,34 (48,23)	3,252 ^{a,b}
Mapa do Zoo planej. 1 **	43,28 (45,05)	25,48 (27,37)	26,21 (35,64)	2,645
Mapa do Zoo planej. 2**	7,11 (11,65)	5,22 (9,02)	7,09 (17,59)	0,243
Seis E. Mod.	5,25 (0,91)	4,97 (1,06)	5,15 (0,91)	1,110

Legenda. Erros Cart. 3 = Erros Cartão 3; RP = Respostas Perseverativas; EP = Erros Perseverativos; ENP = Erros Não-Perseverativos; RNC = Resposta de Nível Conceitual; Cat. Complet. = Categorias Completadas; Frac. M. Cont. = Fracasso em Manter o Contexto; Ep = Escore Ponderado; C. Alt. Regras = Cartas de Alternar Regras; Prog. De Ação = Programa de Ação; Proc. Chaves = Procurar Chaves; J. Temporal=

Julgamento Temporal; Mapa do Zoo = Mapa do Zoológico; Mapa do Zoo planej. = Mapa do Zoo planejamento; Seis E. Mod. = Seis Elementos Modificados.

* mediana(Tercis)

**tempo de execução (em segundos).

^a $p \leq 0,05$ na comparação entre grupo controle e grupo de EM com EDSS ≤ 3 .

^b $p \leq 0,05$ na comparação entre grupo controle e grupo de EM com EDSS entre 4-6.

^c $p \leq 0,05$ na comparação entre grupo de EM com EDSS ≤ 3 e grupo de EM com EDSS entre 4-6.

A fim de testar a possível interação entre os fatores grupo e anos de estudos; carga horária de trabalho (Kern, Friedman, Martin, Reynolds & Luong, 2009); atividade extra-trabalho, e atividade física (Malloy-Diniz, Fuentes, Sedo & Leite, 2008) no desempenho das FEs, foi realizada o teste ANOVA multivariada. Esses últimos resultados não foram estatisticamente significativos (dados não apresentados). Para todas as variáveis que atendiam os pressupostos da ANCOVA (independência da covariável e feito de tratamento e a homogeneidade da regressão segundo Miller & Chapman, 2001) não foram verificados resultados significativos para efeito de grupo (dados não apresentados). Para as medidas de correlação entre medida de avaliação da velocidade de processamento da informação a partir do SDMT e tarefas de avaliação das FEs, os resultados se encontram expostos na Tabela 4 para os três grupos.

Tabela 4

Correlações entre Medida de Avaliação da Velocidade de Processamento da Informação e Testes de Avaliação das FEs para os Três Grupos

Testes FEs/SDMT	Controles	EDSS ≤ 3	EDSS entre 4-6
STROOP			
Erros Cart. 3●	-0,21	-0,39**	0,02
Interferência	-0,39**	-0,42**	-0,44**
WCST			
RP	-0,47**	-0,22	-0,21

EP	-0,47**	-0,22	-0,29
ENP	-0,32	-0,22	-0,17
RNC	0,50**	0,52***	0,39*
Cat. Complet.	0,52***	0,53***	0,40*
Frac. M Cont.	0,11	-0,19	0,12
BADS (EB)			
C. Alt. Regras(erros)	-0,41**	-0,33*	-0,32
Prog. de Ação	0,25	-0,11	0,09
Proc. Chaves	0,02	0,13	0,31
J. Temporal	0,43**	0,46**	0,10
Mapa do Zoo	0,36*	0,37*	0,32
Seis E. Mod.	-0,02	0,23	-0,02
BADS (Ep)			
C. Alt. Regra	0,38*	0,29	0,31
Prog. de Ação	0,25	-0,09	0,05
Proc. Chaves	0,05	0,19	0,33
J. Temporal	0,43**	0,41**	0,1
Mapa do Zoo	0,35*	0,39**	0,32
Seis E. Mod.	-0,06	0,33*	-0,03

Legenda. ● Teste de correlação de Spearman.

Erros Cart. 3 = Erros Cartão 3; RP= Respostas Perseverativas; EP = Erros Perseverativos; ENP= Erros Não-Perseverativos; RNC = Resposta de Nível Conceitual; Cat. Complet. = Categorias Completadas; Frac. M. Cont. = Fracasso em Manter o Contexto; EB= Escore Bruto; C. Alt. Regras = Cartas de Alternar Regras; Prog. De Ação = Programa de Ação; Proc. Chaves= Procurar Chaves; J. Temporal= Julgamento Temporal; Mapa do Zoo = Mapa do Zoológico; Mapa do Zoo planej. = Mapa do Zoo planejamento; Seis E. Mod. = Seis Elementos Modificados; Ep = Escore Ponderado.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

DISCUSSÃO

O perfil de prejuízo cognitivo na população de EM é atualmente, relativamente conhecido e é considerado uma das principais causas de incapacidade, podendo resultar em um impacto funcional significativo (Patti et al., 2015). Esses prejuízos envolvem, principalmente, a atenção, a velocidade de processamento da informação, a memória episódica e as FEs (Amato, Zipoli & Portaccio, 2006; Chiaravalotti & DeLuca, 2008). Contudo, a relação entre déficits cognitivos e características clínicas, como sexo, duração da doença e nível de incapacidade não é bem estabelecido, sendo que resultados controversos são encontrados na literatura (Borghi et al., 2013; Lynch, Parmenter & Denney, 2005; Martins da Silva et al., 2015).

A presente amostra foi constituída por indivíduos diagnosticados com EM divididos em grupos com incapacidade leve e com incapacidade moderada, sendo a grande maioria, para ambos os grupos, do tipo RR. Quando ao tempo de sintomas e ao tempo de diagnósticos, não foi observado diferença estatisticamente significativa na comparação entre as médias de ambos os grupos. No presente estudo, o grupo de EM com EDSS entre 4-6 apresentou desempenho significativamente abaixo em tarefa de controle inibitório quando comparado ao grupo de EM com EDSS ≤ 3 e ao grupo controle. Este último resultado sugere pior desempenho neste subcomponente das FEs em indivíduos diagnosticados com EM de incapacidade moderada, em comparação a indivíduos com leve incapacidade e indivíduos saudáveis. Este resultado corrobora os dados do estudo de Ruano et al. (2017), que mostraram ser o nível de incapacidade medido pela EDSS o principal determinante do prejuízo cognitivo geral em comparação ao subtipo de EM e a duração da doença. Esse mesmo estudo mostrou prevalência de prejuízo nas FEs medido também pelo Teste *Stroop* maior do que o relatado pela literatura.

Diferença estatisticamente significativa também foi encontrada no controle inibitório medido através do Teste *Stroop* na comparação entre grupo de indivíduos diagnosticados com EM e grupo de indivíduos saudáveis no Tyburski et al. (2014). Contudo, os indivíduos apresentaram escores na EDSS entre 2,5 e 6,5. Ou seja, os níveis

de incapacidade estavam entre leve e moderado, apesar de os valores estarem mais próximos aos considerados com incapacidade de nível moderado ($\geq 3,0$). No presente estudo, não foi possível observar diferença significativa de desempenho entre o grupo de EM com EDSS ≤ 3 , ou seja, com nível leve de incapacidade e o grupo controle.

Cerezo-Garcia et al. (2015) que investigaram prejuízos no desempenho de diferentes subcomponentes das FEs em uma amostra de 100 indivíduos diagnosticados com EM, com EDSS $M= 2,7(1,93)$ encontraram piora no desempenho de subcomponentes executivos, incluindo o controle inibitório, em indivíduos com maiores escores na EDSS. Contudo, esses mesmos autores não encontraram resultados significativos para o desempenho no Teste do Zoológico a partir dos escores ponderados, que avalia habilidade de planejamento, como encontrado no presente estudo. O presente estudo sugeriu piora significativa na habilidade de planejamento de indivíduos diagnosticados com EM com nível de incapacidade moderado em comparação ao grupo de indivíduos saudáveis. Estes resultados contraditórios podem ser devido ao fato do estudo de Cerezo-Garcia et al. (2015) não ter discriminado os grupos pelo nível de incapacidade, sendo considerado indivíduos com incapacidade leve e moderada no mesmo grupo. Ainda, foi possível observar, a partir da média dos valores da EDSS, que os mesmos estavam mais próximos de valores considerados de incapacidade leve, o que pode ter contribuído para que a diferença estatística não tenha sido significativa. Os resultados do presente estudo não indicaram diferenças significativas entre os grupos clínicos quanto ao planejamento. No entanto, ao verificar as médias é possível observar que o grupo controle se desempenhou melhor na tarefa quando comparado a ambos os grupos clínicos, assim como, o grupo de EM com incapacidade leve quando comparado ao grupo de EM com incapacidade moderada. Estudo de Benedict et al. (2005) e Patti et al. (2009) mostraram em seus resultados ausência de diferenças significativas no planejamento, em indivíduos diagnosticados com EM com diferentes níveis de incapacidade.

Estudo longitudinal que objetivou verificar a prevalência e incidência de prejuízos cognitivos na população de EM, verificou risco três vezes maior em indivíduos com escores mais elevados na EDSS, no momento da avaliação neuropsicológica. Dentre as funções avaliadas, estava o controle inibitório medido através do Teste *Stroop* (Patti et al.,

2015). Nesse estudo, os grupos não foram separados pelo nível de incapacidade, sendo incluídos escores de nível mínimo e moderado de incapacidade, com exceção de um participante com incapacidade grave (EDSS >8). Outro estudo longitudinal mostrou piora significativa no desempenho das FEs no que diz respeito à fluência verbal, à memória de trabalho e medidas de interferências, nos primeiros 10 anos da EM, quando comparados na avaliação de um ano e de 10 anos (Wybrecht et al., 2017). No primeiro ano e nos 10 anos da doença, os valores das medianas do EDSS foram de 0,5 (0-3) e 2,5 (0-6,5), respectivamente. Indivíduos diagnosticados com EM, avaliados por Zhang, Xu, Dong e Zhang (2016), apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados a indivíduos saudáveis no desempenho das FEs, como o controle inibitório também medido pelo Teste *Stroop*, especialmente, os indivíduos com formas degenerativas da doença, que tendem a apresentar valores de EDSS mais elevados (Tiftikcioglu, Ilgezdi, Zorlu, Sener & Tokucoglu, 2017). Porém, ao comparar os grupos clínicos com EMRR e com EMSP, não houve diferença estatisticamente significativa após controle do nível de incapacidade medido pela EDSS. Dessa forma, se sugere influência do nível de incapacidade sob o desempenho cognitivo executivo, incluindo o controle inibitório e a fluência verbal, esta última também avaliada no estudo.

Estudo de Ruggieri et al. (2003) avaliou indivíduos diagnosticado com EMRR com nível leve de incapacidade (escores ≤ 3 na EDSS). Esse estudo mostrou que o grupo de EM apresentou desempenho prejudicado, quando comparado ao grupo de indivíduos saudáveis em diferentes funções cognitivas, incluindo a resolução de problemas e o raciocínio abstrato. Os prejuízos cognitivos estiveram presentes, mesmo quando a incapacidade não era grave. Porém, os dados mostraram que estes prejuízos não estiveram associados a medidas da EDSS. Ainda, os autores referiram que após serem informados sobre a resposta correta, reconheceram o erro. Contudo, o reconhecimento não auxiliou os indivíduos na compreensão dos erros. Dessa forma, se sugere que na EM de incapacidade leve, funções como raciocínio e resolução de problemas possam estar preservadas, mas serem prejudicadas por consequência de alterações na velocidade do processamento da informação, que pode estar associada à atrofia do corpo caloso, nessa população (Papathanasiou, Messinis, Zampakis, & Papathanasopoulos, 2017). Tais alterações

cerebrais estruturais podem não ser detectadas pela EDSS. Devido ao fato da EDSS ser uma medida de severidade da doença, pode não ser sensível às alterações advindas de lesões assintomáticas detectadas somente através de exame de neuroimagem.

O presente estudo corrobora o *Relative Consequence Model* de DeLuca et al. (2004) que sugere a influência da velocidade de processamento da informação no desempenho cognitivo, incluindo as FEs (DeLuca, Sumowski, Leavitt, Chiaravalloti & Wylie, 2010). A partir das análises realizadas, foi possível observar correlação entre tarefa de avaliação da velocidade de processamento da informação, o SDMT e tarefas de avaliação das FEs. Estudo de Leavitt et al. (2014) verificou que indivíduos diagnosticados com EM apresentaram prejuízos em tarefa de avaliação das FEs, especialmente em tarefas que demandam de tempo para a sua realização, como o Teste *Stroop*. Ainda, quando controlado o efeito do componente velocidade de processamento das tarefas, a diferença em comparação ao grupo controle, desapareceu. Esse mesmo estudo concluiu que não há diferença no desempenho das FEs de indivíduos diagnosticados com EM quando comparados a indivíduos saudáveis em tarefas que não há o controle do tempo. Contudo, o nível de incapacidade dos indivíduos da amostra não foi medido.

Resultados do presente estudo não encontraram diferenças estatisticamente significativas no desempenho das FEs, mesmo tendo sido avaliadas através de variados testes de diferentes medidas executivas, com exceção do Mapa do Zoológico e do Teste *Stroop* medida de interferência (subtração dos tempos entre o cartão de medidas incongruentes-cartão 3, com o cartão de medidas congruentes-cartão 1. Essa última tarefa envolve tempo para sua realização. Referente à medida de tempo no desempenho das FEs, quanto à habilidade de planejamento, estudo de Chanial, Borg, Camdessanche e Thomas-Anterion (2015) mostrou diferenças significativas no desempenho do Teste do Zoológico, incluindo o tempo gasto para a execução da tarefa, contudo, não houve associação com os escores da EDSS. No presente estudo, foi possível verificar diferenças significativas entre os grupos clínicos de incapacidade leve e moderada e o grupo de indivíduos saudáveis quanto ao tempo gasto para realizar teste de medida de planejamento, especialmente no Mapa do Zoológico 2, onde o percurso é previamente definido. Ainda, por ser previamente definido o percurso a ser trilhado pelo examinando no Mapa do Zoológico 2, se sugere que

houve maior dificuldade ao planejar os caminhos, em comparação ao percurso que poderia ser livremente escolhido pelo examinando.

Ao verificar a associação do tempo com medida de planejamento, foi possível observar correlação significativa positiva fraca no grupo controle e de EM com EDSS ≤ 3 e Teste do Zoológico. No grupo clínico, foi verificada ainda correlação significativa positiva fraca com outra medida de planejamento a partir dos escores ponderados, o subteste Seis Elementos Modificados. Dessa forma, se sugere que quanto maior o tempo gasto na tarefa, maior o sucesso no planejamento, especialmente em indivíduos saudáveis ou com nível de incapacidade leve. Esse mesmo resultado foi verificado com medida de julgamento (subteste Julgamento Temporal) e em medida de avaliação da flexibilidade cognitiva (subteste Cartas de Alternar Regras número de erros cometidos). Porém, as correlações foram moderadas, com exceção do subteste Cartas de Alternar Regras, em que a correlação significativa foi negativa moderada para o grupo controle e fraca para o grupo de EM com EDSS ≤ 3 entre o número de erros na tarefa e a velocidade de processamento da informação. Ou seja, quanto maior o número de erros, menor o tempo gasto na realização da tarefa. Quando a correlação foi verificada utilizando os escores ponderados dos subtestes, a correlação entre o subteste Cartas de Alternar Regras (medida de flexibilidade cognitiva) e a velocidade de processamento da informação no grupo controle se manteve, porém, passou de moderada para fraca. Esta mudança pode ter ocorrido devido ao fato dos escores ponderados se basearem em uma faixa de valores e não no valor propriamente obtido no desempenho do teste.

Os mesmos resultados não foram observados para o grupo de EM com EDSS entre 4-6. Dessa forma, se indica que em indivíduos com EM de maior incapacidade, ou seja, de nível moderado, o desempenho nas tarefas de avaliação das FEs pode não estar associado à velocidade na qual são executadas, mas sim, às dificuldades executivas. Este último dado pode ser reforçado pelo resultado encontrado na comparação entre os grupos para o Teste do Zoológico, que não mostrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e grupos de EM com incapacidade leve. Contudo, em tarefas de avaliação da resolução de problemas, foi verificada correlação significativa positiva moderada com as RNC e com as categorias completadas para o grupo controle e ambos os grupos clínicos.

Com exceção do grupo de EM com EDSS entre 4-6 que a correlação foi fraca com as RNC. Dessa forma, se sugere que há influência da velocidade de processamento da informação na habilidade de resolução de problemas não somente em grupos clínicos, especialmente, na identificação de respostas estratégicas corretas, sugerindo assim, capacidade de insight dos princípios corretos para solucionar problemas (Cunha et al., 2005). Ainda, em relação a indivíduos saudáveis, foi observada correlação significativa negativa moderada no número de erros, especialmente no número de EP. Ou seja, quanto maior o tempo gasto na realização da tarefa, menor os erros perseverativos cometidos em indivíduos saudáveis. Estudo de Head, Kennedy, Rodrigue e Raz (2009) corrobora a participação da velocidade de processamento da informação na perseveração no WCST, em indivíduos saudáveis. Estes autores encontraram que a velocidade de processamento da informação prediz diretamente a perseveração. O número de ENP do WCST sugere déficit na habilidade de resolução de problemas através do planejamento estratégico, da busca organizada e da utilização de feedback positivo e negativo a fim de realizar mudanças, orientado para um objetivo e na modulação de respostas impulsivas (Liozidou, Potagas, Papageorgiou & Zalonis, 2012). Por sua vez, o número de EP e de RP indicam a habilidade de formular conceitos e da flexibilidade cognitiva (Tyburski et al., 2017). Esse último resultado corrobora a associação significativa negativa moderada encontrada no grupo de indivíduos saudáveis quanto ao número de erros no subtestes da BADS, Cartas de Alternar Regras, que avalia flexibilidade cognitiva.

A velocidade de processamento da informação contempla a manutenção e manipulação de informações no cérebro e a velocidade nas quais as informações poderão ser processadas (Koini et al., 2016). É considerada um processo cognitivo básico subordinado à processos cognitivos de ordem superior, como as FEs (Koini et al., 2016). De uma forma geral, lentificação no processamento da informação são relatadas na EM, mesmo quando a velocidade não era considerada um componente explícito do teste neuropsicológico (Denney, Lynch, Paramenter & Horne, 2004) . Dados do presente estudo mostraram maiores associações entre a velocidade do processamento da informação e desempenho das FEs no grupo controle e no grupo de EM com incapacidade leve. Contudo, o controle inibitório avaliado através do Teste *Stroop* medida de interferências

esteve associado de forma significativa negativa fraca e moderada à velocidade de processamento da informação no grupo controle e em ambos os grupos clínicos, respectivamente. Este resultado já era esperado por ser o Teste *Stroop* uma medida de avaliação estreitamente dependente da velocidade de processamento (Macniven et al., 2008). Porém, ao considerar os erros cometidos na tarefa, e não o tempo gasto para a realização da mesma, a correlação foi significativa negativa fraca no grupo de EM com EDSS ≤ 3 , especialmente. Sugere-se assim, que quanto mais tempo é gasto nesta tarefa, menos erros são cometidos, em indivíduos diagnosticados com EM com incapacidade leve.

A lentificação na velocidade ao processar informações quando na realização de tarefas que demandam das FEs parece estar presente nas formas de incapacidade leve da doença. Dados do estudo de Blair et al. (2016) revelaram que a velocidade de processamento mediou a relação entre sintomas depressivos e medidas cognitivas, como as FEs, especialmente em indivíduos com menor nível de incapacidade e tempo de diagnóstico. Ainda, para corroborar dados do presente estudo em relação ao maior número de correlações encontradas em indivíduos saudáveis e com EM de incapacidade leve, estudo de Wybrecht et al. (2017), mencionado acima, mostrou que os prejuízos nas FEs aumentaram consideravelmente em indivíduos diagnosticados com EM comparando o primeiro ano e o décimo ano da doença. Porém, neste mesmo estudo, o mesmo resultado não foi encontrado para prejuízos na velocidade de processamento da informação, estando presente de forma considerável desde o primeiro ano da doença. Os valores da EDSS variaram de 0-3 no primeiro ano da doença e de 0-6,5 no décimo ano. Dessa forma, se indica que quanto maior a incapacidade, menor influência da velocidade ao processar as informações, sugerindo que os prejuízos advêm de déficit nas FEs.

Ao considerar pacientes diagnosticados com EM, as implicações da velocidade de processamento no desempenho cognitivo, especialmente na FEs se tornam importantes para o tratamento. A melhor compreensão das limitações advindas da lentificação ao processar a informação poderá contribuir para o melhor desempenho cognitivo. Essa compreensão poderá ainda possibilitar a utilização de estratégias adequadas de reabilitação, visto que essa depende da identificação precisa dos déficits cognitivos subjacentes.

. Os dados do presente estudo trazem evidências de estudos clínicos anteriores ressaltando a necessidade de avaliação sistemática das funções cognitivas ao longo do curso da doença (Planche, Giberin, Cregut, Pereira & Clavelou, 2016; Ruet, Deloire, Charré-Morin, Hamel & Brochet, 2013; Zipoli et al., 2010). Especialmente, no que diz respeito às FEs, subcomponente controle inibitório e planejamento, ao nível de incapacidade e as estratégias de manejo precoce, considerando maior plasticidade cerebral e capacidade compensatórias. Dessa forma, se torna possível minimizar os danos patológicos cerebrais e suas consequências na qualidade de vida dos indivíduos diagnosticados com EM.

Quanto às variáveis controles foram verificadas diferenças na comparação entre o grupo de EM de incapacidade moderada e o grupo de indivíduos saudáveis nos escores da escala de avaliação dos sintomas depressivos (PHQ-9). Contudo, não foi verificado efeito principal do diagnóstico positivo de depressão no desempenho das FEs em relação aos grupos. A presença de sintomas depressivos significativamente mais elevado no grupo de EM mais prejudicado pode ser considerada sugestiva de preservação do julgamento destes indivíduos sobre seu estado de saúde (Ruggieri et al., 2003). Assim, se reforça os resultados do presente estudo, quanto a não diferença de desempenho no teste de avaliação da capacidade de julgamento entre os grupos. Por fim, conforme o esperado, devido à alta prevalência de fadiga em indivíduos diagnosticados com EM (Bakshi, 2003; Kluger, Krupp & Enoka, 2013; Shah, 2009), se verificou que ambos os grupos clínicos apresentaram escores mais elevados de fadiga em comparação ao grupo de indivíduos saudáveis. Porém, essa diferença não interferiu nas diferenças entre as médias encontradas no desempenho das FEs.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo mostraram diferenças no desempenho das FEs na comparação entre grupo clínico de EM com o grupo controle. Os resultados indicam que os prejuízos cognitivos podem estar associados ao nível de incapacidade medidos pela EDSS, especialmente em medida de interferência. Foi possível observar que o grupo de EM com incapacidade moderada apresentou pior desempenho nas FEs, no que diz respeito ao planejamento e ao controle inibitório, quando comparado ao grupo de indivíduos saudáveis. Ainda, neste último, o grupo de EM com incapacidade moderada apresentou desempenho significativamente pior ao grupo de EM com incapacidade leve. A medida de controle inibitório (interferência) avaliada pelo Teste *Stroop* é realizada a partir do tempo gasto para a realização da tarefa (subtração do tempo do cartão 3 de medidas incongruentes com o tempo do cartão 1 de medidas congruentes). Quanto às medidas de avaliação da velocidade de processamento da informação, ambos os grupos apresentaram pior desempenho em comparação aos indivíduos controles no tempo gasto para a realização de tarefa de planejamento.

Quanto às medidas de correlação, foi possível observar que a velocidade de processamento da informação esteve associada com medidas de controle inibitório, flexibilidade cognitiva, julgamento e resolução de problemas, especialmente, no grupo de EM com incapacidade leve e no grupo de indivíduos saudáveis. No grupo de EM com incapacidade moderada, foi possível observar correlações entre medida de resolução de problemas, no que diz respeito à utilização de estratégias corretas. Dessa forma, se sugere que o desempenho das FEs de indivíduos diagnosticados com EM com escores na EDSS que indicam incapacidade de nível moderado estão menos associados à velocidade de processamento da informação. Ainda, os dados indicam que alterações na velocidade ao processar informações estão presentes em indivíduos com mínimas incapacidades avaliadas pela EDSS.

Importante ressaltar limitações do presente estudo, quanto ao controle da realização do tratamento para EM. Alguns indivíduos do grupo de EM com EDSS entre 4-6 não

estavam fazendo uso de medicações. A avaliação através da EDSS pode não ser sensível na detecção de alterações estruturais e funcionais cerebrais causadas pela doença. Ainda, o presente estudo não utilizou medidas diretas e exclusivas de avaliação da memória de trabalho. A memória de trabalho contempla processos que são importantes para o desempenho no WCST, por exemplo, ao ser considerado essencial para a retenção temporária da informação e de sua manipulação a fim de guiar o comportamento subsequente (Park & Gooding, 2014).

O presente estudo utilizou de uma vasta bateria de medidas de avaliação das FEs, entre elas, medida de avaliação ecológica, que identificou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, como o Mapa do Zoológico. Sugere-se estudos futuros que incluam medidas que contemplem tarefas mais próximas possíveis da vida diária do examinando.

A detecção de prejuízos cognitivos em fases em que as incapacidades por consequência da doença são leves e que não afeta de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes é importante ao considerar a EM uma doença degenerativa do SNC. Intervenções precoces poderão auxiliar na prevenção ou mesmo, no retardo do declínio cognitivo (Koini et al., 2016). Especialmente, se torna essencial a identificação de prejuízos que possam afetar as FEs e seus diferentes subcomponentes, que são consideradas essenciais para o convívio do indivíduo em sociedade (Semkowska, Bédard, Godbout, Limoge & Stip, 2004; Zipursky, 2014).

REFERÊNCIAS

- Achiron, A., Chapman, J., Magalashvili, D., Dolev, M., Lavie, M., Bercovich, E.,...Barak Y. (2013). Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One*, 8(8), e71058. doi: 10.1371/journal.pone.0071058
- 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. doi: 10.1016/j.jns.2005.08.019
- Amorim, P. (2000). *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)*: validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2, 106-115. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462000000300003>
- Amtmann, D., Kim, J., Chung, H., Bamer, A. M., Askew, R. L., Wu, S.,...Johnson, K. L. (2014). Comparing CESD-10, PHQ-9, and PROMIS depression instruments in individuals with multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology*, 59(2), 220-229. doi:10.1037/a0035919
- Archibald, C. J., & Fisk, J. D. (2000). Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 686–701. doi:10.1076/1380-3395(200010)22:5;1-9;FT686
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa-ABEP. (2014). www.abep.org.
- Bakshi, R. (2003). Fatigue associated with multiple sclerosis: Diagnosis, impact and management. *Multiple Sclerosis*, 9(3), 219–227. doi: 10.1191/1352458503ms904oa
- Benedict, R. H., & Zivadinov, R. (2011). Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, 7, 332–342. doi:10.1038/nrneurol.2011.61
- Benedict, R. H., Morrow, S. A., Weinstock-Guttman, B., Cookfair, D., & Schretlen, D. J. (2010). Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 16, 829–835. doi:10.1017/S1355617710000688
- Benedict, R. H., Wahlig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Journal of*

Neurological Sciences, 231(1–2), 29–34. doi: 10.1016/j.jns.2004.12.009

- Borghi, M., Cavallo, M., Carletto, S., Ostacoli, L., Zuffranieri, M., Picci, R. L.,... Malucchi, S. (2013). Presence and significant determinants of cognitive impairment in a large sample of patients with multiple sclerosis. *PLoS ONE*, 8, e69820. doi: 10.1371/journal.pone.0069820
- Blair, M., Gill, S., Gutmanis, I., Smolewska, K., Warriner, E., & Morrow, S. A. (2016). The mediating role of processing speed in the relationship between depressive symptoms and cognitive function in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(7), 782-794. doi: 10.1080/13803395.2016.1164124
- Broicher, S. D., Filli, L., Geisseler, O., Germann, N., Zörner, B., Brugger, P., Linnebank, M. (2018). Positive effects of fampridine on cognition, fatigue and depression in patients with multiple sclerosis over 2 years. *Journal of Neurology*, 265(5), 1016-1025. doi: 10.1007/s00415-018-8796-9.
- Cerezo-Garcia, M., Martín, P. P., & Aladro, B. Y. (2015). Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(5), 313-320. doi:10.1111/ane.12345
- Chaniel, C., Borg, C., Camdessanche, J. P., & Thomas-Anterion, C. (2015). Planification de la visite du zoo (batterie BADS) et niveau de handicap dans la sclérose en plaques récurrente rémittente. / Planning of the zoo visit (BADS test battery) and disability level in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Revue de Neuropsychologie, Neurosciences Cognitives et Cliniques*, 7(3), 161-166. doi: 10.1684/nrp.2015.0346
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139– 1151. doi:10.1016/S1474-4422(08)70259-X
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648), 1502-1517. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7
- Crivelli, L., Farez, M.F., González, C. D, Fiol, M., Amengual, A., Leiguarda, R., & Correale, J. (2012). Alerting network dysfunction in early multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18, 757–763. doi:10.1017/S1355617712000410
- Cunha, J. A., Trentini, C. M., Argimon, I. L., Oliveira, M. S., Werlang, B. G., & Prieb, R. G. (2005). *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas: Manual revisado e ampliado. São Paulo: Casa do Psicólogo.*
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple

- sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 550–562. doi:10.1080/13803390490496641
- DeLuca, J., Sumowski, J. F., Leavitt, V. M., Chiaravalloti, N., & Wylie, G. R. (2010). Is executive dysfunction an independent deficit in multiple sclerosis, or merely a product of slowed processing speed? *Journal of the International Neuropsychology Society*, 16(S1), 2.
- 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 International Neuropsychological Society*, 10(7), 948–956. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15803558>
- Duncan, M. T. (2006). Obtenção de dados normativos para desempenho no teste de Stroop num grupo de estudantes do ensino fundamental em Niterói. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 55(1), 42-48. Retrieved from <http://www.scielo.br/pdf/jbpsiq/v55n1/v55n1a06.pdf>
- Engel, C., Greim, B., & Zettl, U. K. (2007). Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254, 30–34. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-008-0901-z>
- Farez, F. M., Crivelli, L., Leiguarda, R., & Correale, J. (2014). Decision-making impairment in patients with multiple sclerosis: a case–control study *BMJ Open*, 4, e004918. doi:10.1136/bmjopen-2014-004918
- Ferreira, M. L. B. (2010). Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 68(4), 632-641. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2010000400029>
- Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie, C. A., Kartsounis, L. D., Thompson, A. J., Miller, D. H., & Ron, M. A. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 120(Pt 1), 15–26. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9055794>
- Forn, C., Belenguer, A., Parcet-Ibars, M. A., & Avila, C. (2008). Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30, 789–796. doi:10.1080/13803390701779560
- Gaudino, E. A., Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J., & Diamond, B. J. (2001). A comparison of cognitive performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive

multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14, 32–44. Retrieved from http://journals.lww.com/cogbehavneurol/Abstract/2001/01000/A_Comparison_of_Memory_Performance_in.4.aspx

- Genova, H. M., DeLuca, J., Chiaravalloti, N., & Wylie, G. (2013). The relationship between executive functioning, processing speed and white matter integrity in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(6), 631–641. doi:10.1080/13803395.2013.806649
- Genova, H. M., Lengenfelder, J., Chiaravalloti, N. D., Moore, N. B., & DeLuca, J. (2012). Processing speed versus working memory: contributions to an information processing task in Multiple Sclerosis. *Applied Neuropsychology Adult*, 19(2), 132–140. doi:10.1080/09084282.2011.643951
- Guimarães, J., & Sá, M. J. (2012). Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 24(3), 74. doi:10.3389/fneur.2012.00074
- Hamidi, D., Couto, E., Ringerike, T., & Klemp, M. (2018). A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *Journal of Medicine Research*, 10(2), 88–105. doi: 10.14740/jocmr3168w
- Hamdan, A. C., & Pereira, A. P. A. (2009). Avaliação Neuropsicológica das Funções Executivas: Considerações Metodológicas. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 22(3), 386393. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-79722009000300009>
- Head, D., Kennedy, K. M., Rodrigues, K., & Raz, N. (2009). Age differences in perseveration: cognitive and neuroanatomical mediators of performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia*, 47(4), 1200-1203 doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.003
- Heaton, R. K., & Thompson, L. L. (2002). Wisconsin Card Sorting Test: Is one deck as good as two? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 4(63).
- Kalmar, J. H., Gaudino, E. A., Moore, N. B, Halper, J., & Deluca, J. (2008). The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 22, 442–449. doi:10.1037/0894-4105.22.4.442
- Kern, L., Friedman, H., Martin, L., Reynolds, C., & Luong, G. (2009). Conscientiousness, Career Success, and Longevity: A lifespan analysis. *Annals of Behavioral Medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 37, 154-156. doi: 10.1007/s12160-009-9095-6

- Kleeberg, J., Bruggimann, L., Annoni, J. M., van Melle, G., Bogousslavsky, J., & Schlupe, M. (2004). Altered decision making in multiple sclerosis: a sign of impaired emotional reactivity? *Annals of Neurology*, *56*(6), 787–795. doi: 10.1002/ana.20277
- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013) Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, *80*(4), 409–416. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f07be
- Kluwe-Schiavon, B., Viola, T. W., & Grassi-Oliveira, R. (2012). Modelos teóricos sobre construto único ou múltiplos processos das funções Executivas. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, *4*(2), 29-34. doi:10.5579/rnl.2012.00106
- Koini, M., Filippi, M., Rocca, M. A., Yousry, T., Ciccarelli, O., Tedeschi, G.,... MAGNIMS fMRI Study Group. (2016). Correlates of Executive Functions in Multiple Sclerosis Based on Structural and Functional MR Imaging: Insights from a Multicenter Study. *Radiology*, *280*(3), 869-879. doi: 10.1148/radiol.2016151809
- Kurtzke J F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, *33*, 1444-1452.
- Landro, N. I., Celius, E. G., & Sletvoid, H. (2004). Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Science*, *217*, 211–216. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2003.10.012>
- Langdon, D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, *24*(3), 244–249. doi:10.1097/WCO.0b013e328346a43b
- Leavitt, V. M., Wylie, G., Krch, D., Chiaravalloti, N., DeLuca, J. & Sumowski, J. F. (2014). Does Slowed Processing Speed Account for Executive Deficits in Multiple Sclerosis? Evidence From Neuropsychological Performance and Structural. *Neuroimaging. Rehabilitation Psychology*, *59*(4), 422-428. doi:10.1037/a0037517
- Liozidou, A., Potagas, C., Papageorgiu, S. G., & Zalonis, I. (2012). The Role of Working Memory and Information Processing Speed on Wisconsin Card Sorting Test Performance in Parkinson Disease Without Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *25*(4) 215-222 doi: 10.1177/0891988712466456
- Lynch, S. G., Parmenter, B. A., & Denney, D. R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* *11*, 469–476. doi:

0.1191/1352458505ms1182oa

- Macniven, J. A., Davis, C., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M., Szabadi, E., & Constantinescu, C. S. (2008). Stroop performance in multiple sclerosis: Information processing, selective attention, or executive functioning? *Journal of the International Neuropsychological Society, 14*, 805-814. doi: 10.1017/S1355617708080946
- Macuglia, M. R., Almeida, R. M. M., Giacomoni, C. H., & Caillava, F. (2016). Behavioural assessment of dysexecutive syndrome (BADS): Adaptação e evidências de validade. *Psico UFS, 21*(2). doi: <https://dx.doi.org/10.1590/1413-82712016210201>
- Malloy-Diniz, L. F., Fuentes, D., Sedo, M., & Leite, W. B. (2008). Funcoes executivas. In: D. Fuentes, L. Malloy-Diniz, C. Camargo, R. Cosenza (Eds). *Neuropsicologia: teoria e pratica*. (pp. 187-206). Porto Alegre: Artmed.
- Martins Da Silva, A., Cavaco, S., Moreira, I., Bettencourt, A., Santos, E., Pinto, C.,...Montalban, X. (2015). Cognitive reserve in multiple sclerosis: Protective effects of education. *Multiple Sclerosis, 21*, 1312–1321. doi: 10.1177/1352458515581874
- Migliore, S., Ghazaryan, A., Simonelli, I., Pasqualetti, P., Landi, D., Palmieri, M. G.,... Filippi, M. M. (2016). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS) in the Italian population. *Neurological Sciences, 37*, 1261–1270. doi: 10.1007/s10072-016-2578-x
- Migliore, S., Ghazaryan, A., Simonelli, I., Pasqualetti, P., Squitieri, F., Curcio, G.,...Vernieri, F. (2017). Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients with Very Mild Clinical Disability. *Behavioural Neurology, 7404289*. doi: 10.1155/2017/7404289
- Miller, G. A., & Chapman, J. P. (2001). Misunderstanding analysis of covariance. *Journal of Abnormal Psychology, 110*(1), 40-48. doi: 10.1037//0021-843x.110.1.40
- Mills, E. A., Ogrodnik, M. A., Plave, A., & Mao-Draayer, Y. (2018). Emerging Understanding of the Mechanism of Action for Dimethyl Fumarate in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology, 23*(9), 5. doi: 10.3389/fneur.2018.00005
- Muhlert, N., Sethi, V., Cipolotti, L., Haroon, H., Parker, G. J., Yousry, T.... Chard, D. (2015). The grey matter correlates of impaired decision-making in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 86*(5), 530-526. doi: 10.1136/jnnp-2014-308169
- Papathanasiou, A., Messinis, L., Zampakis, P., & Papathanasopoulos, P. (2017). Corpus callosum atrophy as a marker of clinically meaningful cognitive decline in secondary progressive

- multiple sclerosis. Impact on employment status. *Journal of Clinical Neuroscience*, 43, 170-175. doi: 10.1016/j.jocn.2017.05.032
- Park, S., & Gooding, D. C. (2014). Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophrenia research. Cognition*, 1, 127–136. doi: 10.1016/j.scog.2014.09.005
- Parmenter, B. A., Zivadinov, R., Kerenyi, L., Gavett, R., Weinstock-Guttman, B., Dwyer, M. G.. & Benedict, R. H. (2007). Validity of the Wisconsin Card Sorting and Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) Sorting Tests in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(2), 215-223. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Validity+of+the+Wisconsin+Card+Sorting+and+DelisKaplan+Executive+Function+System+\(DKEFS\)+Sorting+Tests+in+multiple+sclerosis](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Validity+of+the+Wisconsin+Card+Sorting+and+DelisKaplan+Executive+Function+System+(DKEFS)+Sorting+Tests+in+multiple+sclerosis).
- Patti, F., Amato, M. P., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M. R., Goretti, B.,...COGIMUS Study Group. (2009). Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing– remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis COGIMUS study group. *Multiple sclerosis:clinical and laboratory research*, 15(7), 779–788. doi: 10.1177/1352458509105544
- Patti, F., Nicoletti, A., Messina, S., Bruno, E., Fermo, S. L., Quattrocchi, G.,... Zappia M. (2015). Prevalence and incidence of cognitive impairment in multiple sclerosis: a population-based survey in Catania, Sicily. *Journal of Neurological Sciences*, 262(4), 923-930. doi: 10.1007/s00415-015-7661-3
- Pavan K., Schmidt K., Marangoni, B., Mendes MF, Tilbery, C. P., & Lianza, S. (2007). Esclerose Múltipla, Adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arquivo de Neuropsiquiatria* 65(3-A), 669-673. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000400024>
- Planche, V., Gibelin, M., Cregut, D., Pereira, B., & Clavelou, P. (2016). Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: Differences between late relapsing–remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Neurological Sciences*, 23, 282–289. doi: 10.1111/ene.12715
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M.,... Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Annals of Neurology*, 69, 292–302. doi: 10.1002/ana.22366

- Riepl, E., Pfeuffer, S., Ruck, T., Lohmann, H., Wiendl, H., Meuth, S. G., Johnen, A. (2018). Alemtuzumab Improves Cognitive Processing Speed in Active Multiple Sclerosis-A Longitudinal Observational Study. *Frontiers in Neurology*, 8, 730. doi: 10.3389/fneur.2017.00730.
- Rogers, J. M., & Panegyres, P. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14(10), 919–927. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2007.02>
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Niccolai, C., Severo, M., Patti, F.,...Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes, *Multiple Sclerosis*, 23(9), 1258-1267. doi: 10.1177/1352458516674367
- Ruet, A., Deloire, M., Charré-Morin, J., Hamel, D., & Brochet, B. (2013). Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Journal of Neurological Sciences*, 80, 1501–1508. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828cf82f
- Ruet, A., Hamel, D., Deloire, M. S., Charré-Morin, J., Saubusse, A., & Brochet, B. (2014). Information processing speed impairment and cerebellar dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Science*, 347(1-2), 246-250. doi:10.1016/j.jns.2014.10.008
- Ruggieri, R. M., Palermo, R., Vitello, G, Gennuso, M. Settipani, N., & Piccoli, F. (2003). Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS \leq 3.5. *Acta Neurológica Scandinavica*, 108(5), 323-326 doi: 10.1034/j.1600-0404.2003.00157.x
- Santos, I. S., Tavares, B. F., Munhoz, T. N., Almeida, L. S. P., Silva, N. T. B., Tams, B. D.,... Matijasevich, A. (2013). Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. *Cadernos de Saúde Pública*, 29(8), 1533-1543. Retrieved from <https://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00144612>
- Semkovska, M., Bédard, M. A., Godbout, L., Limoge, F., & Stip, E. (2004). Assessment of executive dysfunction during activities of daily living in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 69, 289–300. doi: 10.1016/j.schres.2003.07.005
- Shah, A., (2009). Fatigue in multiple sclerosis. *Physicals Medicine and Rehabilitation. Clinicis of North American*, 20, 363 372. doi: 10.1016/j.pmr.2008.12.003
- Sheehan, D., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E.,.....Dunbar, G. C. (1998). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and

Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(suppl 20), 22-33. Retrieved from <http://www.psychiatrist.com/jcp/article/Pages/1998/v59s20/v59s2005.aspx>

Simioni ,S., Ruffieux, C., Kleeberg, J., Bruggimann, L., du Pasquier, R. A., Annoni, J. M., & Schluep, M. (2009). Progressive decline of decision-making performances during multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 115, 291–295. doi: 10.1017/S1355617709090262

Smith, A. (1982). Symbol Digits Modalities Test. Los Angeles: Western Psychological Services

Smith, A. M., Walker, L. A., Freedman, M. S., DeMeulemeester, C., Hogan, M. J., & Cameron, I. (2009). fMRI investigation of disinhibition in cognitively impaired patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 281(1-2), 58–63. doi: S0022-510X(09)00448-1

Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. 3^{ed}. Oxford University Press: New York

Takeda, A. (2014). Neuropsychological tests in multiple sclerosis. *Nihon Rinsho*, 72(11), 1989-1994. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/med/25518382>

Tiftikcioglu, B. I., Ilgezdi, I., Zorlu, Y., Sener, U., & Tokucoglu, F. (2017). Long-term disability and progression in spinal onset multiple sclerosis. *Acta Neuroliga Belgica*, 1-9. doi: 10.1007/s13760-017-0828-1

Trentini, C. M., Yates, D. B., & Heck, V. S. (2014). *Escala de Inteligência Wechsler Abreviada (WASI): Manual profissional*. São Paulo, SP: Casa do Psicólogo.

Tyburski, E., Potemkowski, A., Cheć, M., Sołtys, A., Mak, M., & Samochowiec, A. (2014). Specificity of attention and cognitive inhibition processes in relapsing -remitting multiple sclerosis patients with consideration of their mood level. *Psychiatria Polska*, 48(2), 307-318. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Specificity+of+attention+and+cognitive+inhibition+processes+in+relapsing+-remitting+multiple+sclerosis+patients+with+consideration+of+their+mood+level>.

Tyburski, E., Pełka-Wysiecka, J., Mak, M., Samochowiec, A., Bienkowski, P., & Samochowiec J. (2017). Neuropsychological Profile of Specific Executive Dysfunctions in Patients with Deficit and Non-deficit Schizophrenia. *Frontiers in Psychology*, 8, 1459. doi:

10.3389/fpsyg.2017.01459

- Wagner, F., Camey, S. A., & Trentini, C. M. (2014). Análise fatorial confirmatória da escala de inteligência Wechsler abreviada: versão português brasileiro. *Avaliação Psicológica*, *13*(3), 383-389. Retrieved from http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712014000300010&lng=pt&tlng=pt
- Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., & Evans, J. J. (1996). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADSD)*. Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.
- Wybrecht, D., Reuter, F., Pariollaud, F., Zaaraoui, W., Le Troter, A., Rico, A.,... Audoin, B. (2017). New brain lesions with no impact on physical disability can impact cognition in early multiple sclerosis: A ten-year longitudinal study. *PLOS ONE*, *12*(11), e0184650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184650>
- Zhang, M. L., Xu, E. H., Dong, H. Q., & Zhang, J. W. (2016). Information processing speed and influential factors in multiple sclerosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, *96*(15), 1173-1177. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.15.006
- Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., Portaccio, E., & Amato, M. P. (2010). Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple sclerosis: clinical and laboratory Research*, *16*, 62-67. doi: 10.1177/1352458509350311
- Zipursky, R. B. (2014). Why are the outcomes in patients with schizophrenia so poor? *The Journal of Clinical Psychiatry*. *75*, 20-24. doi: 10.4088/JCP.13065su1.05

CAPÍTULO IV

ARTIGO 3

Medida Fisiológica e Subjetiva de Estresse em uma Amostra de Esclerose Múltipla e a Relação com o Desempenho das Funções Executivas

Scheffer, M., & de Almeida, R. M. M

RESUMO

Foram avaliados o cortisol capilar e o estresse percebido e verificada a associação com o desempenho das FEs de indivíduos saudáveis ($n = 35$) e com EM ($n = 69$), maioria EMRR, com EDSS entre 0 e 6. Instrumentos: BADS; WCST; Teste *Stroop* e Escala de Estresse Percebido. Verificou-se correlação estatisticamente significativa no grupo de EM entre cortisol e controle inibitório ($r = 0,31$; $p = 0,10$) e ausência de correlações com medida de estresse percebido. Foi possível observar interação entre os fatores grupo e nível baixo de cortisol e resolução de problemas/flexibilidade cognitiva no grupo de EM. Os resultados indicaram que medidas de estresse, utilizadas no presente estudo parecem influenciar o desempenho do controle inibitório e resolução de problemas/flexibilidade cognitiva, este último, com baixos níveis de cortisol em indivíduos com EM. Sugere-se estudos que examinem diferentes medidas de estresse fisiológico e características da doença.

Palavras-Chave: Funcionamento Executivo; Cortisol; Estresse Percebido; Doença Autoimune

ABSTRACT

Capillary cortisol and perceived stress were evaluated and the association with the performance of healthy individuals ($n = 35$) and Multiple Sclerosis (MS) ($n = 69$), most of them with MSRR, with EDSS between 0 and 6 were evaluated. Instruments: BADS; WCST; Stroop Test and Perceived Stress Scale. There was a statistically significant correlation in the MS group between cortisol and inhibitory control ($r = 0.31, p = 0.10$) and absence of correlations with perceived stress measure. It was possible to observe interaction between group factors and low level of cortisol and problem solving-cognitive flexibility in the MS group. The results indicated that stress measures used in the present study did not seem to influence EFs, with the exception of performance in inhibitory control and problem solving-cognitive flexibility, the latter with low levels of cortisol in individuals with MS. We suggest studies that examine different measures of physiological stress and characteristics of the disease.

Key words: Executive Functioning; Cortisol; Perceived Stress; Autoimmune Disease.

INTRODUÇÃO

Eventos da vida que são percebidos como estressores podem resultar na ativação do eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal (HPA) (Mohr & Palletier, 2006). O estresse pode ser caracterizado por um conjunto de processos de regulação do bem-estar, os quais são ativados por estímulos percebidos como desencadeadores de mal-estar físico, social ou psicológico. As repercussões do estresse são identificadas por meio de alterações nos funcionamentos neuroendócrinos e mental, quando o indivíduo percebe os estímulos como estressores (Goldstein & Kopin, 2007; Monroe, 2008). A Esclerose Múltipla (EM) é considerada uma doença autoimune que causa destruição da bainha de mielina e dos axônios. Estudos mostram que indivíduos diagnosticados com EM apresentam falha na supressão da liberação do cortisol (Fassbender et al., 1998; Najafi & Moghadasi, 2017; Noseworthy, Lucchinetti, Rodriguez & Weinsshenker, 2000).

Eventos estressores resultam em produção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) hipotalâmico e arginina vasopressina (AVP). O CRH estimula a glândula pituitária a produzir hormônios adrenocorticotróficos (ACTH). O efeito do CRH como um secretor de ACTH é estimulado pela AVP. O ACTH estimula o córtex adrenal na produção de cortisol resultando em um efeito inibidor na produção hipotalâmica de CRH. Dessa forma, o eixo HPA é autorregulador, em parte, através dos efeitos inibitórios do cortisol. Entretanto, no estresse crônico, este mecanismo de *feedback* se torna disfuncional. Por sua vez, esta desregulação resulta em um aumento dos níveis de cortisol (Chrousos, 1995), apesar de relatos de hipocortisolismo na presença de estresse crônico (Heim, Ehlert & Hellhammer, 2000).

Baixos níveis de glicocorticoides, consistentes com resposta do cortisol endógeno ao estresse moderado podem causar diversos efeitos que podem resultar em inflamação, incluindo aumento da proliferação das células T (Wiegers et al., 1995). Os mecanismos que tem sido detalhadamente estudado em relação a possíveis múltiplas vias da EM envolve a ativação aguda de células T (Theoharides, 2002; Zappulla, Arock, Mars & Liblau, 2002).

Mastócitos tem sido referido como um portão imune para o cérebro (Theoharides, 2002). Evidências sugerem que esse portão imune tem sido ativado por estressores ambientais (Theoharides, 2002; Zappulla et al., 2002). Mastócitos são células com efeitos multifuncionais do sistema imune inato e são distribuídas amplamente por todo o tecido humano (Zappulla et al., 2002). Estes mastócitos são encontrados nas placas desmielinizadas na EM (Kruger, 2001) e podem contribuir para a exacerbação da doença facilitando a permeabilidade (Mohr & Pelletier, 2006). A ativação dos mastócitos também está envolvida com o estresse, sendo que, o principal mediador do estresse relacionado à ativação dos mastócitos é o CRH (Theoharides et al., 1998).

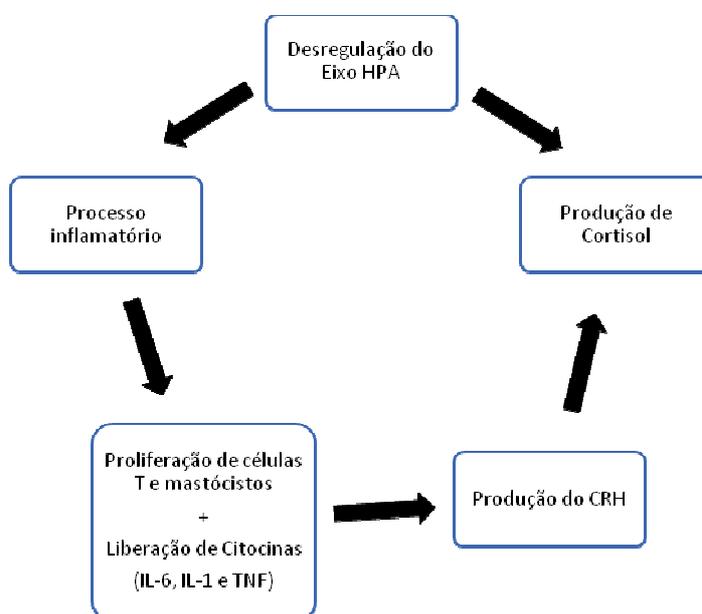


Figura 1. Interação entre o sistema imunológico e o sistema endócrino

Há na literatura, estudos que mostram associação entre cortisol e desempenho cognitivo, como a memória e as funções executivas (FEs), que dependem da integridade de estruturas cerebrais, como o hipocampo e o córtex pré-frontal, em indivíduos saudáveis (Evans et al., 2011; Hansson, Murison, Lund & Hammar, 2015). Estudo de Gomez et al. (2009) avaliou o desempenho das FEs, especialmente a capacidade de inibição de respostas através do efeito *stroop*. Os autores mostraram que maiores níveis de cortisol foram

associados ao pior desempenho cognitivo em indivíduos saudáveis como também, em indivíduos diagnosticados com depressão. Os níveis de cortisol foram medidos através da saliva com intervalo de uma hora entre cada avaliação, durante 24 horas. Outro estudo mostrou que altos níveis de cortisol, medidos através da saliva matinal, estiveram relacionados à piora no desempenho das FEs, mas não na velocidade de processamento da informação. Os indivíduos avaliados foram diagnosticados com depressão maior (Egeland et al., 2005).

Estudo de Otto, Raio, Chiang, Phelps e Dawa (2013), corroborou a influência do estresse no controle executivo, medido através do cortisol salivar em indivíduos saudáveis entre o período das 13 às 18 horas. Estudo de Pabst, Schoofs, Pawlikowski, Brand e Wolf (2013) corroboram dados sobre os efeitos negativos do estresse no desempenho das FEs. Otto et al. (2013) mostraram que o estresse agudo pode ocasionar dependência de comportamentos habituais, reduzindo assim a capacidade de flexibilidade cognitiva. Os autores sugeriram que indivíduos com maior capacidade executiva tendem a serem menos afetados pela resposta do eixo HPA ao estresse, corroborando os dados de Hendrawan, Yamakawa, Kimura, Murakami e Ohira (2012). Estudo de Shoofs, Wolf e Smeets (2009) também confirmou os resultados de Otto et al. (2013) através da relação encontrada entre desempenho em tarefas de memória de trabalho com demanda das FEs. A amostra foi constituída por homens adultos jovens saudáveis os quais foram submetidos ao estresse agudo, medidos através do cortisol salivar em dois momentos.

O estresse crônico também pode influenciar o desempenho executivo, conforme estudo de Evans & Fuller-Rowell (2013). Estudo de meta-análise de 32 trabalhos sobre dor crônica e FEs mostrou associação entre as variáveis em tarefas que avaliaram FEs complexas e “*Set Shifting*”, especialmente em indivíduos com dor não fibromiálgica crônica (Berryman et al., 2014). van Uum et al. (2008) mostraram que o cortisol capilar está significativamente aumentado em indivíduos que sofrem de dores crônicas em comparação aos indivíduos sem episódios de dor.

O estresse percebido em indivíduos que sofriam de estresse crônico, especialmente relacionado ao trabalho, esteve associado ao prejuízo em tarefas de FEs como fluência verbal e memória prospectiva (Öhman et al., 2007). Essa última esteve relacionada ao

controle executivo e ao funcionamento de circuitos frontais através de estratégias e planejamento de uma ação futura (Henry, Crawford & Phillips, 2004; Kliegel, Eschen & Thöne-Otto, 2004; Lezak, 1995). A análise da concentração do cortisol capilar é considerada um biomarcador válido e uma das mais recentes para a medição em longo prazo da exposição a este hormônio (Raul, Cirimele, Lurdes & Kintz, 2004; Russell, Koren, Reider & Van Uum, 2011). O cortisol medido através do cabelo pode estar associado a condições médicas indicando ativação crônica do eixo HPA ou mesmo altos níveis de estresse (Wosu, Valdimarsdóttir, Shields, Williams & William, 2013). O cortisol capilar é uma medida não invasiva, necessitando de um controle metodológico menor (material pode ser facilmente transportado através de envelopes fechados em permanecer em temperatura ambiente por até um ano) e menos custos com análise bioquímica (não necessita de medidas repetidas) (Gow, Thomson, Reider, Van Uum & Koren, 2010). Conforme Pragst e Balikova (2006) o cabelo cresce em média de um centímetro ao mês. Dessa forma, um centímetro de cabelo equivale à análise de estresse acumulado ao longo de um mês (Silva & Enumo, 2014).

Apesar dos dados acima citados, estudos sobre a influência do estresse, avaliado através de medidas fisiológicas em indivíduos com doenças autoimunes no desempenho cognitivo, especialmente nos diferentes subcomponentes das FEs são escassos na literatura. Ainda, os estudos existentes apresentam dados inconsistentes. Estudo de Heesen et al. (2010) avaliou indivíduos diagnosticados com EM cognitivamente prejudicados e cognitivamente preservados. A avaliação foi realizada através de uma bateria de testes neuropsicológicos e da avaliação do funcionamento do eixo HPA (teste de ^{liberação} de corticotropina dexametasona - hormônio de supressão, teste Dex- CRH), sangue periférico, e marcadores da atividade inflamatória cerebral pela Ressonância Magnética (RM). Os autores mostraram que índices inflamatórios do sangue foram modestamente associados à velocidade do processamento da informação e à memória de trabalho. A associação com a hiperatividade do eixo HPA se mostrou baixa e sem correlação estatisticamente significativa com as funções neuropsicológicas.

A partir do exposto acima e da existência de dados inconsistentes na literatura, este estudo teve como objetivo comparar o cortisol capilar e o estresse percebido e verificar a

associação com o desempenho das FEs como resolução de problemas, flexibilidade cognitiva, planejamento, julgamento e inibição em indivíduos diagnosticados com EM e indivíduos controles. Esperava-se encontrar diferenças estatisticamente significativas entre medidas de avaliação do estresse entre os grupos, sendo que o grupo clínico apresentaria maiores escores. Ainda, se esperava encontrar correlações negativas entre o cortisol e medidas de estresse percebido e as FEs.

MÉTODO

Amostra

No presente estudo ocorreram 34 exclusões (devido preenchimento de critério(s) de exclusão abaixo descritos) e 12 recusas de indivíduos clínicos, resultando ao final em uma amostra composta por 69 indivíduos de indivíduos diagnosticados com EM pelos critérios de McDonalds revisados e adaptados (2010) e com EDSS $\leq 6,0$ e 35 indivíduos controles. Para as análises envolvendo o cortisol ocorreram sete *missings*, permanecendo no grupo clínico 64 indivíduos e no grupo controle 33 indivíduos. Os participantes eram alfabetizados, fluentes na língua portuguesa e com idade mínima de 18 anos. Os grupos foram emparelhados pela idade, anos de estudo e pareados por sexo. Os anos de estudos e a idade para pareamento foram divididos em ensino fundamental ≥ 4 a 8 anos; ensino médio ≥ 9 a 11 anos; e superior ≥ 12 anos e para idades, foram consideradas faixas etárias: 18-22; 23-29; 30-34; 35-39; 40-44; 45-49; 50-54; 55-59; 60-64; 65-69; 70-74; 75-79 anos. Os critérios de exclusão para o grupo controle foram: doença neurológica passada ou atual e/ou que afete o Sistema Nervoso Central (SNC); infecções crônicas ou agudas por vírus; uso de corticoides no último mês; quadros demenciais diagnosticados; prejuízos cognitivos, motores, visuais e/ou auditivos que impeçam a aplicação dos instrumentos de pesquisa; QI classificado como “extremamente baixo” e “limítrofe”; transtornos psiquiátricos (incluindo Transtorno do Ciclo Vigília-sono), com exceção de depressão; história passada ou atual de drogadição e/ou etilismo; mulheres gestantes, em período pré ou perimenstrual; presença de sintomas de menopausa; e indivíduos com cabelos de comprimento menor do que um centímetro. Para os grupos clínicos, os critérios de exclusão permaneceram os mesmos, com a inclusão dos seguintes: doença neurológica que não a EM e/ou que afete o SNC; estar em surto; e participar ou ter participado de programas de reabilitação neuropsicológica após diagnóstico de EM.

Instrumentos e Materiais

Avaliação das FEs

Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie & Evans, 1996, foi utilizada versão traduzida em processo de adaptação brasileira por Macuglia, G. R., Almeida, R. M. M., Giacomoni, C. H., & Caillava, F, 2016): é uma medida ecológica que consiste em seis subtestes que avaliam: flexibilidade cognitiva; resolução de problemas; planejamento; e julgamento. Os subtestes são os seguintes: *Rule Shift Cards* (flexibilidade cognitiva); *Action Programme* (resolução de problemas); *Key Search* (planejamento); *Zoo Map* (planejamento); *Temporal Judgement* (julgamento); *Modified Six Elements* (planejamento). Permite classificação total como: danificado, borderline, média baixa, média alta, superior e muito superior. Os valores do cálculo da validade de conteúdo são considerados satisfatórios (>80) para todos os subtestes e a média do coeficiente de *kappa* é de 0,55.

Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) (Heaton & Thompson, 2002): computadorizado, composto por 64 cartas com estímulos em três categorias: cor; forma e número. Avalia função executiva demandando a capacidade para desenvolver e permanecer com estratégias adequadas de solução de problemas. Permite escores brutos de: acertos; respostas perseverativas; respostas não perseverativas; erros perseverativos; erros não perseverativos; resposta de nível conceitual; número de categorias completadas; ensaios para completar a primeira categoria; aprendendo a aprender; e fracasso em manter o contexto. Este instrumento é considerado padrão-ouro para medidas das funções executivas (Hamdan & Pereira, 2009) e tem sido recomendado para avaliação neuropsicológica na EM (Parmenter et al., 2007).

Teste *Stroop* (Strauss, Sherman & Spreen, 2006, normas brasileiras: Duncan, 2006): avalia a capacidade do paciente em inibir interferências, respostas impulsivas frente a estímulos competitivos e comportamentos automáticos em função de uma instrução específica (contexto específico). Este teste é constituído por três cartões. Os dois primeiros são envolvidos com processos automáticos, sendo que no primeiro, o indivíduo deve nomear cores (verde, amarelo, rosa, e azul) em retângulos; no segundo o indivíduo deve ler

palavras neutras que estão escritas nas cores verde, amarelo, rosa, e azul. O último cartão é composto por medidas incongruentes, sendo que o indivíduo deve dizer o nome da cor que a palavra está escrita, por exemplo, a palavra “marrom” estará escrita com tinta de cor “verde” e o indivíduo deve inibir a tendência natural de ler a palavra “marrom” (que está escrita) e, em vez disto, deverá dizer “verde”, que é a cor da ”tinta” com a qual a palavra marrom está escrita. O teste apresenta valores teste-reteste de 0,90; 0,83; e 0,91 para as três partes. A correlação com outras medidas de avaliação do controle inibitório é moderada.

Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1982): consiste na associação de nove diferentes formas geométricas a números de 1 a 9. Avalia velocidade de processamento da informação. O indivíduo é solicitado a escrever o número correspondente ao símbolo em um espaço vazio abaixo do mesmo o mais rápido possível, dentro de 90 segundos. Os acertos dentro do tempo estipulado são somados. O teste apresenta valores de teste-reteste $r = 0,80$ e de validade considerados satisfatórios.

Escala de Estresse Percebido (EPS-10) (Cohen, Kamarck & Mermelstein, 1983, adaptação para a população brasileira: Luft, Sanchez, Mazo & Andrade, 2007) (Anexo L): o instrumento é composto por 10 itens, sendo seis positivos e quatro negativos, respondidos em uma escala tipo Likert de frequência, variando de Nunca (0) à Sempre (4) (Cohen et al., 1983). O instrumento possui cargas fatoriais adequadas e consistência interna $\alpha = 0,80$.

De controle e de Rastreio

Questionário Sociodemográfico e de Aspectos de Saúde: consiste em dados de identificação; escolaridade; hábitos de leitura; aspectos de saúde como gestação; uso de medicação; outras doenças, incluindo quadros psiquiátricos; tabagismo; etilismo; uso de drogas ilícitas; e tratamentos psicológicos já realizados. O instrumento foi construído pela pesquisadora para utilização específica na pesquisa. No questionário consta a classificação socioeconômica definida pelo Critério Brasil de Classificação Econômica em A1; A2; B1; B2; C1; C2; D; e E (ABEP, 2010).

A avaliação funcional foi realizada pela *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Kurtzke, 1983): a qual consiste em uma escala ordinal utilizada na avaliação de portadores de EM baseados em oito sistemas funcionais. A pontuação varia de 0 a 10, onde 0 corresponde a exame neurológico normal e 10 a morte devido à EM.

Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (Desenvolvido por Robert L. et al. adaptação brasileira: Santos et al., 2013): consiste em nove perguntas que avaliam a presença de cada um dos sintomas para o episódio de depressão maior. Os nove sintomas correspondem ao humor deprimido, anedonia (perda de interesse ou prazer em fazer as coisas), alterações no sono, apetite e peso, cansaço ou falta de energia, sentimento de culpa ou inutilidade, problemas de concentração, se sentir lento ou inquieto e pensamentos suicidas. Os sintomas são avaliados através de uma escala Likert de 0 a 3, que correspondem às duas últimas semanas. As respostas são através das seguintes frequências: “nenhuma vez”, “vários dias”, “mais da metade dos dias” e “quase todos os dias”. O questionário inclui uma décima pergunta que avalia a influência desses sintomas no desempenho de atividades diárias. Este instrumento é indicado para avaliação da depressão clínica na EM (Amtmann et al., 2014). Os valores de propriedade diagnóstica obtidos através do algoritmo apresentaram sensibilidade de 42,5% e especificidade de 95,3%. Os valores preditivos positivo e negativo foram 47,2% e 94,4%, respectivamente. A razão de verossimilhança positiva foi de 9,1.

Escala Modificada de Impacto de Fadiga (MFIS) (Adaptação e validação brasileira por Pavan et al., 2007). Possui 21 questões distribuídas em três domínios (físico, cognitivo e psicossocial). Quanto maior o escore maior será o impacto da fadiga. Valores inferiores a 38 correspondem à ausência de fadiga. A reprodutividade da consistência interna foi semelhante ao instrumento original (0,74-0,86) e o coeficiente de correlação interclasse mostrou excelente concordância (0,264-1,0). A MFIS versão brasileira mostrou-se capaz de identificar os diferentes grupos de pacientes com EM e controle.

Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I Plus) (Sheehan et al., 1998). Trata-se de uma entrevista diagnóstica breve, traduzida e adaptada para a população brasileira por Amorim (2000), baseada nos critérios do DSM-IV e da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). O *M.I.N.I Plus* engloba os principais transtornos do

Eixo I, por meio de uma entrevista objetiva e avaliação aprofundada dos transtornos mentais ao longo da vida, explorando sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV. Foi utilizado, especialmente, para verificar a existência de transtornos do estresse pós-traumático (TEPT). Segundo Amorim, os índices de confiabilidade do *M.I.N.I. Plus* (estudo 4) são satisfatórios, quando comparados a vários critérios de referência (*Composite International Diagnostic Interview-CIDI, Structured Clinical Interview for DSM-III-R-SCID-P*, opinião de peritos), em diferentes contextos (unidades psiquiátricas e centros de atenção primária). Ainda de acordo com essa autora, o *M.I.N.I. Plus* também mostrou qualidades psicométricas similares às de outras entrevistas diagnósticas padronizadas mais complexas, permitindo uma redução de 50% ou mais no tempo da avaliação.

Escala de Inteligência *Wechsler* Abreviada –WASI- versão reduzida (Trentini, Yates & Heck, 2014): essa versão é composta pelos subtestes raciocínio matricial e vocabulário e fornece escore de QI total. O primeiro subteste consiste em figuras incompletas as quais o indivíduo deve identificar entre números correspondentes, qual a parte, entre outras opções, que completa a figura, sendo que respostas certas recebem um ponto e respostas erradas recebem zero ponto. O segundo subteste é formado por 52 itens, que são palavras. O indivíduo deve, para cada item, definir um termo, por exemplo: “o que é uma camisa” e a resposta deve corresponder a uma característica essencial do termo, como “é uma roupa para ser usada na parte superior do corpo”. Respostas corretas simples, geralmente envolvendo um aspecto concreto do termo recebem pontuação um e respostas complexas corretas recebem pontuação dois. Respostas incorretas são pontuados como zero. A soma dos resultados dos dois subtestes oferece o QI estimado geral do indivíduo em escores brutos e em níveis de classificação com base na idade dos indivíduos. O instrumento foi aprovado pelo Conselho Federal de Psicologia e possui propriedades psicométricas satisfatórias. O instrumento apresentou ajuste ao modelo de dois fatores (CFI=0,999 e RMSEA= 0,048). Este resultado demonstra ajuste adequado refletindo as porções verbais e de execução indicadas pela teoria utilizada nas escalas *Wechsler*

(Wagner, Camey & Trentini, 2014). Instrumentos não axenado devido comercialização do mesmo.

De análise bioquímica

Cortisol EIA Kit 1x96 wells (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay): O método ELISA é amplamente utilizado e consiste em um imunoenensaio competitivo para a determinação quantitativa do hormônio em amostras. O kit utiliza um anticorpo policlonal ao hormônio para ligar, de forma competitiva, ao mesmo no padrão ou amostra, ou uma fosfatase alcalina que tem o hormônio covalentemente ligado a ele. Os procedimentos de lavagem e decantação removem os materiais não ligados e após o passo de lavagem, o substrato de enzima é adicionado. A absorvência é medida em um leitor de placas de microtitulação. A intensidade da cor formada é inversamente proporcional à concentração de hormônio na amostra. Dilui-se o hormônio em diferentes concentrações, de forma, a saber, qual a concentração foi adicionada em cada poço. Cada uma dessas concentrações tem uma densidade óptica. Os procedimentos de extração de esteroides capilares foram baseados no protocolo descrito por Kirschbaum, Tietze, Skoluda e Dettenborn (2009) adaptado. Para extrair o cortisol foi cortado um centímetro do segmento do mais próximo ao couro cabeludo com tesoura cirúrgica, correspondente ao crescimento médio de cabelo no último mês (Anexo M). Após a coleta, as amostras foram armazenadas à temperatura ambiente com a extremidade do couro cabeludo identificada. Esta região do couro cabeludo foi escolhida (vértice posterior), pois é considerado ter maior teor de cortisol e menor variabilidade interindividual comparado com cabelo de demais regiões (*Society of hair testing*, 1997; Li et al., 2012). Uma quantidade de 20 mg de cabelo foi pesada (balança Japon PG203-S) e armazenada em um tubo *Falcon* para lavagem com 2,5 ml de isopropanol, o conteúdo foi misturado por um minuto através do vórtex (60hz, modelo G-560-*Scientific Industries*, Inc., NY-USA). O processo foi repetido por mais duas vezes e após, as amostras foram colocadas na estufa a 50 °C por 12 horas. Em seguida, as amostras foram pulverizadas em um eppendorf e 1,5 ml de metanol foram adicionados. Após, as amostras foram seladas com um parafilm e incubadas em banho-maria

(*Polytherm, Science Eletronics, Inc., Cambridge-USA*) a 50 °C durante a noite por 16h-24h. Depois da incubação, 1 ml do sobrenadante foi retirado e colocado em um novo eppendorf. O sobrenadante foi evaporado em um sistema de evaporação automatizado sobre nitrogênio (*Biotage*) por aproximadamente 20 minutos. Quando o metanol foi completamente evaporado, foi adicionado 200µl de solução salina tamponada com fosfato (PBS) com pH 8,0 e submetido ao vórtex por 15 segundos. As amostras foram congeladas a -20°C até a serem analisadas de acordo com as instruções do fabricante (*Enzo Life Sciences Inc.*)

Procedimentos Éticos

Este estudo respeitou as normas estabelecidas para a realização de pesquisa com seres humanos pelo Conselho Federal de Psicologia – Resolução nº. 016/2000 e pelo Conselho Regional de Saúde (2012) – Resolução nº. 466/2012.

Procedimentos de Coleta

Os participantes do grupo clínico foram contatados em um primeiro momento, em consulta de rotina no Ambulatório de Neuroimunologia do Hospital São Lucas da PUCRS. O contato foi realizado pessoalmente, momento em que foram verificados os critérios de inclusão do estudo. Neste primeiro contato, os pacientes foram convidados a participar do estudo e foram explicados os objetivos do mesmo, em caso de aceite, o EDSS foi verificado com o neurologista participante do estudo e o TCLE foi assinado. Os primeiros 69 participantes de cada grupo que preencheram os critérios e que aceitaram participar do estudo foram selecionados. Em caso de recusa dos pacientes selecionados, novos prontuários foram estudados. Para o grupo controle, o primeiro contato foi via telefone através do texto explicativo e o segundo contato foi, especialmente, para a assinatura do TCLE, para a coleta de cabelo que foi realizada pelo pesquisador logo antes do início da aplicação dos testes, escalas e inventários. Em caso de aceite dos participantes do grupo clínico foram dadas orientações para a coleta de cabelo que ocorreu da mesma forma que o

grupo controle. Após, foi realizado a coleta de dados que ocorreu em um encontro de aproximadamente 100 minutos.

No momento de iniciar a coleta de dados, foram esclarecidas todas as dúvidas dos participantes em relação aos instrumentos. Da mesma forma, foi informado que não haveria ajuda específica para responder as questões das escalas e do inventário e que não poderiam realizar intervalos durante a realização de cada teste neuropsicológico. O ambiente para aplicação dos testes foi iluminado e fechado, para manter o mínimo de distratores possíveis que poderiam vir a alterar os resultados dos testes. Os instrumentos não foram aplicados, necessariamente, na mesma ordem para todos os participantes, a fim de evitar efeito de ordem, com exceção da Escala de Estresse Percebido e da Escala Modificada do Impacto de Fadiga que foram aplicadas no início da avaliação para evitar viés relacionado ao cansaço e estresse decorrente da aplicação dos testes.

Análise de Dados e Procedimentos Estatísticos

Os dados foram tabulados e analisados pelo software SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 18.0. Primeiramente, os dados foram submetidos aos procedimentos de estatística descritiva, para avaliar as variáveis estudadas em termos de distribuição de frequências, escores, médias, desvios padrão e intervalos de confiança. Variáveis com padrões de assimetria e curtose abaixo do ponto de referência foram analisadas com estatística não-paramétrica (ex.: dias da última menstruação). O Teste t de *Student* foi utilizado para comparação de médias entre e dentro grupos. ANOVA two-way 2x2 foi utilizada para verificar possíveis efeitos principais ou interação dos fatores cortisol e variável grupo no desempenho das FEs para os dados paramétricos. A correlação de *Pearson* foi utilizada para verificar relações entre o nível de cortisol e do estresse percebido e o desempenho das FEs. A correlação de *Spearman* foi utilizada para verificar associação entre o nível de cortisol e o desempenho no Teste *Stroop* erros cartão 3, devido à distribuição não normal da variável.

RESULTADOS

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo controle e clínico na comparação entre as médias de idade e anos de estudos $t(1,103) = 1,228$; $p = 0,224$; 95% IC [-1,81182, 7,60478], e $t(1,103) = 0,533$; $p = 0,596$; 95% IC [-1,35533, 2,34373]. Ainda, não foi possível observar diferença estatisticamente significativa na comparação entre grupo controle e grupo clínico quanto ao cortisol $t(1,96) = 1,392$; $p = 0,168$; 95% IC [-7,52304, 42,46915] e quanto ao estresse percebido $t(1,103) = 1,311$; $p = 0,194$; 95% IC [-1,08609, 5,25917]. Contudo, ao observar as médias, foi possível verificar que o grupo clínico apresentou valores mais altos, tanto para o cortisol, quanto para o estresse percebido. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre grupos em relação aos dias da última mesntuação ($U = 183,000$; $z = -1,036$; $p = 0,300$).

Quanto ao uso de psicofármacos, no grupo clínico 46,4% faziam uso de antidepressivos; 10,1% de benzodiazepínicos; 4,3% de antipsicóticos; e 2,9% de hipnóticos. No grupo controle, 8,6% faziam uso de antidepressivos. Na Tabela 1 estão expostos os dados relacionados às características da doença para o grupo clínico e características sociodemográficas, cortisol e do estresse percebido em termos de média e desvio-padrão e frequência para o grupo controle e grupo clínico. Na Tabela 2 estão expostos os dados relacionados aos aspectos sociodemográficos e de saúde para ambos os grupos em termos de frequência.

Tabela 1

Dados Descritivos Referentes às Características da Doença para o Grupo Clínico e Características Sociodemográficas, Cortisol e Estresse Percebido para Ambos os Grupos.

Variáveis	Grupo Controle	Grupo Clínico
Idade <i>M(DP)</i>	40,85 (11,48)	43,75 (11,11)
Anos de Estudos <i>M (DP)</i>	12,10 (4,46)	12,59 (4,47)
QI <i>M (DP)</i>	97,80 (6,98)	92,44 (13,52)
Dias da Última Menstruação***	9,50 (4,0-24,25)	13,00 (7,0-20,0)
Cortisol <i>M (DP)</i>	30,36 (23,11)	47,83 (95,10)
Estresse Percebido <i>M (DP)</i>	13,97 (7,52)	16,05 (7,94)
Estresse Percebido <i>n (%)**</i>	31 (88,5)	60 (87,0)
EDSS Escore <i>M (DP)</i>	-	3,26 (2,06)
Tempo de Diagnóstico <i>M (DP)*</i>	-	74,52 (55,31)
Tempo de Sintomas <i>M (DP)*</i>	-	112,69 (82,96)
EMRR <i>n (%)</i>	-	61 (88,4)
Fazia Tratamento para EM <i>n (%)</i>	-	65 (94,2)

Legenda.*** mediana(tercis).

**estresse percebido como baixo ou normal.

*em meses.

Tabela 2

Dados Descritivos Sociodemográficos e de Saúde em Frequência, para Ambos os Grupos

Variáveis	Grupo Controle	Grupo Clínico
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Sexo Feminino	30 (85,7)	52 (75,4)
Menopausa*	8 (26,7)	17 (32,7)
Método Contraceptivo*	14 (46,7)	21 (40,4)
Trabalha	23 (65,7)	19 (27,5)
Atividade Extra-trabalho	10 (28,6)	20 (29,0)
Atividade Física	14 (42,4)	34 (50,0)
Fuma	2 (5,7)	10 (14,5)
Psicoterapia atual/passado	1 (2,9)	20 (29,0)
Depressão**	1 (2,9)	11 (15,9)
Fadiga**	9 (25,7)	41 (59,4)

Legenda. * somente mulheres.

**presença.

A partir das análises realizadas considerando como variável dependente a RNC do WCST e o nível de cortisol alto ≥ 21 e baixo ≤ 20 e a variável grupo como fatores, foi possível observar interação entre o grupo e nível de cortisol ($p = 0,047$), sendo que a comparação pairwise indicou que a diferença foi entre o nível de cortisol baixo em que o grupo controle apresentou melhor desempenho em RNC no WCST $F(1, 96) = 6,168$; $p = 0,015$; $[-18,137, -2,016]$; $\eta^2 = 0,04$, sendo $M = 31,18$ e $DP = (13,17)$ e $M = 21,11$ e $DP = (11,27)$ para o grupo controle e grupo clínico, respectivamente. O mesmo resultado foi encontrado para as categorias completadas do WCST ($p = 0,048$), sendo que a comparação pairwise mostrou melhor desempenho para o grupo controle $F(1, 96) = 6,496$; $p = 0,013$; $IC [-1,841, -0,228]$; $\eta^2 = 0,04$, sendo $M = 2,56$ e $DP = (1,36)$; 95% $IC [1,891, 3,234]$ e $M = 1,52$ e $DP = (1,15)$ para o grupo controle e grupo clínico, respectivamente.

Foi possível observar diferença estatisticamente significativa na comparação entre as médias de fadiga de magnitude moderada em indivíduos com cortisol alto e baixo no grupo controle, sendo que os indivíduos com cortisol baixo (≤ 20) apresentam maior fadiga em comparação aos indivíduos com cortisol alto ≥ 21 $t(1,96) = 2,142$; $p = 0,040$; 95% IC [0,56964, 23,80536] $d = 0,75$. Resultados não foram estatisticamente significativos ao considerar os sintomas depressivos e o cortisol alto e baixo em ambos os grupos.

Quanto às análises de correlação entre o cortisol e o desempenho em testes de avaliação das FEs, foi possível observar correlação significativa positiva fraca entre o cortisol e o Teste *Stroop* números de erros no cartão 3 no grupo clínico e correlação significativa positiva moderada entre o cortisol e o fracasso em manter o contexto no WCST no grupo controle. Não foi possível observar correlação estatisticamente significativa entre o estresse percebido e o desempenho em testes de avaliação das FEs (dados não apresentados). Na tabela 3 estão expostos os dados relacionados às correlações para ambos os grupos.

Tabela 3

Correlações entre o Cortisol e Testes de Avaliação das FEs para Ambos os Grupos

Testes FEs/Cortisol	Grupo Controle (n = 33) r/p	Grupo Clínico (n = 64) r/p
STROOP		
Erros Cart. 3**	0,11/0,541	0,31/0,010*
Interferência	-0,08/0,654	0,05/0,672
WCST		
RP	0,10/0,553	-0,01/0,903
EP	0,17/0,331	-0,05/0,668
ENP	0,07/0,699	-0,18/0,153
RNC	-0,15/0,399	0,21/0,091
Cat. Complet.	-0,21/0,242	0,16/0,185
Frac. M Cont.	0,57/0,000*	0,01/0,890
BADS (EB)		
C. Alt. Regras(erros)	-0,28/0,057	-0,032/0,402
Prog. De Ação	0,08/0,624	0,06/0,629
Proc. Chaves	-0,12/0,501	-0,04/0,734
J. Temporal	-0,11/0,513	-0,11/0,371
Mapa do Zoo	0,04/0,807	-0,24/0,057
Seis E. Mod.	-0,06/0,739	0,03/0,757
BADS (Ep)		
C. Alt. Regra	0,30/0,085	-0,07/0,581
Prog. De Ação	0,08/0,624	0,05/0,685
Proc. Chaves	-0,14/0,422	-0,02/0,871
J. Temporal	-0,11/0,513	-0,11/0,356
Mapa do Zoo	0,09/0,614	-0,08/0,529

Seis E. Mod.

-0,04/0,809

0,00/0,994

Legenda. ** Teste de correlação de Spearman.

Erros Cart. 3 = Erros Cartão 3; RP = Respostas Perseverativas; EP = Erros Perseverativos; ENP = Erros Não-Perseverativos; RNC = Resposta de Nível Conceitual; Cat. Complet. = Categorias Completadas; Frac. M. Cont. = Fracasso em Manter o Contexto; EB = Escore Bruto; C. Alt. Regras = Cartas de Alternar Regras; Prog. De Ação = Programa de Ação; Proc. Chaves = Procurar Chaves; J. Temporal = Julgamento Temporal; Mapa do Zoo = Mapa do Zoológico; Mapa do Zoo planej. = Mapa do Zoo planejamento; Seis E. Mod. = Seis Elementos Modificados; Ep = Escore Ponderado.

*Resultado significativo ($p \leq 0,05$).

DISCUSSÃO

O presente estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa no cortisol e estresse percebido na comparação entre o grupo de indivíduos diagnosticados com EM e o grupo de indivíduos saudáveis. Contudo, ao observar os dados, a maioria dos indivíduos (mais de 80%) para ambos os grupos não percebiam estresse. Modelo de Lazarus e Folkman (1984) considera que o estresse é uma transação entre o indivíduo e o meio ambiente, sendo esse modelo, utilizado frequentemente em pesquisas de enfrentamento do estresse em doenças crônicas. Assim, o modelo indica que tanto os estímulos ambientais, quanto as reações dos indivíduos frente a esses estímulos devem ser considerados na compreensão do estresse. O processo de estresse é desencadeado quando a avaliação dos recursos dos indivíduos para enfrentar o estressor é extrapolada pelas demandas externas (estímulos ambientais) mensuradas e esse, é considerado um estímulo ambiental prejudicial ao indivíduo (Beneton et al., 2017).

O enfrentamento do estresse associado a doenças crônicas pode se diferenciar nos diversos momentos do desenvolvimento da doença (Topciu, 2013). Cohen, Kessler e Gordon (1995) referiram que o envolvimento do estresse no risco, início e curso da doença se daria, entre outros, através de aspectos biológicos e psicológicos (subjetivo). A ausência de resultados significativos do cortisol entre os grupos pode sugerir que, o estresse através de fatores biológicos, na presente amostra pode não estar relacionado ao curso da doença. Estes dados podem indicar que o estresse está associado à exacerbação da doença, relacionada à presença súbita de sintomas que podem ou não remitir dentro de um período de semanas ou meses (Artemiadis, Anagnostouli & Alexopoulos, 2011). Todos os participantes estavam livres de surtos no momento da avaliação, por pelo menos 30 dias.

A percepção do estresse na EM pode ocorrer através dos estágios de desenvolvimento da doença, devido às distintas avaliações do indivíduo quanto à incapacidade imposta pela enfermidade. Dessa forma, a ausência de diferenças entre os grupos deverá ser mais bem estudada, através da avaliação de estratégias de *coping* por esses indivíduos. Ainda, através dos dados de frequência de variáveis relacionadas aos

aspectos de saúde, foi possível observar que metade da amostra do grupo clínico fazia atividade física, o que pode ter influenciado no manejo da percepção do estresse, assim como, do cortisol, devido aos efeitos benéficos do exercício físico no estresse (Beneton et al., 2017). Ainda, praticamente 1/3 da amostra exercia alguma atividade laboral e fazia ou fez psicoterapia o que pode ter contribuído para a redução do estresse na amostra clínica. Quanto ao nível de incapacidade, a presente amostra foi composta por indivíduos com incapacidade mínima e moderada. Dessa forma, a ausência de indivíduos que apresentassem incapacidade grave pode ter contribuído para a manutenção das atividades laborais e à prática de exercícios físicos (Ruggieri et al., 2003).

O córtex frontal é rico em receptores de cortisol e estudos são feitos a fim de verificar a relação entre a liberação de cortisol e desempenho em tarefas sensíveis ao funcionamento executivo (Lupien & Lepage, 2001). Estudos recentes tem mostrado os efeitos do estresse no desempenho das FEs (Shields, Sazma & Yonelinas, 2016). O presente estudo mostrou associação positiva fraca entre o cortisol e desempenho em tarefa de controle inibitório no grupo de indivíduos diagnosticados com EM. Ou seja, quanto maior o nível de cortisol, maior são os erros cometidos na tarefa. Shields et al. (2016) definiram como inibição cognitiva a habilidade em atentar a um estímulo seletivamente ou ignorar informações, sendo que caracterizaram a inibição de resposta como a supressão de uma resposta proponente. Testes que utilizam de medidas de interferência como na presente pesquisa são considerados avaliação da inibição cognitiva. Este tipo de inibição, definido por Shields et al. (2016) geralmente está associado aos efeitos prejudiciais do estresse (Sänger, Bechtold, Schoofs, Blaszkewicz & Wascher, 2014; Vinski & Watter, 2013). O resultado acima descrito vai de encontro à teoria do estresse e da função cognitiva proposta por Gagnon e Wager, (2016) e Vogel, Fernández, Joëls e Schwabe (2016). Esta teoria argumenta que o estresse altera mais a cognição de processos *top-down* do que de processos *bottom-up*, sendo que as FEs são consideradas processos *top-down*, incluindo o controle inibitório.

O estresse parece influenciar predominantemente as FEs por meio da regulação positiva do cortisol, considerando que o cortisol elevado prejudica a função cortical pré-frontal cerebral (Porcelli et al., 2008; Vogel et al., 2016). O melhor entendimento da

influência do estresse nos processos cognitivos é de relevância científica, dada à presença de fatores estressores na vida diária dos indivíduos (Cohen & Janicki-Deverts, 2012). No presente estudo, o cortisol esteve correlacionado de maneira positiva com o fracasso em manter o contexto do WCST, uma medida de avaliação da resolução de problemas e da flexibilidade cognitiva em indivíduos saudáveis (Cunha et al., 2005). Ou seja, os resultados sugerem que quanto maior o nível de cortisol, pior é o desempenho quanto à habilidade de identificação de respostas estratégicas corretas, as quais sugerem capacidade de insight dos princípios corretos para solucionar problemas. Apesar da escassez de estudos sobre os efeitos do estresse na flexibilidade cognitiva, os dados corroboram os resultados da presente pesquisa quanto a associação do cortisol com o desempenho em determinados subcomponentes das FEs, ao mostrar prejuízo cognitivo seguido de estresse induzido (Alexander, Hillier, Smith, Tivarus & Beversdorf, 2007; Laredo et al., 2015; Plessow, Fischer, Kirschbaum & Goschke, 2011). A partir de uma meta-análise realizada por Shields et al. (2016) foi possível observar que ao comparar os efeitos do estresse e da administração do cortisol no desempenho das FEs, incluindo a flexibilidade cognitiva, houve maior influência do estresse através de padrões adicionais em vez da administração sozinha do cortisol, com exceção da influência no controle inibitório, que não houve diferença estatisticamente significativa.

No presente estudo, os resultados mostraram poucas correlações entre o cortisol e o desempenho nas FEs. Tal carência de resultados significativos pode ocorrer devido ao fato de que o estresse exerce efeitos múltiplos em diferentes processos biológicos, além do cortisol, como aumento dos hormônios sexuais e alteração no funcionamento do sistema imunológico, por exemplo, (Allen, Kennedy, Cryan, Dinan & Clarke, 2014; Lennartsson, Kushnir, Bergquist, Billig & Jonsdottir, 2012; Segerstrom & Miller, 2004; Steptoe, Hamer & Chida, 2007) que exercem efeito sobre a cognição (Allen et al., 2014; Mehta & Josephs, 2010). Dessa forma, os resultados sugerem que o cortisol sozinho não parece explicar os efeitos do estresse na cognição, incluindo as FEs. Contudo, a correlação positiva encontrada nos indivíduos diagnosticados com EM entre o cortisol e o número de erros em tarefa de controle inibitório indica que o estresse cria um fenótipo cognitivo que prejudica o controle executivo sobre os pensamentos (Shields et al., 2016).

Quanto ao estresse percebido e o desempenho cognitivo, o presente estudo mostrou ausência de correlação. Este resultado é corroborado por estudo de Lopez-Alava, Aliri, Olascoaga e Sistiaga (2017) que não mostrou correlação entre o estresse percebido e medidas de avaliação da cognição, incluindo as FEs. A amostra era semelhante a do presente estudos, com subtipo de EMRR e com EDSS \leq 6,5. Porém, estudo de Beier, Amtmann e Ehde (2015) mostrou que o estresse percebido previu queixas subjetivas de FEs em uma amostra de indivíduos diagnosticados com EM, sendo a maioria EMRR. Contudo, esse último estudo não utilizou medidas objetivas de avaliação cognitiva para validar os escores da avaliação subjetiva da cognição, o que pode ter sido uma importante limitação do estudo.

A fadiga é um sintoma comum apresentado por indivíduos diagnosticados com EM. Caracteriza-se por uma perda de energia física e mental limitante (Shah, 2009). A prevalência pode alcançar até 80% dos casos (Braley & Chervin, 2010) e pode ser considerada um indicador de piora da incapacidade na EM em indivíduos com EMRR (Cavallari et al., 2016). Um estressor pode resultar em fadiga que por consequência, pode levar a um hiperfuncionamento do sistema neuroendócrino, em especial a glândula suprarrenal, acelerando o organismo e secretando entre outros o cortisol. Para equilibrar esse desgaste o hipotálamo e o sistema nervoso parassimpático, através de uma reação pró-homeostase, trabalham em um processo inverso para auxiliar na adaptação orgânica (Kube, 2010). Quando há sobrecarga física e emocional, o indivíduo pode ter seu funcionamento fisiológico (neuroendócrino e neuroimunológicos) prejudicado, que poderão se manifestar de diferentes formas (Kube, 2010).

Desregulação no funcionamento do eixo HPA foi observado em pacientes com sintomas de fadiga, em estudo de Feinstein, Magalhaes, Richard, Audet e Moore (2014). O presente estudo não encontrou resultados significativos entre o cortisol e a fadiga em indivíduos do grupo clínico, assim como no estudo de Powell, Moss-Morris, Lioffi & Schlotz (2015) com indivíduos diagnosticados com EMRR e com EDSS $M = 4,35$ (1,40). Este resultado foi corroborado pelo estudo de Akcali, Zengin, Aksoy e Zengin (2017) que não encontrou associação entre hiperatividade do eixo HPA e fadiga em uma amostra de pacientes com EMRR e valores de EDSS correspondente ao nível mínimo e moderado de

incapacidade (EDSS entre 1 e 5,5). O cortisol nesse estudo foi avaliado através de amostras de sangue.

Estudo realizado por Gottschalk et al., (2005) sugeriu associação entre o funcionamento do eixo HPA, verificado através da análise de amostra de sangue e a fadiga. Contudo, a maioria da amostra não estava recebendo tratamento para EM, ao contrário da presente amostra, onde 94,2% fazia tratamento. Dessa forma, o tratamento medicamentoso, incluindo os imunomoduladores podem alterar níveis de citocinas, que estão envolvidas no funcionamento do eixo HPA (Akcali et al., 2017). A ausência de resultados significativos entre o cortisol e a fadiga no presente estudo no grupo clínico, pode ser mais bem compreendida pelo fato de que na EM, a fadiga clinicamente se parece com a Síndrome de Fadiga Crônica, sendo que o funcionamento do eixo HPA parece ser hiporreativo nessa Síndrome (Hall, 2017; Induruwa, Constantinescu & Gran, 2012; Papadopoulos & Cleare, 2012).

O presente estudo mostrou que ser do grupo de EM e ter nível de cortisol baixo prejudicou o desempenho em medida de resolução de problemas que envolvem a flexibilidade cognitiva, como as RNC e as categorias completadas no WCST. Esse último resultado foi encontrado na comparação de desempenho com indivíduos saudáveis. Esse dado é corroborado pela literatura, que mostra a influência do cortisol no desempenho das FEs. A flexibilidade cognitiva se caracteriza pela capacidade do indivíduo de modificar a direção das ações e dos pensamentos, em concordância com as exigências advindas do ambiente, alterando-as, quando necessário. Compreende a habilidade como mudanças de perspectiva ou ajustes flexíveis devido novas circunstâncias-regras, auxiliando assim, na resolução de problemas (Cunha et al., 2005; Diamond, 2013). Estudo de Goldfarb, Froböse, Cools e Phelps (2017) verificou que a resposta ao cortisol se correlacionou com pior desempenho em tarefa de avaliação da flexibilidade cognitiva em uma amostra de indivíduos saudáveis. Mudanças nos níveis de cortisol estiveram associados à flexibilidade cognitiva, sendo observada uma redução de desempenho dependente do tempo da resposta ao estímulo do eixo HPA (Plessow et al., 2011). Como mecanismo essencial para o comportamento adaptativo, indivíduos necessitam ser flexíveis na programar de novos objetivos de modo a alterar (troca de tarefas) a partir de mudanças no contexto. Estudo

mais recente de Plessow, Kiesel e Kirschbaum (2012) com uma amostra de indivíduos saudáveis investigou o efeito agudo do estresse psicossocial induzido na flexibilidade cognitiva pela verificação da resposta ao estresse pelo eixo HPA medido pelo cortisol salivar. Foi observado elevação do cortisol salivar e pior desempenho na flexibilidade ao implementar novos objetivos em indivíduos submetidos ao estresse agudo quando comparados ao grupo de indivíduos que não foram submetidos ao estresse. Esses resultados se mantiveram mesmo após 40 minutos da cessação do estressor.

Estudo que objetivou analisar o nível de cortisol salivar através do estresse induzido e o desempenho em tarefa de flexibilidade cognitiva em indivíduos jovens do sexo masculino mostrou melhora no desempenho cognitivo. Porém, ao verificar essa associação, a análise de tempos de respostas da tarefa sugeriu que o estresse aumentou o desempenho na tarefa através da modulação da eficiência no processamento da tarefa e não da flexibilidade cognitiva em si (Beste, Yildiz, Meissner, & Wolf, 2013). Na comparação do efeito do estresse agudo através da administração de cortisol no desempenho de diferentes subcomponentes das FEs se indica que o estresse age a partir de mecanismos distintos, além do cortisol (Shields et al., 2016). O dehidroepiandrosterona (DHEA), um hormônio endógeno secretado pelo córtex adrenal em resposta ao ACTH tem como seu derivado o DHEA-S. O DHEA-S é considerado um neuroesteróide e está envolvido na resposta ao estresse, através de benefícios ao comportamento e feitos neurotróficos (Majewska, Demingoren, Spivak & London, 1990). Estudo de Morgan et al. (2004) mostrou relação positiva entre o DHEA-S avaliado através da saliva e habilidades executivas, como a tomada de decisão durante estresse de soldados militares sugerindo que o DHEA-S atua como efeito antiestresse na cognição em humanos. Bloqueio de receptores minero corticoides centrais causou aumento dos níveis de cortisol basal e prejudicou o desempenho em tarefa de avaliação da flexibilidade cognitiva em uma amostra de homens jovens saudáveis (Otte et al., 2007).

Corroborando resultados do presente estudo e do estudo de Otte et al. (2007), Wingenfeldt, Wolf, Krieg e Lautenbacher (2011) investigaram efeito da administração de hidrocortisona diretamente antes da testagem neuropsicológica, incluindo medidas de avaliação da flexibilidade cognitiva. Os resultados não mostraram efeitos do nível de

cortisol elevado na cognição. Ainda, há estudos que investigaram o desempenho cognitivo quando na supressão do cortisol e encontraram efeitos prejudiciais na supressão do cortisol (Rimmele, Meier, Lange & Bom, 2010 ; Wagner & Born, 2008). Esses últimos resultados estão de acordo com entendimento de que níveis extremamente baixos de cortisol pode ter efeito negativo na cognição. Baixos níveis de cortisol salivar também estiveram relacionados ao pior desempenho no WCST em homens saudáveis no estudo de McCormick, Lewis, Somley e Kahan (2007).

Estudo de Robinson, Ode e Hilmert (2011) com indivíduos saudáveis investigou a reatividade ao estresse medido pelo cortisol salivar após tarefa de estresse social e o desempenho executivo através de um paradigma de mudança de tarefa. Os resultados mostraram que a reatividade do cortisol não previu o desempenho na tarefa de FEs. Contudo, os autores avaliaram as diferenças individuais na reatividade do cortisol e nos custos de troca de tarefa como preditores de resultados problemáticos da vida diária, como reatividade ao erro, preocupações, emoção negativa, e frequência de comportamentos agressivos. Os dados mostraram que os níveis mais altos dos resultados problemáticos foram referentes aos reatores de cortisol alto, que mostraram também maiores custos na troca de tarefa. Dessa forma, se sugere que indivíduos reagem de diferentes formas ao estresse e conseqüentemente, aos níveis de cortisol endógeno.

As FEs são processos de controle cognitivo altamente exigentes em termos de capacidade. Se menos recursos estiverem disponíveis sob o estresse, a habilidade de implementar novos objetivos à tarefa através da flexibilidade estará deficitária (Liefoghe, Barrouillet, Vandierendonck & Camos, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados se observou que, na presente amostra, os indivíduos diagnosticados com EM não diferiram dos indivíduos controles saudáveis quanto ao estresse. O estresse foi medido através do cortisol e de medida de autorrelato. Foi possível verificar que a grande maioria da amostra percebeu o nível de estresse como baixo e normal. Estes resultados sugerem que a presente amostra foi constituída, na sua maioria, de indivíduos não estressados. Ainda, a correlação observada foi, especialmente, entre medida de avaliação do controle inibitório referente ao número de erros com o cortisol, no grupo de EM, sendo que o essa última variável esteve alta quando maior o nível de cortisol, no grupo clínico. Ainda, foi possível observar interação somente com nível baixo de cortisol e o desempenho em medida de avaliação da resolução de problemas/ flexibilidade cognitiva no grupo de EM. A literatura sobre a relação do estresse, cortisol e do desempenho cognitivo é complexa, sutil e ainda não bem esclarecida (McEwen & Lasley, 2002 ; McCormick et al., 2007). Considera-se ainda a escassez de estudos nessa área em amostras de EM. Observou-se que a maioria dos estudos utilizaram medidas de cortisol agudo através da saliva combinado com método de indução do estresse em indivíduos saudáveis. O presente estudo avaliou medidas de cortisol crônico correspondente ao um mês prévio à avaliação neuropsicológica, o que restringiu as análises em termos de efeitos do cortisol a longo prazo na presente amostra.

O presente estudo apresenta limitações. Não foram avaliadas possíveis estratégias de *coping* utilizadas pelos indivíduos para lidar com a doença, bem como, minimizar os efeitos do estresse. A amostra foi formada por pacientes com nível mínimo e moderado de incapacidade, sendo que o subtipo da doença foi, em sua grande maioria, EMRR, não sendo realizado o cálculo amostral para as análises referentes às medidas de estresse. Dessa forma, não se torna possível a generalização dos resultados, estando esses relacionados a presente amostra e suas particularidades. Por fim, outro importante fator limitante do estudo é o fato do instrumento utilizado na avaliação do estresse percebido ser uma escala não adaptada à EM. Sugere-se estudos futuros que contemplem amostras heterogêneas em

termos de subtipos da doença e níveis de incapacidade para a melhor compreensão de diferentes perfis de EM e os efeitos do estresse através de instrumentos adaptados à população clínica.

Os resultados deixam claro que medidas de avaliação do estresse, como o estresse percebido e o cortisol, esse último, pelo menos por si só, parece não ser os responsáveis por produzir efeitos de estresse nas FEs, com exceção da associação com o desempenho no controle inibitório, apesar de fraca. Altos níveis de estresse não interagiram com o desempenho das FEs em ambos os grupos. Esses resultados, portanto, indicam a importância de uma avaliação simultânea de múltiplos hormônios ou processos do sistema imune a fim de melhor compreender os mecanismos biológicos por trás dos efeitos do estresse nas FEs.

REFERÊNCIAS

- Akcali, A., Zengin, F., Aksoy, S. N., & Zengin, O. (2017). Fatigue in Multiple Sclerosis: Is it related to cytokines and hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *15*, 37-341. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.004
- Alexander, J. K., Hillier, A., Smith, R. M., Tivarus, M. E., & Beversdorf, D. Q. (2007). Beta-adrenergic modulation of cognitive flexibility during stress. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*, 468–478. doi: 10.1162/jocn.2007.19.3.468
- Allen, A. P., Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2014). Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *38*, 94–124. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.005
- Amorin, P. (2000). *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)*: validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *2*, 106-115.
- Amtmann, D., Kim, J., Chung, H., Bamer, A. M., Askew, R. L., Wu, S.,...Johnson, K. L. (2014). Comparing CESD-10, PHQ-9, and PROMIS depression instruments in individuals with multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology*, *59*(2), 220-229. doi: 10.1037/a0035919
- Artemiadis, A. K., Anagnostouli, M. C., & Alexopoulos, E. C. (2011). Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: A systematic review. *Neuroepidemiology*, *36*, 109–120. doi: 10.1159/000323953
- Beier, M., Amtmann, D., & Ehde, D. M. (2015). Beyond depression: Predictors of self-reported cognitive function in adults living with MS. *Rehabilitation Psychology*, *60*(3), 254-262. <http://dx.doi.org/10.1037/rep0000045>
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa-ABEP. (2014). www.abep.org
- Beneton, F., Michoud, G., Coulange, M., Laine, N., Ramdani, C., Borgnetta, M.,... Trousselard, M. (2017). Recreational Diving Practice for Stress Management: An Exploratory Trial. *Frontiers in Psychology*, *18*, 8,2193. doi: 10.3389/fpsyg.2017.02193

- Berryman, C., Stanton, T. R., Bowering, K. J., Tabor, A., McFarlane, A., & Moseley, G. L. (2014). Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clinical Psychology Review, 34*(7), 563-579. doi:10.1016/j.cpr.2014.08.003
- Beste, C., Yildiz, A., Meissner, T. W., & Wolf, O. T. (2013). Stress improves task processing efficiency in dual-tasks. *Behavioural Brain Research, 252*, 260-265. doi: 10.1016/j.bbr.2013.06.013
- Braley, T. J., & Chervin, R. D. (2010). Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep, 33*, 1061-1067. doi:10.1093/sleep/33.8.1061
- Cavallari, M., Palotai, M., Glanz, B. I., Egorova, S., Prieto, J. C., Healy, B., Guttman, C. R. (2016). Fatigue predicts disease worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis, 22*, 1841–1849. doi:10.1177/1352458516635874
- Chrousos, G. P. (1995). The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine, 332*, 1351–1362. doi:10.1056/NEJM199505183322008
- Cohen, S., & Janicki-Deverts, D. (2012). Who's stressed? Distributions of psychological stress in the United States in probability samples from 1983, 2006, and 2009. *Journal of Applied Social Psychology, 42*, 1320–1334. doi: 10.1111/j.1559-1816.2012.00900.x
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress (C. D. B. Luft, S. O. Sanches, G. Z. Mazo, & A. Andrade, Tradução e adaptação brasileira, 2007). *Journal health Social Behavior, 24*, 385-96.
- Cohen, S., Kessler, R. C., & Gordon, L. U. (1995). Conceptualizing stress and its relation to disease. In S. Cohen, R. C. Kessler, & L. U. Gordon (Eds.), *Measuring stress: A guide for health and social scientists* (pp. 3-28). New York: Oxford University Press.
- Cunha, J. A., Trentini, C. M., Argimon, I. L., Oliveira, M. S., Werlang, B. G., & Prieb, R. G. (2005). *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas: Manual revisado e ampliado*. São Paulo: Casa do Psicólogo
- Diamond, A., (2013). Executive functions. *Annual Review Psychology, 64*, 135–168. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Duncan, M. T. (2006). Obtenção de dados normativos para desempenho no teste de Stroop num grupo de estudantes do ensino fundamental em Niterói. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria, 55*(1), 42-48. Retrieved from

<http://www.scielo.br/pdf/jbpsiq/v55n1/v55n1a06.pdf>

- Egeland, J., Lund, A., Landrø, N. I., Rund, B. R., Sundet, K., Asbjørnsen, A...Stordal, K. I. (2005). Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(6), 434-441. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00599.x
- Evans, P. D., Fredhoi, C., Loveday, C., Hucklebridge, F., Aitchison, E., Forte, D., & Clow, A. (2011). The diurnal cortisol cycle and cognitive performance in the healthy old. *International Journal of Psychophysiology*, 79(3), 371-377. doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.12.006
- Evans, G. W., & Fuller-Rowell, T. E. (2013). Childhood poverty, chronic stress, and young adult working memory: the protective role of self-regulatory capacity. *Developmental Science*, 16(5), 688–696. doi:10.1111/desc.12082
- Fassbender, K., Schmidt, R., Mössner, R., Kischka, U., Kühnen, J., Schwartz, A., & Hennerici, M. (1998). Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: association with cerebral inflammation. *Archives Neurology*, 55(1), 66-72. doi:10.1001/archneur.55.1.66
- Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J.F., Audet, B., & Moore, C. (2014). The link between multiple sclerosis and depression. *Nature Reviews. Neurology*, 10, 507–517. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.139>
- Gagnon, S. A., & Wagner, A. D. (2016). Acute stress and episodic memory retrieval: Neurobiological mechanisms and behavioral consequences. *Annals of the New York Academy of Science*, 1369(1), 55-75. doi: 10.1111/nyas.12996
- Goldfarb, E. V., Froböse, M. I., Cools, R., & Phelps, E. A. (2016). Stress and Cognitive Flexibility: Cortisol Increases Are Associated with Enhanced Updating but Impaired Switching. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 29(1), 14-24. doi: 10.1162/jocn_a_01029
- Goldstein, D. S., & Kopin, I. J. (2007). Evolution of concepts of stress. *Stress*, 10, 10-120.
- Gomez, R. G., Posener, J. A., Keller, J., DeBattista, C., Solvason, B., & Schatzberg, A. F. (2009). Effects of major depression diagnosis and cortisol levels on indices of neurocognitive function. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 1012-1018. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.01.017

- Gottschalk, M., Kümpfel, T., Flachenecker, P., Uhr, M., Trenkwalder, C., Holsboer, F., & Weber, F. (2005). Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *62*, 277–280. doi: 10.1001/archneur.62.2.277
- Gow, R., Thomson, S., Reider, M., Van Uum, S., & Koren, G. (2010). An assessment of cortisol analysis in hair and its clinical applications. *Forensic Science International*, *196*(1), 32-37. doi:10.1016/j.forsciint.2009.12.040
- Hall, D. L. (2017). Effects of telephone-delivered cognitive behavioral stress management intervention on fatigue interference and neuroimmune function in chronic fatigue syndrome. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, *78*(3-B(E)).
- Hamdan, A. C., & Pereira, A. P. A. (2009). Avaliação Neuropsicológica das Funções Executivas: Considerações Metodológicas. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, *22*(3), 386-393.
- Hansson, P. B., Murison, R., Lund, A., & Hammar, A. (2015). Cognitive functioning and cortisol profiles in first episode major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, *56*, 379–383. doi: 10.1111/sjop.12230
- Heaton, R. K., & Thompson, L. L. (2002). Wisconsin Card Sorting Test: Is one deck as good as two? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *4*(63).
- Heesen, C., Schulz, K. H., Fiehler, J., Von der Mark, U., Otte, C., Jung, R., Poettgen, J.,...Gold, S. M. (2010). Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity*, *4*(7), 1148-1155. doi:10.1016/j.bbi.2010.05.006
- Heim, C., Ehlert, U., & Hellhammer, D.H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* *25*, 1–35. Retrieved from [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530\(99\)00035-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530(99)00035-9)
- Hendrawan, D., Yamakawa, K., Kimura, M., Murakami, H., & Ohira, H. (2012). Executive functioning performance predicts subjective and physiological acute stress reactivity: preliminary results. *International Journal of Psychophysiology*, *84*(3), 277-283. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.03.006
- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*, 1212–1222. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001
- Induruwa, I., Constantinescu, C.S., & Gran, B. (2012). Fatigue in multiple sclerosis - a brief

- review. *Journal of the Neurological Science*, 323, 9–15.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2012.08.007>
- Kirschbaum C., Tietze, A., Skoluda, N., & Dettenborn, L. (2009). Hair as a retrospective calendar of cortisol production-Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 32-37. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.08.024
- Kliegel, M., Eschen, A., & Thöne-Otto, A I. T. (2004). Planning and realization of complex intentions in traumatic brain injury and normal aging. *Brain Cognition*, 56, 43–54. doi:10.1016/j.bandc.2004.05.005
- Kruger, P. G. (2001). Mast cells and multiple sclerosis: a quantitative analysis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 27, 275–280. doi:10.1046/j.0305-1846.2001.00331.x
- Kube, L. C. (2010). Fisiologia da fadiga, suas implicações na saúde do aviador e na segurança na aviação. SIPAER, 2(1), 35-57. Retrieved from file:///C:/Users/Seven/Downloads/61-507-1-PB%20(1).pdf
- Kurtzke J F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-1452.
- Laredo, S. A., Steinman, M. Q., Robles, C. F., Ferrer, E., Ragen, B. J., & Trainor, B. C. (2015). Effects of defeat stress on behavioral flexibility in males and females: Modulation by the mu-opioid receptor. *European Journal Neuroscience*, 41, 434–441. doi: 10.1111/ejn.12824
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer.
- Lennartsson, A. K., Kushnir, M. M., Bergquist, J., Billig, H., & Jonsdottir, I. H. (2012). Sex steroid levels temporarily increase in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *International Journal of Psychophysiology*, 84, 246–253. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.03.001
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment*. Oxford: University Press
- Liefooghe, B., Barrouillet, P., Vandierendonck, A., & Camos, V. (2008). Working memory costs of task switching. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 34(3), 478–494. doi: 10.1037/0278-7393.34.3.478
- López-Alava S., Aliri, J., Olascoaga, J., & Sistiaga, A. (2017). Psychosocial factors and

- cognitive performance in multiple sclerosis: gender differences. *Revista de Neurologia*, 65(5), 216-222. Retrieved from www.neurologia.com
- Lupien, S. J., & Lepage, M. (2001). Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behavioral Brain Research*, 127, 137–158. Retrieved from https://ac.els-cdn.com/S0166432801003618/1-s2.0-S0166432801003618-main.pdf?tid=26249d02-0acc-11e8-b75d00000aacb35f&acdnat=1517873437_7b2a9ccbe41c03803252822f8a158005
- Macuglia, M. R., Almeida, R. M. M., Giacomoni, C. H., & Caillava, F. (2016). Behavioural assessment of dysexecutive syndrome (BADS): Adaptação e evidências de validade. *Psico UFS*, 21(2). doi: <https://dx.doi.org/10.1590/1413-82712016210201>
- Majewska, M. D., Demirgoren, S., Spivak, C. E., & London, E. D. (1990). The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABAA receptor. *Brain Research*, 526, 143-146.
- Mehta, P. H., & Josephs, R. A. (2010). Testosterone and cortisol jointly regulate dominance: evidence for a dual-hormone hypothesis. *Hormones and Behavior*, 58, 898–906. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.08.020
- McCormick, C. M., Lewis, E., Somley, B., & Kahan, T. A. (2007). Individual differences in cortisol levels and performance on a test of executive function in men and women. *Physiology & Behavior*, 91(1), 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.01.020>
- McEwen, B., & Lasley, E. (2002). *The End of Stress as We Know It*. Washington, DC: Joseph Henry Press.
- Mohr, D. C., & Pelletier, D. (2006). A temporal framework for understanding the effects of stressful life events on inflammation in patients with multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20(1), 27-36. doi:10.1016/j.bbi.2005.03.011
- Monroe, S. M. (2008). Modern approaches to conceptualizing and measuring human life stress. *Annual Review of Clinical Psychology*, 4, 33-52. doi: 10.1146/annurev.Clinpsy.4.022007.141207
- Morgan, C. A., Southwick, S., Hazlett, G., Rasmusson, A., Hoyt, G., Zimolo, Z., & Charney, D. (2004). Relationships Among Plasma Dehydroepiandrosterone Sulfate and Cortisol Levels, Symptoms of Dissociation, and Objective Performance in Humans Exposed to Acute Stress. *General Psychiatry*, 61, 819-825. doi: 10.1001/archpsyc.61.8.819

- Najafi, P., & Moghadasi, M. (2017). The effect of yoga training on enhancement of Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol levels in female patients with multiple sclerosis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 26, 21e25
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.11.006>
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 343e938. doi: 10.1056/NEJM200009283431307
- Öhman, L., Nordin, S., Bergdahl, J., Slunga Birgander, L., & Stigsdotter Neely, A. (2007). Cognitive function in outpatients with perceived chronic stress. *Scandinavia Journal Work Environment & Health*, 33(3), 223-232. doi:10.5271/sjweh.1131
- Otte, C., Moritz, S., Yassouridis, A., Koop, M., Madrischewski, A. M., Wiedemann, K., & Kellner, M. (2007). Blockade of the mineralocorticoid receptor in healthy men: effects on experimentally induced panic symptoms, stress hormones, and cognition. *Neuropsychopharmacology*, 32(1), 232-238. doi: 10.1038/sj.npp.1301217
- Otto, A. R., Raio, C. M., Chiang, A., Phelps, E. A., & Dawa, N. D. (2013). Working-memory capacity protects model-based learning from stress. *PNAS*, 110(52), 20941–20946. doi:10.1073/pnas.1312011110
- Pabst, S., Schoofs, D., Pawlikowski, M., Brand, M., & Wolf, O. T. (2013). Paradoxical effects of stress and an executive task on decisions under risk. *Behavioural Neuroscience*, 127(3), 369-379. doi: 10.1037/a0032334
- Papadopoulos, A., & Cleare, A. J. (2012). Hypothalamic—pituitary— adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nature Reviews. Endocrinology*, 8, 22-32. doi: 10.1038/nrendo.2011.153
- Parmenter, B. A., Zivadinov, R., Kerenyi, L., Gavett, R., Weinstock-Guttman, B., Dwyer, M. G., & Benedict, R. H. (2007). Validity of the Wisconsin Card Sorting and Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) Sorting Tests in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(2), 215-223. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Validity+of+the+Wisconsin+Card+Sorting+and+DelisKaplan+Executive+Function+System+\(DKEFS\)+Sorting+Tests+in+multiple+sclerosis](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Validity+of+the+Wisconsin+Card+Sorting+and+DelisKaplan+Executive+Function+System+(DKEFS)+Sorting+Tests+in+multiple+sclerosis)
- Pavan K., Schmidt K., Marangoni, B., Mendes MF, Tilbery, C. P., & Lianza, S. (2007)

- Esclerose Múltipla, Adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arquivo de Neuropsiquiatria* 65(3-A), 669-673.
- Plessow, F., Fischer, R., Kirschbaum, C., & Goschke, T. (2011). Inflexibly focused under stress: acute psychosocial stress increases shielding of action goals at the expense of reduced cognitive flexibility with increasing time lag to the stressor. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(11), 3218-3227. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00024
- Plessow, F., Kiesel, A., & Kirschbaum, C. (2012). The stressed prefrontal cortex and goal-directed behaviour: acute psychosocial stress impairs the flexible implementation of task goals. *Experimental Brain Research*, 216(3), 397-408. doi: 10.1007/s00221-011-2943-1
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M.,... Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Annals of Neurology*, 69, 292–302. doi: 10.1002/ana.22366
- Porcelli, A. J., Cruz, D., Wenberg, K., Patterson, M. D., Biswal, B. B., & Rypma, B. (2008). The effects of acute stress on human prefrontal working memory systems. *Physiology & Behavior*, 95, 282–289. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.04.027
- Powell, D. J. H., Moss-Morris, R., Liossi, C., & Schlotz, W. (2015). Circadian cortisol and fatigue severity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology*, 56, 120-131. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.03.010>
- Pragst, F., & Balikova, M. A. (2006). State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clinica Chimica Acta*, 370(1-2), 17-49. doi:10.1016/j.cca.2006.02.019
- Raul, J. S., Cirimele, V., Ludes, B., & Kintz, P. (2004). Detection of physiological concentrations of cortisol and cortisone in human hair. *Clinical Biochemistry*, 37(12), 1105-1111. doi:10.1016/j.clinbiochem.2004.02.010
- Rimmele, U., Meier, F., Lange, T., & Born, J. (2010). Suppressing the morning rise in cortisol impairs free recall. *Learning & Memory*, 17(4), 186–190. doi:10.1101/lm.172851017/4/186
- Robinson, M. D., Ode, S., & Hilmert, C. J. (2011). Regulated and unregulated forms of cortisol reactivity: a dual vulnerability model. *Psychosomatic Medicine*, 73(3), 250-256. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182099deb
- Ruggieri, R. M., Palermo, R., Vitello, G., Gennuso, M. Settipani, N., & Piccoli, F. (2003).

- Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS \leq 3.5. *Acta Neurológica Scandinavica*, 108(5), 323-326 doi: 10.1034/j.1600-0404.2003.00157.x
- Russell, E., Koren, G., Reider, M., & Van Uum, S. (2011). Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: Current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology*, 37(5), 589-601. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.09.009
- Sänger, J., Bechtold, L., Schoofs, D., Blaszkewicz, M., & Wascher, E. (2014). The influence of acute stress on attention mechanisms and its electrophysiological correlates. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 353. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00353
- Santos, I. S., Tavares, B. F., Munhoz, T. N., Almeida, L. S. P., Silva, N. T. B., Tams, B. D.,....Matijasevich, A. (2013). Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. *Cadernos de Saúde Pública*, 29(8), 1533-1543. Retrieved from <https://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00144612>
- Schoofs, D., Wolf, O. T., & Smeets, T. (2009). Cold pressor stress impairs performance on working memory tasks requiring executive functions in healthy young men. *Behavioral Neuroscience*, 123(5), 1066-1075. Retrieved from <http://dx.doi.org.ez45.periodicos.capes.gov.br/10.1037/a0016980>
- Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, 130, 601–630. doi: 10.1037/0033-2909.130.4.601
- Shah, A. (2009). Fatigue in multiple sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North American*, 20, 363–372. doi: 10.1016/j.pmr.2008.12.003
- Sheehan, D., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E.,.... (1998). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(suppl 20), 22-33. Retrieved from <http://www.psychiatrist.com/jcp/article/Pages/1998/v59s20/v59s2005.aspx>
- Shields, G. S., Sazma, M. A., & Yonelinas, A. P. (2016). The effects of acute stress on core executive functions: a meta-analysis and comparison with cortisol. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 68, 651–668. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.038
- Silva, A. M. B., & Enumo, S. R. F. (2014). Estresse em um fio de cabelo: revisão sistemática

- sobre cortisol capilar . *Avaliação Psicológica*, 13(2), 203-211. Retrieved from http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167704712014000200008&lng=pt&tlng=pt
- Smith, A. (1982). Symbol Digits Modalities Test. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Society of Hair Testing (1997). *Forensic Science International*, 84(1e3):3e6.
- Stephens, A., Hamer, M., & Chida, Y. (2007). The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain, Behavioral and Immunity*, 21, 901–912. doi: 10.1016/j.bbi.2007.03.011
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. 3rded. Oxford University Press: New York.
- Theoharides, T. C. (2002). Mast cells and stress--a psychoneuroimmunological perspective. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(2), 103-108. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11910253>
- Theoharides, T. C., Singh, L., Boucher, W, Pang, X., Letourneau, R., Webster, E., & Chrousos, G. (1998). Corticotropinreleasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its pro inflammatory effects. *Endocrinology*, 139, 403–413.
- Topciu, R. A. (2013). *Fluctuations of perceived stress and fatigue impact in patients with relapsing remitting multiple sclerosis and the moderating role of coping mechanisms: a diary study*. Tese (Doutorado) não publicada- Escola de Artes e Ciências
- Trentini, C. M., Yates, D. B., & Heck, V. S. (2014). *Escala de Inteligência Wechsler Abreviada (WASI): Manual profissional*. São Paulo, SP: Casa do Psicólogo.
- van Uum, S. H., Sauv e, B., Fraser, L. A., Morley-Forster, P., Paul, T. L., & Koren, G. (2008). Elevated content of cortisol in hair of patients with severe chronic pain: a novel biomarker for stress. *Stress*, 11(6), 483-488. doi: 10.1080/10253890801887388
- Vinski, M. T., & Watter, S. (2013). Being a grump only makes things worse: A transactional account of acute stress on mind wandering. *Frontiers in Psychology*, 4, 730. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00730

- Vogel, S., Fernández, G., Joëls, M., & Schwabe, L. (2016). Cognitive adaptation under stress: A case for the mineralocorticoid receptor. *Trends in Cognitive Sciences*, 20, 192–203. doi: 10.1016/j.tics.2015.12.003
- Wagner, F., Camey, S. A., & Trentini, C. M. (2014). Análise fatorial confirmatória da escala de inteligência Wechsler abreviada: Versão português brasileiro. *Avaliação Psicológica*, 13(3), 383-389. Retrieved from http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712014000300010&lng=pt&tlng=pt
- Wagner, U. & Born, J. (2008) Memory consolidation during sleep: interactive effects of sleep stages and HPA regulation. *Stress* 11(1), 28–41. doi:10.1080/10253890701408822
- Wieggers, G. J., Labeur, M. S., Stec, I. E., Klinkert, W. E., Holsboer, F., & Reul, J. M. (1995). Glucocorticoids accelerate anti-T cell receptor-induced T cell growth. *Journal of Immunology*, 155(4), 1893-1902. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7636240>
- Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., & Evans, J. J. (1996). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)*. Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.
- Wingenfeld, K., Wolf, S., Krieg, J. C., & Lautenbacher, S. (2011). Working memory performance and cognitive flexibility after dexamethasone or hydrocortisone administration in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 217(3), 323-329. doi: 10.1007/s00213-011-2286-4
- Wosu, A. C., Valdimarsdóttir, U., Shields, A. E., Williams, D. R., & Williams, M. A. (2013). Correlates of cortisol in human hair: implications for epidemiologic studies on health effects of chronic stress. *Annals of Epidemiology*, 23(12), 797-811. doi:10.1016/j.annepidem.2013.09.006
- Zapulla, J. P., Arock, M., Mars, L. T., & Liblau, R. S. (2002). Mast cells: new targets for multiple sclerosis therapy? *Journal of Neuroimmunology*, 131, 5–20. Retrieved from [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728\(02\)00250-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00250-3)

CAPÍTULO V

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os estudos das FEs iniciaram com a compreensão dos transtornos comportamentais e das disfunções executivas como consequência de danos frontais. Com o aumento dos estudos na área da neuropsicologia, uma ampla gama de transtornos cognitivos e comportamentais foi sendo identificada após danos em redes neurais extra-frontais. A Esclerose Múltipla (EM) é considerada uma doença autoimune, inflamatória do Sistema Nervoso Central (SNC) que causa danos na bainha de mielina, podendo causar lesões em diferentes regiões cerebrais. Uma evolução progressiva e degenerativa da doença é comum (Filippi, 2015).

Estudos são feitos para investigar prejuízos cognitivos na EM e a atenção para esses dados estão crescendo na literatura. Os resultados mostram que pode haver uma relação entre a cognição e a incapacidade da doença, medido pela *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Huijbregts et al., 2004; Sepulcre et al., 2006; Solari, Mancuso, Motta, Mendozzi & Serrati, 2002). Porém, os déficits cognitivos em alguns casos parecem progredir ao longo do tempo independente da incapacidade imposta pela doença. Escores na EDSS não contemplam medidas de cognição, através da avaliação neuropsicológica (Niino et al., 2017). De uma forma geral, estudos na área da neuropsicologia sugerem que 40-65% dos indivíduos diagnosticados com EM são cognitivamente prejudicados. O perfil de prejuízos na EM tem se mostrado heterogêneo, no entanto, a memória e a velocidade de processamento da informação estão mais bem definidas na literatura como deficitária nessa população (Bobholz & Rao, 2003). O *Relative Consequence Model* (DeLuca et al., 2004) sugere influência de prejuízo na velocidade de processamento da informação no desempenho cognitivo de alto nível, incluindo as FEs.

O cortisol é o principal regulador endógeno do sistema imunológico, do metabolismo energético via liberação da glicogênese e fundamental na resposta ao estresse (Powell, Mos-Morris, Lioffi & Schlotz, 2015). Estudos mostram associação positiva entre

o estresse e o risco de exacerbação dos sintomas na EM (Artemiadis, Anagnostouli & Alexopoulos, 2011; Mohr, Hart, Julian & Pelletier, 2004). Por ser o córtex frontal, uma região cerebral rica em receptores de cortisol, estudos tem buscado melhor compreender a relação entre o cortisol e o desempenho das FEs (Lupien & Lepage, 2001).

A presente tese teve como objetivos revisar a literatura existente sobre o estresse e a EM, assim como, avaliar o desempenho das FEs, especialmente, os subcomponentes inibição, planejamento, resolução de problemas, flexibilidade cognitiva e julgamento. A avaliação foi realizada em indivíduos diagnosticados com EM com nível leve e moderado de incapacidade medido pela EDSS. Medidas de correlação foram feitas entre a velocidade de processamento da informação e FEs. Ainda, o presente estudo objetivou verificar a associação entre medida de avaliação fisiológica e subjetiva do estresse, através do cortisol e da percepção e o desempenho das FEs na amostra de EM. Utilizou-se o cortisol e medida de estresse percebido como fatores, a fim de ver a interação entre grupo de EM e grupo controle, tendo como variável dependente, as FEs. Foram utilizadas a depressão e a fadiga como variáveis controles, devido alta prevalência desses sintomas na EM.

Através da revisão sistemática da literatura (Artigo 1) que teve como objetivo a verificar se o estresse estava relacionado ao desempenho nas FEs em indivíduos diagnosticados com EM, foi possível observar que os estudos investigam a relação entre desempenho cognitivo, especialmente das FEs, de forma indireta. Os resultados mostraram que um sistema de diferentes intervenções pode causar maior impacto no desempenho cognitivo dos indivíduos. A avaliação das FEs nos estudos analisados considerou uma gama de subcomponentes, tais como: flexibilidade cognitiva, resolução de problemas, inibição, planejamento, fluência verbal e tomada de decisão. Dentro dessas intervenções, estão inseridas atividades influentes no estresse, como o próprio gerenciamento do estresse através de massagem relaxante e meditação, estratégias de *coping* e exercícios físicos. Intervenções agudas também se mostraram eficazes, além da prática diária das atividades. As avaliações do estresse foram feitas através de autorrelato, não sendo encontrados, no período de busca da revisão (2017-2007) estudos com medidas fisiológicas do estresse. Apesar de sugerir efeito na regulação do funcionamento do eixo HPA, os resultados se mostram limitados, não sendo possível inferir causa e efeito na avaliação subjetiva do

estresse e funcionamento do sistema endócrino. Os estudos, apesar de mostrarem associação entre o estresse e desempenho cognitivo, em sua maioria, diferiram em suas amostras, não sendo possível identificar um perfil de indivíduos diagnosticados com EM previamente definido. Ou seja, variaram em relação ao nível de incapacidade e ao subtipo da doença, por exemplo.

O estudo empírico (Artigo 2), apresenta dados da avaliação neuropsicológica e a velocidade de processamento da informação e teve como objetivos: verificar se há diferença no desempenho dos subcomponentes das FEs em indivíduos diagnosticados com EM de incapacidade mínima e moderada e indivíduos saudáveis e verificar se há efeito da velocidade de processamento da informação no desempenho das FEs nos grupos clínicos. Os resultados mostraram que os indivíduos do grupo de EM com incapacidade moderada apresentaram pior desempenho nas FEs quando comparado aos indivíduos saudáveis. Esse último resultado foi, especialmente, em medida de controle inibitório e de planejamento. Quando comparado ao grupo de EM com incapacidade leve, a diferença estatisticamente significativa foi em relação ao desempenho em controle inibitório (medida de interferência no Teste *Stroop*). O grupo de EM com incapacidade leve, apresentou desempenho estatisticamente significativo abaixo do grupo controle em medida de avaliação do tempo gasto na realização de tarefa de planejamento. Quanto às correlações entre medidas de avaliação das FEs e velocidade de processamento da informação, os resultados se mostraram estatisticamente significativos, especialmente, para o grupo de EM com incapacidade leve e o grupo de indivíduos saudáveis. Essas correlações foram com o controle inibitório, a flexibilidade cognitiva, a resolução de problemas, e o julgamento. Para o grupo de EM de incapacidade moderada, a correlação estatisticamente significativa se limitou a medida de resolução de problemas. Os resultados da comparação de desempenho nas FEs entre os três grupos sugerem que o nível de incapacidade na EM pode estar associado ao pior desempenho cognitivo, especialmente nos subcomponentes das FEs, controle inibitório. Por sua vez, as correlações indicam que os indivíduos diagnosticados com EM que apresentam maior incapacidade, as FEs parecem não ser afetadas de forma significativa pela velocidade de processamento da informação, mas sim, pelo prejuízo executivo, em si.

Por fim, o estudo empírico relacionado ao desempenho das FEs e medidas de estresse (Artigo 3) teve como objetivo comparar o cortisol capilar e o estresse percebido e verificar a associação com o desempenho das FEs em indivíduos diagnosticados com EM e indivíduos controles. Os resultados não foram significativos nas correlações entre a cognição e o estresse percebido. O estresse avaliado através do cortisol mostrou estar associado com o desempenho no controle inibitório, em indivíduos do grupo de EM. Ao analisar a interação considerando o grupo e o nível de cortisol (alto e baixo) e as medidas de avaliação das FEs como variáveis dependentes, se observou resultado significativo em ser do grupo de EM e nível baixo de cortisol no desempenho em resolução de problemas/flexibilidade cognitiva. O grupo clínico apresentou pior desempenho em comparação ao grupo controle. Dessa forma, os dados sugerem que o estresse, avaliado através do cortisol, apresenta mínima relação com o desempenho das FEs na presente amostra de EM. No estudo 3, não houve relação entre o estresse avaliado através de medida subjetiva.

O presente estudo esperava encontrar pior desempenho das FEs no grupo de EM com incapacidade moderada em comparação ao grupo de EM com incapacidade mínima e desse último, em relação ao grupo de indivíduos saudáveis. Ainda, se esperava encontrar que a velocidade de processamento da informação afetaria o desempenho nas FEs, assim como, diferenças estatisticamente significativas entre medidas de avaliação do estresse entre os grupos. Em relação ao estresse, o grupo clínico apresentaria maiores escores em comparação ao grupo controle e correlações negativas entre o cortisol e medidas de estresse percebido e as FEs seriam mostradas. Conclui-se, a partir do estudo de revisão sistemática da literatura e dos artigos com dados empíricos, que o desempenho das FEs (especialmente, o controle inibitório e o planejamento) está prejudicado na EM, em comparação aos indivíduos sem a doença. O desempenho no controle inibitório está associado ao nível de incapacidade medido pela EDSS. Escores mais altos na EDSS podem prejudicar o desempenho executivo, quando comparado aos indivíduos diagnosticados com EM com nível leve de incapacidade e aos indivíduos saudáveis. Ainda, através dos dados do presente estudo, foi possível perceber que a velocidade de processamento da informação pode afetar o desempenho das FEs. Esse último resultado prejudicou,

especialmente, o grupo de indivíduos diagnosticados com EM com incapacidade leve e o grupo controle. Dessa forma, se indica que os prejuízos na cognição relacionados às FEs em indivíduos com leve incapacidade podem estar associados ao prejuízo na velocidade de processamento da informação, conforme o *Relative Consequence Model*, sugerido por DeLuca et al. (2004).

O estresse, medido através da percepção dos indivíduos diagnosticados com EM e do cortisol parece não estar associado ao desempenho nas FEs na presente amostra, com exceção do desempenho no controle inibitório. O nível de cortisol baixo prejudicou o desempenho na resolução de problemas e flexibilidade cognitiva nos indivíduos diagnosticados com EM em comparação ao grupo controle. Contudo, importante ressaltar que não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas nas médias do estresse percebido e o cortisol na comparação entre ambos os grupos. Ainda, ao verificar os dados descritivos em termos de frequência, foi possível observar que a grande maioria da amostra para o grupo clínico e grupo controle percebeu o nível de estresse baixo ou normal. O estresse avaliado foi correspondente ao mês anterior da coleta de dados. Ainda, 94,2% dos pacientes faziam tratamento para a EM e estavam livres de surtos. Esses últimos dados podem ter influenciado os resultados, ao se tratar de uma amostra de indivíduos não estressados. Não foram avaliadas estratégias de *coping* como possíveis formas de lidar com o estresse na presente amostra.

Os resultados do estudo de revisão mostraram escassez de estudos na literatura nos últimos 10 anos sobre medidas fisiológicas do estresse e desempenho das FEs. Os estudos encontrados apontaram para a existência de uma relação indireta entre o estresse percebido e os diferentes subcomponentes das FEs. Os resultados mostraram efeitos positivos na cognição após medidas de intervenções, incluindo o manejo do estresse, sendo que esse último foi avaliado através de escala de autorrelato.

Importante ressaltar que a grande maioria dos estudos encontrados na literatura estava relacionado a medidas agudas do estresse. Os efeitos do estresse foram medidos após indução que foi avaliado através do cortisol salivar. Ainda, há raros estudos na literatura com amostras clínicas, incluindo doenças autoimunes. A maioria das amostras utilizadas incluiu indivíduos saudáveis, o que pode ter colaborado para a discrepância de

resultados encontrados no presente estudos e os dados da literatura. Ainda, foi possível observar heterogeneidade das amostras de EM, com diferentes níveis de incapacidade e subtipos (incluindo formas remissivas e degenerativas da doença).

Sugere-se para estudos futuros avaliar amostras maiores que possam contemplar as diferentes características da EM. Amostras incluindo indivíduos com diferentes níveis de incapacidade, subtipos, tempo de sintomas e diagnóstico irão aumentar a validade externa dos resultados quanto ao perfil cognitivo/executivo desses pacientes. Ainda, importante ressaltar a complexidade do funcionamento do sistema endócrino e imunológico. Dessa forma, se torna de grande relevância clínica a avaliação de diferentes hormônios envolvidos no estresse, além do cortisol, avaliado no presente estudo. Rigor metodológico é necessário, no que diz respeito à forma de avaliação do estresse, incluindo o estresse agudo, estresse crônico e estresse induzido.

A avaliação neuropsicológica das FEs se torna relevante em contextos clínicos ao considerar a ampla gama de quadros patológicos que apresentam, como algumas de suas consequências, sintomas disexecutivos e alteração de comportamento. Tratando-se de doenças que poderão se tornar degenerativas do SNC, a identificação precoce dos prejuízos poderá oferecer informações para o planejamento de tratamentos eficazes para determinadas perfis de pacientes.

REFERÊNCIAS

- Akcali, A., Zengin, F., Aksoy, S. N., & Zengin, O. (2017). Fatigue in Multiple Sclerosis: Is it related to cytokines and hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *15*, 37-341. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.004
- Andrade, V. M., Santos, F. H., & Bueno, O. F. A. (2004). *Neuropsicologia Hoje*. São Paulo: Artes Médicas.
- Artemiadis, A. K., Anagnostouli, M. C., & Alexopoulos, E. C. (2011). Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: A systematic review. *Neuroepidemiology*, *36*, 109–120. doi: 10.1159/000323953
- Artemiadis, A. K., Vervainioti, A. A., Alexopoulos, E. C., Rombos, A., Anagnostouli, M. C., & Darviri, C. (2012). Stress Management and Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *27*(4), 406-416. doi: <https://doi.org/10.1093/arclin/acs039>
- Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of Neurology*, *61*(4), 288–299. doi:10.1002/ana.21117
- Bilder, R. M. (2012). Executive control: Balancing stability and flexibility via the duality of evolutionary neuroanatomical trends. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *14*(1), 39-47.
- Bobholz, J. A., & Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, *16*, 283–288. doi: 10.1097/01.wco.0000073928.19076.84
- Brewin, C. R. (2011). The nature and significance of memory disturbance in posttraumatic stress disorder. *Annual Review of Clinical Psychology*, *7*, 203-227. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032210-104544
- Cerezo-García, M., Martín Plasencia, P., & Aladro Benito, Y. (2015). Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. *Acta Neurológica Scandinavica*, *131*(5), 313-320. doi: 10.1111/ane.12345

- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648), 1502-1517. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7
- Conrad, C. D., Mauldin-Jourdain, M. L., & Hobb,s R. J. (2001). Metyrapone reveals that previous chronic stress differentially impairs hippocampal-dependent memory. *Stress*, 4(4), 305-318. doi:10.3109/10253890109014754
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 550–562. doi:10.1080/13803390490496641
- Denis, N. L., Gálvez, M. E. O., & Sánchez, G. M. (2009). Esclerosis múltiple: aspectos generales y abordaje farmacológico. *Revista Cubana de Farmácia*, 43(2), 1-14. Retrieved from <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v43n2/far11209.pdf>
- Feinstein, A. (2012). Multiple sclerosis and cognitive dysfunction: how accurate are patients' self-assessments? *European Journal of Neurology*, 19(4), 535–536. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03601.x
- Fernández, G. (2000). Base racional para los nuevos tratamientos en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 30, 1257-1264.
- Filippi, M. (2015). MRI measures of neurodegeneration in multiple sclerosis: Implications for disability, disease monitoring, and treatment. *Journal of Neurology*, 262, 1–6. doi: 10.1007/s00415-014-7340-9
- Filippi, M., Rocca, M. A., Benedict, R. H., DeLuca, J.,Geurts, J. J., Rombouts, S. A.,...Comi, G. (2010). The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 75(23), 2121-2128. doi: 10.1212/WNL.0b013e318200d768
- Finkelsztejn, A., Lopes, J. S., Noal, J., & Finkelsztejn, J. M. (2014).The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 72(2), 104-106. doi: 10.1590/0004-282X20130216
- Franz, C. E., Lyons, M. J., O'Brien, R., Panizzon, M. S., Kim, K., Bhat, R.,... Kremen, W. S. (2011). A 35-year longitudinal assessment of cognition and midlife depression symptoms: the Vietnam Era Twin Study of Aging. *American Journal of Geriatric and*

- Psychiatry*, 19(6), 559-570. doi:10.1097/JGP.0b013e3181ef79f1
- Gaudino, E. A., Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J., & Diamond, B. J. (2001). A comparison of cognitive performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14, 32–44. Retrieved from http://journals.lww.com/cogbehavneurol/Abstract/2001/01000/A_Comparison_of_Memory_Performance_in.4.aspx
- Genova, H. M., DeLuca, J., Chiaravalloti, N., & Wylie, G. (2013). The relationship between executive functioning, processing speed and white matter integrity in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(6), 631–641. doi:10.1080/13803395.2013.806649
- Genova, H. M., Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., Voelbel, G. T., & DeLuca J. (2009). Cognition in multiple sclerosis: a review of neuropsychological and fMRI research. *Frontiers in Bioscience*, 14, 1730–1744. Retrieved from <https://www.bioscience.org/2009/v14/af/3336/fulltext.htm>
- Gindri, G., Zibetti, M. R., & Fonseca, R. P. (2008). Funções executivas pós-lesão de hemisfério direito: Estudo comparativo e frequência de déficits. *PSICO*, 39(3), 282-291.
- Goverover, Y., Chiaravalloti, N., & DeLuca J. (2013). The influence of executive functions and memory on self-generation benefit in persons with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neurology*, 35(7), 775-783. doi:10.1080/13803395.2013.824553
- Heesen, C., Gold, S. M., Huitinga, I., & Reul, J. M. (2007). Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis - a review. *Psychoneuroendocrinology*, 32(6), 604-618. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.05.002
- Huijbregts, S. C., Kalkers, N. F., de Sonnevile, L. M., de Groot, V., Reuling, I. E., & Polman, C. H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, 63(2), 335-339. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000129828.03714.90>

- Kieseier, B. C., Hemmer, B., & Hartung, H. P. (2005). Multiple sclerosis--novel insights and new therapeutic strategies. *Current Opinio in Neurology*, *18*(3), 211-220. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15891402>
- Kristensen, C. H. (2006). Funções executivas e envelhecimento. Em M. A. M. P. Parente (Org.), *Cognição e envelhecimento* (pp. 97-111). Porto Alegre: Artmed.
- Kurtzke J F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, *33*, 1444-1452.
- Lassmann, H., Bruck, W., & Lucchinetti, C. F. (2007). The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathology*, *17*(2), 210–218. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x
- Leavitt, V. M., Wylie, G., Krch, D., Chiaravalloti, N., DeLuca, J. & Sumowski, J. F. (2014). Does Slowed Processing Speed Account for Executive Deficits in Multiple Sclerosis? Evidence From Neuropsychological Performance and Structural. *Neuroimaging. Rehabilitation Psychology*, *59*(4), 422-428. doi:10.1037/a0037517
- Lima, E. P., Rodrigues, J. L., Vasconcelos, A. G., Lana-Peixoto, M. A., & Haase, V. G. (2008). Heterogeneidade dos déficits cognitivo e motor na esclerose múltipla: um estudo com a MSFC. *Psico*, *39*(3), 371-381.
- Lipov, E., Kelzenberg, B., Rothfeld, C., & Abdi, S. (2012). Modulation of NGF by cortisol and the Stellate Ganglion Block - is this the missing link between memory consolidation and PTSD? *Medical Hypotheses*, *79*(6), 750-753. doi:10.1016/j.mehy.2012.08.019
- Lupien, S. J., & Lepage, M. (2001). Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behav ioural Brain Research*, *127*, 137–158. Retrieved from https://ac.els-cdn.com/S0166432801003618/1-s2.0-S0166432801003618-main.pdf?_tid=26249d02-0acc-11e8-b75d00000aacb35f&acdnat=1517873437_7b2a9ccbe41c03803252822f8a158005
- Mäder-Joaquim, M. J. (2010). O Neuropsicólogo e Seu Paciente. In L. F. Malloy-Diniz, D. Fuentes, P. Mattos, & N. Abreu (Orgs.). *Avaliação Neuropsicológica* (pp. 46-57). São Paulo, SP: Artmed.
- Melief, J., Koper, J. W., Endert, E., Møller, H. J., Hamann, J., Uitdehaag, B. M., & Huitinga, I. (2016). Glucocorticoid receptor haplotypes conferring increased sensitivity (BclI and

- N363S) are associated with faster progression of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 299, 84-89. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.08.019
- Malloy-Diniz, L. F., Paula, J. J., Loschiavo-Alvares, F. Q., Fuentes, D., & Leite, W. B. (2010). Exame das Funções Executivas. In L. F. Malloy-Diniz, D. Fuentes, P. Mattos, & N. Abreu (Orgs.). *Avaliação Neuropsicológica* (pp. 94-113). São Paulo: Artmed.
- Mohr, D. C., Hart, S. L., Julian, L., Cox, D., & Pelletier, D. (2004). Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 328, 731. doi:10.1136/bmj.38041.724421.55
- Mohr, D. C., & Pelletier, D. (2006). A temporal framework for understanding the effects of stressful life events on inflammation in patients with multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20(1), 27-36. doi:10.1016/j.bbi.2005.03.011
- Niino, M., Fukazawa, T., Kira, J. I., Okuno, T., Mori, M., Sanjo, N.,...Matsui, M. (2017). Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japan. *Multiple Sclerosis Journal Experimental, Translational and Clinical*, 3(4), 2055217317748972. doi: 10.1177/2055217317748972
- Pereira, A. G. (2013). *Evolução das Funções Cognitivas Psíquicas e Motoras dos Pacientes Portadores de Esclerose Múltipla*. Tese (Doutorado) não publicada-Pontifícia 24 Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. C.D.D. 616.834 N.L.M. WL 360. Porto Alegre.
- Powell, D. J. H., Moss-Morris, R., Liossi, C., & Schlotz, W. (2015). Circadian cortisol and fatigue severity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology*, 56, 120-131. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.03.010
- Radomski, A. D., Power, C., Purdon, S. E., Emery, D. J., Blevins, G., Warren, K. G., & Fujiwara, E. (2015). Decision-making under explicit risk is impaired in multiple sclerosis: relationships with ventricular width and disease disability. *BMC Neurology*, 15(1), 61. doi:10.1186/s12883-015-0318-0
- Sepulcre, J., Vanotti, S., Hernández, R., Sandoval, G., Cáceres, F., Garcea, O., & Villoslada, P. (2006). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis*, 12(2), 187-195. doi: 10.1191/1352458506ms1258oa
- Solari, A., Mancuso, L., Motta, A., Mendozzi, L., & Serrati, C. (2002).

- Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 8(2), 169-176. doi: 10.1191/1352458502ms780oa
- Sumowski, J. F., Benedict, R., Enzinger, C., Filippi, M., Geurts, J. J., Hamalainen, P.,... Rao S. (2018). Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*, 90, 278-288. doi:10.1212/WNL.0000000000004977
- Takeda, A. (2014). Neuropsychological tests in multiple sclerosis. *Nihon Rinsho*, 72(11), 1989-1994. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/med/25518382>
- Villoslada, P., Alonso, C., Agirrezabal, I., Kotelnikova, E., Zubizarreta, I., Pulido-Valdeolivas, I.,... & Castro, A. (2017). Metabolomic signatures associated with disease severity in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 4(2), e321. doi: 10.1212/NXI.0000000000000321.
- Wingerchuk, D. M., Lennon, V. A., Lucchinetti, C. F., Pittock, S. J., & Weinshenker, B. G. (2007). The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurology*, 6(9), 805-815. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8
- Wirth, M. M. (2015). Hormones, stress, and cognition: The effects of glucocorticoids and oxytocin on memory. *Adaptive Human Behavior and Physiology*, 1(2), 177-201. doi:10.1007/s40750-014-0010-4

APÊNDICES

Apêndice A. Questionário Sociodemográfico e de Aspectos de Saúde

Nome: _____

Sexo () M () F Data de Nascimento: __/__/__ Idade: _____ anos

Participante controle ()

EM: () SR () SP () PP

Tempo de diagnóstico: Dia _____ mês _____ Ano: _____

EDSS: _____

Faz atividade física? () S () N

Se sim, que tipo de atividade? _____

Quantas vezes por semana realiza a atividade? _____

Mês e ano que começou a atividade? _____

Está gestante ou amamentando? () S () N

Renda Mensal: _____

Classificação Econômica:

Telefone para Contato: _() _____

Cidade: _____

Hospital de Origem: _____

ASPECTOS CULTURAIS						
ATUAL						
Hábitos de leitura	Revistas	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Jornais	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Livros	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Outros	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Quais outros	TOTAL: /16				
Hábitos de escrita	Textos	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Recados	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Outros	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Quais Outros	TOTAL: /12				
	PRE-LESAO (caso paciente)					
Hábitos de leitura	Revistas	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Jornais	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Livros	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Outros	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Quais outros	TOTAL: /16				
Hábitos de escrita	Textos	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Recados	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Outros	(4) todos os dias;	(3) alguns dias por semana;	(2) 1 vez por semana;	(1) raramente;	(0) nunca
	Quais Outros	TOTAL: /12				

Escolaridade: _____

Quantidade de anos de ensino formal (sem repetências): _() 2 a 4 () 5 a 8 () 9 ou +

Estado Civil: () Casado(a) () Solteiro(a) () Separado(a) ou divorciado(a) () Viúvo(a)

Profissão: _____ Ocupação atual: _____

Estava trabalhando anteriormente ao tratamento? () S () N

Se aposentado, há quantos anos? _____

Condições de Saúde:

Você faz uso de alguma medicação (INCLUIR CONTRACEPTIVOS)? () S () N

Qual(is)? Qual o motivo?

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____

Você já recebeu diagnóstico médico de alguma das seguintes doenças ou problemas?

Doenças neurológicas (além da EM)----- () S () N

Qual(is)?

Outras doenças que afetam o Sistema Nervoso Central----- () S () N

Qual(is)?

Outras doenças causadas por vírus?----- () S () N

Quais(is) ?

Transtorno psiquiátrico----- () S () N

Qual(is)?

Doenças cardíacas----- () S () N

Qual(is)?

Dificuldade de visão----- () S () N

Qual(is)?

Dificuldade de audição----- () S () N

Qual(is)?

Dor crônica _____ () S () N

Há quanto tempo? _____

História Clínica Progressiva: _____

Há quanto tempo? _____

Ex-fumante () N () S

Se ex-fumante:

Há quanto tempo: _____

Total de tempo que fumou: _____

FAGERSTRÖM: Vamos falar sobre seu hábito de fumar?

- 1) Quanto tempo depois de acordar você fuma o seu primeiro cigarro?
(0) Após 60 minutos (1) 31-60 minutos
(2) 6-30 minutos (3) Nos primeiros 5 minutos
- 2) Você tem dificuldades para evitar fumar em lugares onde é proibido, como igrejas, local de trabalho, cinemas, shoppings, etc.?
(0) Não (1) Sim
- 3) Qual é o cigarro mais difícil de largar ou de não fumar?
(0) Qualquer um (1) O primeiro da manhã
- 4) Quantos cigarros você fuma por dia?
(0) 10 ou menos (1) 11 a 20
(2) 21 a 30 (3) 31 ou mais
- 5) Você fuma mais frequentemente nas primeiras horas do dia do que durante o resto do dia?
(0) Não (1) Sim
- 6) Você fuma mesmo estando doente ao ponto de ficar acamado a maior parte do dia?
(0) Não (1) Sim

Encontra-se em período gestacional ou pós-parto? () S () N

Encontra-se em processo de menopausa e de reposição hormonal? () S () N

Já fizeste ou estás fazendo uso de algum tipo de droga ilícita? () S () N

Quando? _____

Qual(is)? _____

Já fizeste ou estás fazendo tratamento psicológico? () S () N

Já participaste ou estás participando de programas de reabilitação das funções cognitivas como funções executivas, memória, atenção, entre outras? () S () N



Apêndice B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)- versão “clínicos”

Código do participante: _____

Gostaríamos de convidá-lo a participar do estudo: “Estresse e Esclerose Múltipla: nível de cortisol e desempenho das funções executivas e a influência da velocidade de processamento da informação” para que possamos melhor compreender o funcionamento cognitivo e os aspectos emocionais envolvidos na doença. Para isso, serão avaliados adultos saudáveis e pacientes do Ambulatório de Neuroimunologia do Hospital São Lucas da PUCRS, coordenado pelos Doutores Jefferson Becker e Irênio Gomes. Seguem abaixo alguns esclarecimentos.

Informações ao paciente sobre o estudo

Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação mínima para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar e, se necessário, ampliar as informações nela contidas. Você tem a liberdade para desistir da sua participação no estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações e detalhes sobre o mesmo e os procedimentos a serem feitos.

Qual o objetivo da pesquisa?

A pesquisa faz parte de um trabalho de doutorado vinculado ao Programa de Pós-graduação, pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Instituto de Psicologia, sob orientação da pesquisadora responsável Professora Rosa Almeida à doutoranda Morgana Scheffer, e busca investigar e compreender melhor como indivíduos que foram diagnosticados com Esclerose Múltipla se desempenham em tarefas que avaliam a capacidade para resolver problemas, de planejamento e inibição e o quanto estresse pode atrapalhar a realização destas tarefas. Objetiva-se proporcionar a participação em programas que estimulem as funções cerebrais e trabalhem questões emocionais, influenciando, de forma positiva, a saúde mental e social e a qualidade de vida dessas pessoas.

O que devo fazer e quais são os riscos em participar?

Todos os procedimentos serão feitos por estudante da área da saúde com capacidade para tais. Você precisará responder a algumas questões de aspectos de saúde e dados de identificação (Questionário Sociodemográfico e de Aspectos de Saúde) e perguntas simples para avaliar o estresse (Escala de Estresse percebido, Instrumento de Rastreo para Sintomas de Estresse Pós-Traumático-SPTSS, MINI Plus). Após, será feita tarefa de resolução de problemas, através de cartas com diferentes figuras (Teste Wisconsin de Classificação de Cartas-WCST); tarefas rápidas de planejamento e julgamento através de perguntas, procura de objetos, figuras entre outras (Bateria de Avaliação de Síndrome Disexecutiva-BADS); uma outra tarefa que envolve palavras e cores (Teste Stroop) e significados de algumas palavras e completar figuras (WASI) e símbolos e números (Teste de Modalidades de Símbolos e Dígitos-SDMT). Você irá responder também algumas perguntas sobre seu humor (questionário de Saúde-PHQ9) e sintomas de cansaço (Escala Modificada de Impacto de Fadiga). Esses procedimentos acima descritos serão feitos em um encontro de aproximadamente 120 minutos de duração. O pesquisador irá cortar uma mecha de seu cabelo localizado na parte de trás do couro cabeludo. A mecha deverá ter um centímetro de largura e três centímetros de comprimento. Ao final das coletas será realizado um exame de ressonância magnética com contraste chamado gadolínio para melhorar a qualidade da

imagem fornecida, com duração aproximada de 40 minutos. Durante a realização deste exame será avaliado como o seu cérebro funciona e como se comunica uma região com a outra através de técnicas chamadas de Resting-state e Diffusion tensor (DTI). Os possíveis desconfortos estão relacionados ao tempo destinado a realização da tarefa, respostas às frases afirmativas e realização de exame de imagem (incluindo o Resting-state e o DTI), e ao deslocamento até a Instituição, sendo que o valor do transporte até a Instituição será coberto pela pesquisa. Na injeção do contraste, os eventuais riscos estão relacionados à náuseas, vômitos, urticária e cefaléia. Reações locais: irritação, sensação de frio ou ardência no trajeto da veia a partir do local. Reações adversas agudas como edema de glote e choque anafilático, são muito raras. Caso sinta necessidade por algum desconforto causado durante o estudo e/ou se níveis de sintomas depressivos clinicamente significativos forem identificados, o pesquisador irá encaminhá-lo para atendimento especializado.

O que eu ganho com este estudo? O objetivo da sua colaboração no presente estudo ocorrerá de forma indireta, aumentando o conhecimento científico sobre os aspectos neuropsicológicos e emocional na Esclerose Múltipla.

Quais os meus direitos?

Sua participação é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, isto não irá acarretar qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Não haverá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, como também compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional (referente ao material utilizado na avaliação neuropsicológica) ela será paga pelo orçamento da pesquisa.

Os pesquisadores podem necessitar examinar os seus registros em prontuário, entretanto, estes serão sempre tratados confidencialmente. Da mesma maneira, os resultados desse estudo poderão ser publicados em uma revista científica, mas sua identidade não será revelada e identificada através de códigos escolhidos, conforme critérios estabelecidos pelo pesquisador. Você será informado sobre os resultados da pesquisa e publicação da mesma, e o seu material coletado será arquivado na Instituição de Ensino Superior por um período de 5 (cinco) anos e, após, será queimado.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim a respeito do estudo: “Estresse e Esclerose Múltipla: nível de cortisol e desempenho das funções executivas e a influência da velocidade de processamento da informação”.

Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo, sendo que tenho mais de 18 anos de idade.

Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O pesquisador me explicou os possíveis desconfortos que podem surgir em consequência da minha participação nesta pesquisa.

Fui informado(a) que tenho garantia de acesso ao atendimento e/ou tratamento psicológico, se necessário.

Todas as informações que darei serão verdadeiras, sendo que o compromisso do pesquisador é de utilizá-las, assim como os dados e o material coletado somente para a pesquisa.

Estou ciente que tenho o direito de esclarecimentos permanentes e total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que essa desistência não irá, de forma alguma, me trazer qualquer tipo de prejuízo, perda ou penalidade a qualquer benefício que eu possa ter adquirido ou ao tratamento neste Serviço.

Estou ciente de que minha participação é isenta de despesas e que meus benefícios ocorrerão de forma indireta, colaborando com os conhecimentos científicos na área da saúde mental.

Estou ciente que a informação em meu registro médico é essencial para a avaliação dos resultados do trabalho e que serei informado sobre os mesmos. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada de forma confidencial.

Estou ciente de que não serei referido(a), por nome, em qualquer documento relacionado a essas verificações. Da minha parte, não devo restringir ou manipular, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Declaro que recebi uma cópia do presente Termo de Consentimento, sendo que a outra cópia ficará com o pesquisador.

Em caso de qualquer dúvida quanto ao estudo, o que ele envolve e sobre os seus direitos, você poderá contatar a pesquisadora responsável, Rosa Almeida, pelo telefone (0XX51) 3308.6000, a aluna pesquisadora Morgana Scheffer, pelo telefone (0xx51) 92691719 ou o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFRGS, localizado na Rua Ramiro Barcelos, 2600, bairro Santana, telefone (0xx51) 3308.5698 e do Hospital da São Lucas da PUCRS localizado na Avenida Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703, telefone (0xx51) 3320.3345. Horário de funcionamento de segunda a sexta-feira das 8h30min às 12 horas e das 13h30min às 17horas.

_____, ____ de _____ de ____.

Assinatura do Participante

Nome do Participante

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante para a participação neste estudo.

Assinatura do Pesquisador Responsável

(Rosa Maria Martins de Almeida)

Nome do Pesquisador Responsável

(Rosa Maria Martins de Almeida)

Apêndice C. Texto Explicativo de Contato Telefônico com os participantes controles

Prezado Sr (a) _____

Meu nome é _____ sou psicólogo ou estudante. Estou fazendo contato para convidar o senhor-senhora para fazer parte de uma pesquisa que está sendo realizada no Hospital _____ em parceria com a Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A pesquisa é com pacientes que foram diagnosticados com Esclerose Múltipla, a fim de compreender melhor o funcionamento de algumas funções que podem ser prejudicadas por esta doença, quanto às emoções e a cognição. Para isso, gostaria que o senhor(a) realizasse uma tarefa que irá avaliar o seu desempenho em resolver problemas, planejamento, inibição, e algumas afirmações referentes a presença de sentimento de tristeza, possíveis eventos estressores, sintomas de cansaço, assim como, respondesse algumas perguntas sobre dados sociodemográficos e de aspectos de saúde, caso não preencha nenhum critério de exclusão. Dessa forma, o senhor (a) irá colaborar com os estudos na área da saúde mental como nesse caso e uma melhor compreensão do perfil de pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla. Pedirei ao senhor-senhora permissão para coletar uma mecha de seu cabelo a fim de verificarmos o envolvimento no desempenho das tarefas que falei anteriormente ao telefone. Ao final do estudo, o senhor-senhora irá realizar um exame de ressonância magnética para estudarmos melhor a saúde do seu cérebro. Este exame será realizado na _____ com dia e hora previamente agendados.



Apêndice D. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)- versão

“controles”

Código do participante: _____

Gostaríamos de convidá-lo a participar do estudo: “Estresse e Esclerose Múltipla: nível de cortisol e desempenho das funções executivas e a influência da velocidade de processamento da informação” para que possamos melhor compreender o funcionamento cognitivo e os aspectos emocionais envolvidos na doença. Para isso, serão avaliados adultos saudáveis e pacientes do Ambulatório de Neuroimunologia do Hospital São Lucas da PUCRS, coordenado pelos Doutores Jefferson Becker e Irênio Gomes. Seguem abaixo alguns esclarecimentos.

Informações ao paciente sobre o estudo

Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação mínima para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar e, se necessário, ampliar as informações nela contidas. Você tem a liberdade para desistir da sua participação no estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações e detalhes sobre o mesmo e os procedimentos a serem feitos.

Qual o objetivo da pesquisa?

A pesquisa faz parte de um trabalho de doutorado vinculado ao Programa de Pós-graduação, pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Instituto de Psicologia, sob orientação da pesquisadora responsável Professora Rosa Almeida à doutoranda Morgana Scheffer, e busca investigar e compreender melhor como indivíduos que foram diagnosticados com Esclerose Múltipla se desempenham em tarefas que avaliam a capacidade para resolver problemas, de planejamento e inibição e o quanto estresse pode atrapalhar a realização destas tarefas. Objetiva-se proporcionar a participação em programas que estimulem as funções cerebrais e trabalhem questões emocionais, influenciando, de forma positiva, a saúde mental e social e a qualidade de vida dessas pessoas.

O que devo fazer e quais são os riscos em participar?

Todos os procedimentos serão feitos por estudante da área da saúde com capacidade para tais. Você precisará responder a algumas questões de aspectos de saúde e dados de identificação (Questionário Sociodemográfico e de Aspectos de Saúde) e perguntas simples para avaliar o estresse (Escala de Estresse percebido, Instrumento de Rastreamento para Sintomas de Estresse Pós-Traumático-SPTSS e MINI Plus). Após, será feita tarefa de resolução de problemas, através de cartas com diferentes figuras (Teste Wisconsin de Classificação de Cartas-WCST); tarefas rápidas de planejamento e julgamento através de perguntas, procura de objetos, figuras entre outras (Bateria de Avaliação de Síndrome Disexecutiva-BADS); uma outra tarefa que envolve palavras e cores (Teste Stroop) e significados de algumas palavras e completar figuras (WASI) e símbolos e números (Teste de Modalidades de Símbolos e Dígitos-SDMT). Você irá responder também algumas perguntas sobre seu humor (questionário de Saúde-PHQ9) e sintomas de cansaço (Escala Modificada de Impacto de Fadiga). Esses procedimentos acima descritos serão feitos em um encontro de aproximadamente 120 minutos de duração. O pesquisador irá cortar uma mecha de seu cabelo localizado na parte de trás do couro cabeludo. A mecha deverá ter um centímetro de largura e três centímetros de comprimento. Os possíveis desconfortos estão relacionados ao tempo destinado a realização da tarefa, respostas às frases afirmativas, e ao deslocamento até a

Instituição, sendo que o valor do transporte até a Instituição será coberto pela pesquisa. Caso sinta necessidade por algum desconforto causado durante o estudo e-ou se níveis de sintomas depressivos clinicamente significativos forem identificados, o pesquisador irá encaminhá-lo para atendimento especializado.

O que eu ganho com este estudo?

O objetivo da sua colaboração no presente estudo ocorrerá de forma indireta, aumentando o conhecimento científico sobre os aspectos neuropsicológicos e emocional na Esclerose Múltipla.

Quais os meus direitos?

Sua participação é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, isto não irá acarretar qualquer prejuízo de qualquer natureza. Não haverá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, como também, compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional (referente ao material utilizado na avaliação neuropsicológica) ela será paga pelo orçamento da pesquisa.

Os resultados desse estudo poderão ser publicados em uma revista científica, mas sua identidade não será revelada e identificada através de códigos escolhidos, conforme critérios estabelecidos pelo pesquisador. Você será informado sobre os resultados da pesquisa e publicação da mesma, e o seu material coletado será arquivado na Instituição de Ensino Superior por um período de 5 (cinco) anos e, após, será queimado.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim a respeito do estudo: “Estresse e Esclerose Múltipla: nível de cortisol e desempenho das funções executivas e a influência da velocidade de processamento da informação”.

Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo, sendo que tenho mais de 18 anos de idade.

Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O pesquisador me explicou os possíveis desconfortos que podem surgir em consequência da minha participação nesta pesquisa.

Fui informado(a) que tenho garantia de acesso ao atendimento e/ou tratamento psicológico, se necessário.

Todas as informações que darei serão verdadeiras, sendo que o compromisso do pesquisador é de utilizá-las, assim como os dados e o material coletado somente para a pesquisa.

Estou ciente que tenho o direito de esclarecimentos permanentes e total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que essa desistência não irá, de forma alguma, me trazer qualquer tipo de prejuízo, perda ou penalidade a qualquer benefício que eu possa ter adquirido ou ao tratamento neste Serviço.

Estou ciente de que minha participação é isenta de despesas e que meus benefícios ocorrerão de forma indireta, colaborando com os conhecimentos científicos na área da saúde mental.

Estou ciente de que não serei referido(a), por nome, em qualquer documento, relacionado a essas verificações. Da minha parte, não devo restringir ou manipular, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Declaro que recebi uma cópia do presente Termo de Consentimento, sendo que a outra cópia ficará com o pesquisador.

Em caso de qualquer dúvida quanto ao estudo, o que ele envolve e sobre os seus direitos, você poderá contatar a pesquisadora responsável, Rosa Almeida, pelo telefone (0XX51) 3308.6000, a aluna pesquisadora Morgana Scheffer, pelo telefone (0xx51) 92691719 ou o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFRGS,

localizado na Rua Ramiro Barcelos, 2600, bairro Santana, telefone (0xx51) 3308.5698 de segunda à sexta-feira e do Hospital da São Lucas da PUCRS localizado na Avenida Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703, telefone (0xx51) 3320.3345. Horário de funcionamento de segunda a sexta-feira das 8h30min às 12 horas e das 13h30min às 17horas.

_____, ____ de _____ de _____.

Assinatura do Participante

Nome do Participante

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante para a participação neste estudo.

(Rosa Maria Martins de Almeida)

(Rosa Maria Martins de Almeida)

Assinatura do Orientador

Nome do Orientador

ANEXOS

Anexo A. Comprovante de Submissão do Artigo I

Maila Rossato Holz <rnl.maila@gmail.com>

9 de fev (Há 7 dias)

para mim

Morgana

Scheffer:

Gracias por enviarnos su manuscrito "Estresse e desempenho das funções executivas em indivíduos diagnosticados com Esclerose Múltipla: uma revisão sistemática" a Neuropsicologia Latinoamericana. Gracias al sistema de gestión de revistas online que usamos podrá seguir su progreso a través del proceso editorial identificándose en el sitio web de la revista:

URL del manuscrito:

http://www.neuropsicolatina.org/index.php/Neuropsicologia_Latinoamericana/author/submission/425

Nombre de usuaria/o: morgana

Si tiene cualquier pregunta no dude en contactar con nosotros/as. Gracias por tener en cuenta esta revista para difundir su trabajo.

Anexo B. Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)

BADS
Folha de pontuação

Nome: _____
Idade: _____
Data: _____

Antes de começar a bateria de testes
• Garantir que você tenha todos os materiais de testes, um cronômetro, um gravador, conjunto de canetas coloridas, lápis, borracha, papel de reposição, e água para o programa de ação.

Resumo do Perfil de Pontuação
Teste 1: Cartas de alternar regras
Teste 2: Programa de ação
Teste 3: Procurar chaves
Teste 4: Julgamento temporal
Teste 5: Mapa do zoológico
Teste 6: Seis elementos modificado
Pontuação total do perfil (max = 24)

Score padronizado _____
Idade corrigida do score padronizado _____

Classificação geral
() Comprometido
() Limitrofe
() Média baixa
() Média
() Média alta
() Superior
() Muito superior

Teste 1: Cartas de alternar regras

Prova 1
• Coloque o bloco com o jogo de cartas, fechado, entre você e o sujeito e tenha a folha de regras pronta.
• "Isto é um bloco com jogo de cartas. Eu vou mostrar estas cartas..."
• Coloque a Regra 1 na frente do sujeito ("Diga 'sim' para o vermelho, e diga 'não' para o preto").
• Lembre-se de omitir página 0 para esta prova - começar com o 2 de ô.
• Cronometre a prova.
Inicie o cronômetro

1 S
2 N
3 N
4 N
5 S
6 S
7 S
8 S
9 N
10 S
11 S
12 N
13 S
14 N
15 N
16 N
17 S
18 N
19 S
20 N

Note que a Tarefa 1 não é usada para calcular o score total

Total de erros _____

Tempo utilizado _____

Prova 2
• "Agora, eu vou mostrar o conjunto de cartas novamente..."
• Coloque a Regra 2 na frente do sujeito ("Diga 'sim' se a carta é da mesma cor que a última, se for diferente, diga 'não'").
• Lembre-se de começar na página 0 - o 4 de ♠.
• Inicie com o treino
• Cronometre o tempo

Total de erros _____ Score do perfil _____

Total de erros	Score do perfil
0	4
1-3	3
4-6	2
7-9	1
≥ 10	0

Tempo utilizado _____

Se o tempo utilizado for maior que 67 segundos subtraia 1 do score do perfil

Score total do perfil _____

Teste 2: Teste do Programa de ação

- Encha o copo de dois terços de água (fora da vista do sujeito) e colocar o equipamento na frente do sujeito.
- "Se você olhar no fundo deste tubo, você verá uma pequena rolha..."
- Inicie o cronômetro
- Se for necessário, alerte após 2 minutos "Eu darei a você uma ajuda", e remova a tampa com o gancho de arame. "Tente completar a tarefa agora".
- Se necessário, alerte após mais 2 minutos aparafusando o topo do pequeno recipiente.

Pontue cada estágio concluído de forma independente

- Remova a tampa do recipiente usando o gancho de arame
- Aparafusa o topo do pequeno recipiente
- Enche o recipiente com água
- Despeja a água do recipiente para o tubo contendo a rolha pela primeira vez
- Despeja a água do recipiente para o tubo contendo a rolha pela segunda vez

Escore bruto

Pontos total do perfil

Escore bruto	Escore do perfil	Tempo de reação após ajuda
5	4	<input type="checkbox"/> > 15 seg
4	3	<input type="checkbox"/> < 15 seg
3	2	T total
2	1	
≤ 1	0	

Subtraia 1 ponto do perfil caso o tempo de ação for maior do que 15 segundos após 2ª ajuda do examinador

Teste 3: Teste de Procurar chaves

- Coloque uma fotocópia da folha de resposta na frente do sujeito.
- "Eu quero que você imagine que este quadrado é um grande campo..."
- "Começando deste ponto eu quero que você desenhe uma linha com a caneta para me mostrar por onde você andaria no campo para procurar..."
- Se o sujeito não entender a idéia, demonstrar com outro pedaço de papel.
- "Embora eu esteja cronometrando, não há limite de tempo para realizá-la..."
- Inicie o cronômetro.
- Faça anotações aqui. Estas podem indicar, por exemplo, a ordem na qual o sujeito faz marcas. Isso vai ajudar você a calcular a pontuação mais tarde.

Entrando no campo

- a 10 mm de um dos cantos (base do quadrado) = 3
- base do quadrado (outra que a 10 mm dos cantos) = 2
- em outro lugar = 1

Terminando a procura

- a 10 mm de qualquer canto = 3
- base do quadrado (outra que a 10 mm dos cantos) = 2

Traçado com uma linha contínua = 1

Traçado com todas linhas paralelas = 1

Faz todas linhas verticais/horizontais = 1

Padrões de pesquisa

- Segue um dos padrões de procura pré-definida, ou sobrepõe um padrão pré-determinado em relação a outro = 5 ou 3
- duplica ou combina um ou mais dos padrões de pesquisa pré-determinados = 2
- segue alguma outra óbvia sistemática, mas é um padrão de pesquisa ineficiente e/ou sem sucesso = 1
- sem sistemática ou plano pré-definido = 0

Faz um óbvio esforço para

cobrir todo o terreno = 1

Usando o padrão escolhido, iriam

encontrar as chaves (95% certeza) = 1

Tempo utilizado Escore bruto total Pontos do perfil

Escore bruto	Escore do perfil	Se o tempo utilizado for maior que 95 segundos subtraia 1 do perfil do escore -
14-16	4	<input type="checkbox"/>
11-13	3	
8-10	2	
5-7	1	
≤ 4	0	

Total de pontos do perfil

Teste 4: Julgamento temporal

- "Vou pedir para você dar um palpite sobre o tempo que se leva para fazer quatro coisas..."

Questão 1

Quanto tempo uma pessoa leva para escovar os dentes? Escore bruto

Se entre 1 e 5 minutos pontue 1, de outro modo 0

Questão 2

Quanto tempo uma pessoa demora para limpar os vidros de uma janela de tamanho médio?

Se entre 15 e 25 minutos pontua 1, de outro modo 0

Questão 3

Quanto tempo a maioria dos cães vive?

Se entre 9 e 15 anos pontua 1, de outro modo 0

Questão 4

Quanto tempo leva para encher um balão de festa soprando até que ele estoure?

Se entre 50 e 70 segundos pontua 1, de outro modo 0

Escore bruto total = Pontos total do perfil

Teste 5: Mapa do Zoológico

Versão 1

• Coloque uma fotocópia do Mapa do Zoológico na frente do sujeito.

• "Aqui está um mapa de um zoológico. Sua tarefa é planejar um passeio pelo zoológico para visitar todos os lugares listados nas instruções."

• Permita que o sujeito leia as instruções (alto).

• Deixe as regras claras, lendo-as novamente.

• "Embora eu use esse cronômetro para ver quanto tempo você leva para fazer a tarefa, o tempo não é importante."

• Inicie o cronômetro.

• Para o critério de pontuação consulte o manual.

Sequência do sujeito	Correto = 1	Respostas corretas	Caminho usado mais de uma vez
		Entrada	A
		Girafas/Café/Elêfantes	B
		Elêfantes/Café	C
		Café/Elêfantes/Girafas	D
		Urso	E
		Leões	F
		Santuário dos pássaros	G
		Área de piquete	H
			I
			J
			K
			L
			M
			Total

Pontos da Sequência:

Tempo de planejamento

Tempo total

Erros

Número total de vezes que os caminhos foram usados mais de uma vez (de cima)

Número de desvios do caminho (passado pela grama)

Número de falhas para fazer uma linha contínua

Número de locais impróprios visitados

Total de erros

Escore bruto da Versão 1 = pontos da sequência menos total de erros

Versão 2

• Coloque uma fotocópia do Mapa do Zoológico versão 2 na frente do sujeito.

• "No dia seguinte você volta para o zoológico para outra visita."

• Deixe as regras claras e recorde sobre o tempo como na versão 1.

Sequência do sujeito	Correto = 1	Respostas corretas	Caminho usado mais de uma vez
		Entrada	A
		Girafas/Café/Elêfantes	B
		Elêfantes/Café	C
		Café/Elêfantes/Girafas	D
		Urso	E
		Leões	F
		Santuário dos pássaros	G
		Área de piquete	H
			I
			J
			K
			L
			M
			Total

Pontos da Sequência:

Tempo de planejamento

Tempo total

Erros

Número total de vezes que os caminhos foram usados mais de uma vez (de cima)

Número de desvios do caminho (passado pela grama)

Número de falhas para fazer uma linha contínua

Número de locais impróprios visitados

Total de erros

Escore bruto da Versão 1 = pontos da sequência menos total de erros

Teste Mapa do Zoológico Versão 1

Regras

Imagine que você está indo visitar um zoológico. Sua tarefa é planejar uma rota para visitar o seguinte (não necessariamente nesta ordem):

- Casa do elefante
- Jaula do leão
- Cercado das girafas
- O café
- Os ursos
- Santuário dos pássaros

Ao planejar o seu percurso as seguintes regras devem ser obedecidas:

- inicie pela **entrada** e termine com o **piquenique**
- você pode usar os **caminhos pontilhados** quantas vezes quiser, mas os **não-pontilhados**, apenas **uma vez**
- você somente pode pegar o **caminho dos camelos** uma vez.



Teste Mapa do Zoológico Versão 2

Regras

Imagine que você está indo visitar um zoológico. Sua tarefa é visitar os seguintes animais na ordem indicada:

1. a partir da **Entrada** visite o **Cercado das girafas**
2. a partir do **Cercado das girafas** visite a **Casa do elefante**
3. depois de visitar os **Elefantes** vá ao **Café** para tomar um refresco
4. do **Café** vá ver os **Ursos**
5. visite os **Leões** após os **Ursos**
6. dos os **Leões** vá ao **Santuário dos pássaros**

7. finalmente, termine sua visita com um **Piquenique**. Ao planejar o seu percurso as seguintes regras devem ser obedecidas:

- inicie pela **entrada** e termine com o **piquenique**
- você pode usar os **caminhos pontilhados quantas vezes quiser**, mas os **não-pontilhados, apenas uma vez**
- você somente pode pegar o **caminho dos camelos uma vez**.



Key Search Test

Subject's name



As tarefas

Fale o seguinte:

- A. Quais as melhores férias que você já teve ou um passeio interessante já realizado?
- B. Conte-me um evento inesquecível na sua vida?

- Escreva os nomes do maior número de figuras que puder (em ordem)

Figuras A
Figuras B

- Resolva o máximo de cálculos matemáticos que puder (em ordem)

Cálculos A
Cálculos B

Resumo das instruções

Nos próximos cinco minutos você terá três tarefas diferentes para fazer. Você pode verificar o tempo com o cronômetro

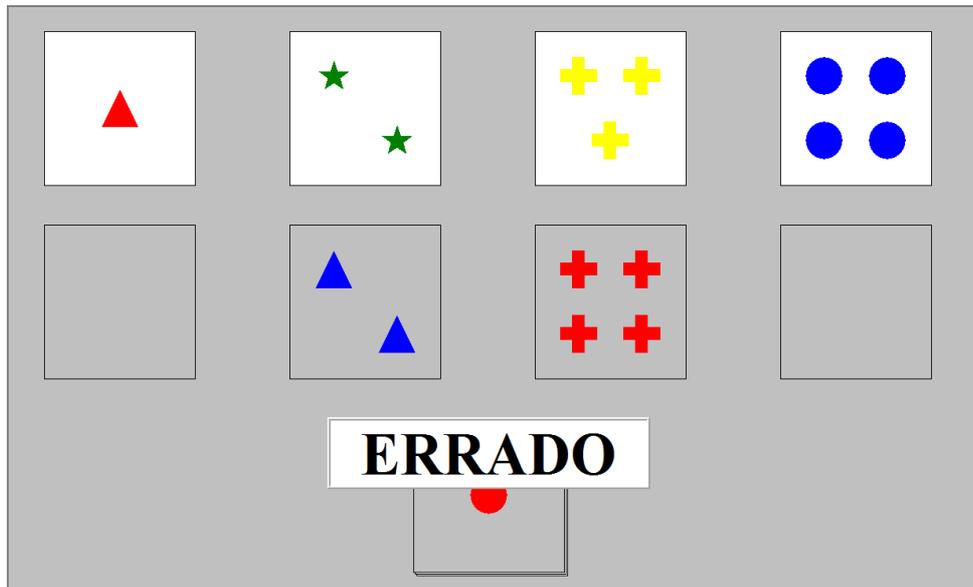
Cada tarefa tem duas partes: A e B

Você não conseguirá fazer tudo em cinco minutos, mas você deve tentar fazer pelo menos alguma coisa de cada uma das seis partes. No entanto, você não deve fazer as partes A e B da mesma tarefa um após a outra. Por exemplo, você não deve fazer a parte A dos cálculos matemáticos seguidos pela parte B dos mesmos.

Regra 1: Diga "sim" para o vermelho, e diga "não" para o preto

Regra 2: Compare a carta que você estiver vendo com a anterior a esta, se for da mesma cor diga "sim", caso contrário diga "não".

Anexo C. Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)

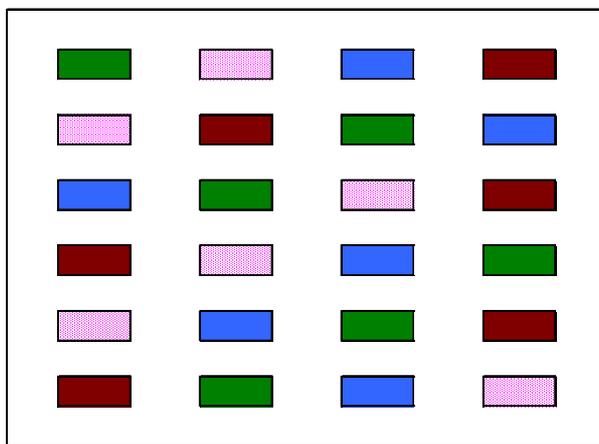


Anexo D. Teste Stroop

Cartão 1:

"Neste cartão, você deve nomear as cores dos retângulos o mais rápido que puder".

Após essa instrução, colocar o cartão 1 sobre a mesa, diante do examinando. Prosseguem-se as instruções: "Comece aqui (apontava-se o primeiro retângulo) e vá através da linha, fazendo linha por linha, da esquerda para a direita, até o fim do cartão". Se necessário uma instrução adicional, pode ser dito: "Diga a cor na qual os retângulos estão impressos". Nos momentos em que o examinando apresentasse dúvidas quanto às instruções dadas, o examinador recolhe o cartão enquanto fornece os esclarecimentos necessários ou instruções adicionais. Esse procedimento serve para todas as provas. Após ter se certificado de que as instruções foram compreendidas, o examinador recoloca o cartão diante do examinando e diz: "Pode começar", iniciando-se imediatamente a cronometragem do tempo. Se o examinando erra ao nomear a cor, caso não for automaticamente e espontaneamente corrigido por ele, o examinador o corrige imediatamente, dizendo o nome correto da cor (p. ex., se o examinando disser marrom diante de estímulo rosa, e não corrigisse automaticamente seu erro, o examinador imediatamente diz rosa). Na folha de resposta registra-se o tempo total para completar a tarefa e o número de erros cometidos. Com o término da prova, passa-se ao cartão 2.



VERDE	ROSA	AZUL	MARROM
ROSA	MARROM	VERDE	AZUL
AZUL	VERDE	ROSA	MARROM
MARROM	ROSA	AZUL	VERDE
ROSA	AZUL	VERDE	MARROM

Tempo total: _____ **Número de Erros:** _____

_____ **Número de erros:** _____

Cartão 2:

Com o cartão 2 nas mãos, com seu verso voltado para o examinando, o examinador diz: "Neste cartão, você deve nomear as cores das palavras o mais rápido possível". Após essa instrução, o examinador põe o cartão sobre a mesa, diante do examinando, e prossegue: "Comece aqui (apontando a primeira palavra) e vá através da linha, fazendo linha por linha, da esquerda para a direita, até o fim do cartão". Se necessário uma instrução adicional, pode ser dito: "Nomeie as cores nas quais as palavras estão impressas". Coloca-se novamente o cartão diante do examinando e diga: "Comece". Inicia-se, então, a cronometragem do tempo. Se o examinando ler ao invés de nomear a cor da palavra, caso não vier a corrigir automaticamente e espontaneamente seu erro, o examinador o corrige imediatamente, limitando-se a dizer a cor (p. ex., se o examinando, ao invés de dizer verde, ler a palavra cada, o examinador o corrige dizendo verde). O mesmo procedimento será adotado, caso o examinando nomeie a cor erroneamente. Na folha de resposta registra-se o tempo total para completar a prova e o número de erros cometidos. Com o término dessa prova, passa-se ao cartão 3.

CADA	NUNCA	HOJE	TUDO
HOJE	TUDO	NUNCA	CADA
NUNCA	CADA	TUDO	HOJE
TUDO	HOJE	CADA	NUNCA
CADA	NUNCA	HOJE	TUDO
NUNCA	TUDO	CADA	HOJE

VERDE	ROSA	AZUL	MARROM
ROSA	MARROM	VERDE	AZUL
AZUL	VERDE	ROSA	MARROM
MARROM	ROSA	AZUL	VERDE
ROSA	AZUL	VERDE	MARROM
MARROM	VERDE	AZUL	ROSA

Tempo total: _____

Número de erros: _____

Cartão 3:

Com o cartão 3 nas mãos, com seu verso voltado para o examinando, o examinador diz: "Neste cartão, novamente você deve nomear as cores das palavras. Nomeie as cores nas quais as palavras estão impressas o mais rápido que puder". Se necessário uma instrução adicional, poderá ser dito: "Não leia a palavra, diga a cor na qual ela está impressa". Após ter se certificado de que o examinando entendeu a tarefa, o examinador diz: "Pode começar". Inicia-se a cronometragem do tempo e segue-se procedimento igual ao do cartão 2.

MARROM	AZUL	ROSA	VERDE
AZUL	VERDE	MARROM	ROSA
MARROM	ROSA	VERDE	AZUL
VERDE	AZUL	ROSA	MARROM
MARROM	VERDE	AZUL	ROSA
ROSA	AZUL	VERDE	MARROM

VERDE	ROSA	AZUL	MARROM
ROSA	MARROM	VERDE	AZUL
AZUL	VERDE	ROSA	MARROM
MARROM	ROSA	AZUL	VERDE
ROSA	AZUL	VERDE	MARROM

MARROM	VERDE	AZUL	ROSA
---------------	--------------	-------------	-------------

Tempo total: _____ **Número de erros:**

A determinação dos escores finais baseia-se no tempo (em segundos) e no número de erros cometidos para cada cartão. Respostas espontâneas e automaticamente corrigidas durante a realização das provas são registradas como acerto.

Anexo E. Symbol Digit Modalities Test

Administração:

O examinador dá a folha com o teste ao sujeito, zera o cronômetro e lhe diz:

Veja na parte de cima desta folha de papel nove diferentes símbolos. Debaxo de cada símbolo se encontra um número que lhe corresponde, de 1 a 9. Logo abaixo (mostre) estão os mesmos símbolos distribuídos em oito fileiras de 15 símbolos, com um quadrado vazio debaixo de cada símbolo. Sua tarefa é ir dizendo (ou escrevendo), o mais depressa possível e ininterruptamente, o número que corresponde a cada símbolo, assim.” Demonstrar ao sujeito com os dois primeiros símbolos.

“Esta parte inicial, até esta linha dupla, é para você treinar. Quando eu disser ‘COMECE’, diga-me qual número deve constar embaixo de cada símbolo.” Escrever as respostas do sujeito e corrigi-lo após cada resposta errada.

Uma vez completada a fase inicial de treino, o examinador diz ao sujeito

“Agora quando eu disser ‘COMECE’, você vai fazer a mesma coisa com o restante, começando aqui, após a linha dupla, dizendo qual número deve constar embaixo de cada símbolo, sem saltar nenhum símbolo. O melhor seria você ir mostrando com o dedo o espaço debaixo de cada símbolo. Quando terminar uma

fileira, passe à fileira logo abaixo dela. E vai trabalhando o mais depressa possível, prestando muita atenção, sem cometer erros, até eu dizer ‘PARE’’. (Cronometrar até 90 segundos)

Pontuação:

Conte o número total de respostas corretas nos 90 segundos.

┌	>	┐	◌	+	┌)	◌	(
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(┐	◌	(┌	>	◌	┌	(>	◌	(>	(◌

┌	>	(◌	┐	>	┌	┌	(◌	>	◌	┌	┐)

┌	┐	+)	(┌	+	┌)	┐	◌	◌	┌	┌	+

◌	┌	┐	(>	┌	(┐	>	+	◌)	┌	>	┌

◌	┐)	┌	>	+	┌	┐	┌	+	◌	◌)	(

>	◌	+	◌	┌	>	┌	◌	(+	◌	┐	>)	┌

◌)	+	◌	┌	+)	┐	(◌	◌	(┌	┌	>

┐	◌	(>	┌	◌	(>	◌	+	┌	┐	┌)	◌

Anexo F. Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0.0 Normal neurological examination
- 1.0 No disability, minimal signs in one FS
- 1.5 No disability, minimal signs in more than one FS
- 2.0 Minimal disability in one FS
- 2.5 Mild disability in one FS or minimal disability in two FS
- 3.0 Moderate disability in one FS, or mild disability in three or four FS. Fully ambulatory
- 3.5 Fully ambulatory but with moderate disability in one FS and more than minimal disability in several others
- 4.0 Fully ambulatory without aid, self-sufficient, up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability; able to walk without aid or rest some 500 meters
- 4.5 Fully ambulatory without aid, up and about much of the day, able to work a full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance; characterized by relatively severe disability; able to walk without aid or rest some 300 meters.
- 5.0 Ambulatory without aid or rest for about 200 meters; disability severe enough to impair full daily activities (work a full day without special provisions)
- 5.5 Ambulatory without aid or rest for about 100 meters; disability severe enough to preclude full daily activities
- 6.0 Intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch, brace) required to walk about 100 meters with or without resting
- 6.5 Constant bilateral assistance (canes, crutches, braces) required to walk about 20 meters without resting
- 7.0 Unable to walk beyond approximately five meters even with aid, essentially restricted to wheelchair; wheels self in standard wheelchair and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day
- 7.5 Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need aid in transfer; wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day; May require motorized wheelchair
- 8.0 Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but may be out of bed itself much of the day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms
- 8.5 Essentially restricted to bed much of day; has some effective use of arms retains some self care functions
- 9.0 Confined to bed; can still communicate and eat.
- 9.5 Totally helpless bed patient; unable to communicate effectively or eat/swallow
- 10.0 Death due to MS

Anexo G. Patient Health Questionnaire (PHQ-9)

QUESTIONÁRIO SOBRE A SAÚDE DO/A PACIENTE- (PHQ-9)				
Durante as <u>últimas 2 semanas</u> , com que frequência você foi incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo? (Marque sua resposta com "✓")				
	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Se sentir "para baixo", deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3
3. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume	0	1	2	3
4. Se sentir cansado/a ou com pouca energia	0	1	2	3
5. Falta de apetite ou comendo demais	0	1	2	3
6. Se sentir mal consigo mesmo/a — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo/a	0	1	2	3
7. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão	0	1	2	3
8. Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto — estar tão agitado/a ou inquieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume	0	1	2	3
9. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto/a	0	1	2	3

For office coding: 0 + _____ + _____ + _____
=Total Score: _____

Se você assinou qualquer um dos problemas, indique o grau de dificuldade que os mesmos lhe causaram para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?

Nenhuma dificuldade	Alguma dificuldade	Muita dificuldade	Extrema dificuldade
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo H. Escala Modificada do Impacto da Fadiga

ORIENTAÇÃO: Fadiga é uma sensação de cansaço físico e falta de energia que muitas pessoas sofrem de tempos em tempos. Mas pessoas que tem condições médicas como Esclerose Múltipla, experimentam sensações mais fortes de fadiga mais frequentes e com maior impacto que as outras. A seguir há uma lista de itens que descrevem os efeitos da fadiga. Por favor, leia cada item cuidadosamente, então circule um número que melhor indique qual frequência deste modo durante as quatro últimas semanas (se você precisar de ajuda para marcar suas respostas, fale para o entrevistador o nº da melhor resposta). Por favor, responda todas as questões. Se você não tem certeza qual resposta selecionar, escolha a resposta que venha mais perto de sua realidade. Peça ao entrevistador para explicar algumas palavras ou frases que você não entendeu. Por causa da minha fadiga nas quatro últimas semanas:

Por causa da minha fadiga nas quatro últimas semanas:

		Nunca	Raro	Poucas Vezes	Muitas Vezes	Sempre
		0	1	2	3	4
01	Eu tenho estado menos atento(a)	0	1	2	3	4
02	Eu tenho tido dificuldades de prestar atenção por longos períodos	0	1	2	3	4
03	Eu tenho sido incapaz de pensar claramente	0	1	2	3	4
04	Eu tenho sido desajeitado e descoordenado	0	1	2	3	4
05	Eu tenho estado esquecido	0	1	2	3	4
06	Eu tenho tido que me adequar nas minhas atividades físicas	0	1	2	3	4
07	Eu tenho estado menos motivado para fazer qualquer coisa que requer esforço físico	0	1	2	3	4
08	Eu tenho estado menos motivado para participar de atividades sociais	0	1	2	3	4
09	Eu tenho estado limitado nas minhas habilidades para fazer coisas fora de casa	0	1	2	3	4
10	Eu tenho dificuldades em manter esforço físico por longos períodos	0	1	2	3	4
11	Eu tenho tido dificuldades em tomar decisões	0	1	2	3	4

12	Eu tenho estado menos motivado para fazer algo que requer pensar	0	1	2	3	4
13	Meus músculos têm sentido fraqueza	0	1	2	3	4
14	Eu tenho estado fisicamente desconfortável	0	1	2	3	4
15	Eu tenho tido dificuldades em terminar tarefas que requerem esforço pensar	0	1	2	3	4
16	Eu tenho tido dificuldades em organizar meus pensamentos quando estou fazendo coisas em casa ou no trabalho	0	1	2	3	4
17	Eu tenho estado menos capaz de completar tarefas que requerem esforço físico	0	1	2	3	4
18	Meu pensamento tem estado mais lento	0	1	2	3	4
19	Eu tenho tido dificuldades em concentração	0	1	2	3	4
20	Eu tenho limitação nas minhas atividades físicas	0	1	2	3	4
21	Eu tenho precisado descansar com mais frequência ou por longos períodos	0	1	2	3	4

Anexo I. MINI Plus Transtorno de Estresse Pós-Traumático

J. TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (opcional)

→ RESPOSTAS DE BREVETAMENTO ACQU(QUADRO) DIAGNÓSTICO(A), ASSINALAR NÃO EM CADA UMA PASSAR AO MODELO SEGENTE

J1	Alguma vez viveu ou presenciou ou teve que enfrentar um acontecimento extremamente traumático, no decorrer do qual mataram pessoas ou você mesmo(a) e/ou outros foram ameaçados de morte ou foram gravemente feridos ou atingidos na sua integridade física? <small>EXEMPLOS DE CONTEXTOS TRAUMÁTICOS ACIDENTE GRAVE, AGRESSÃO, ESTUPRO, ASSALTO A MÃO ARMADA, SEQUESTRO, RAPTO, INCÊNDIO, DESCOBERTA DE CADÁVER, URTE MORTA NO MÊDIO EM QUE VIVE, GUERRA, CATASTROFAS NATURAIS...</small>	→ NÃO SIM	1				
J2	Durante o último mês, pensou frequentemente nesse acontecimento de forma perturbadora ou sonhou com ele ou frequentemente teve a impressão de revivê-lo?	→ NÃO SIM	2				
J3	Durante o último mês:						
a	Tentou não pensar nesse acontecimento ou evitou tudo o que pudesse fazê-lo(a) lembrar-se dele?	NÃO SIM	3				
b	Teve dificuldades de lembrar-se exatamente do que se passou?	NÃO SIM	4				
c	Perdeu o interesse pelas coisas das quais gostava antes?	NÃO SIM	5				
d	Sentiu-se desligado(a) de tudo ou teve a impressão de se ter tornado um(a) estranho(a) em relação aos outros?	NÃO SIM	6				
e	Teve dificuldade de sentir as coisas, como se não fosse mais capaz de amar?	NÃO SIM	7				
f	Teve a impressão de que a sua vida não seria nunca mais a mesma, ou que morreria mais cedo do que as outras pessoas?	NÃO SIM	8				
	J3 (SUMÁRIO): HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM J3?	→ NÃO SIM					
J4	Durante o último mês:						
a	Teve dificuldade de dormir?	NÃO SIM	9				
b	Estava particularmente irritável, teve explosões de raiva facilmente?	NÃO SIM	10				
c	Teve dificuldades de se concentrar?	NÃO SIM	11				
d	Estava nervoso(a), constantemente alerta?	NÃO SIM	12				
e	Ficava sobresaltado(a) por quase tudo?	NÃO SIM	13				
	J4 (SUMÁRIO): HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS "SIM" EM J4?	→ NÃO SIM					
J5	Durante o último mês, esses problemas perturbaram de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas ou suas relações sociais?	NÃO SIM	14				
	J5 É COTADA SIM?	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: center;">NÃO</th> <th style="width: 50%; text-align: center;">SIM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL</td> </tr> </tbody> </table>		NÃO	SIM	TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL	
NÃO	SIM						
TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL							
CRONOLOGIA							
J6	Que idade tinha quando, pela primeira vez, começou a apresentar esses problemas?	<input type="text"/> idade	15				
J7	Desde que esses problemas começaram, quantos períodos distintos teve, em que apresentou a maior parte das dificuldades das quais falamos?	<input type="text"/>	16				
J8	No último ano, durante quantos meses apresentou esses problemas de forma persistente?	<input type="text"/>	17				

Anexo J. Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-UFRGS

INSTITUTO DE PSICOLOGIA -
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Esclerose Múltipla: nível de cortisol, desempenho das funções executivas e a influência da velocidade de processamento da Informação

Pesquisador: Rosa Maria Martins de Almeida

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52755116.6.0000.5334

Instituição Proponente: Instituto de Psicologia - UFRGS

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.488.001

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa do tipo observacional, de amostras emparelhadas, por conveniência, descritiva, de caráter transversal e com análise quantitativa dos dados. Busca avaliar o desempenho de Funções Executivas (Resolução de Problemas, Flexibilidade Cognitiva, Planejamento e Inibição) em pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla (EM) e verificar a sua relação com os níveis de cortisol e o exame de neuroimagem. Participarão da pesquisa 96 sujeitos, sendo 64 diagnosticados com EM e 32 indivíduos controles. Os participantes do grupo clínico serão contatos em consultas de rotina no Ambulatório de Neuroimunologia do Hospital São Lucas da PUCRS. Os participantes do grupo controle serão contatados por indicação dos participantes do grupo clínico. A pesquisa compreende a coleta de material da saliva do participante para avaliar o nível de cortisol, a aplicação de instrumentos de avaliação neuropsicológica e a realização de uma ressonância magnética do cérebro.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o desempenho das FEs e a influência da velocidade de processamento da Informação de pacientes diagnosticados com EM e verificar a relação com o cortisol e com o exame de neuroimagem.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2600
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-003
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-5698 **Fax:** (51)3308-5698 **E-mail:** cep-psico@ufrgs.br

Página 01 de 05

Continuação do Parecer: 1.400.001

Objetivo Secundário:

- a) Avaliar o desempenho dos subcomponentes das FEs resolução de problemas, flexibilidade cognitiva, planejamento e Inibição e comparar entre o grupo de EM com EDSS 3; grupo de EM com EDSS entre 4-6; e com o grupo controle.
- b) Verificar a relação entre a velocidade de processamento da Informação e as FEs no grupo com EM.
- c) Verificar a relação entre cortisol e o desempenho nas FEs nos grupos de EM com EDSS 3; de EM com EDSS entre 4-6; e no grupo controle.
- d) Verificar a influência da ocitocina no estresse avaliado através de medida fisiológica e subjetiva.
- cl) Verificar a relação entre volume cortical, da substância branca e das lesões cerebrais com o desempenho nas FEs no grupo de EM com EDSS 3 e de EM com EDSS entre 4-6.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pesquisadores referem que os possíveis desconfortos estão relacionados ao tempo destinado à aplicação dos instrumentos, ao cumprimento de horário para coleta de saliva e ao deslocamento até a Instituição, sendo que o valor do transporte até a Instituição será coberto pela pesquisa. Quanto à realização do exame de imagem, os pesquisadores consideram que os eventuais riscos estão relacionados à manifestação de sintomas de claustrofobia devido confinamento por um período de tempo no interior do equipamento e ao desconforto de se manter imóvel para que a imagem não saia tremida ou desfocada.

Benefícios:

Ocorrerá de forma indireta, aumentando o conhecimento científico sobre os aspectos neuropsicológico e emocional na Esclerose Múltipla. Os benefícios diretos estão relacionados à realização de uma avaliação cognitiva e dos aspectos emocionais e o retorno dos resultados que poderão indicar e orientar a necessidade de novas intervenções a fim de qualificar o tratamento destes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de tese de doutorado que busca avaliar domínios cognitivos relacionados ao desempenho de funções executivas em pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla, associando tal desempenho a medidas de estresse subjetivo e fisiológico e de neuroimagem. Participarão da pesquisa 96 sujeitos. Destes, 64 serão indivíduos diagnosticados com EM pelos critérios de McDonalds e 32 indivíduos

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2600
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-003
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-5698 Fax: (51)3308-5698 E-mail: cep-psico@ufrgs.br

Continuação do Parecer: 1.400.001

controles. No grupo clínico, 32 formarão o subgrupo clínico com EDDS 3 e 32 o subgrupo clínico com EDDS entre 4-6. Os instrumentos de avaliação neuropsicológica utilizados serão: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; Teste Wisconsin de Classificação de Cartas; Teste dos Cinco Dígitos; Torre de Hanói; Multiple Sclerosis Functional Composite; Escala de Estresse Percebido. As análises dos níveis de cortisol e ocitocina serão realizadas através do método ELISA.

Os pesquisadores referem que os exames de neuroimagem somente serão realizados após aprovação de verba específica a esta finalidade por parte de laboratório de medicamentos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido estão redigidos de forma clara, em linguagem acessível e contendo todas as informações pertinentes. Os Termos de Concordância Institucional estão devidamente assinados pelos responsáveis dos serviços onde a pesquisa será realizada.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de projeto bem qualificado em todos os níveis e de relevância para os estudos na área da Neuropsicologia.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PI_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_654295.pdf	17/03/2016 11:56:02		Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	16/03/2016 14:45:42	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Completo-versao_dols.pdf	16/03/2016 14:43:32	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Orçamento	orcamento-versao_dols.pdf	16/03/2016 14:41:58	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	25/01/2016 23:19:10	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	25/01/2016 23:17:33	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE-versao_controles.pdf	25/01/2016 23:17:10	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2600
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-003
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-5698 Fax: (51)3308-5698 E-mail: cep-psico@ufrgs.br

Continuação do Parecer: 1.408.001

Ausência	TCLE_versao_controles.pdf	25/01/2016 23:17:10	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_clinicos.pdf	25/01/2016 23:16:33	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_chefe_insoer.pdf	20/01/2016 19:44:11	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_chefe_servico_neurologia_PUC.pdf	20/01/2016 19:43:46	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	Coleta_Cortisol.pdf	20/01/2016 19:43:01	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	Texto_explicativo_contato_telefonico.pdf	20/01/2016 19:42:28	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	Escala_de_Estresse_Percebido.pdf	20/01/2016 19:41:24	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	Escala_Modificada_do_Impacto_da_Fadiga.pdf	20/01/2016 19:40:58	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	PHQ_9.pdf	20/01/2016 19:40:34	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	SPTSS.pdf	20/01/2016 19:40:12	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	Questionario_Sociodemografico_Aspectos_Saude.pdf	20/01/2016 19:39:25	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	Multiple_Sclerosis_Functional_Composite.pdf	20/01/2016 19:38:45	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	Teste_Cinco_Digitos.pdf	20/01/2016 19:36:12	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	BADS.pdf	20/01/2016 19:35:39	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	TH.pdf	20/01/2016 19:35:10	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	Expanded_Disability_Status_Scale.pdf	20/01/2016 19:34:45	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	WCST.pdf	20/01/2016 19:34:16	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Outros	Parecer_compesq.pdf	20/01/2016 19:33:28	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Declaração do Patrocinador	Fomento_CNPq.pdf	20/01/2016 19:33:03	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_ambulatorio_de_neuroimunologia.pdf	20/01/2016 19:30:40	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto
Orçamento	orcamento_modelo_PUC.pdf	20/01/2016 19:28:26	Rosa Maria Martins de Almeida	Acerto

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2600
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-003
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-5698 Fax: (51)3308-5698 E-mail: cep-psico@ufrgs.br

Continuação do Parecer: 1.408.001

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 11 de Abril de 2016

Assinado por:
Clarissa Marcell Trentini
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2500
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-003
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-5698 Fax: (51)3308-5698 E-mail: cep-psico@ufrgs.br

Página 05 de 05

Anexo K. Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-PUCRS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Esclerose Múltipla: nível de cortisol, desempenho das funções executivas e a influência da velocidade de processamento da Informação

Pesquisador: Rosa Maria Martins de Almeida

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52755116.6.3001.5336

Instituição Proponente: Instituto de Psicologia - UFRGS

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.525.568

Apresentação do Projeto:

Ver conclusões.

Objetivo da Pesquisa:

Ver conclusões.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ver conclusões.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver conclusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver conclusões.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram devidamente esclarecidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS n°

Endereço: Av. Ipiranga, 9681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon CEP: 90.610-000
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

Continuação do Parecer: 1.525.503

466 de 2012 e da Norma Operacional n° 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_654295.pdf	17/03/2016 11:56:02		Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	16/03/2016 14:45:42	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Completo_versao_dois.pdf	16/03/2016 14:43:32	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Orçamento	orcamento_versao_dois.pdf	16/03/2016 14:41:58	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_654295.pdf	25/01/2016 23:19:42		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	25/01/2016 23:19:10	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	25/01/2016 23:17:33	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_controles.pdf	25/01/2016 23:17:10	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_clinicos.pdf	25/01/2016 23:16:33	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_chefe_insoer.pdf	20/01/2016 19:44:11	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_chefe_servico_neurologia_ PUC.pdf	20/01/2016 19:43:46	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Outros	Coleta_Cortisol.pdf	20/01/2016 19:43:01	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Outros	Texto_explicativo_contato_telefonico.pdf	20/01/2016 19:42:28	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Outros	Escala_de_Estresse_Percebido.pdf	20/01/2016 19:41:24	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Outros	Escala_Modificada_do_Impacto_da_Fad iga.pdf	20/01/2016 19:40:58	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Outros	PHQ_9.pdf	20/01/2016	Rosa Maria Martins	Aceito

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
 Bairro: Partenon CEP: 90.619-000
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

Continuação do Parecer: 1.525.500

Outros	PHQ_9.pdf	19:40:34	de Almeida	Aceito
Outros	SPTSS.pdf	20/01/2016 19:40:12	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Outros	Questionario_Sociodemografico_Aspectos_Saude.pdf	20/01/2016 19:39:25	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Outros	Multiple_Sclerosis_Functional_Composite.pdf	20/01/2016 19:38:45	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Outros	Teste_Cinco_Digitos.pdf	20/01/2016 19:36:12	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Outros	BADS.pdf	20/01/2016 19:35:39	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Outros	TH.pdf	20/01/2016 19:35:10	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Outros	Expanded_Disability_Status_Scale.pdf	20/01/2016 19:34:45	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Outros	WCST.pdf	20/01/2016 19:34:16	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Outros	Parecer_compesq.pdf	20/01/2016 19:33:28	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Declaração do Patrocinador	Fomento_CNPq.pdf	20/01/2016 19:33:03	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_ambulatorio_de_neuroimunologia.pdf	20/01/2016 19:30:40	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	20/01/2016 19:29:39	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Orçamento	orcamento_modelo_PUC.pdf	20/01/2016 19:28:26	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	20/01/2016 19:26:39	Rosa Maria Martins de Almeida	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 02 de Maio de 2016

Assinado por:
Denise Cantarelli Machado
(Coordenador)

Endereço: Av. Piranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon CEP: 90.610-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucr.br

Anexo L. Escala de Estresse Percebido

As questões nesta escala perguntam a respeito dos seus sentimentos e pensamentos durante os últimos 30 dias (último mês). Em cada questão indique a frequência com que você se sentiu ou pensou a respeito da situação.

1. Com que frequência você ficou aborrecido por causa de algo que aconteceu inesperadamente? (considere os últimos 30 dias)
[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4]. Muito Frequente
2. Com que frequência você sentiu que foi incapaz de controlar coisas importantes na sua vida? (considere os últimos 30 dias)
[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4]. Muito Frequente
3. Com que frequência você esteve nervoso ou estressado? (considere os últimos 30 dias)
[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4]. Muito Frequente
4. Com que frequência você esteve confiante em sua capacidade de lidar com seus problemas pessoais? (considere os últimos 30 dias)
[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4]. Muito Frequente
5. Com que frequência você sentiu que as coisas aconteceram da maneira que você esperava? (considere os últimos 30 dias)
[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4]. Muito Frequente
6. Com que frequência você achou que não conseguiria lidar com todas as coisas que tinha por fazer? (considere os últimos 30 dias)
[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4]. Muito Frequente
7. Com que frequência você foi capaz de controlar irritações na sua vida? (considere os últimos 30 dias)
[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4]. Muito Frequente
8. Com que frequência você sentiu que todos os aspectos de sua vida estavam sob controle? (considere os últimos 30 dias)
[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4]. Muito Frequente
9. Com que frequência você esteve bravo por causa de coisas que estiveram fora de seu controle? (considere os últimos 30 dias)
[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4]. Muito Frequente
10. Com que frequência você sentiu que os problemas acumularam tanto que você não conseguiria resolvê-los? (considere os últimos 30 dias)
[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4]. Muito Frequente

Anexo M. Instruções para Coleta de Cabelo

Instructions to collect hair samples

Hair samples can be taken by anyone who has received adequate prior training, and has the materials required.

Materials required:

- ✓ Card stock with 1 cm on grid



- ✓ Painters paint, 3/4" wide



- ✓ Scissors
- ✓ Surgical clamp (mosquito)



- ✓ Ziploc bag / envelope
- ✓ Hair grips/clip
- ✓ Comb
- ✓ Gloves (optional, but recommended)

Step 1

- Make a horizontal parting in the hair using the clips, at the back of the head



Step 2

- Separate a section of hair (thickness of a pencil, 0.5cm) 2 cm below the skull base.



Step 3

- Clamp a lock of hair 2cm from the root, if the length permits.
- If the hair is too short or not very thick, you can make a zigzag movement through the hair before tightening the hair with the clamp, to avoid leaving a visible hole on the head.
- You can also take hair on several locations in the same region in order to obtain the same amount of hair.



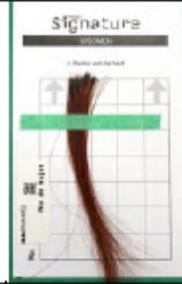
Step 4

- In the clamp, the width of hair strand should be 1cm wide.
- Using the scissor, cut the hair as close to the scalp as possible.



Step 5

- While the hair is still in the clamp, place the strand of hair on the card with the root upwards.
- Using painter's tape, secure the lock of hair on the card.
- Repeat as needed if the hair is collected in several places.
- It is important that the root of the hair is placed according to the arrows on the board.

**Step 6**

- Identify the sample with a label.
- Place the card in a Ziploc bag, and then seal and label the bag.



Store samples at room temperature, dry, and in the dark.

Note the following: Hair coloring, treatment, and the frequency of washing.