

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o
texto completo desta **tese** será
disponibilizado somente a partir de
09/04/2021.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS**

LEONARDO MARIANO INÁCIO MEDEIROS

**Avaliação cognitiva e de volumetria cerebral em uma
amostra brasileira de pacientes com esclerose múltipla:
um estudo transversal**

**BOTUCATU
2020**

de Biociências - Câmpus de Botucatu
Instituto Dr. Antônio Celso Wagner Zanin, 250 - Distrito de Rubião
R. Prof. Botucatu/SP - CEP 18618-689
Junior -

LEONARDO MARIANO INÁCIO MEDEIROS

**Avaliação cognitiva e de volumetria cerebral em uma
amostra brasileira de pacientes com esclerose múltipla:
um estudo transversal**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Valber de Albuquerque
Pedrosa

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Coronetti Gomes
da Rocha

**BOTUCATU
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Medeiros, Leonardo Mariano Inácio.

Avaliação cognitiva e de volumetria cerebral em uma amostra brasileira de pacientes com esclerose múltipla : um estudo transversal / Leonardo Mariano Inácio Medeiros. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Valber de Albuquerque Pedrosa

Coorientador: Fernando Coronetti Gomes da Rocha

Capes: 40101070

1. Esclerose múltipla. 2. Cognição. 3. Estudos transversais. 4. Cérebro. 5. Depressão.

Palavras-chave: BICAMS; Cognição; Depressão; Esclerose múltipla; Volumetria cerebral.

LEONARDO MARIANO INÁCIO MEDEIROS

**Avaliação cognitiva e de volumetria cerebral em uma amostra brasileira de
pacientes com esclerose múltipla: um estudo transversal**

Tese apresentada ao Instituto de
Biociências, Universidade Estadual
Paulista "Júlio de Mesquita Filho",
Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Doutor em Biotecnologia.

Banca examinadora

Prof. Dr. Fernando Coronetti Gomes da Rocha
Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

Prof. Dr. Willian Fernando Zambuzzi
Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

Prof. Dr. Luiz Eduardo Garcia Betting
UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Neurologia e
Psiquiatria.

Profa. Dra. Carina Tellaroli Spedo
Departamento de Neurociências da Universidade de São Paulo – Campus Ribeirão
Preto

Prof. Dr. Tarso Adoni
Médico Assistente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo

Botucatu, 09 de abril de 2020.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Dedico este trabalho à minha companheira e amiga que sempre me acompanhou nos caminhos árduos, minha esposa **Jorgiana Schiavon Bueno**, em forma de agradecimento pelo seu carinho, amor e principalmente paciência durante todos os nossos momentos juntos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, **Maria de Lourdes Inácio e Luiz Mariano Cabral Medeiros**, por todo carinho, esforço e dedicação que tiveram na minha formação, abdicando muitas vezes de suas vontades e tempo para me fornecer sempre o melhor. Exemplos de pessoas batalhadoras os quais me inspiram todo o dia. Agradeço muito a Deus por serem meus pais.

À minha irmã, **Mariana Inácio Medeiros**, pelo carinho em nossos vários momentos juntos, exemplo de personalidade e força perante aos obstáculos na vida.

Aos meus sogros, **José Jorge Bueno e Maria do Carmo Schiavon Bueno**, pelo carinho enorme de terem me recebido em sua família e por me dado a honra de casar com o maior bem de suas vidas.

À **Jorgiana Schiavon Bueno**, pelo carinho, paciência pela abdicação do tempo juntos e pelo companheirismo dessa longa jornada.

Aos meus avós, **Maria Auxiliadora Cabral Medeiros e Mariano Medeiros**, pelo carinho e amor que ofereceram em vida e tenho certeza que onde estiverem ainda olham por nossa família e me ajudam a passar pelos obstáculos que a vida nos impõe.

Aos **pacientes e voluntários**, graças a eles consegui realizar meu trabalho e através do carinho destes me dedico cada vez mais a medicina.

À **Carina Tellaroli Spedo**, pessoa que me ajudou em todas as fases desse projeto, que se tornou uma amiga e fonte de inspiração e profissionalismo, o qual tenho enorme honra de tê-la em minha banca.

Ao eterno professor **Luiz Domingos Mendes Melges**, que me ensinou os caminhos da neurologia, sempre com muito carinho e respeito, e o tenho com muito orgulho como padrinho de casamento e um grande amigo.

Aos amigos **residentes de Neurologia da UNESP Botucatu**, que tiveram paciência e carinho de me receberem no ambulatório, muitas vezes aguentando meu mau humor nas manhãs frias de Rubião Junior.

Aos amigos **Luis Henrique de Castro Afonso, Marcia Alves Moura Polin e Raphaela C. Vasconcelos** pela ajuda em todos os momentos difíceis os quais

passamos juntos, o aprendizado diário que tenho com cada um e pela amizade e carinho que formamos nesses anos juntos.

Ao **Prof. Dr. Fernando Coronetti Gomes da Rocha**, por ter me aberto várias portas e me dado a oportunidade de conviver durante 5 anos com seus ensinamentos, dedicação e carinho com que trata seus pacientes. Foi uma grande honra ter participado do ambulatório e criar uma amizade com uma pessoa extremamente nobre, o qual me espelho a cada dia.

À **Profa. Dra. Vanderci Borges**, que apesar da distância, foi a responsável por ter me dado a oportunidade de realizar meu mestrado e me apaixonar cada vez mais pela ciência. Tenho um carinho enorme por tudo que aprendi no seu convívio.

Ao **Prof. Dr. Valber de Albuquerque Pedrosa**, por ter aceito orientar minha tese, pelo carinho oferecido durante todo esse tempo e, principalmente, por me abrir portas para conseguir realizar o sonho do doutorado. Em inúmeras oportunidades, me ajudou a superar barreiras e dificuldades, que não foram poucas, durante a jornada. Fico muito emocionado pela oportunidade e pela confiança dada a mim, pois além de não me conhecer antes do início do estudo, ainda encarou uma área diferente da sua atuação. Falta palavras para falar sobre a admiração que criei pelo senhor.

E a **Deus**, por sempre iluminar meu caminho, nunca ter me abandonando nos momentos difíceis e por ter me dado a oportunidade de chegar onde estou.

"A mais bela coisa que podemos vivenciar é o mistério. Ele é fonte de qualquer arte verdadeira e qualquer ciência. Aquele que desconhece esta emoção, aquele que não para mais para pensar e não se fascina, está como morto: seus olhos estão fechados."

Albert Einstein

RESUMO

Medeiros LMI. Avaliação cognitiva e de volumetria cerebral em uma amostra brasileira de pacientes com esclerose múltipla: um estudo transversal [tese]. Botucatu, SP: Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista; 2020.

Introdução: a esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante e inflamatória, de etiologia autoimune, com componente degenerativo, comprometendo o sistema nervoso central. Nos últimos anos, muitos centros de pesquisa e tratamento de pacientes com EM estão voltando a atenção para os aspectos cognitivos e de volume cerebral. **Objetivo:** avaliar em pacientes com diagnóstico de EM as características clínicas, sociodemográficas, cognitivas e de neuroimagem, a fim de mensurar se há relação entre os aspectos cognitivos e de volumetria. **Método:** os participantes foram submetidos à avaliação da incapacidade funcional por meio do EDSS, a bateria do BICAMS (SDMT, CVLT-2 e o BVMT-R) para avaliação cognitiva e a um questionário para detecção de sintomas depressivos e de ansiedade. Os participantes realizaram exame de ressonância magnética de crânio e após quantificação do volume cerebral pelo MSmetrix. **Resultados:** foram incluídos no estudo 54 pacientes com EM. A amostra foi formada principalmente por mulheres e com faixa etária média de 36 anos de idade, com nível de escolaridade alta e média de EDSS de 1,6. Em relação à presença de sintomas depressivos, foi observado correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com o BICAMS e com a fadiga. O EDSS apresentou correlação negativa com o SDMT oral ($p = -0,40$) e o BVMT-R T1 ($p = -0,28$) e a coordenação motora demonstrou correlação negativa com SDMT oral ($p = -0,57$) e com CVLT-2 ($p = -0,34$). Além disso, percebemos uma correlação entre o SDMT oral e a volumetria cerebral, tanto total ($p = 0,009920$), quanto de substância cinzenta ($p = 0,009531$) e com a carga lesional ($p = 0,000123$). Finalmente, ao realizarmos análise de regressão linear, em que a variável dependente foi o SDMT, percebemos que a depressão foi responsável por 27,26% do Coeficiente de Determinação (R^2), demonstrando sua importância na avaliação do paciente com EM. **Conclusões:** os resultados deste trabalho sugerem que pacientes com EM e sintomas depressivos possuem pior desempenho nos testes cognitivos e pior nível de incapacidade funcional, devendo ser avaliado em todo paciente com EM; além disso, o SDMT mostrou correlação positiva com a volumetria cerebral.

Palavras-chave: BICAMS. Cognição. Depressão. Esclerose múltipla. Volumetria cerebral.

ABSTRACT

Medeiros LMI. Cognitive and cerebral volumetry assessments of a cohort of brazilian patients with multiple sclerosis: a transversal study [doctoral dissertation]. Botucatu, SP: Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista; 2020.

Introduction: multiple sclerosis (MS) is a demyelinating and inflammatory disease, of autoimmune etiology, with a degenerative component, affecting the central nervous system. In recent years, many research and treatment centers for patients with MS are turning their attention to cognitive and brain volume aspects. **Objective:** to evaluate the clinical, sociodemographic, cognitive and neuroimaging characteristics of patients diagnosed with MS, in order to assess whether there is a relationship between cognitive and volumetric aspects. **Method:** the participants underwent functional disability assessment using EDSS, BICAMS battery (SDMT, CVLT-2 and BVMT-R) for cognitive assessment and a questionnaire for detecting mood and anxiety disorders. The participants underwent a cranial magnetic resonance exam and afterwards the brain volume was quantified by MSmetrix. **Results:** 54 patients with MS were included in the study. The sample was formed mainly by women and with an average age of 36 years old, with a high level of education and an average EDSS of 1.6. Regarding the presence of depressive symptoms, a statistically significant correlation ($p < 0.05$) with BICAMS and fatigue was observed. EDSS showed a negative correlation with oral SDMT ($p = -0.40$) and BVMT-R T1 ($p = -0.28$) and motor coordination showed a negative correlation with oral SDMT ($p = -0.57$) and with CVLT-2 ($p = -0.34$). In addition, we noticed a correlation between oral SDMT and cerebral volumetry, both total ($p = 0,009920$) and gray matter ($p = 0,009531$) and with the lesion load ($p = 0,000123$). Finally, when performing linear regression analysis, where the dependent variable was SDMT, we realized that depression was responsible for 27.26% of the Coefficient of Determination (R^2), demonstrating its importance in the assessment of patients with MS. **Conclusions:** the results of this study suggest that patients with MS and depressive symptoms have a worse performance in cognitive tests and a worse level of functional disability, and should be evaluated in all patients with MS, in addition, the SDMT showed a positive correlation with brain volume.

Keywords: BICAMS. Cognition. Depression. Multiple sclerosis. Brain volumetry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Polarização M1 / M2 de macrófagos e suas funções.....	26
Figura 2 -	Exames de ressonância magnética do cérebro de uma mulher de 25 anos com esclerose múltipla recorrente-remitente	28
Figura 3 -	Representação esquemática do MSmetrix	33
Figura 4 -	Exemplo de resultado fornecido pelo MSmetrix.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição de frequências absoluta e relativa dos pacientes com diagnóstico de EM (N = 54)	50
Tabela 2 - Média, desvio-padrão, valores mínimos e máximos das variáveis ocorrência de transtorno de humor e ansiedade, resultados dos testes cognitivos e atrofia cerebral de pacientes com diagnóstico de EM (N = 54).....	51
Tabela 3 - Distribuição de acordo com o nível de ansiedade e valores do teste estatístico de pacientes com diagnóstico de EM.....	52
Tabela 4 - Distribuição de acordo com o nível de depressão e valores do teste estatístico de pacientes com diagnóstico de EM.....	53
Tabela 5 - Estatísticas descritivas de acordo com o nível de ansiedade	54
Tabela 6 - Estatísticas descritivas de acordo com o nível de depressão	55
Tabela 7 - Coeficiente de correlação de Spearman entre os escores dos testes cognitivos e o tempo e a gravidade da doença de pacientes com diagnóstico de EM.....	57
Tabela 8 - Coeficiente de correlação de Spearman entre os escores dos testes cognitivos e atrofia cerebral de pacientes com diagnóstico de EM	58
Tabela 9 - Regressão linear <i>forward stepwise</i> para a variável SDMT oral em relação às variáveis volume cerebral, volume substância cinzenta, lesões em Flair, tempo de doença, EDSS, escolaridade, HADS-D e FSS de pacientes com diagnóstico de EM.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25-FW	Timed 25-Foot Walk - Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés
9-HPT	Nine Hole Peg Test (Teste dos 9 pinos)
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
BHE	Barreira hematoencefálica
BICAMS	Brief International Assessment for Multiple Sclerosis
BRNB	Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test Revised (Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CVLT-2	California Verbal Learning Test Second Edition (Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal Califórnia - segunda edição)
DP	desvio padrão
EAE	Encefalomielite alérgica experimental
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Escala de Incapacidade Funcional Expandida)
EM	Esclerose múltipla
EMPP	Esclerose múltipla primariamente progressiva
EMRR	Esclerose múltipla remitente recorrente
FSS	Fatigue Severity Scale (Escala de Severidade de Fadiga)
HADS	Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade
HADS-A	Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade – seção ansiedade
HADS-D	Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade – seção depressão
IRM	Imagem de ressonância magnética
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MACFIMS	Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
NAVM	Substância branca aparentemente normal
NEDA	Nenhuma evidência de atividade de doença

PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PLS	Mínimos quadrados parciais
RIS	Síndrome radiológica isolada
SDMT	Symbol Digit Modality Test (Teste Modalidade Dígitos Símbolos)
SNC	Sistema nervoso central
UNESP	Universidade Estadual Paulista

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	AVALIAÇÃO DA COGNIÇÃO E ATROFIA CEREBRAL NA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	20
2.1.1	Aspectos históricos	20
2.1.2	Fisiopatologia.....	24
2.1.3	Atrofia cerebral em pacientes com esclerose múltipla.....	27
2.1.4	Métodos para quantificação de atrofia cerebral na esclerose múltipla....	30
2.1.5	Alterações cognitivas em pacientes com esclerose múltipla	35
2.1.6	Fadiga em pacientes com esclerose múltipla.....	37
3	OBJETIVOS.....	39
3.1	OBJETIVOS GERAIS.....	40
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
4	MÉTODOS	41
4.1	PACIENTES.....	42
4.2	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	43
4.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
4.4	ORGANIZAÇÃO DO BANCO DE DADOS E SOFTWARES UTILIZADOS	47
4.5	CONFIDENCIALIDADE.....	47
4.6	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	47
4.7	ÉTICA.....	48
5	RESULTADOS	49
5.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	50
5.2	ANÁLISE COMPARATIVA DOS PACIENTES SEGUNDO A OCORRÊNCIA DE TRANSTORNO DE HUMOR E ANSIEDADE.....	51
5.3	ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE O DESEMPENHO COGNITIVO E CAPACIDADE FUNCIONAL, MARCHA, COORDENAÇÃO MOTORA E MEDIDAS DE ATROFIA	56
5.4	ANÁLISE DE REGRESSÃO PARA SELEÇÃO DOS PRINCIPAIS PREDITORES DE PIOR VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO DA INFORMAÇÃO	59

6	DISCUSSÃO	61
6.1	PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E A ESCOLHA DAS DROGAS MODIFICADORAS DE DOENÇA.....	62
6.2	AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS RELACIONADOS AOS ACHADOS COGNITIVOS, CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS	63
6.3	RELAÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS COM AS ALTERAÇÕES COGNITIVAS	66
6.4	AVALIAÇÃO COGNITIVA E CORRELAÇÃO COM A VOLUMETRIA	67
6.5	CONTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS COM O SDMT	70
6.6	LIMITAÇÕES E ACHADOS FINAIS	71
7	CONCLUSÕES.....	73
	REFERÊNCIAS	75
	APÊNDICE A - DADOS DEMOGRÁFICOS.....	89
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	90
	ANEXO A - ESCALA DE AVALIAÇÃO DE FADIGA – FSS	93
	ANEXO B - ESCALA HOSPITALAR DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE – HADS.....	94

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante e inflamatória, de etiologia autoimune, com componente degenerativo, comprometendo o sistema nervoso central (SNC) e cuja susceptibilidade é complexa, dependendo de fatores genéticos e ambientais. (1)

Em países da Europa e da América do Norte, onde a doença é mais comum, a prevalência da EM é cerca de 0,1-0,2% da população (cerca de 100-200 por 100.000 habitantes), e a incidência anual é de cerca 5-6 por 100.000 habitantes por ano. (2)

No Brasil, alguns estudos demonstram a prevalência de 5/100.000 habitantes, com maior distribuição nas regiões sul e sudeste e apresentam as mesmas características clínicas descritas em outras partes do mundo. Mulheres são de duas a três vezes mais afetadas do que homens e a doença geralmente inicia entre os 15 e 45 anos, apesar de haver casos descritos na literatura que iniciaram mais precoce ou tardiamente. (3)

Ainda é desconhecida a etiologia da EM, contudo estudos epidemiológicos indicam que fatores ambientais e genéticos tenham um papel importante no desenvolvimento da doença. (3)

O risco para indivíduos com um membro da família afetado aumenta proporcionalmente à similaridade genética entre eles e o acometido da doença. Aumento da latitude, por exemplo, aumento da distância norte ou sul da linha do equador, está relacionado com maior incidência e prevalência de EM. (4)

Na história natural da EM dois padrões bem marcados de apresentação inicial são reconhecidos: a forma esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) e a forma esclerose múltipla primariamente progressiva (EMPP). (4)

Na forma EMPP, o comprometimento de tratos longos é comum, e o motor é o mais frequente seguido pelo cerebelar, a incapacidade é progressiva alcançando maior pontuação no valor da Escala de Incapacidade Funcional Expandida (Expanded Disability Status Scale – EDSS) em menor tempo de doença. Já a forma EMRR é a mais comum e caracterizada por períodos de surto da doença

intercalados com intervalo de remissão ou pelo menos de não piora do quadro motor e sensitivo. (5, 6)

Nos últimos anos, além da avaliação das lesões em substância branca por meio do exame de Imagem de Ressonância Magnética (IRM), surgiram novas técnicas para avaliar principalmente aspectos não motores da doença e foi verificado que há também comprometimento da substância cinzenta, sugerindo um processo degenerativo junto com o já conhecido processo inflamatório da doença. (7-9)

No início do quadro da EM há um predomínio claro do processo inflamatório, contudo no decorrer da doença há uma mudança importante, aumentando gradualmente o processo degenerativo, surgindo comprometimento cognitivo, tal como alterações na velocidade de processamento da informação e da memória visuoespacial. (10)

Na doença progressiva, lesões desmielinizantes da substância branca são raras e a fisiopatologia é dominada principalmente pela atrofia difusa da substância branca e cinzenta. A contínua destruição da substância branca e cinzenta define a progressão natural da doença. (11)

Dessa forma, muitos centros de pesquisa e tratamento de pacientes com EM estão investigando os aspectos cognitivos, inclusive considerando-os como piora da doença mesmo quando o quadro motor/sensitivo apresenta-se estáveis. Entretanto, são escassos os estudos avaliando os aspectos cognitivos em pacientes com EM no nosso país, principalmente os que associam dados de neuroimagem a protocolos de avaliação cognitiva. Mais especificamente, há poucos estudos avaliando a relação entre aspectos cognitivos e atrofia cerebral visualizada nos exames de imagem.

Fora esses aspectos, os estudos utilizaram o método SIENA®, plataforma tecnológica para avaliação da atrofia cerebral que demanda muito tempo para avaliação, expertise e muitas vezes de aparelho de computador exclusivo para análise, o que desencoraja o seu uso rotineiro.

Assim, levando-se em conta as limitações metodológicas de estudos anteriores e devido à presença de poucos trabalhos avaliando a cognição em pacientes com EM na população brasileira, realizamos uma avaliação com ênfase em uma bateria de testes neuropsicológicos simples e de fácil execução, além do rastreio para sintomas psiquiátricos, relacionando com a atrofia cerebral avaliada por

meio de exames de imagem. Além disso, utilizamos o MSmetrix, criada inicialmente para pacientes com EM, a fim de quantificar o volume cerebral total, volume da substância cinzenta e volume lesional.

6 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- ✓ Nossa amostra apresentou desempenho semelhante nas tarefas cognitivas quando comparadas aos dados normativos e assemelhou-se muito com a descrição epidemiológica de vários estudos.
- ✓ Verificamos que pacientes com EM e sintomas depressivos possuíam pior desempenho nos testes cognitivos, pior nível de incapacidade funcional, mais fadiga, menor taxa de vitamina D e pior desempenho no Teste de 9 pinos. Sintomas de ansiedade demonstrou apenas associação com nível de fadiga.
- ✓ O grau de incapacidade funcional apresentou correlação negativa com o SDMT e o BVMT-R. A coordenação motora mostrou correlação com o SDMT e o CVLT-2 T5 e CVLT-2 Total. A marcha não demonstrou nenhuma correlação.
- ✓ Os resultados deste trabalho sugerem que pacientes com EM e sintomas depressivos possuem pior desempenho nos testes cognitivos e pior nível de incapacidade funcional.
- ✓ A avaliação dos sintomas depressivos é de grande importância nos pacientes com diagnóstico de EM por serem um fator confundidor aos aspectos cognitivos.
- ✓ O SDMT mostrou correlação positiva com a volumetria cerebral e com a carga lesional.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006;129(Pt 3):606-16.
2. Wynn DR, Rodriguez M, O'Fallon WM, Kurland LT. A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*. 1990;40(5):780-6.
3. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231-66.
4. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359(9313):1221-31.
5. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-11.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
7. Hsu M, Bhatt M, Adolphs R, Tranel D, Camerer CF. Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making. *Science*. 2005;310(5754):1680-3.
8. Rangel A, Hare T. Neural computations associated with goal-directed choice. *Curr Opin Neurobiol*. 2010;20(2):262-70.
9. Wimmer GE, Shohamy D. Preference by association: how memory mechanisms in the hippocampus bias decisions. *Science*. 2012;338(6104):270-3.
10. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol*. 2014;72(3-4):132-41.
11. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007;17(2):210-8.
12. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand*. 1979;60(3):189-92.
13. Landtblom AM, Fazio P, Fredrikson S, Granieri E. The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Este (1794-1848). *Neurol Sci*. 2010;31(1):29-33..
14. Fredrikson S, Kam-Hansen S. The 150-year anniversary of multiple sclerosis: does its early history give an etiological clue? *Perspect Biol Med*. 1989;32(2):237-43.

15. Rindfleisch E. Histologisches Detail zu der grauen Degeneration von Gehirn und Rückenmark. (Zugleich ein Beitrag zu der Lehre von der Entstehung und Verwandlung der Zelle.). *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1863;26(5):474-83.
16. Reich DS. Imag(in)ing multiple sclerosis: Time to take better pictures. *J Neuroimmunol.* 2017;304:72-80.
17. Robinson AP, Harp CT, Noronha A, Miller SD. The experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of MS: utility for understanding disease pathophysiology and treatment. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:173-89.
18. Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol.* 2011;164(4):1079-106.
19. Holmoy T. The discovery of oligoclonal bands: a 50-year anniversary. *Eur Neurol.* 2009;62(5):311-5.
20. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;122:552-68.
21. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.
22. Kurtzke JF. On the origin of EDSS. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(2):95-103.
23. Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, Sibley WA, Tourtellotte WW. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis: ACTH vs placebo in acute exacerbation. *Trans Am Neurol Assoc.* 1969;94:126-33.
24. Berkovich R, Agius MA. Mechanisms of action of ACTH in the management of relapsing forms of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014;7(2):83-96.
25. Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, Arnon R, Sela M. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. *Eur J Immunol.* 1971;1(4):242-8.
26. Jacobs L, O'Malley J, Freeman A, Ekes R. Intrathecal interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. *Science.* 1981;214(4524):1026-8.
27. Suthiphosuwat S, Kim D, Bharatha A, Oh J. Imaging markers for monitoring disease activity in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(5):18.
28. Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2012;142(1):2-8.
29. Mix E, Meyer-Rienecker H, Hartung HP, Zettl UK. Animal models of multiple sclerosis--potentials and limitations. *Prog Neurobiol.* 2010;92(3):386-404.

30. von Essen MR, Ammitzboll C, Hansen RH, Petersen ERS, McWilliam O, Marquart HV, et al. Proinflammatory CD20+ T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain*. 2019;142(1):120-32.
31. Hartung HP, Aktas O, Menge T, Kieseier BC. Immune regulation of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:3-14.
32. Presta I, Vismara M, Novellino F, Donato A, Zaffino P, Scali E, et al. Innate immunity cells and the neurovascular unit. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12).
33. Trowsdale J, Knight JC. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:301-23.
34. Das A, Sinha M, Datta S, Abas M, Chaffee S, Sen CK, et al. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration. *Am J Pathol*. 2015;185(10):2596-606.
35. Chu F, Shi M, Zheng C, Shen D, Zhu J, Zheng X, et al. The roles of macrophages and microglia in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2018;318:1-7.
36. Rawji KS, Yong VW. The benefits and detriments of macrophages/microglia in models of multiple sclerosis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:948976.
37. Almolda B, Gonzalez B, Castellano B. Antigen presentation in EAE: role of microglia, macrophages and dendritic cells. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011;16:1157-71.
38. Jiang HR, Milovanovic M, Allan D, Niedbala W, Besnard AG, Fukada SY, et al. IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN-gamma production and inducing alternatively activated macrophages. *Eur J Immunol*. 2012;42(7):1804-14.
39. Shin T, Ahn M, Matsumoto Y. Mechanism of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats: recent insights from macrophages. *Anat Cell Biol*. 2012;45(3):141-8.
40. Bartholomaeus I, Kawakami N, Odoardi F, Schlager C, Miljkovic D, Ellwart JW, et al. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature*. 2009;462(7269):94-8.
41. Aktas O, Prozorovski T, Zipp F. Death ligands and autoimmune demyelination. *Neuroscientist*. 2006;12(4):305-16.
42. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):942-55.
43. McMahon EJ, Bailey SL, Castenada CV, Waldner H, Miller SD. Epitope spreading initiates in the CNS in two mouse models of multiple sclerosis. *Nat Med*. 2005;11(3):335-9.

44. Nazarov V, Makshakov G, Kalinin I, Lapin S, Surkova E, Mikhailova L, et al. Concentrations of immunoglobulin free light chains in cerebrospinal fluid predict increased level of brain atrophy in multiple sclerosis. *Immunol Res.* 2019.
45. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2018;9:3116.
46. Lubetzki C, Stankoff B. Demyelination in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:89-99.
47. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938-52.
48. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain.* 2000;123(Pt 6):1174-83.
49. Rocca MA, Battaglini M, Benedict RH, De Stefano N, Geurts JJ, Henry RG, et al. Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application. *Neurology.* 2017;88(4):403-13.
50. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *NeuroImage.* 2002;17(1):479-89.
51. Klaver R, Popescu V, Voorn P, Galis-de Graaf Y, van der Valk P, de Vries HE, et al. Neuronal and axonal loss in normal-appearing gray matter and subpial lesions in multiple sclerosis. *J J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(5):453-8.
52. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain.* 2002;125(Pt 10):2202-12.
53. Marciniwicz E, Podgorski P, Sasiadek M, Bladowska J. The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis: a review of the literature. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(7):989-99.
54. Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F, et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):615-25.
55. Pirko I, Johnson AJ, Chen Y, Lindquist DM, Lohrey AK, Ying J, et al. Brain atrophy correlates with functional outcome in a murine model of multiple sclerosis. *NeuroImage.* 2011;54(2):802-6.
56. Popescu V, Klaver R, Voorn P, Galis-de Graaf Y, Knol DL, Twisk JW, et al. What drives MRI-measured cortical atrophy in multiple sclerosis? *Mult Scler.* 2015;21(10):1280-90.
57. Bjartmar C, Trapp BD. Axonal degeneration and progressive neurologic disability in multiple sclerosis. *Neurotox Res.* 2003;5(1-2):157-64.

58. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology*. 2003;60(7):1157-62.
59. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*. 2012;78(5):309-14.
60. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*. 2002;59(9):1412-20.
61. Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, Horsfield MA, Martinelli V, et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology*. 2013;81(20):1759-67.
62. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):158-70.
63. Filippi M, Grossman RI. MRI techniques to monitor MS evolution: the present and the future. *Neurology*. 2002;58(8):1147-53.
64. Ohara N, Suzuki H, Suzuki A, Kaneko M, Ishizawa M, Furukawa K, et al. Reversible brain atrophy and cognitive impairment in an adolescent Japanese patient with primary adrenal Cushing's syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1763-7.
65. Zivadinov R, Bergsland N, Dolezal O, Hussein S, Seidl Z, Dwyer MG, et al. Evolution of cortical and thalamus atrophy and disability progression in early relapsing-remitting MS during 5 years. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(10):1931-9.
66. Meyers SM, Tam R, Lee JS, Kolind SH, Vavasour IM, Mackie E, et al. Does hydration status affect MRI measures of brain volume or water content? *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(2):296-304.
67. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*. 2010;74(23):1868-76.
68. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini M, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(1):93-9.
69. Giorgio A, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(1):1-14.
70. Manjon JV, Coupe P. volBrain: An online MRI Brain volumetry system. *Front Neuroinform*. 2016;10:30.

71. Jain S, Sima DM, Ribbens A, Cambron M, Maertens A, Van Hecke W, et al. Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images. *Neuroimage Clin.* 2015;8:367-75.
72. Giorgio A, Battaglini M, Smith SM, De Stefano N. Brain atrophy assessment in multiple sclerosis: importance and limitations. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008;18(4):675-86, xi.
73. Fragoso YD, Wille PR, Abreu M, Brooks JBB, Dias RM, Duarte JA, et al. Correlation of clinical findings and brain volume data in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2017;44:155-7.
74. Lysandropoulos AP, Absil J, Metens T, Mavroudakis N, Guisset F, Van Vlierberghe E, et al. Quantifying brain volumes for multiple sclerosis patients follow-up in clinical practice - comparison of 1.5 and 3 Tesla magnetic resonance imaging. *Brain Behav.* 2016;6(2):e00422-e.
75. Van Leemput K, Maes F, Vandermeulen D, Colchester A, Suetens P. Automated segmentation of multiple sclerosis lesions by model outlier detection. *IEEE Trans Med Imaging.* 2001;20(8):677-88.
76. Smeets D, Ribbens A, Sima DM, Cambron M, Horakova D, Jain S, et al. Reliable measurements of brain atrophy in individual patients with multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2016;6(9):e00518.
77. Steenwijk MD, Amiri H, Schoonheim MM, de Sitter A, Barkhof F, Pouwels PJW, et al. Agreement of MSmetrix with established methods for measuring cross-sectional and longitudinal brain atrophy. *Neuroimage Clin.* 2017;15:843-53.
78. Storelli L, Rocca MA, Pagani E, Van Hecke W, Horsfield MA, De Stefano N, et al. Measurement of whole-brain and gray matter atrophy in multiple Sclerosis: assessment with MR imaging. *Radiology.* 2018;288(2):554-64.
79. Wang C, Beadnall HN, Hatton SN, Bader G, Tomic D, Silva DG, et al. Automated brain volumetrics in multiple sclerosis: a step closer to clinical application. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(7):754-7.
80. Wiberg M, Friberg E, Stenbeck M, Alexanderson K, Norlund A, Hillert J, et al. Sources and level of income among individuals with multiple sclerosis compared to the general population: A nationwide population-based study. *Mult Scler.* 2015;21(13):1730-41.
81. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12(4):549-58.
82. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci.* 2008;267(1-2):100-6.

83. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132(Pt 1):239-49.
84. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001;14(1):32-44.
85. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20(8):967-81.
86. Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA. A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: speed matters. *J Neurol Sci*. 2008;267(1-2):129-36.
87. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*. 2001;58(10):1602-6.
88. Rao S, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, Bernardin L, J. Leo G, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*. 1993;7(3):364-74.
89. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol*. 2007;57(4):193-202.
90. McCarthy M, Beaumont JG, Thompson R, Peacock S. Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20(6):705-18.
91. Drew M, Tippet LJ, Starkey NJ, Isler RB. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008;23(1):1-19.
92. Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):878-85.
93. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Ingle GT, Miller DH, Borrás C, et al. A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128(Pt 12):2891-8.
94. Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J, Mackin GA, Kikinis R, Khoury SJ, et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1997;54(8):1018-25.
95. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002;16(3):381-97.

96. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RH. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler.* 2009;15(9):1077-84.
97. Goretti B, Niccolai C, Hakiki B, Sturchio A, Falautano M, Minacapelli E, et al. The Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. *BMC Neurol.* 2014;14:171.
98. Benedict RH, Smerbeck A, Parikh R, Rodgers J, Cadavid D, Erlanger D. Reliability and equivalence of alternate forms for the Symbol Digit Modalities Test: implications for multiple sclerosis clinical trials. *Mult Scler.* 2012;18(9):1320-5.
99. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler.* 2012;18(6):891-8.
100. Benedict RH, Wahlig E, Bakshi R, Fishman I, Munschauer F, Zivadinov R, et al. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci.* 2005;231(1-2):29-34.
101. Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK, Elias WG, Freidel M, Haas J, et al. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol.* 2009;256(11):1932-5.
102. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology.* 2013;80(4):409-16.
103. Giovannoni G. Multiple sclerosis related fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):2-3.
104. Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci.* 2014;37(1):39-46.
105. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Guillemin F. [Reconsidering fatigue at the onset of multiple sclerosis]. *Rev Neurol.* 2009;165(Suppl 4):S135-44.
106. Bester M, Lazar M, Petracca M, Babb JS, Herbert J, Grossman RI, et al. Tract-specific white matter correlates of fatigue and cognitive impairment in benign multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2013;330(1-2):61-6.
107. Bisecco A, Caiazzo G, d'Ambrosio A, Sacco R, Bonavita S, Docimo R, et al. Fatigue in multiple sclerosis: the contribution of occult white matter damage. *Mult Scler.* 2016;22(13):1676-84.
108. Tedeschi G, Dinacci D, Lavoragna L, Prinster A, Savettieri G, Quattrone A, et al. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *J Neurol Sci.* 2007;263(1-2):15-9.

109. Marrie RA, Fisher E, Miller DM, Lee JC, Rudick RA. Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2005;228(2):161-6.
110. Gobbi C, Rocca MA, Riccitelli G, Pagani E, Messina R, Preziosa P, et al. Influence of the topography of brain damage on depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(2):192-201.
111. Papadopoulou A, Muller-Lenke N, Naegelin Y, Kalt G, Bendfeldt K, Kuster P, et al. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(10):1290-6.
112. Morgen K, Kadom N, Sawaki L, Tessitore A, Ohayon J, McFarland H, et al. Training-dependent plasticity in patients with multiple sclerosis. *Brain.* 2004;127(Pt 11):2506-17.
113. Huitinga I, De Groot CJ, Van der Valk P, Kamphorst W, Tilders FJ, Swaab DF. Hypothalamic lesions in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001;60(12):1208-18.
114. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(6):642-51.
115. Lopes J, Lavado EL, Kallaur AP, Oliveira SRd, Reiche EMV, Kaimen-Maciell DR. Assessment of fatigue in multiple sclerosis: methodological quality of adapted original versions available in Brazil of self-report instruments. *Fisioter Pesqui.* 2014;21:392-7.
116. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3.
117. Mills RJ, Young CA, Pallant JF, Tennant A. Development of a patient reported outcome scale for fatigue in multiple sclerosis: The Neurological Fatigue Index (NFI-MS). *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:22.
118. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1994;21(1):9-14.
119. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.
120. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):292-303.
121. Zar JH. Biostatistical analysis. New Jersey: Prentice Hall; 2010.
122. Lezak MD, Lezak PENPNMD, Howieson DB, Press OU, Loring DW. Neuropsychological assessment. USA: Oxford University Press; 1995.

123. Delis DC. California verbal learning test-second edition. Adult version. Manual Psychological Corporation; 2000.
124. Maddox T. Tests: a comprehensive reference for assessments in psychology, education, and business. Pro-Ed; 1997.
125. Tilbery CP, Mendes MF, Thomaz RB, Oliveira BESd, Kelian GLR, Busch R, et al. Padronização da Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) na população brasileira. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2005;63:127-32.
126. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
127. Norušis MJ, Inc S. SPSS Statistics 17.0 guide to data analysis. Prentice Hall; 2008.
128. de David AC, Sasaki JE, Ramari C, Tauil CB, Moraes AG, Martins F, et al. Validation of the Brazilian version of the patient-determined disease steps scale in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:208-14.
129. Bethoux FA, Palfy DM, Plow MA. Correlates of the timed 25 foot walk in a multiple sclerosis outpatient rehabilitation clinic. *Int J Rehabil Res*. 2016;39(2):134-9.
130. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(4):329-33.
131. Uher T, Havrdova E, Sobisek L, Krasensky J, Vaneckova M, Seidl Z, et al. Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up? *Mult Scler*. 2017;23(2):242-52.
132. Rio J, Rovira A, Tintore M, Otero-Romero S, Comabella M, Vidal-Jordana A, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon-beta-treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2018;24(3):322-30.
133. Schiess N, Huether K, Holroyd KB, Aziz F, Emam E, Shahrou T, et al. Multiple Sclerosis, anxiety, and depression in the United Arab Emirates: does social stigma prevent treatment? *Int J MS Care*. 2019;21(1):29-34.
134. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in multiple sclerosis: epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*. 2018;32(2):117-33.
135. Salehpour G, Rezaei S, Hosseinezhad M. Quality of life in multiple sclerosis (MS) and role of fatigue, depression, anxiety, and stress: a bicenter study from north of Iran. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2014;19(6):593-9.

136. Moore P, Hirst C, Harding KE, Clarkson H, Pickersgill TP, Robertson NP. Multiple sclerosis relapses and depression. *J Psychosom Res*. 2012;73(4):272-6.
137. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):507-17.
138. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Bender WI, Wurst JM, Tippin JM. Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology*. 1999;13(4):546-56.
139. Lubrini G, Perianez JA, Rios-Lago M, Frank A. [Processing speed in relapsing-remitting multiple sclerosis: the role played by the depressive symptoms]. *Rev Neurol*. 2012;55(10):585-92.
140. Egger K, Schocke M, Weiss E, Auffinger S, Esterhammer R, Goebel G, et al. Pattern of brain atrophy in elderly patients with depression revealed by voxel-based morphometry. *Psychiatry Res*. 2008;164(3):237-44.
141. Janssen J, Hulshoff Pol HE, de Leeuw FE, Schnack HG, Lampe IK, Kok RM, et al. Hippocampal volume and subcortical white matter lesions in late life depression: comparison of early and late onset depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(6):638-40.
142. Li C-T, Lin C-P, Chou K-H, Chen IY, Hsieh J-C, Wu C-L, et al. Structural and cognitive deficits in remitting and non-remitting recurrent depression: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*. 2010;50(1):347-56.
143. Eizaguirre MB, Vanotti S, Merino A, Yastremiz C, Silva B, Alonso R, et al. The role of information processing speed in clinical and social support variables of patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurol*. 2018;14(4):472-7.
144. Saccà F, Costabile T, Carotenuto A, Lanzillo R, Moccia M, Pane C, et al. The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests. *Mult Scler*. 2017;23(9):1289-96.
145. Tóth E, Faragó P, Király A, Szabó N, Veréb D, Kocsis K, et al. The contribution of various MRI parameters to clinical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2019;9(1172).
146. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol*. 2002;15(3):239-45.
147. Koini M, Filippi M, Rocca MA, Yousry T, Ciccarelli O, Tedeschi G, et al. Correlates of executive functions in multiple sclerosis based on structural and functional MR imaging: insights from a multicenter study. *Radiology*. 2016;280(3):869-79.
148. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heininen-Brown M, Dwyer MG, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012;259(1):139-46.

149. Kern KC, Gold SM, Lee B, Montag M, Horsfall J, O'Connor M-F, et al. Thalamic-hippocampal-prefrontal disruption in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2014;8:440-7.
150. Dineen RA, Bradshaw CM, Constantinescu CS, Auer DP. Extra-hippocampal subcortical limbic involvement predicts episodic recall performance in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2012;7(10):8.
151. Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(2):201-6.
152. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;69(12):1213-23.
153. Gill S, Santo J, Blair M, Morrow SA. Depressive Symptoms Are associated with more negative functional outcomes than anxiety symptoms in persons with multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2019;31(1):37-42.
154. Patel VP, Zambrana A, Walker LA, Herrmann N, Swartz RH, Feinstein A. Distractibility in multiple sclerosis: the role of depression. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2016;2:2055217316653150.
155. Caneda MA, Vecino MC. The correlation between EDSS and cognitive impairment in MS patients. Assessment of a Brazilian population using a BICAMS version. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(12):974-81.
156. Spedo CT. Instrumento breve para triagem do comprometimento cognitivo em pacientes com esclerose múltipla para o contexto brasileiro: estudos com diferentes medidas [doctoral dissertation]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2016 [cited 2020 Feb 10]. Available from: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17140/tde-06012017-094520/publico/CARINATELLAROLISPEDODOOrig.pdf>.

