

Estresse e desempenho em funções executivas em indivíduos diagnosticados com Esclerose Múltipla: uma revisão sistemática

Estrés y desempeño de las funciones ejecutivas en individuos diagnosticados con esclerosis múltiple: una revisión sistemática
Stress et performance des fonctions exécutives chez les individus atteints de sclérose en plaques: revue systématique
Stress and performance of executive functions in individuals diagnosed with Multiple Sclerosis: a systematic review

Morgana Scheffer¹, Fernanda Dal Cero Rebelo²,
Gabriela Magalhães Pereira¹ & Rosa Maria Martins de Almeida¹

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

² Universidade do Vale dos Sinos – UNISINOS, Rio Grande do Sul, Brasil

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, inflamatória que acomete o Sistema Nervoso Central (SNC). Na EM ocorre uma desregulação da ativação do eixo HPA, onde, altos níveis de cortisol podem causar um impacto significativo no desempenho das Funções Executivas (FEs). O objetivo deste 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 tais como: Web of Science; PubMed; PsycInfo; e BIREME entre o período de 2007 a 2018 por meio dos termos: *multiple sclerosis AND stress AND executive functions*. Trinta e cinco artigos foram encontrados, sendo que destes, 11 foram inseridos no presente estudo. A maioria dos estudos incluídos utilizaram medidas subjetivas para avaliação do estresse, como instrumentos de autorrelato e medidas de gerenciamento do estresse. Foram encontrados estudos que observaram a relação indireta do estresse através de múltiplas intervenções como a prática de exercícios físicos e aspectos comportamentais desadaptativos. Concluiu-se que há uma relação entre estresse e desempenho nas FEs em indivíduos diagnosticados com EM, principalmente, com o estresse percebido medido através de escalas de autorrelato. Ressalta-se a importância de desenvolver estudos acerca da relação entre as FEs e o estresse na EM com amostras mais homogêneas, a fim de observar a possível influência de características intrínsecas da doença, bem como, diferentes formas e níveis de incapacidades que ocorrem na EM.

Palavras-chave: Doença desmielinizante, estresse, cognição, funções executivas, esclerose múltipla.

Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central (SNC). En la EM se observa una desregulación de la activación del eje HPA, en donde niveles altos de cortisol pueden impactar significativamente sobre las funciones ejecutivas (FEs). El objetivo de este trabajo fue verificar si el estrés estaba relacionado con el desempeño de las Fes en individuos diagnosticados con EM. Se realizó una búsqueda de artículos en bases de datos científicas nacionales e internacionales, tales como: Web of Science; PubMed; PsycInfo; y BIREME entre el período de 2007 a 2018 utilizando los términos: *multiple sclerosis AND stress AND executive functions*. Treinta y cinco artículos fueron encontrados, de los cuales 11 se incluyeron en el presente estudio. La mayoría de los trabajos incluidos utilizaron medidas subjetivas para la evaluación del estrés, como instrumentos de autorreporte y mediciones del manejo del estrés. Se hallaron estudios que observaron una relación indirecta del estrés a través de varias intervenciones como la realización de ejercicios físicos y aspectos comportamentales desadaptativos. Se concluye que, en pacientes con EM, hay una relación entre el estrés y el desempeño de las FEs, principalmente en el estrés percibido medido a través de escalas de autorreporte. Se remarca la importancia de realizar más estudios sobre la relación entre las Fes y el estrés en la EM con muestras más homogéneas, con el fin de observar la posible influencia de las características intrínsecas de la enfermedad, como las diferentes formas de presentación y los niveles de discapacidad que ocurren en la EM.

Palabras clave: Enfermedad desmielinizante; estrés; cognición; funciones ejecutivas; esclerosis múltiple.

Artigo recebido: 09/02/2018; Artigo revisado (1a revisão): 07/12/2018; Artigo aceito: 26/12/2018.

Correspondências relacionadas a esse artigo devem ser enviadas a Morgana Scheffer, Rua São Francisco, 330\20, Caixa Postal 92025-410, Canoas, Rio Grande do Sul, Brasil e Rosa Maria Martins de Almeida, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psicologia- Rua Ramiro Barcelos 2600, sala 116 -Campus da Saúde CEP. 90035003-Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

E-mail: scheffer.morgana@gmail.com, rosa.almeida@ufrgs.br

DOI: 10.5579/rnl.2016.0425

Résumé

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante qui affecte le système nerveux central (SNC). Dans la SEP, il y a une dérégulation de l'activation de l'axe HPA, où des niveaux élevés de cortisol peuvent avoir un impact significatif sur les performances des fonctions exécutives (FE). L'objectif de cette étude était de vérifier si le stress était lié à la performance des FE chez les personnes atteintes de SP. Une recherche d'articles dans des bases de données scientifiques telles que: Web of Science; PubMed; PsycInfo; et BIREME entre 2007 et 2018 sous les termes: sclérose en plaques ET stress ET fonctions exécutives. Trente-cinq articles ont été trouvés, dont 11 ont été insérés dans la présente étude. La plupart des études incluses utilisaient des mesures subjectives d'évaluation du stress, telles que des outils d'auto-évaluation et des mesures de gestion du stress. Nous avons trouvé des études qui ont observé la relation indirecte de stress à travers de multiples interventions telles que l'exercice physique et les aspects comportementaux mésadaptés. Il a été conclu qu'il existait une relation entre le stress et la performance dans le FSE chez les personnes diagnostiquées comme atteintes de SEP, principalement avec le stress perçu mesuré à l'aide d'échelles d'auto-évaluation. Il est important de développer des études sur la relation entre les SE et le stress dans la SEP avec des échantillons plus homogènes afin d'observer l'influence possible des caractéristiques intrinsèques de la maladie ainsi que des différentes formes et niveaux d'incapacités qui surviennent dans la SEP.

Mots-clés: maladie démyélinisante, stress, cognition, fonctions exécutives, sclérose en plaques.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a demyelinating, inflammatory disease that affects the Central Nervous System (CNS). In MS there is a deregulation of HPA axis activation, where high cortisol levels can cause a significant impact on the performance of Executive Functions (FEs). 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 scientific databases such as: Web of Science; PubMed; PsycInfo; and BIREME between 2007 and 2018 through the terms: multiple sclerosis AND stress AND executive functions. Thirty-five articles were found, of which 11 were inserted in the present study. Most of the included studies used subjective measures for stress assessment, such as self-report tools and stress management measures. We found studies that observed the indirect relationship of stress through multiple interventions such as physical exercise and maladaptive behavioral aspects. It was concluded that there is a relationship between stress and performance in ESF in individuals diagnosed with MS, mainly with perceived stress measured by self-report scales. It is important to develop studies about the relationship between ES and stress in MS with more homogeneous samples in order to observe the possible influence of intrinsic characteristics of the disease as well as different forms and levels of disabilities that occur in MS.

Keywords: Demyelinating disease, stress, cognition, executive functions, multiple sclerosis.

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 surto-remissão (SR), que se caracteriza por períodos de piora neurológica seguida de uma recuperação completa ou parcial (Bispo & Rumrill, 2015; Costa, Fonteles, Praça & Andrade, 2005; Goldenberg, 2012). Neste subtipo, os sintomas tendem a se intensificar por cerca de uma ou duas semanas e são 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), caracterizado pelo comprometimento neurológico progressivo desde o início da doença (Bispo & Rumrill, 2015; National Multiple Sclerosis Society, 2014; Pereira, 2013). Assim, não há surtos e os sintomas se desenvolvem de forma gradual (Correale, Gaitán,

Ysraelit & Fiol, 2017; Fox, Bethoux, Goldman & Cohen, 2006; Kieseier & Hartung, 2003).

O cortisol é o produto final do eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal (HPA), que, em condições normais, está envolvido uma série de respostas fisiológicas reguladoras imunológicas e inflamatórias (Deckx, Lee, Berneman & Cools, 2013). Na EM ocorre uma desregulação da ativação do eixo HPA (Akcali, Zengin, Aksoy & Zengin, 2017; Huitinga, Erkut, van Beurden & Swaab, 2004; Weygandt et al., 2016). Observa-se que há na EM, uma hiperatividade do eixo HPA, que apresenta a liberação de altos níveis de hormônios corticoides, como o cortisol (Akcali et al., 2017; Feinstein, Magalhaes, Richard, Audet & Moore, 2014; Reder, Makowiec & Lowy, 1994; Tsigos & Chrousos, 2002; Ysraelit, Gaitán, Lopez & Correale, 2008). Estudos mostraram que há uma maior produção de cortisol ao despertar em indivíduos diagnosticados com EM na forma SR quando comparados a indivíduos saudáveis (Kern et al., 2011; Kern et al., 2013; Powell, Moss-Morris, Lioffi & Schlotz, 2015). Entretanto, o estudo de Melief et al. (2013) relatou que a ativação irregular do eixo HPA ocorre na maioria, porém, não em todos os indivíduos diagnosticados com EM. 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. Estudos verificaram que o aumento do risco de exacerbação pode estar associado a eventos estressantes (Mohr, Hart, Julian, Cox & Pelletier, 2004; Mohr et al., 2012; Topciu, 2013). Outro estudo corrobora com este resultado ao verificar que eventos estressores relacionados ao trabalho e a família foram

associados ao desenvolvimento de lesões cerebrais (Mohr et al., 2000). Além disso, altos níveis de cortisol parecem estar relacionados com a progressão e gravidade da EM (Pereira et al., 2018; Weygandt et al., 2016). 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 (Bechmann et al., 2014; DeRijk, Eskandari & Sternberg, 2004; Stefferl et al., 2001). A resistência ao efeito do glicocorticoides é identificada na EM do tipo SR na fase inicial e inflamatória da doença em oposição aos indivíduos diagnosticados com EM do tipo SP, na fase degenerativa. Estes dados podem estar relacionados tanto ao processo patológico da EM, quanto de outra etiologia associada, 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 potencial mecanismo para explicar a hiperatividade do eixo HPA, seria que a inflamação crônica observada na EM do tipo SR (Lassmann, Horssen & Mahad, 2012; Santos, Yokota & Dias, 2007; Silver et al., 1997; Tortorella et al., 1999) pode ser responsável pela hipercolesterolemia leve identificada nestes pacientes (Mitsunisi et al., 2008; Wei & Lightman, 1997). Dessa forma, estes indivíduos podem produzir um 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 há uma alta concentração de receptores glicocorticoides, que estão relacionados com níveis de estresse e o 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; Muhler et al., 2015; Simioni et al., 2009; Smith et al., 2009). Porém, ainda não estão claros a relação do estresse na

EM e suas repercussões no desempenho das funções executivas nessa população. Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura a fim de verificar a relação entre o estresse e o desempenho das FEs em indivíduos diagnosticados com EM. Além disso, objetivou-se verificar essa relação entre o estresse e as FEs na EM através de metodologias de avaliação direta e/ou indireta.

Método

Foi realizada uma busca de artigos em bases de dados científicas internacionais: *Web of Science*; *PubMed*; e nacionais: *PsycInfo*; e BIREME entre o período do início do ano de 2007 a novembro de 2018 através dos termos: esclerose múltipla (*multiple sclerosis*) AND estresse (*stress*) AND funções executivas (*executive functions*).

A seleção dos artigos incluídos na revisão foi realizada independentemente por dois avaliadores. Os critérios de inclusão foram: 1) estudos realizados em adolescentes e/ou adultos; 2) artigos em inglês, português ou espanhol; 3) artigos que avaliaram estresse e FEs. Os critérios de exclusão foram: 1) artigos de revisão; 2) textos incompletos; e 3) crianças como população exclusiva do estudo. As informações coletadas dos artigos selecionados foram: Autor (ano), objetivo, amostra, método de avaliação, instrumentos, equipamentos e materiais e principais resultados.

Resultados

Foram encontrados um total de 35 artigos, sendo que destes foram excluídos: oito por serem artigos de revisão, desses encontrados quatro na *Web of Science*, dois na *PubMed* e dois na BIREME; um por ser estudo com crianças encontrado na *Web of Science*; cinco por estudarem populações que não a EM (por exemplo, demência, traumatismo cranioencefálico e saudáveis), desses três encontrados na *Web of Science*, um na *PubMed* e um na BIREME; dois por não avaliarem o estresse, desses um encontrado repetido na *Web of Science* e na BIREME e um na *Web of Science*; e um por não avaliar as FEs, encontrado repetido na *Web Of Science*, na *PubMed* e na BIREME e 19 foram repetidos. Desta forma, foram realizadas análises de 14 artigos para o presente estudo, sendo que desses, 11 foi o número final dos artigos incluídos não repetidos. 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.

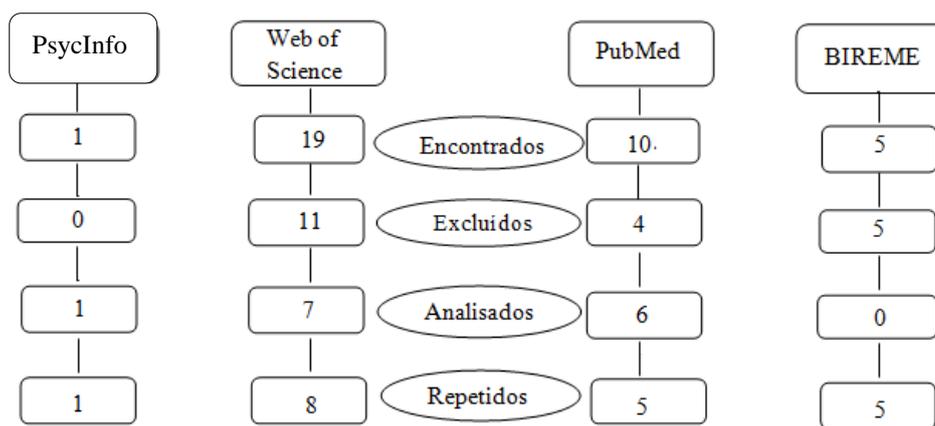


Figura 1. Fluxograma de busca dos artigos científicos nas bases de dados

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos na 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 EMSR (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 de 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. (2017)	Examinar se a participação em intervenções multimodais por 12 meses melhoraria o humor e as funções cognitivas.	Dezenove indivíduos diagnosticados com EM de forma progressiva com pelo menos nível de incapacidade de marcha. EDSS M=6,2 e DP=1,0.	Tarefas de avaliação cognitiva e medidas de autorrelato no período de 3,6, 9, e 12 meses depois de iniciadas as intervenções.	Instrumentos de autorrelato de avaliação da depressão, estresse e ansiedade; Testes Neuropsicológico de avaliação do aprendizado, memória, atenção, linguagem, fluência verbal, velocidade, raciocínio visual e verbal; e Intervenções: (1) dieta paleolítica modificada; (2) programa de exercícios; (3) estimulação elétrica neuromuscular (ESTim);	Uma dieta paleolítica modificada, exercício, ESTim e intervenção de gerenciamento de estresse parece beneficiar o humor e os sintomas cognitivos na EM de formas progressivas. Melhora no humor e na cognição estiveram relacionadas com uma maior ingestão da dieta paleolítica modificada em comparação aos exercícios e do controle do estresse.

				e (4) gestão do estresse (meditação e automassagem).	
Grech et al. (2016)	Identificar a relação moderadora 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 SR e 24, % tipo SP. O valor da EDSS foi M=2,90 e DP=2.31.	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 planejamento, multitarefa, da fluência verbal, da memória de trabalho, inibição, da flexibilidade cognitiva, da atenção, e da velocidade de processamento da informação.	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, reinterpretação ativa e positiva e crescimento, bem como um índice de enfrentamento adaptativo.
Sandroff, Motl, Scudder e DeLuca (2016)	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.	Quatorze indivíduos diagnosticados com EM termossensíveis entre 18 e 54 anos e com EDSS de 0 a 4.	Medidas computadorizada de avaliação das FEs (controle inibitório) antes e após intervenção.	Protocolo Sessão 1: 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 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.	Os aumentos da temperatura relacionados ao exercício não anulam os potenciais benefícios do exercício agudo no controle inibitório na EM.
Hoang, Schoene, Gandevia, Smith, Lord e (2016)	Determinar se o treinamento físico em etapas pode melhorar as medidas físicas e neuropsicológicas	Cinquenta indivíduos diagnosticados com EM com EDSS entre 2 e 6. A amostra	Exercícios físicos e testes neuropsicológicos.	Os exercícios envolveram dois <i>games</i> interativos. O primeiro submetia os participantes a uma caminhada com a maior	Comparado com o grupo controle, o grupo de intervenção se mostrou significativamente melhor em medidas de avaliação da cognição. Houve uma

	associadas com quedas na EM.	foi dividida em grupo intervenção (n=28) e grupo controle (n=22).		precisão possível, em termos de direção e tempo. O segundo jogo envolveu passos rápidos e precisos com as duas pernas. Os participantes foram 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.	tendência não significativa para menos quedas no grupo de intervenção.
Beier, Amtmann e Ehde (2015)	Investigar a associação entre cognição autorrelatada, variáveis demográficas e psicossociais em indivíduos com diagnóstico auto classificado de EM.	Quatrocentos e sete indivíduos com autorrelato de diagnóstico de EM por um médico, com idade média de 53 anos e com superior completo (47%). Cinquenta e sete por cento da amostra foi diagnosticado com EMSR.	Medidas de autorrelato e medida de avaliação clínica da EM.	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 meses da linha de base (como parte de uma pesquisa longitudinal).	Fadiga e estresse percebido foram estatisticamente significativos como preditores de dificuldades executivas percebidas.
Sandroff, Hillman, Benedict e Motl (2015)	Examinar a associação entre a 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 ₂ peak, 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 congruentes ou incongruentes).	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.
Grech et al.	Verificar a	Cento e sete	Medidas	de Instrumentos	de Não houve relação entre

(2015)	relação entre indivíduos e diagnosticados com EM com idade M= 48,8 e DP= (11,1). 77,6% apresentaram tipo EMSR e Verificar a relação entre cognição, QV e ansiedade.	autorrrelato e testes neuropsicológicos.	autorrrelato avaliaram tarefas cognitivas sintomas os objetivos e ansiedade de depressivos, a estado ou traço, QV de ansiedade, a QV, os saude mental, QV geral ou eventos da vida diária, e frequência de estresse. A o funcionamento única relação com a executivo, depressão foi encontrada Testes quando o Inventário de Neuropsicológicos Depressão Beck foi usado avaliaram: a tomada de com uma tarefa de decisão, a resolução de planejamento quando o problemas, o tempo foi removido. O planejamento, número de erros em uma multitarefa, a fluência tarefa de flexibilidade verbal, a memória de cognitiva previu QV de trabalho, o controle saude física. O estresse foi inibitório, a predito por uma tarefa de flexibilidade cognitiva, a memória de trabalho. a atenção e a velocidade de processamento da informação.
Beier, Bombardier, Hartoonian, Motl e Kraft (2014)	Determinar se existe uma associação entre melhorias em medidas objetivas de aptidão física e desempenho em testes cognitivos.	Oitenta e oito indivíduos diagnosticados com EM divididos em “fisicamente melhorados (n=25)” e “fisicamente não melhorados” (n=57).	Medidas neuropsicológicas e exercícios aeróbicos na linha de base e após 12 meses. O <i>Timed 25-Foot Walk</i> 38 é uma ferramenta clínica usada para medir a estabilidade da doença na EM. Força e fraqueza 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.
van der Hiele, Spliethoff-Kamminga, Ruimschotel, Middelkoop e Visser (2012)	Examinar características psicológicas de pacientes com EM que subestimam, superestimam ou estimam com precisão o desempenho executivo.	Dezesseis indivíduos que superestimam com EDSS M= 5,4; n= 17 que subestimam com EDSS M=4,4; e 76 que estimam com precisão com EDSS M=4,8.	Medidas de auto e heterorrrelato e medidas neuropsicológicas. A primeira fase foi um inventário de queixas cognitivas e medidas adicionais de ansiedade, depressão, estresse, estratégias de <i>coping</i> , fadiga, QV, problemas psicológicos e sintomas psicopatológicos. Na segunda fase, participantes foram submetidos a avaliações
			O funcionamento cognitivo mudou ao longo do tempo com base no nível de aptidão física. Participantes no grupo fisicamente melhorado demonstrou melhor desempenho nas medidas de funcionamento executivo após 12 semanas de exercício. Um total de 19% (n = 22) dos participantes relataram prejuízo executivo subjetivo, enquanto 81% (n = 92) não relataram comprometimento executivo subjetivo. Pacientes com EM que subestimaram seu desempenho executivo apresentaram maiores níveis de sintomas

do QI, da memória depressivos, ansiedade, e visual, da memória estresse psicossocial; verbal episódica, da usaram mais flexibilidade cognitiva, frequentemente a do controle inibitório, divulgação do estilo de da resolução de enfrentamento das problemas, do emoções do que planejamento, estimadores precisos e julgamento, da superestimadores e se velocidade de apresentaram com mais processamento da padrão de reações passivas informação, da do que estimadores execução motora e da precisos. 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. Foram inseridos na análise, um total de 11 artigos, sendo 10 estudos internacionais e um nacional. A partir dos artigos incluídos, foram identificados que a população estudada foi composta por indivíduos diagnosticados com EM, sem definição prévia de tipo ou nível de incapacidade 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 estes dois últimos estudos definiram o tipo de EM como variável independente, pois estudou indivíduos nas formas EMSR e EM progressivas, sendo que no primeiro, o nível de incapacidade medido pela EDSS também foi pré-determinada (valores iguais ou abaixo de 6,5, que é considerado de incapacidade leve e moderada Kurtze, 1983). No estudo de Beier et al. (2015), verificou-se que a maioria apresentava EMSR, 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 encontrados que avaliaram o estresse 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) e flexibilidade cognitiva, controle inibitório, resolução de problemas, planejamento e julgamento (van der Hiele et al., 2012).

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); 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; Lee et al., 2017).

Cinco 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 a longo prazo. Contudo, estes estudos não apresentaram como objetivo verificar a relação direta entre estresse e FEs na EM, mas sim, os efeitos da atividade física nessas variáveis. Quanto aos resultados relacionado a associação direta entre FEs e estresse, foi verificado envolvimento de estratégias de *coping* . Um 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 subestimam seu desempenho executivo, apresentaram maior depressão, ansiedade e estresse, com comportamentos mais passivos. Medidas para manejo do estresse se mostraram positivamente influentes 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. Nesta última, o nível de funcionalidade medido pela EDSS foi preditor.

Discussão

Esta revisão incluiu 11 artigos que avaliaram a relação do estresse e as FEs em indivíduos com EM. A maioria dos estudos avaliou além do estresse, o apoio social percebido, sintomas depressivos e de ansiedade, bem como

estratégias de enfrentamento e bem-estar. As medidas de avaliação do estresse foram de autorrelato. As principais funções executivas foram o controle inibitório, flexibilidade cognitiva, resolução de problemas, planejamento e julgamento. Quatro estudos verificaram a relação entre o estresse e as FEs de forma indireta, observando que o exercício físico associa-se com um melhor desempenho das funções executivas e os níveis de estresse. Os estudos que avaliaram diretamente verificaram o envolvimento de estratégias de *coping*. O organismo reage 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, entretanto, estudos mais recentes apontam para uma possível relação entre ambos, 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, Hosseinezhad & Rezaei, 2012). Um estudo investigou a ligação entre o estresse e a atividade inflamatória na EM, demonstrando que 56% dos pacientes com EM relataram que o estresse poderia ser um fator desencadeante dos surtos (Barbosa, Amaral, Coelho & Frago, 2004).

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, mais conhecido como "o primeiro caso 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 ao decorrer do tempo, destes, 19% incluem déficits nas FEs (Guimarães & Sá, 2012; Negreiros et al., 2011). Este declínio cognitivo pode estar presente desde o início do curso da doença e ser considerado seletivo de acordo com as funções que são afetadas. A deterioração cognitiva é uma característica bastante marcante da EM e parece ocorrer independentemente do declínio físico (Grech, et al. 2015). Balsimelli, Balsimelli, Pavan e Tilbery, (2011) avaliam pacientes diagnosticados com EM durante cinco anos e constataram que dentre sete funções avaliadas, quatro delas não apresentaram alterações, incluindo as FEs. No mesmo sentido, observa-se que a fadiga e o estresse são preditores de alterações do funcionamento executivo percebido pelo paciente (Beier, 2015). Este mesmo estudo também indicou que outros sintomas como a ansiedade e depressão podem ser preditivos de queixas cognitivas subjetivas.

Os prejuízos cognitivos, incluindo os déficits executivos, 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 deste estudo sugeriram que a prática de exercícios físicos é auxiliar na gestão do estresse, uma vez que a prática de atividade física tem 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 desabilidade (Claffin, van der Mei & Taylor, 2017; Corey et al., 2014; Patil, Nagaratina, Garner, Raghuram & Crisan, 2012). Em um estudo de Artemiadis et al. (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 o crescimento de novos neurônios no cérebro e no aumento de substância cinzenta, além de melhorar aspectos de humor e das FEs nas formas progressivas da EM (Lee et al., 2017). Esta substância se encontra afetada pela EM e é extremamente importante no processo de cicatrização da doença e outras enfermidades crônicas. No mesmo sentido, a 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). De modo geral, estudo de Lee et al. (2017) sugere que intervenções multimodais, incluindo alterações na alimentação, exercícios físicos, estimulação elétrica neuromuscular e gerenciamento do estresse são relacionadas com a melhorias na cognição e no humor (Lee et al., 2017).

Um 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. 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 sugere que intervenções psicoterapêuticas direcionadas ao manejo do estresse podem proporcionar uma melhora na QV desses pacientes (Muñoz et al., 2016). O estudo de López-

Alava et al. (2017) não encontrou associação entre mediadas 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

Foi possível observar a escassez de estudos com foco na relação entre estresse e FEs, mas sim, na relação indireta incluindo, 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. Outra limitação refere-se ao número de estudos incluídos que foi insuficiente para esclarecer o tipo de relação entre as FEs e a EM. Além disso, a falta de uma padronização metodológica referente ao tamanho da amostra, o tempo da doença e tipo de EM foi um fator limitante para a avaliação.

Ressalta-se a necessidade de mais estudos sobre a relação entre estresse e a cognição dada a importância deste na progressão da doença. A associação entre as FEs, o manejo do estresse e as questões psicossociais em indivíduos diagnosticados com EM são de suma importância, dada à 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. Ressalta-se a importância da utilização de estilos de enfrentamento adaptativos em pacientes diagnosticados com doenças crônicas.

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.

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. doi: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. Retirado de <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2004/RN%2012%202004/Pages%20from%20RN%2012%2004-2.pdf>
- Bechmann, L., Busse, K., Stoppe, M., Cotte, S., Ettrich, B., & Then Bergh, F. (2014). Corticosteroid receptor expression and in vivo glucocorticoid sensitivity in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, *276*(1-2), 159-65. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.004.
- 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. doi: 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. doi: 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.
- Bishop, M., & Rumrill, P. D. (2015). Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. *Work*, *52*(4), 725-734. doi:10.3233/wor-152200
- 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., Barret-Connor, E., & 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.
- Correale, J., Gaitán, M. I., Ysraelit, M. C., & Fiol, M. P. (2017). Progressive multiple sclerosis: from

- pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*, 140(3), 527-546. doi:10.1093/brain/aww258.
- 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.
- Deckx, N., Lee, W. P., Berneman, Z. N., & Cools, N. (2013). Neuroendocrine immunoregulation in Multiple Sclerosis. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013, 23. doi: 10.1155/2013/705232.
- 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. doi: 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. doi: 10.1038/nrneuro.2014.139.
- Franz, C. E., Lyons, M. J., O'Brien, R., Panizzon, M. S., Kim, K., Bhat, R., Grant, M. D., Toomey, R., Eisen, S., Xian, H., & 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.
- 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. doi: 10.1093/brain/120.1.15.
- 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. Retirado de <https://unimentalhealth.com/wp-content/uploads/2018/11/MS-diagnosis.pdf>
- Goldenberg, M. M. (2012). Multiple sclerosis review. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 37(3), 175-84. Retirado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351877/pdf/ptj3703175.pdf>
- 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. doi: 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. doi: 10.1080/13803395.2015.1037723.
- Guimarães J., & Sá M. J. (2012). Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 3, 74. doi: 10.3389/fneur.2012.00074.
- 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.
- Kern, S., Krause, I., Hortrich, 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. doi: 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.
- Lassmann, H., Horssen, J. V., & Mahad, D. (2012). Progressive Multiple Sclerosis: Pathology and

- pathogenesis. *Nature Reviews. Neurology*, 8, 647-56. doi: 10.1038/nrneurol.2012.168.
- 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. doi: 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. doi: 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. Retirado de www.neurologia.com
- 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. doi: 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., Siddique, J., Jin, L., Daikh, D., & 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
- Muhler, N., Sethi, V., Cipolotti, L., Haroon, H., Parker, G. J., Yousry, T., Wheller-Kingshott, C., Miller, D., Ron, M., & 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). Retirado de <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. *Neurologia*, 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.
- National Multiple Sclerosis Society. (2014). New York: Types of MS. Retirado de <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.
- 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. doi: 10.1590/S0047-20852011000400006.
- Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., Buccafusca, M., De Caro, M. F., Farina, D., Girlanda, P., Le Pira, F., Lugaresi, A., Quattrone, A., Reggio, A., Salemi, G., Savettieri, G., Todeschi, G., Trojano, M., Valentino, P., & 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: a 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 de doutorado não publicada). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Pereira, G. M., Soares, N. M., Souza, A. R., Becker, J., Finkelsztejn, A., & Almeida, R. M. M. de. (2018). Basal cortisol levels and the relationship with clinical

- symptoms in multiple sclerosis: a systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 76(9), 622-634. doi: 10.1590/0004-282x20180091.
- 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: 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., Niccolai, C., Severo, M., Patti, F., Cilia, S., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Trojano, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple Sclerosis*, 23(9), 1258-1267. doi: 10.1177/1352458516674367.
- Salehpoor, G., Hosseini-zhad, 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. Retirado de <http://ijnl.tums.ac.ir>
- Sandhoff, 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. doi: 10.1080/13803395.2014.1001723.
- Sandhoff, 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. doi: 10.1590/S0004-282X2007000500032.
- Silver, N. C., Good, C. D., Barker, G. J., MacManus, D. G., Thompson, A. J., Moseley, I. F., McDonald, W. I., & 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. doi: 10.1093/brain/120.7.1149.
- Simioni, S., Ruffieux, C., Kleeberg, J., Bruggimann, L., du Pasquier, R. A., Annoni, J. M., & Schluemp, 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.
- Steffler, A. Storch, M. K., Linington, C., Stadelmann, C., Lassmann, H., Pohl, T., Holsboer, F., Tilders, F. J. H., & Reul, J. M. H. M. (2001). Disease progression in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis is associated with reduced inflammation-driven production of corticosterone. *Endocrinology*, 142, 3616-3624. doi: 10.1210/endo.142.8.8292.
- 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 de doutorado não publicada). School of Arts and Sciences, Rochester.
- 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. doi: 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: 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. doi: 10.1093/brain/120.6.1067.
- Weygandt, M., Meyer-Arndt, L., Behrens, J. R., Wakonig, K., Bellmann-Strobl, J., Ritter, K., Scheel, M., Brandt, A. U., Labadie, C., Hetzer, S., Gold, S. M., Paul, F., & Haynes, J. D. (2016). Stress-induced brain activity, brain atrophy, and clinical disability in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 113(47), 13444-13449. doi: 10.1073/pnas.1605829113.
- Ysrraelit, 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.