



CATÓLICA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

---

LISBOA · PORTO

EFEITO MODERADOR DA RESERVA COGNITIVA NO  
DECLÍNIO COGNITIVO EM DOENTES COM ESCLEROSE  
MÚLTIPLA

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção do  
grau de mestre em  
Neuropsicologia

Por

Vanessa Pesqueira

Lisboa, 2021



CATÓLICA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

---

LISBOA · PORTO

EFEITO MODERADOR DA RESERVA COGNITIVA NO  
DECLÍNIO COGNITIVO EM DOENTES COM  
ESCLEROSE MÚLTIPLA

MODERATING EFFECT OF COGNITIVE RESERVE ON COGNITIVE DECLINE IN  
PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção do  
grau de mestre em  
Neuropsicologia

Por

Vanessa Pesqueira

Sob a orientação de Professora Doutora Maria Vânia Nunes e Professora  
Doutora Filipa Ribeiro

Lisboa, 2021

## Resumo

Este estudo teve por objetivo explorar a relação entre o desempenho cognitivo e a Reserva Cognitiva, em doentes com Esclerose Múltipla. Pretende-se propor a hipótese da Reserva Cognitiva como um fator protetor do declínio cognitivo na referida população clínica, bem como compreender se tal efeito protetor é influenciado pelo tempo de diagnóstico. A amostra foi composta por 26 adultos portugueses, distribuídos por um grupo clínico e por um grupo de controlo, com idades compreendidas entre os 24 e os 42 anos. Foram aplicados instrumentos de avaliação neuropsicológica de forma a obter uma medida de desempenho cognitivo (atenção e velocidade de processamento, memória verbal episódica e memória de trabalho), assim como um questionário de Reserva Cognitiva (*Cognitive Reserve Index questionnaire* – CRIq). Os resultados evidenciaram diferenças estatisticamente significativas no desempenho cognitivo entre o grupo clínico e o grupo de controlo. Não se verificou, para o grupo clínico, nenhuma correlação estatisticamente significativa entre o desempenho cognitivo e os sub-índices do CRIq. Também não foi demonstrada uma correlação estatisticamente significativa entre o Estado Cognitivo, os sub-índices do CRIq e o tempo de diagnóstico. A literatura é consistente quanto ao facto de que o impacto das lesões neurológicas é menor nos indivíduos com maior Reserva Cognitiva. No entanto, os resultados do presente estudo não corroboraram tais evidências, sugerindo-se a dimensão reduzida da amostra como uma possível explicação para a ausência de correlações estatisticamente significativas.

*Palavras-Chave:* esclerose múltipla, desempenho cognitivo, reserva cognitiva, tempo de diagnóstico

## Abstract

This research meant to explore the relation among cognitive performance and Cognitive Reserve in patients with Multiple Sclerosis. It is intended to propose the hypothesis of Cognitive Reserve as a protective factor against cognitive decline in that clinical population, as well as to understand whether this protective effect is influenced by diagnosis time. The sample was composed by 26 portuguese adults, distributed into a clinical group and a control group, aged between 24 and 42 years old. Neuropsychological assessment instruments were applied in order to obtain a measure of cognitive performance (attention and processing speed, episodic verbal memory and working memory), as well a measure of Cognitive Reserve (*Cognitive Reserve Index questionnaire – CRIq*). The results showed statistically significant differences in cognitive performance between the clinical group and the control group. It was not verified, for the clinical group, any statistically significant correlation between cognitive performance and the CRIq sub-indexes.

A statistically significant correlation between Cognitive Status, CRIq sub-indexes and diagnosis time was also not demonstrated. The literature is consistent in the fact that the impact of neurological damage is smaller in individuals with greater Cognitive Reserve. However, the results of the present study did not corroborate such evidence, suggesting the small sample size as a possible explanation for the absence of statistically significant correlations.

*Keywords:* multiple sclerosis, cognitive performance, cognitive reserve, diagnosis time

## Agradecimentos

### **O meu sincero agradecimento:**

À Professora Doutora Maria Vânia Nunes e à Professora Doutora Filipa Ribeiro, pela orientação, acompanhamento e interesse por este projeto de investigação. Foram importantes todos os conselhos e conhecimentos transmitidos desde a licenciatura até à etapa final que é a entrega da dissertação.

Ao Vasco, pelo companheirismo, pela ajuda e motivação, assim como pela compreensão do tempo e espaço necessários à elaboração deste trabalho.

À mãe Isabel, ao pai Filipe e à avó Manuela que sempre acreditaram e apoiaram incondicionalmente este projeto.

À Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla (SPEM), pela colaboração e apoio na divulgação do projeto de investigação, promovendo uma via de comunicação com os utentes.

A todas as pessoas que aceitaram participar neste estudo, pela generosidade e boa disposição com que encararam o desafio.

## Índice

1. Introdução.....	1
2. Enquadramento Teórico.....	3
2.1. A Esclerose Múltipla.....	3
2.1.1. Classificação fenotípica.....	4
2.1.2. Diagnóstico.....	7
2.2. Alterações Cognitivas na Esclerose Múltipla.....	8
2.2.1. Mecanismos Neurológicos.....	8
2.2.2. Perfil Neuropsicológico.....	10
2.2.2.1. Atenção e Velocidade de processamento.....	10
2.2.2.2. Memória.....	11
2.2.2.3. Memória de trabalho.....	12
2.3. Reserva Cognitiva.....	13
2.3.1. Reserva Cognitiva, Reserva Cerebral e Brain Maintenance.....	13
2.3.2. Indicadores de Reserva Cognitiva.....	15
2.4. A Reserva Cognitiva na Esclerose Múltipla.....	16
2.4.1. Relação entre Reserva Cognitiva e o funcionamento cognitivo.....	16
2.4.2. Relação entre Reserva Cognitiva e Tempo de diagnóstico.....	19
2.4.3. Importância de estudar a Reserva Cognitiva na Esclerose Múltipla.....	19
2.5. Objetivos e Hipóteses de Investigação.....	21
3. Metodologia.....	22
3.1. Desenho Experimental.....	22
3.2. Participantes.....	22
3.3. Descrição dos Instrumentos Utilizados.....	23
3.3.1. Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	23
3.3.3. California Verbal Learning Test (CVLT).....	23
3.3.4. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT).....	25
3.3.5. Digit span - ordem inversa.....	26
3.5.6. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq).....	26
3.4. Procedimentos.....	28
3.5. Análise estatística de dados.....	29
4. Resultados.....	30
4.1. Caracterização sociodemográfica da amostra.....	30
4.2. Caracterização do desempenho cognitivo.....	30
4.3. Caracterização da Reserva Cognitiva.....	33
4.4. Relação entre a Reserva Cognitiva e o desempenho cognitivo.....	35
5. Discussão.....	38
5.1. Diferenças no desempenho cognitivo e na RC entre o Grupo Clínico e o Grupo de Controlo.....	38
5.2. Relação entre o desempenho cognitivo e a Reserva Cognitiva.....	40
5.3. Limitações.....	43
6. Conclusão.....	44
7. Referências Bibliográficas.....	46
8. Anexos.....	61
8.1. Critérios de diagnóstico.....	62
8.2. Consentimento Informado.....	63
8.3. Questionário Sócio-Demográfico .....	67

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1.</b> Resumo da Comparação das médias do desempenho cognitivo.....	34
<b>Tabela 2.</b> Caracterização descritiva da variável Nível ocupacional.....	36
<b>Tabela 3.</b> Caracterização descritiva da variável Atividades de Tempo Livre, realizadas Frequentemente.....	36
<b>Tabela 4.</b> Resumo da Comparação das médias dos Sub-Índices do CRIq.....	38
<b>Tabela 5.</b> Coeficientes de Correlação de Spearman entre os Sub-Índices do CRIq e o Desempenho Cognitivo.....	39
<b>Tabela 6.</b> Coeficientes de Correlação de Spearman entre o Estado Cognitivo, os Sub-Índices do CRIq e o Tempo de diagnóstico.....	46

# O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

## 1. Introdução

A Esclerose Múltipla, é uma das doenças neurológicas mais comuns que ocorre no início da fase adulta com uma prevalência de 60.0% por 100.000 habitantes na Europa e, em Portugal, com uma prevalência de 64.4 % por 100.000 habitantes (Branco *et al.* 2020).

Considera-se que a Esclerose Múltipla é uma doença auto-imune, mediada por um processo neuroinflamatório contra os antígenos das proteínas constituintes da bainha de mielina. Para além deste componente inflamatório, mais recentemente tem aumentado o foco na neurodegenerescência, com perda axonal que pode ocorrer ainda nas fases mais iniciais da doença e é responsável pela progressão da incapacidade neurológica (Lewis & Spillane, 2019).

O processo inflamatório e desmielinizante que caracteriza a Esclerose Múltipla leva não só à expressão de múltiplos sintomas físicos como também cognitivos. A prevalência de disfunção cognitiva é de cerca de 40 a 70%, onde os domínios cognitivos que mais frequentemente são afetados são a atenção e a velocidade de processamento, a memória, as funções executivas e as funções visuo- perceptivas e visuo-espaciais (Rao *et al.*, 1991; Amato *et al.*, 2001; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Langdon, 2011; Arnett & Strober, 2011). No entanto, apenas alguma desta variância é explicada pelas incidências neurológicas da doença, existindo outros fatores que podem influenciar a prevalência da disfunção cognitiva, nomeadamente a Reserva Cognitiva (Benedict & Zivadinov, 2011).

O conceito de Reserva Cognitiva pressupõe a existência de mecanismos que potenciam uma maior eficiência das redes cerebrais, assim como o recrutamento de redes cerebrais ou paradigmas cognitivos alternativos, que propiciam uma menor suscetibilidade à disrupção (Stern, 2002; Benedict & Zivadinov, 2011).

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Com base nestes marcos teóricos que visam introduzir o tema da Reserva Cognitiva na Esclerose Múltipla, o que se pretende com a presente investigação é contribuir para compreensão da relação entre o funcionamento cognitivo nesta patologia e a Reserva Cognitiva, propondo a hipótese de que a Reserva Cognitiva desempenha um papel protetor no declínio cognitivo.

Estudar o funcionamento cognitivo na Esclerose Múltipla é importante uma vez que, a avaliação neuropsicológica continua a não ser considerada na maioria dos casos, pelos mais variados motivos. Monitorizar o funcionamento cognitivo, bem como estudar os fatores que o podem influenciar, nomeadamente a Reserva Cognitiva, pode constituir um fator relevante para o desenho de terapêuticas e planos de reabilitação, com o potencial de promover a funcionalidade dos doentes.

Iremos começar por um enquadramento teórico onde será exposta uma breve explicação sobre os conceitos a ser trabalhados e a partir do qual foram formulados os objetivos e as hipóteses de investigação. Da metodologia, onde é possível encontrar em detalhe o processo de amostragem e de recolha dos dados, passamos para a análise dos resultados obtidos, terminando com uma discussão e reflexão desses resultados.

## 2. Enquadramento Teórico

### 2.1. A Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença auto-imune, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC). De um modo mais preciso, a EM trata-se de uma doença imunomediada onde, numa fase inicial, se dá um processo inflamatório provocado por uma ação dos linfócitos T autorreativos, que atacam e destroem a bainha de mielina. Assim, estes linfócitos promovem a proliferação dos linfócitos T citotóxicos, bem como a síntese de anticorpos e a ativação da microglia, destruindo os oligodendrócitos e conseqüentemente a bainha de mielina. Numa fase posterior e mais degenerativa, a acumulação das lesões resulta em lesões persistentes na bainha de mielina e nos axónios, comprometendo a condução e a velocidade do impulso nervoso (Compston & Coles, 2008).

Os autores Lewis e Spillane (2019), explicam que os ataques inflamatórios agudos levam à desmielinização e lesão axonal, provocando episódios de disfunção neurológica, denominados de recidivas. As recidivas dizem respeito ao momento em que há um retorno dos mecanismos responsáveis pela fase ativa da doença. Os doentes normalmente recuperam, em vários graus, das recidivas, no entanto, com o passar do tempo, as lesões cerebrais sofrem uma acumulação, aumentando a incapacidade neurológica.

Em termos epidemiológicos, a EM é considerada uma das doenças neurológicas mais frequentes, afetando aproximadamente 2.3 milhões de pessoas em todo o mundo, inseridas neste número estão cerca de 400.000 pessoas que se encontram na Europa e cerca de 500.000 pessoas que se encontram nos EUA (Multiple Sclerosis International Federation, 2013).

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A incidência da EM varia consideravelmente consoante o território geográfico, sendo reportada uma maior prevalência em regiões com altitudes elevadas, comparativamente com áreas de baixa altitude (Evans *et al.*, 2013).

Com base num estudo português, a EM é mais comum em mulheres do que em homens, numa proporção de 1:9 mulheres para cada homem (Branco *et al.*, 2020). Geralmente as idades de apresentação encontram-se entre os 20 anos e os 40 anos, no entanto, a presença em idade pediátrica e em idades mais avançadas está também reconhecida (Lewis & Spillane, 2019).

A etiologia da EM é multifatorial, acreditando-se existir uma interação entre fatores genéticos e fatores ambientais. No que diz respeito a fatores ambientais, salienta-se a infeção viral pelo vírus *Epstein-Barr* (EBV), que infeta as células B autoreactivas, que se deslocam para o SNC promovendo a sobrevivência de células T autoreactivas. Em termos genéticos, o alelo HLA-DRB1\*15 está identificado como determinante para o aumento da suscetibilidade da EM (Pender & Greer, 2007).

A EM apresenta uma grande diversidade de sinais e sintomas associados, os mais comuns incluem distúrbios da visão (*e.g.*, diplopia, visão turva, cegueira), problemas ao nível dos sistemas motor (*e.g.*, paralisia, fraqueza muscular, rigidez, fala arrastada, tremores) e sensitivo (*e.g.*, dormência), dificuldades na coordenação e equilíbrio, alterações a nível intestinal, vesical e sexual, fadiga e alterações psicológicas e cognitivas (Zuvich *et al.*, 2009).

### **2.1.1. Classificação fenotípica**

A EM é marcada pela enorme variabilidade da sua apresentação clínica, concretamente no que concerne aos sintomas que afetam cada doente e à gravidade dos mesmos, bem como ao próprio padrão evolutivo da doença. A característica chave é o curso

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

da doença, que envolve períodos de remissão com funcionamento neurológico normal, intercalados com as já descritas recidivas.

A primeira classificação fenotípica de EM foi publicada em 1996 pela *National Multiple Sclerosis Society*. Esta classificação considerava a existência de quatro fenótipos: duas formas puras, a EMRR (Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente) e a EMPP (Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva), e duas formas mistas, a EMSP (Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva) e a EMPS (Esclerose Múltipla Progressiva com Surtos). Nesta classificação estão implícitos dois fenómenos distintos e independentes ao nível da sua fisiopatologia, sendo eles o processo inflamatório e o processo neurodegenerativo (Cerqueira, 2016).

No ano de 2013, houve uma reformulação da classificação fenotípica, que se distingue da anterior por defender a tese que todos os fenótipos partilham um fundo fisiopatológico comum, portanto a variabilidade fenotípica deve-se à ação modeladora de um conjunto de variáveis ambientais e genéticas, que fazem predominar num determinado doente aspetos mais inflamatórios (nas formas com surtos: Síndrome Clínico Isolado (SCI) e EMRR) ou aspetos mais degenerativos (nas formas com progressão: EMPP e EMSP). A partir desta nova classificação, passa a ser possível descrever o estado da doença relativamente à sua atividade e progressão (Cerqueira, 2016).

O SCI é reconhecido como a primeira apresentação clínica, onde já são evidentes características de desmielinização inflamatória que podem ser sinais de EM, no entanto ainda não cumpriram os critérios de disseminação no tempo necessários para serem classificadas como tal (Lubin *et al.*, 2014). Segundo o estudo de Branco *et al.* (2020), estima-se que em Portugal a prevalência do SCI, entre os casos de EM, seja de proximamente 9%.

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A EMRR ocorre em cerca de 58.8% dos casos de EM, sendo a forma de apresentação mais comum (Branco *et al.*, 2020). O padrão da EMRR é caracterizado por períodos de surtos ou recidivas intercalados com períodos de remissão, com recuperação parcial ou completa (Lublin, 2005; Ferro & Pimentel, 2006). No período entre as recidivas não existe progressão da doença. Os elementos que definem a EMRR são episódios de agravamento do funcionamento neurológico, seguido por um grau variado de recuperação, com um curso estável entre os surtos. A operacionalização de uma recidiva exige a existência de novos sintomas ou sinais por um período de tempo de, no mínimo, 24 horas, sendo que estes não podem estar associados a outras comorbidades. Os doentes com EMRR podem desenvolver incapacidade severa como resultado de uma recuperação incompleta dos surtos, o que não tem o mesmo significado que um agravamento gradual e contínuo, que ocorre nas formas progressivas de EM. Podem persistir sintomas e sinais residuais em, aproximadamente, 40% dos surtos (Scalfari *et al.*, 2010).

No caso da EMSP, o diagnóstico é definido com base numa análise retrospectiva do historial do doente, uma vez que esta forma sucede a EMRR (Cerqueira, 2016). A EMSP está presente em cerca de 20.3% dos casos de EM (Branco *et al.*, 2020). Nesta forma existe uma deterioração progressiva das funções neurológicas, onde pode ou não existir a ocorrência de surtos (Lublin & Reingold, 1996). A frequência dos surtos diminui e as remissões são também escassas (Ferro & Pimentel, 2006). Após 15 anos, cerca de 66% dos doentes com EMRR evoluem para esta forma e passados 25 anos, este valor ultrapassa os 80% (Scalfari *et al.*, 2010). Não existem critérios claros ao nível clínico, imagiológico, imunológico ou patológico, que determinem o ponto de transição onde a EMRR se transforma em EMSP,

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

sendo esta transição fruto de um processo gradual, ou seja, de uma acumulação progressiva de incapacidade após um curso inicial de EMRR (Lublin *et al.*, 2014).

A EMPP é caracterizada pela ausência de exacerbações precedentes à progressão clínica, ou seja, a acumulação progressiva de incapacidade tem um início insidioso (Lublin & Reingold, 1996). Esta forma de EM está presente em cerca de 11.8% dos doentes (Branco *et al.*, 2020). Surge aproximadamente aos 40 anos de idade e a distribuição entre sexos é semelhante (Thompson *et al.*, 2000).

### **2.1.2. Diagnóstico**

O diagnóstico de EM é operacionalizado a partir de diversos dados clínicos, como a história clínica e o exame neurológico, bem como em dados para-clínicos, como a Ressonância Magnética (RM), os Potenciais Evocados (PE) e a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), que ajudam a verificar a disseminação das lesões no espaço e no tempo (Polman *et al.*, 2011).

Como é possível constatar pelo artigo de revisão de Poser e Brinar (2004), no decorrer dos anos foram criados diversos critérios de diagnóstico, que foram, por variadas vezes, revistos com vista a um aperfeiçoamento do diagnóstico.

A última revisão diz respeito ao critérios de diagnóstico de McDonald em 2017 (Thompson *et al.*, 2018)<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Consultar em Anexo Critérios de diagnóstico

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

### **2.2. Alterações Cognitivas na Esclerose Múltipla**

O declínio cognitivo na EM tem sido demonstrado em todas as formas e estádios da doença, ocorrendo igualmente em fases iniciais e em fases tardias do seu curso (Langdon, 2011; Lewis & Spillane, 2019).

Desde a década de 90, vários estudos experimentais, que avaliaram as diferenças entre populações de doentes com EM e populações saudáveis identificaram uma elevada prevalência de défices cognitivos no grupo clínico. Esta prevalência varia entre os diversos estudos, enquanto os autores Amato *et al.* (2004), apontam para uma variação entre os 40% e os 70%, Arnett e Strober (2011) indicam uma variação mais baixa, entre os 40% e os 50%. Tal variabilidade pode ser explicada pelas diferenças nos estudos ao nível da sua metodologia, como por exemplo a própria definição de défice e as provas de avaliação neuropsicológica utilizadas (Arnett & Strober, 2011).

Ao contrário do expectável, Foley *et al.* (2012), referem que a avaliação do funcionamento cognitivo, através de avaliações neuropsicológicas adequadas, na maioria dos casos, não faz parte do protocolo. Neste sentido, também Kalb *et al.* (2018), alertam para os potenciais impactos do declínio cognitivo na funcionalidade e na qualidade de vida dos doentes, reforçando a necessidade de rastrear e de acompanhar devidamente eventuais alterações no funcionamento cognitivo.

#### **2.2.1. Mecanismos Neurológicos**

A EM foi classicamente descrita como uma doença inflamatória e desmielinizante que incide essencialmente na substância branca, atualmente é também reconhecido o envolvimento da substância cinzenta (Lewis & Spillane, 2019).

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Benedict e Zivadinov (2011), referem o envolvimento, por vezes precoce, da substância cinzenta, nomeadamente ao nível do córtex cerebral ou de estruturas subcorticais como o tálamo, que pode estar presente ainda na forma recidivante- remitente.

Arnett e Strober (2011), descrevem que, para o declínio cognitivo, existem causas primárias e causas secundárias. As causas primárias são aquelas que se pensa resultarem de uma consequência direta das lesões neurológicas. Pelo contrário, as causas secundárias constituem uma consequência de determinadas variáveis associadas à doença, como é o caso da depressão, da ansiedade e da fadiga.

Relativamente às causas primárias, Papadopoulou *et al.* (2013), atribuem o declínio cognitivo à lentificação da condução neuronal, resultante das lesões na substância branca. Por outro lado, o volume das lesões corticais, pode constituir um melhor fator preditivo do desempenho cognitivo, em comparação com o volume das lesões da substância branca (Amato *et al.*, 2004; Calabrese *et al.*, 2009). A corroborar estas evidências está o estudo de Morgen *et al.* (2006), onde foram demonstradas algumas associações entre o declínio cognitivo e a atrofia cortical em doentes com EMRR, neste estudo, os doentes com um desempenho cognitivo mais baixo apresentaram uma perda de volume cortical mais acentuada, em comparação com o grupo de controlo.

Os autores Wybrecht *et al.* (2017), descrevem a progressão dos défices cognitivos durante os primeiros 10 anos de evolução, com a acumulação de lesões corticais nos lobos frontal, parietal e temporal.

É então sugerido que a disfunção cognitiva na EM deriva de uma espécie de síndrome de desconexão múltipla provocado não só por lesões na substância branca, como também, e

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

mais significativamente, por lesões corticais ou na substância cinzenta (Papadopoulou *et al.*, 2013; Rossi *et al.*, 2012).

### **2.2.2. Perfil Neuropsicológico**

O comprometimento cognitivo na EM é muito variável no que diz respeito a aspetos como a sua severidade e progressão, de tal modo que alguns doentes podem apresentar um declínio cognitivo mais ligeiro, enquanto outros, um declínio cognitivo mais severo (Kalb *et al.*, 2018). No entanto, como indica Johnen *et al.* (2017), a prevalência e a severidade do comprometimento cognitivo tendem a ser mais acentuadas nas formas progressivas, ou seja, na EMSP e na EMPP, em comparação com o SCI e com a EMRR.

O perfil neuropsicológico na EM pode abranger diversas funções, incluindo alterações na atenção e na velocidade de processamento de informação (VPI), na memória, nas funções executivas e nas funções visuo- perceptivas e visuo-espaciais (Rao, *et al.*, 1991; Amato *et al.*, 2001; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Langdon, 2011; Arnett & Strober, 2011). Os autores Chiaravalloti e DeLuca (2008), indicam que os défices nas funções executivas ocorrem menos frequentemente em comparação com os défices na memória e na velocidade de processamento. Os estudos apontam ainda para uma relativa preservação das competências linguísticas (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Arnett & Strober, 2011).

#### **2.2.2.1. Atenção e Velocidade de processamento.**

A atenção é uma função neuropsicológica complexa, que envolve diferentes domínios, incluindo a atenção sustentada, a atenção dividida, a atenção seletiva e a velocidade de processamento (Sachdev *et al.*, 2014).

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A VPI é uma das características principais do declínio cognitivo na EM, sendo que os défices neste domínio estão presentes na EMRR e constituem um fator primário que reflete o seu impacto na funcionalidade dos indivíduos (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Van Schependom *et al.*, 2015).

A literatura reporta diferenças significativas em tarefas que requerem velocidade de processamento, em doentes com EM, quando comparados com um grupo de controlo. No entanto há uma distinção que é importante fazer entre lentificação motora e lentificação cognitiva (Calabrese, 2006). Por este motivo se torna pertinente o recurso a testes neuropsicológicos que não sejam influenciados pelo funcionamento motor, como é o caso do *Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)* em que a resposta é dada oralmente.

As dificuldades em desempenhar tarefas complexas que envolvem o processamento rápido de informação, são mais significativas quando a tarefa envolve o recrutamento da memória de trabalho, sendo estas dificuldades muito frequentes, com uma prevalência de cerca de 20% a 50% dos doentes (Arnett & Strober, 2011).

As alterações na atenção e na VPI, podem ocorrer nas fases iniciais do curso da doença, representando funções importantes uma vez que podem contribuir para a presença de declínio noutros domínios cognitivos, “contaminando-os” (Van Schependom *et al.*, 2015).

### **2.2.2.2. Memória.**

A memória, é definida por Arnett e Strober (2011), como um conjunto de processos mentais que permitem o armazenamento de novas informações, bem como a sua recuperação.

A prevalência dos défices de memória na EM é variável e pode atingir até 65% dos doentes (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Assim, a memória e a aprendizagem de nova

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

informação aparenta ser o domínio cognitivo principal e mais vulnerável no que diz respeito à disfunção cognitiva na EM (Calabrese, 2006; Trenova *et al.*, 2016).

À semelhança dos mecanismos atencionais, a memória é uma função neuropsicológica complexa, não sendo muitas vezes afetada de modo uniforme. Neste sentido, as dimensões mnésicas mais frequentemente afetadas são a memória de longo-prazo, a memória verbal e a memória visuo-espacial (Calabrese, 2006 ; Barco *et al.*, 2008).

Ao contrário de outras perturbações neurológicas, os doentes com EM retêm a informação que aprendem, assim as dificuldades estão mais relacionadas com a codificação dessa informação (Arnett & Strober, 2011).

### **2.2.2.3. Memória de trabalho.**

A memória de trabalho (MT) é um dos domínios que constituem as funções executivas (Sachdev *et al.*, 2014). Como explicam Arnett e Strober (2011), a MT diz respeito à capacidade de manipular a informação que se encontra disponível na mente.

As dificuldades em tarefas complexas que exigem o recrutamento da MT têm sido referidas em diversos estudos, conforme indica o autor Calabrese (2006), que refere a existência de dificuldades no domínio da MT, ao nível da modalidade verbal.

O estudo transversal de Barco *et al.* (2008), corrobora as dificuldades na MT, neste estudo foram evidentes as diferenças no desempenho, sendo que o grupo clínico, constituído por doentes com EMRR, desempenhou a tarefa de forma significativamente inferior ao grupo de controlo. Mais recentemente, o estudo de Vacchi *et al.* (2017), concluiu que houve uma diminuição da ativação das redes cerebrais envolvidas na MT em todas as formas de EM, quando comparados com o grupo de controlo.

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

### **2.3. Reserva Cognitiva**

#### ***2.3.1. Reserva Cognitiva, Reserva Cerebral e Brain Maintenance***

O conceito de Reserva Cognitiva (RC), refere-se a uma adaptabilidade e flexibilidade dos processos cognitivos, que ajudam a explicar as diferenças individuais no estado cognitivo e funcional, relativamente à patologia cerebral (Stern, 2020). Desta forma, a reserva atua como um moderador na relação entre a patologia cerebral e as manifestações clínicas associadas a essa patologia (Stern, 2002).

Antes de explorar a RC, é importante fazer uma breve explicação sobre o construto de reserva no seu global, deste modo, Stern (2002), começa por definir a reserva através de uma divisão entre modelos passivos e modelos ativos.

Os modelos passivos, como o nome indica, perspetivam a reserva como um processo passivo, pois não invocam uma adaptação ativa dos processos cognitivos perante lesão cerebral, remetendo para o construto de Reserva Cerebral (RCE). A RCE, faz referência a substratos neurobiológicos, contando com indicadores como o tamanho do cérebro, o número de sinapses e o número de neurónios, entre outros. Este modelo tem implícita a ideia de que existe um limiar da capacidade de RCE, diferente em cada indivíduo, que quando ultrapassado, surgem os défices clínicos e funcionais (Stern, 2002; Stern, 2020).

Por outro lado, os modelos ativos defendem que o cérebro procura, ativamente, compensar a lesão cerebral, procurando fazê-lo através de dois mecanismos distintos, que correspondem à Reserva Neural e à Compensação Neural.

A Reserva Neural remete para a variabilidade inter-individual da eficiência, capacidade e flexibilidade das redes cerebrais ou dos paradigmas cognitivos necessários ao

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

desempenho de uma tarefa, referindo-se a cérebros sem patologia. Assim, um indivíduo cujas redes cerebrais são mais eficientes, possui uma competência acrescida para enfrentar a disrupção, provocada por uma eventual patologia cerebral (Stern, 2009).

A Compensação Neural diz respeito à variabilidade que os indivíduos podem apresentar na sua competência para compensar a patologia cerebral, deixando de utilizar as redes cerebrais padrão já afetadas, substituindo-as por redes cerebrais alternativas, que normalmente não são utilizadas por indivíduos sem patologia (Stern, 2002; Stern, 2009).

Assim, a RC pode ser pensada como um “*software*”, referindo-se à existência de um paradigma cognitivo ao qual compete sustentar a disrupção e continuar a operar eficazmente, ou então, utilizar alternadamente diferentes paradigmas para solucionar problemas cuja abordagem padrão já não é operacional (Stern, 2002).

Mais recentemente foi introduzido o construto de *Brain Maintenance* (BM), que assume um papel de manutenção da integridade cerebral, permitindo a redução do impacto e do desenvolvimento de patologia cerebral, baseando-se na genética e também no estilo e nas experiências de vida. A BM relaciona-se com a RCE na medida em que esta manutenção da integridade cerebral proporciona uma modulação da RCE (Stern, 2020). Neste sentido, Nilsson e Lövdén (2018), explicam que o termo *maintenance* se refere à ideia de que determinados fatores do estilo de vida, como por exemplo a prática de exercício físico, são essenciais para “manter” o cérebro, através de processos de reparação neural mais ativos, reduzindo a mudança geral do cérebro e da capacidade cognitiva.

Considerando as noções de reserva apresentadas, este construto não se trata de uma entidade unidimensional, na verdade estas abordagens sobrepõem-se em alguns aspetos, existindo mesmo uma complementaridade entre o construto de RC e o construto de BM,

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

conforme indicam Nilsson e Lövdén (2018). Por este motivo, estas abordagens devem ser combinadas para melhor predizer o impacto da patologia cerebral no funcionamento cognitivo do indivíduo.

### ***2.3.2. Indicadores de Reserva Cognitiva***

Como é possível constatar pela informação apresentada na secção anterior, a RC é um construto subjetivo e por isso, como indica Stern (2002), não é possível quantificá-lo diretamente. No seguimento desta ideia, Nilsson e Lövdén (2018), explicam que atualmente não existe uma definição operacional do construto de RC nem do construto de BM.

Deste modo, quando se pretende estudar a RC, devemos recorrer a índices sociocomportamentais como o nível educacional, a complexidade da ocupação laboral, a participação em atividades de lazer, o exercício físico e a participação noutras atividades estimulantes, uma vez que estes desempenham um papel importante para compor a RC (Stern, 2012; Kartschmit, *et al.*, 2019; Stern, 2020).

Começando pelo nível educacional, este constitui um dos índices mais utilizados para estudar a RC, sendo um dos fatores mais relevantes quando se estuda o declínio cognitivo subjacente ao envelhecimento e às doenças degenerativas (McDowell *et al.*, 2007). A educação é assim um dos elementos que pode contribuir para promover a RCE, ao permitir o aumento sináptico, mas também para promover a RC, através da implementação de novos paradigmas cognitivos (Jones *et al.*, 2011).

No que diz respeito à ocupação laboral, a literatura corrobora a sua importância como um fator que favorece a RC, sendo necessário ter em consideração o grau de exigência cognitiva envolvida (Garibotto *et al.*, 2008).

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

As atividades de lazer também promovem a RC, seja através da participação em atividades intelectuais, mas também em atividades sociais e mesmo a prática de exercício físico (Fenu *et al.*, 2018).

A melhor forma de obter um índice de RC válido, é o agrupamento de todos estes indicadores, que é possível a partir do *Cognitive Reserve Index questionnaire* (CRIq), que permite uma uniformização da avaliação deste construto (Nucci *et al.*, 2012).

Para além do CRIq existem outros questionários pelos quais é possível extrair uma medida de RC, ainda assim este questionário parece ser o que tem um menor risco de enviesamento, uma vez que apresenta boas propriedades quanto à sua validade de construto, denotando ser uma medida de qualidade para a avaliação da RC (Kartschmit *et al.*, 2019).

### **2.4. A Reserva Cognitiva na Esclerose Múltipla**

#### ***2.4.1. Relação entre Reserva Cognitiva e o funcionamento cognitivo***

Nos últimos anos tem aumentado o interesse pela relação entre o construto de RC e a EM. As revisões de literatura realizadas neste âmbito são consistentes quanto ao facto de indivíduos com mais RC serem menos propensos a desenvolverem alterações cognitivas na sequência de disfunções neurológicas (Sumowski & Leavitt, 2013; Santangelo *et al.*, 2019).

As características métricas de patologia, como dados de neuroimagem (*e.g.*, grau de atrofia cerebral), apenas explicam parcialmente a heterogeneidade no desempenho nas tarefas de avaliação cognitiva, explicando apenas 30% a 50% da variância (Benedict & Zivadinov, 2011). O que se constata é que alguns destes doentes são capazes de suportar melhor as incidências da doença, durante um período temporal superior, sem que ocorra declínio cognitivo (Sumowski & Leavitt, 2013).

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Com base nestes dados, a hipótese da RC tem sido proposta por diversos autores ao longo dos anos, como um fator que explica a discrepância entre o grau de incidências da doença e o desempenho cognitivo (Arnett, 2010; Sumowski & Leavitt, 2013).

Foram realizados alguns estudos longitudinais que demonstraram que a RC se apresentou como um fator preditor do desempenho cognitivo em doentes com EM. Os autores Benedict *et al.* (2010), apresentam evidências de que existe um efeito moderador entre a RC e o declínio cognitivo, no que respeita à VPI visual e auditiva, bem como à MT. Neste sentido, Amato *et al.* (2013), também encontraram resultados significativos entre a RC e os domínios da atenção e VPI, ao nível da memória verbal e memória espacial e ainda da fluência verbal, tendo sido estes resultados obtidos através de uma amostra de indivíduos com EMRR.

O estudo de Chillemi *et al.* (2015), recorreu ao CRIq para obter o índice de RC, reportando que o grupo com baixa RC demonstrou um pior desempenho ao nível da VPI e da memória verbal.

De forma semelhante, o estudo de Nunnari *et al.* (2016), mostrou que o índice de RC, também ele obtido a partir do Criq, constituiu um preditor significativo do desempenho em tarefas de atenção e VPI, bem como em tarefas de MT. Este estudo avaliou cada sub-índice do CRIq, concluindo que o nível educacional e a ocupação laboral se mostraram significativamente associados ao desempenho cognitivo nos domínios já mencionados, ao contrário das atividades de lazer.

Estes resultados estão, em parte, em desacordo com o estudo de Fenu *et al.* (2018), que reportou uma correlação positiva entre a RC e a atenção e VPI e a memória verbal, sendo

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

que esta correlação foi mais acentuada no sub-índice atividades de lazer, que constitui o CRIq.

Artemiadis *et al.* (2020), tiveram presente no seu estudo o objetivo de explorar e validar o impacto da RC na função cognitiva em doentes com EM, ajudando a uma melhor compreensão da contribuição deste construto para o desempenho cognitivo nesta população. Os resultados suportaram a tese de que a RC se relaciona com o desempenho cognitivo, uma vez que os participantes com maior RC apresentam melhor desempenho ao nível da VPI, memória verbal e memória visuo-espacial, em comparação com os doentes com baixa RC.

Quanto ao nível educacional, diversos estudos experimentais descrevem que piores resultados em diferentes domínios cognitivos estão associados à baixa escolaridade. No estudo de Planche *et al.* (2016), o nível educacional mostrou-se associado ao funcionamento cognitivo, no sentido em que, a média do número de domínios cognitivos prejudicados foi mais baixa nos doentes com um nível educacional superior.

É então possível verificar que um nível educacional mais elevado pode ser associado a um aumento do nível de RC que por sua vez tem sido associado a um funcionamento cognitivo pré-mórbido mais elevado, a melhores estratégias de *coping* e a uma melhor adaptação mental no seguimento de lesão cerebral, constituindo um fator protetor contra o declínio cognitivo na EM (Rimkus *et al.*, 2018).

A investigação de Della Corte *et al.* (2018), também utilizou o nível educacional para estimar a RC, assim como uma medida de vocabulário, no entanto, neste estudo, apenas o vocabulário se mostrou associado a um melhor desempenho nos testes neuropsicológicos, que avaliaram a atenção, a VPI e a memória verbal e visuo-espacial.

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Segundo vários autores, na EM, o efeito protetor da RC é mais pronunciado no domínio da memória, especificamente da memória verbal (Sumowski *et al.*, 2013; Ifantopoulou *et al.*, 2019).

### ***2.4.2. Relação entre Reserva Cognitiva e Tempo de diagnóstico***

O papel da RC tem sido extensamente estudado em situações de demência como é o caso da doença de Alzheimer (DA). A EM difere da DA em termos dos mecanismos fisiopatológicos, bem como no aspeto em que tem a sua incidência numa população mais jovem. Por esse motivo torna-se ainda mais pertinente compreender se o efeito protetor da RC se altera de forma significativa com a progressão da doença, ou seja, se esse efeito protetor é mais significativo nos primeiros anos após o diagnóstico, ou se pelo contrário, permanece estável com o decorrer dos anos.

No seu estudo, Rimkus *et al.* (2018), sugerem o efeito protetor de níveis educacionais mais elevados, sendo esse efeito protetor mais consistente em estádios iniciais (<5 anos), comparativamente com estádios de longa duração (>10 anos), onde o impacto da atividade inflamatória, associado à EM, se mostrou mais significativo.

Alguns autores alertam precisamente para este facto de que, o efeito protetor da RC diminui à medida que a doença progride (Rocca *et al.*, 2018, Amato *et al.*, 2013; Artemiadis *et al.*, 2020).

### ***2.4.3. Importância de estudar a Reserva Cognitiva na Esclerose Múltipla***

É crescente o interesse em ampliar o estudo da RC a outras patologias para além das demências e das questões relativas ao envelhecimento. Estudar a RC associada a uma doença como a EM, é uma questão relevante no sentido de permitir identificar os doentes com baixa

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

RC numa fase inicial da doença, permitindo o encaminhamento para programas de intervenção.

É importante encorajar os doentes com EM a envolverem-se em atividades que possam enriquecer a sua RC. Alguns exemplos são a prática de exercício físico e a procura por reforçar as relações sociais, assim como o envolvimento em atividades estimulantes do ponto de vista cognitivo. Todos estes fatores potenciam a manutenção e a melhoria da RC, ajudando a proteger os doentes contra os efeitos cognitivos a longo-prazo (Arnett, 2010).

As implicações clínicas do estudo da RC na EM remetem para a necessidade de incluir, na avaliação cognitiva, também uma avaliação da RC. Segundo Kalb *et al.* (2018), atualmente ainda existem diversas barreiras que impossibilitam, na maioria dos casos, fazer uma monitorização adequada do funcionamento cognitivo nos doentes com EM. Algumas destas barreiras estão relacionadas com a desinformação acerca da disfunção cognitiva associada à EM, por parte dos próprios doentes assim como dos seus familiares, mas também da parte dos próprios profissionais de saúde. Para além deste aspeto, existe um estigma associado às alterações cognitivas. Continuam a haver poucos profissionais treinados para a avaliação neuropsicológica, bem como poucos recursos financeiros para que tal aconteça.

A análise da RC deve ser realizada em estágios iniciais da doença, de forma a identificar desde o início se o doente se encontra um risco mais elevado de desenvolver défices cognitivos precocemente (Santangelo *et al.*, 2019).

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

### 2.5. Objetivos e Hipóteses de Investigação

O objetivo da presente investigação é compreender se a RC pode constituir um fator protetor no declínio cognitivo em doentes com EM, bem como compreender se tal efeito protetor ou moderador é mais significativo até ao primeiro ano de duração da doença, ou se, pelo contrário, se mantém no decorrer dos anos. Desta forma, os objetivos específicos da presente investigação são:

- 1- Analisar se doentes com maior RC e doentes com menor RC apresentam diferenças ao nível do funcionamento cognitivo;
- 2- Determinar se o efeito protetor da RC é mais pronunciado em domínios cognitivos específicos, nomeadamente na memória verbal.
- 3- Determinar se a RC e o tempo de diagnóstico são variáveis preditoras do desempenho cognitivo;

Com base na revisão bibliográfica anteriormente descrita, e de forma a alcançar os objetivos propostos, levantam-se as seguintes hipóteses:

- H1. Existe uma correlação positiva e significativa entre a RC e os domínios cognitivos avaliados, ou seja, quanto maior RC, melhor é o desempenho dos participantes e vice-versa.
- H2. Existe uma correlação mais forte e positiva entre a RC e a memória verbal, comparativamente aos restantes domínios cognitivos avaliados.
- H3. Os sub-índices do CRIq e o tempo de diagnóstico são fatores que contribuem significativamente para o Estado Cognitivo, em doentes com EM.

### **3. Metodologia**

#### **3.1. Desenho Experimental**

A presente investigação trata-se de um estudo descritivo, correlacional e transversal, onde a recolha dos dados foi realizada num único momento.

#### **3.2. Participantes**

Para a caracterização da amostra foram definidos um conjunto de critérios de inclusão e de critérios de exclusão, permitindo alcançar o máximo de homogeneidade possível da amostra.

Os critérios de inclusão para o grupo clínico foram os seguintes: ter diagnóstico de EM na forma EMRR; idade compreendida entre 20 e 45 anos; ter assinado o Consentimento Informado. Definiram-se como critérios de exclusão: presença de incapacidade física que comprometa a realização dos testes neuropsicológicos (*e.g.* problemas de acuidade visual, incapacidade motora severa); presença de surtos nos últimos 6 meses; diagnóstico de doença psiquiátrica; abuso de álcool ou drogas; ter associada outra patologia do SNC; comorbilidade com sintomatologia depressiva moderada a grave.

Como critérios de inclusão para o grupo de controlo estabeleceram-se os seguintes: idade compreendida entre 20 e 45 anos; ausência de queixas cognitivas; ter assinado o Consentimento Informado. Definiram-se como critérios de exclusão: presença de doença psiquiátrica e neurológica; abuso de álcool ou drogas; sintomatologia depressiva moderada a grave.

### **3.3. Descrição dos Instrumentos Utilizados**

#### ***3.3.1. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)***

O Montreal Cognitive Assessment (MoCA) é um instrumento de rastreio cognitivo, com boas qualidades psicométricas, nomeadamente no que diz respeito à sensibilidade na deteção de declínio cognitivo ligeiro em fases iniciais. Esta prova está validada para a população portuguesa pelos autores Freitas *et al.* (2013).

O MoCA é caracterizado por uma página, onde estão incluídos diversos exercícios, que avaliam um total de 8 domínios cognitivos a partir de 30 itens: capacidade visuo-espacial através do desenho de um relógio e da cópia de um cubo; funções executivas através de uma adaptação do *Trail Making Test* (parte B); nomeação através da identificação de três animais; memória através da evocação diferida de cinco palavras; atenção através de um *digit span* em sentido direto e em sentido inverso; concentração através de uma tarefa de cancelamento e a subtração em sequência de 7, começando em 100 até ao 65; linguagem através da repetição de duas frases e fluência verbal fonémica; abstração através de dois exemplos de semelhanças; e orientação temporal e espacial.

O tempo de administração é de aproximadamente 10 a 15 minutos.

A cotação é obtida a partir de um total de cada item acima referidos. A pontuação total tem um máximo de 30 pontos.

#### ***3.3.3. California Verbal Learning Test (CVLT)***

Uma das provas mais utilizadas para avaliar a aprendizagem e a memória verbal episódica na EM é o *California Verbal Learning Test* (CVLT), desenvolvido por Delis *et al.* (1997).

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O CVTL é composto por 3 listas: lista de aprendizagem; lista de interferência e lista de reconhecimento. A lista A, composta por 16 palavras, diz respeito à lista de compras de segunda-feira, onde, num primeiro momento, o participante é instruído a realizar cinco evocações imediatas dessa mesma lista, proporcionando a aprendizagem da mesma. A lista B, também composta por 16 palavras, diz respeito à lista de compras de terça-feira, novamente o participante deve ouvir a lista e no final evocar todas as palavras que se recorda, sendo que só é realizada uma evocação. A lista B corresponde à lista de interferência, uma vez que após a evocação da mesma é solicitado ao participante que repita novamente o que se recorda da lista A (intervalo curto). A evocação da lista A no intervalo curto, é realizada por evocação espontânea e de seguida com ajuda semântica a partir de quatro grupos semânticos (ervas e temperos; ferramentas; vestuário; frutas). Após a evocação da lista A em intervalo curto, deve ocorrer a evocação da mesma após intervalo longo, sendo esse intervalo de aproximadamente 20 minutos, onde não podem ser aplicadas provas de natureza verbal. Novamente, a evocação da lista A é realizada por evocação espontânea e de seguida com ajuda semântica a partir dos quatro grupos semânticos já referidos. A última lista diz respeito a uma lista de reconhecimento após intervalo longo, nesta tarefa o examinador lê uma série de artigos, fazendo um total de 44 palavras, entre os quais estão elementos da lista A e da lista B, bem como elementos distratores.

É possível extrair determinados índices da prova, sendo que no presente estudo foram utilizados os seguintes:

- CVLT\_ A total- Total de palavras da lista A corretamente evocadas após as cinco apresentações (soma A1-A5);

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

- CVLT\_A\_S1- Evocação Espontânea após Intervalo Curto: total palavras da lista A corretamente evocadas, após apresentação e evocação da lista B.
- CVLT\_A\_S2- Evocação Espontânea após Intervalo Longo: total palavras da lista A corretamente evocadas, após um período de interferência de aproximadamente 20 minutos.
- CVLT\_Disc- Índice de Discriminação, obtido a partir da seguinte fórmula:  $[1 - ((\text{falsos positivos} + \text{erros}) / 44)] * 100$ , onde os falsos positivos correspondem ao número de palavras da lista de reconhecimento incorretamente reconhecidas como palavras da Lista A.

Para a cotação da prova, é atribuído um ponto por cada palavra corretamente evocada, a evocação espontânea e a evocação com ajuda semântica são cotadas de forma independente.

A prova é constituída por um conjunto de folhas de registo e tem uma duração de aplicação de aproximadamente 30 minutos.

### ***3.3.4. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)***

O *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT), é um instrumento desenvolvido pelo autor Gronwall, encontrando-se concluído no ano de 1977.

A tarefa consiste numa gravação onde se pode ouvir a voz de uma senhora a dizer algarismos de 1 a 9, sendo que os sujeitos devem somar os últimos dois algarismos que ouvem. A prova é composta por 60 algarismos. Antes da prova iniciar, é possível realizar o item de treino, no máximo 3 vezes.

Existem duas versões da prova, uma onde os algarismos são apresentados com um intervalos de 2 segundos e outra onde os algarismos são apresentados com um intervalo e 3 segundos. Esta prova tem algum grau de complexidade, por isso só deve ser aplicada a

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

pacientes com défices ligeiros a moderados. No presente trabalho foi utilizada a versão de 3 segundos.

A prova proporciona uma avaliação da integridade dos processos atencionais, assim como da velocidade de processamento de informação, na modalidade auditiva (Sherman *et al.*, 1997).

O material necessário para a aplicação da prova diz respeito à gravação e à folha de registo, a aplicação tem uma duração de aproximadamente 5 minutos.

### **3.3.5. Digit span - ordem inversa**

O *Digit Span* é um dos 14 subtestes que constitui a bateria *Wechsler Adult Intelligence Scale* – terceira edição (WAIS-III, 1997), que se encontra validada para a população portuguesa. Este subteste é dividido em duas tarefas, a ordem direta e a ordem inversa, no entanto, no presente estudo, pretende-se aplicar apenas a ordem inversa, de forma a obter uma medida de memória de trabalho.

A tarefa consiste na repetição inversa de 14 séries de dígitos, com um comprimento de sequência crescente, distribuídos por 7 itens, cada um com dois ensaios. O critério de interrupção é assumido quando o sujeito erra em dois ensaios do mesmo item. Para a pontuação da tarefa é atribuído 1 a cada sequência corretamente evocada.

### **3.5.6. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq)**

O *Cognitive Reserve Index questionnaire* (CRIq), diz respeito a um questionário, da autoria de Nucci *et al.* (2012), através do qual é possível uma avaliação objetiva do construto de RC através de três sub-índices, que remetem para o CRI-Escola, o CRI-Trabalho e o CRI-Tempo de Lazer.

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O CRIq é constituído por 20 itens, que se encontram organizados em três secções: educação; atividade laboral; atividade de tempo livre.

O CRI-Escola assinala os anos de educação formal, mas também considera possíveis cursos ou formações, que tenham a duração mínima de 6 meses. O valor total do CRI-Escola é a soma destes dois indicadores. Dessa forma, é atribuído 1 ponto por cada ano escolar completo e 0.5 pontos por cada ano escolar reprovado. Relativamente aos cursos de formação, são atribuídos 0.5 pontos por cada 6 meses de curso.

O CRI-Trabalho assinala as atividades profissionais desempenhadas ao longo da vida, sendo apenas considerado o trabalho remunerado e que tenha sido realizado regularmente durante pelo menos 1 ano. Existem 5 níveis para a atividade profissional, organizados pelo grau de exigência intelectual e responsabilidade pessoal. O valor total é o resultado do número de anos multiplicado pelo nível cognitivo (1 a 5). A pontuação é atribuída segundo uma regra de arredondamento por excesso de 5 em 5 anos.

O CRI-Tempo de Lazer assinala uma variedade de ocupações e atividades estimulantes do ponto de vista cognitivo, realizadas durante o período de lazer. Esta secção é constituída por 16 itens relacionados com atividades intelectuais, (*e.g.* leitura de jornais ou livros, tocar um instrumento musical), com atividades sociais (*e.g.* participação em eventos de caridade, viajar, visitar um museu) e atividade física (*e.g.* desporto, dança). É registada a frequência com que estas atividades são realizadas, seleccionando entre o Nunca/Raramente e o Frequentemente/Sempre. O valor total é o número de anos em que integrou cada atividade, cuja frequência foi Frequentemente/Sempre, durante pelo menos um ano. O número de anos deve ser arredondado por excesso de 5 em 5 anos. No CRI-Tempo de Lazer é também contabilizado o número de filhos.

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A pontuação bruta do CRIq é calculada a partir da soma da pontuação bruta de cada um destes três sub-índices.

Os autores do questionário, explicam que as pontuações brutas dos sub-índices do CRIq se correlacionam com a idade e com o número de anos em que a atividade foi realizada. Assim, para anular o efeito da idade, os autores propuseram transpor as pontuações dos três índices resultantes, em pontuações brutas estandardizadas numa escala em que a média é 100 e o desvio-padrão 15. A média das pontuações brutas nestes três sub-índices corresponde ao Índice de RC.

O CRIq encontra-se validado para a população italiana (versão original, Nucci *et al.*, 2012), mas também para a população grega, não se encontrando ainda validado para a população portuguesa. Por ainda não existirem dados normativos para a população portuguesa, neste estudo apenas serão utilizadas as pontuações brutas, em alternativa às pontuações padronizadas.

### **3.4. Procedimentos**

Numa primeira fase o projeto de investigação foi submetido ao Conselho Científico do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa e posteriormente à Comissão de Ética para a saúde da mesma Instituição.

Após os pareceres favoráveis do Conselho Científico e da Comissão de Ética para a saúde, passamos à segunda fase, que diz respeito à recolha da amostra. A participação dos interessados esteve sujeita à sua confirmação de participação através da assinatura de um Consentimento Informado, onde constava toda a informação necessária com a diretrizes da Comissão de Ética para a saúde.

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Devido à pandemia pela COVID-19, a avaliação decorreu na modalidade de videochamada, permitindo a segurança de todos os intervenientes. Foram assumidas as precauções necessárias quanto aos procedimentos de administração, assegurando o cumprimento das recomendações éticas e o rigor na qualidade dos dados recolhidos, referidas pelos autores Wright *et al.*(2020).

A avaliação neuropsicológica foi individual e decorreu numa só sessão. Cada sessão durou em média 50 minutos, nos quais, caso o sujeito considerasse pertinente, poderia ser introduzido um breve intervalo de 10 minutos. Nestas sessões foram aplicados os instrumentos de avaliação neuropsicológica assim como um questionário de dados sociodemográficos e clínicos, estabelecidos como pertinentes para este estudo.

### **3.5. Análise estatística de dados**

Os dados obtidos pelos instrumentos de avaliação neuropsicológica e de RC foram analisados através do software IBM SPSS (versão 26 para o Windows). Numa fase inicial foram realizadas análises de estatística descritiva para a caracterização sociodemográfica da amostra. Seguidamente, foram realizadas análises de estatística inferencial de forma a poder corroborar ou refutar as hipóteses. Assim, foram realizados coeficientes de correlação *Spearman* para testar a H1 e a H2, e análise de regressão logística para poder refutar ou corroborar a H3. Para os procedimentos estatísticos em causa são consideradas diferenças significativas para um nível de significância inferior ou igual a 0.05.

## 4. Resultados

### 4.1. Caracterização sociodemográfica da amostra

Participaram 26 adultos portugueses, distribuídos por um grupo clínico e por um grupo de controlo.

O grupo clínico foi constituído por 13 participantes, 12 (92.3%) mulheres e 1 (7.7%) homem. A média do tempo de diagnóstico foi de 7.53 anos ( $DP=5.42$ ;  $Min=1$ ;  $Max=17$ ). O grupo de controlo foi constituído por 13 participantes, 12 (92.3%) mulheres e 1 (7.7%) homem.

De modo a aferir se os grupos seriam semelhantes relativamente às variáveis sociodemográficas da idade e da escolaridade, foram efetuados testes paramétricos de *t-student* para amostras independentes, depois de confirmados os pressupostos da Normalidade e da Homocedasticidade.

A média de idades do grupo clínico e do grupo de controlo foi de 32.31 anos ( $DP=5.82$ ;  $Min=24$ ;  $Max=42$ ), não existindo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $t[24]= 0.00$  ;  $p=1$  ;  $I.C. 95\% ]-4.702; 4.702[$ ).

A média de anos de escolaridade do grupo clínico foi de 15.31 anos de escolaridade ( $DP=2.97$ ;  $Min=12$ ;  $Max=18$ ) e do grupo de controlo foi de 15.23 anos de escolaridade ( $DP=2.6$ ;  $Min=12$ ;  $Max=17$ ), não existindo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $t[24]= 0.96$ ;  $p=0.92$  ;  $I.C. 95\% ]-1.584; 1.738[$ ).

### 4.2. Caracterização do desempenho cognitivo

A caracterização do desempenho cognitivo foi objetivada a partir da análise de diversos testes para a comparação das médias de desempenho no grupo clínico e no grupo de

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

controle. Foram analisados os pressupostos de Normalidade e de Homocedasticidade necessários para a utilização da estatística paramétrica, recorrendo ao teste paramétrico *t-student* para amostras independentes e ao teste não-paramétrico de *Wilcoxon-Mann-Whitney* para amostras independentes, quando não se cumpriram os pressupostos.

A pontuação total do *MoCA*, no grupo de controle, foi significativamente superior à pontuação total do grupo clínico ( $t[24]= -2,85 ; p=0.009 ; I.C. 95\%]-1.86; -2.29[$ ) (Tabela 1).

O *Total de palavras corretamente evocadas nas cinco tentativas de aprendizagem* no grupo de controle, foi significativamente superior ao Total de palavras corretamente evocadas no grupo clínico ( $t[24]= -2,4 ; p=0.024 ; I.C. 95\%]-15.05;-1.27[$ ) (Tabela 1).

O *Total de palavras corretamente evocadas após intervalo curto espontâneo* no grupo de controle, foi significativamente superior ao Total de palavras corretamente evocadas do grupo clínico ( $t[24]= -2,59; p=0.016 ; I.C. 95\%]-4.28;-0.48[$ ) (Tabela 1).

O *Total de palavras corretamente evocadas após intervalo longo espontâneo* no grupo de controle, foi significativamente superior ao Total de palavras corretamente evocadas do grupo clínico ( $U=41, W=132; p=0.023$ ) (Tabela 1).

O *Índice de discriminação* no grupo de controle, foi significativamente superior ao Índice de discriminação do grupo clínico ( $U=39, W=129; p=0.009$ ) (Tabela 1).

O *Número de adições corretamente efetuadas* no grupo de controle, foi significativamente superior ao Número de adições corretamente efetuadas do grupo clínico ( $t[24]= -2,48 ; p=0.020 ; I.C. 95\%]-16.65;-1.54[$ ) (Tabela 1).

O *Total de sequências numéricas corretamente evocadas* no grupo de controle, foi significativamente superior ao Total de sequências numéricas corretamente evocadas do grupo clínico ( $t[24]= -2.99 ; p=0.006 ; I.C. 95\% ]-2.99;-0.54[$ ) (Tabela 1).

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

**Tabela 1**

*Resumo da Comparação das Médias do Desempenho Cognitivo*

Variável	Grupo Clínico Média ± DP (mínimo-máximo)	Grupo Controle Média ± DP (mínimo-máximo)	Estatística	<i>p</i>
MoCA	28.38 ± 1.12 (26-30)	29.46 ± 0.78 (28-30)	-2.85 <sup>a</sup>	0.009
CVLT_A_Total	54.92 ± 9,81 (40-67)	63,37 ± 7,89 (49-77)	-2.4 <sup>a</sup>	0.024
CVLT_A_S1	11,92 ± 2,69 (9-16)	14,37 ± 1,93 (10-16)	-2.59 <sup>a</sup>	0.016
CVLT_A_S2	12,23 ± 2,89 (8-16)	14,69 ± 1,88 (9-16)	42 <sup>b</sup>	0.023
CVLT_Disc	95.81 ± 4.23 (86.36-100)	99.29 ± 1.43 (95.45-100)	38 <sup>b</sup>	0.009
PASAT	37.15 ± 11.14 (13-52)	46.23 ± 6.97 (33-55)	-2.48 <sup>a</sup>	0.020
<i>Digit Span_inv</i>	6,15 ± 1,67 (3-8)	7,92 ± 1,32 (6-10)	-2.99 <sup>a</sup>	0.006

*Nota.* *N* = 26 (*n* = 13 para cada grupo).

CVLT\_A\_total= total de palavras da lista A corretamente evocadas nas cinco tentativas de aprendizagem; CVLT\_S1= total de palavras da lista A corretamente evocadas após intervalo curto espontâneo; CVLT\_A\_S2= total de palavras da lista A corretamente evocadas após intervalo longo espontâneo; CVLT\_Disc= índice de discriminação; PASAT= número de adições corretamente efetuadas; *Digit Span inv*= total de sequências numéricas corretamente evocadas.

Condição<sup>a</sup> Análise estatística paramétrica *t-student*.

Condição<sup>b</sup> Análise estatística não-paramétrica *Wilcoxon-Mann-Whitney*.

Resultados considerados estatisticamente significativos com um valor de significância igual ou inferior a .05 (*p* < .050).

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

### 4.3. Caracterização da Reserva Cognitiva

O valor bruto do CRI\_Escola foi ligeiramente superior no grupo clínico, em comparação com o grupo de controlo, não existindo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $t[24]= 0.82$  ;  $p=0.93$  ; *I.C.* 95% ]-1.87; 2.24[) (Tabela 4).

O valor bruto do CRI\_Trabalho foi ligeiramente superior no grupo de controlo, em comparação com o grupo clínico, não existindo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $t[24]= 0.26$ ;  $p=0.790$  ; *I.C.* 95% ]-28.36; 21.82[) (Tabela 4).

#### Tabela 2

*Caracterização descritiva da variável Nível ocupacional*

Variável	%	
	Grupo Clínico	Grupo de Controlo
Nível Ocupacional		
Operário não especializado	7.7	7.7
Artesão	23.1	23.1
Comerciante, funcionário especializado	7.7	-
Gestor, profissional liberal	61.5	69.2

*Nota.*  $N = 26$  ( $n= 13$  para cada grupo).

O valor bruto do CRI\_TempoLazer foi ligeiramente superior no grupo clínico, em comparação com o grupo de controlo, não existindo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $t[24]= 0.17$  ;  $p=0.861$ ; *I.C.* 95% ]-50.95; 60.49[) (Tabela 4).

#### Tabela 3

*Caracterização Descritiva da Variável Atividades de Tempo de Lazer, realizadas*

*Frequentemente*

Variável	%	
	Grupo Clínico	Grupo de Controlo
	Frequência Semanal	
Ler jornais ou semanários	30.8	61.5
Atividades domésticas	84.6	92.3

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Conduzir	76.9	100
Atividades de tempo livre	84.6	53.8
Uso de novas tecnologias	100	100
Frequência Mensal		
Atividades sociais	23.1	23.1
Cinema ou teatro	30.8	23.1
Cuidar da horta, bricolagem, etc	46.2	53.8
Cuidar de netos ou pais idosos	0	0
Atividades de voluntariado	46.2	38.5
Atividades artísticas	84.6	30.8
Frequência Anual		
Exposições, concertos e conferências	61.5	46.2
Viagens de vários dias	61.5	100
Leitura de livros	69.2	61.5
Frequência Fixa		
Animais domésticos	84.6	84.6
Gestão da conta corrente no banco	100	100

*Nota.*  $N = 26$  ( $n = 13$  para cada grupo).

A variável Atividades de Tempo de Lazer, descrita na Tabela 3, também contempla um indicador referente ao número de filhos, que se enquadra nas atividades de frequência fixa. No grupo clínico, a média do número de filhos por participante foi 2 ( $DP = 0.87$ ), sendo que apenas três (23.1%) sujeitos referiram ter dois filhos e 10 (76.9%) sujeitos referiram não ter filhos. No grupo de controlo, a média do número de filhos por participante foi 1.6 ( $DP = 0.54$ ), sendo que cinco (38.5%) sujeitos tinham um ou mais filhos e 8 (61.5%) sujeitos não tinham filhos.

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Por último, o valor bruto do CRI\_Total foi ligeiramente superior no grupo clínico, em comparação com o grupo de controlo, não existindo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $t[24]= 0.309$  ;  $p=0.760$ ; *I.C.* 95% ]-65.41; 88.41[) (Tabela 4).

**Tabela 4**

*Resumo da Comparação das Médias dos Sub-Índices do CRIq*

Variável	Grupo Clínico	Grupo Controlo	<i>t</i> (24)	<i>p</i>
	Média ± DP (mínimo-máximo)	Média ±DP (mínimo-máximo)		
CRI_Escola	15.57 ± 2.36 (12-19.5)	15.50 ± 2.44 (12-20.5)	0.82	0.936
CRI_Trabalho	40.76 ± 30.67 (5-110)	44.38 ± 31.31 (10-107.5)	-0.26	0.790
CRI_TempoLazer	143.84 ± 77.83 (45-280)	139.76 ± 58.46 (55-260)	0.17	0.861
CRI_Total	200.19 ± 105.53 (72-392)	188.69 ± 83.13 (65-357)	0.39	0.760

*Nota.*  $N = 26$  ( $n= 13$  para cada grupo).

CRI\_Escola= Pontuação bruta do CRI Escola; CRI\_Trabalho= Pontuação bruta do CRI Trabalho; CRI\_TempoLazer= Pontuação bruta do CRI Tempo de Lazer; CRI\_Total= Pontuação bruta Total.

### 4.4. Relação entre a Reserva Cognitiva e o desempenho cognitivo

De forma a analisar a primeira hipótese, que postulava a existência de uma correlação positiva e significativa entre a RC e os domínios cognitivos avaliados, sendo que quanto maior a RC dos participantes, melhor seria o seu desempenho nas tarefas, ou vice-versa, recorreu-se à análise de correlação de *Spearman*. Optou-se pela análise estatística não-paramétrica, uma vez que a maioria das variáveis não apresentava uma relação linear. Não foi observada uma associação estatisticamente significativa, relativamente ao grupo de clínico, refutando assim a Hipótese 1. No entanto, foi possível verificar uma correlação positiva e

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

forte entre o resultado no *PASAT* e o valor do CRI-Trabalho, relativamente ao grupo de controlo.

**Tabela 5**

*Coefficientes de Correlação de Spearman entre os Sub-índices do CRIq e o Desempenho Cognitivo*

	CRI Escola		CRI Trabalho		CRI TempoLivre	
	Clínico	Controlo	Clínico	Controlo	Clínico	Controlo
CVLT_A_Total	$r=0.238$	$r=-0.201$	$r=0.288$	$r=-0.004$	$r=0.141$	$r=0.244$
CVLT_A_S1	$r=0.253$	$r=-0.442$	$r=0.141$	$r=-0.135$	$r=0.160$	$r=0.166$
CVLT_A_S2	$r=0.041$	$r=0.466$	$r=-0.047$	$r=-0.21$	$r=-0.224$	$r=0.195$
CVLT_Disc	$r=0.000$	$r=-0.528$	$r=-0.077$	$r=-0.215$	$r=0.467$	$r=0.039$
PASAT	$r=0.336$	$r=0.533$	$r=0.046$	<b><math>r=0.784^*</math></b>	$r=0.267$	$r=0.133$
Digit Span_Inv	$r=0.409$	$r=0.289$	$r=0.168$	$r=0.256$	$r=0.404$	$r=0.068$

Nota.  $N = 26$  ( $n = 13$  para cada grupo).

\* Correlação significativa, com  $p < 0.01$ .

Uma vez que esta primeira hipótese não se verificou, deixou de ser pertinente testar a Hipótese 2, que descreve a existência de uma correlação mais forte e positiva entre a RC e a memória verbal, comparativamente aos restantes domínios cognitivos avaliados.

Por último, a Hipótese 3 postula que os sub-índices do CRIq e o tempo de diagnóstico são fatores que contribuem significativamente para o Estado Cognitivo, em doentes com EM.

O Estado Cognitivo foi avaliado através do MoCA. Recorreu-se à análise de correlação de *Spearman*, uma vez que a maioria das variáveis em estudo não apresentava uma relação linear. Nenhuma correlação se apresentou estatisticamente significativa, pelo que não se justificou realizar a análise de regressão logística, previamente proposta.

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

**Tabela 6**

*Coefficientes de Correlação de Spearman entre o Estado Cognitivo, os Sub-índices do CRIq e o Tempo de Diagnóstico*

	Tempo de Diagnóstico	CRI_Escola	CRI_Trabalho	CRI_TempoLazer
MoCA	$r = -0.64$	$r = -0.101$	$r = -0.184$	$r = -0.125$

*Nota.*  $N = 13$ .

\* Correlação significativa, com  $p < 0.05$ .

## **5. Discussão**

O declínio cognitivo é detetado em cerca de 40 a 70% dos doentes com EM, ocorrendo por associação a danos cerebrais provocados pelas lesões desmielinizantes e pela neurodegenerescência, próprias da doença (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Conforme indicam os autores Benedict e Zivadinov (2011), apenas 33 a 50% da variação do declínio cognitivo é explicada pelas incidências da doença, ou seja, pelas lesões neurológicas, tornando-se pertinente propor a hipótese da RC, como um fator que explica alguma da discrepância entre a extensão da lesão cerebral e o funcionamento cognitivo.

Com base nestes dados bibliográficos, o presente estudo teve como objetivo principal perceber se existia uma associação entre o funcionamento cognitivo em doentes com EM e o construto de RC, com o objetivo de compreender se a RC constitui um fator protetor no declínio cognitivo nesta população. A pesquisa bibliográfica também revelou ser importante perceber se o tempo de diagnóstico desempenhava alguma influência no desempenho cognitivo.

### **5.1. Diferenças no desempenho cognitivo e na RC entre o Grupo Clínico e o Grupo de Controlo**

Para que fosse possível controlar a variável clínica, referente ao diagnóstico de EM, foi necessária a recolha de dados junto de um grupo de controlo, formado por sujeitos com características sociodemográficas semelhantes ao grupo clínico, permitindo um maior grau de fiabilidade aos resultados e conclusões.

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Foram efetuadas análises estatísticas com a finalidade de determinar se existiam diferenças nas médias do desempenho cognitivo. Em todos os domínios cognitivos avaliados, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

Ao nível da aprendizagem e da memória verbal episódica, os doentes com EM, são capazes de reter a informação que aprendem, sendo que as dificuldades estão relacionadas com a codificação dessa informação (Arnett & Strober, 2011). Analisando qualitativamente os dados obtidos, é possível constatar que, no grupo clínico, existiram dificuldades na primeira tarefa relativa ao Total de palavras corretamente evocadas nas cinco apresentações, que consiste na aprendizagem da informação. Nas tarefas de evocação das palavras após intervalo curto e após intervalo longo, que exigiam a recuperação da informação, os sujeitos eram, na sua maioria, capazes de evocar espontaneamente as palavras anteriormente aprendidas.

Quanto à atenção e VPI, existiram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sendo que a média do desempenho no grupo clínico foi acentuadamente inferior à média do desempenho do grupo de controlo. A literatura é consistente quanto ao comprometimento destes domínios cognitivos, mesmo em fases iniciais do curso da doença, incluindo na forma EMRR (Van Schependom *et al.*, 2015).

No que concerne à MT, a literatura corrobora as dificuldades neste domínio cognitivo, especificamente na forma EMRR (Barco *et al.*, 2008; Vacchi *et al.*, 2017). Nesta investigação foram evidentes tais dificuldades, com um resultado significativamente superior na média do grupo de controlo, em comparação com a média do grupo clínico.

As diferenças no desempenho cognitivo entre sujeitos saudáveis e sujeitos com EM, descritas na literatura e presentes neste estudo, podem ser explicadas pelo processo

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

inflamatório e desmielinizante associado à doença, que resulta não só na lentificação da condução neural, como também na atrofia cortical (Papadopoulou *et al.*, 2013; Morgen *et al.*, 2006). Concretamente, a acumulação de lesões corticais nos lobos frontal, parietal e temporal, causam um impacto no desempenho cognitivo, com défices nos domínios da atenção e VPI, memória e funcionamento executivo (Wybrecht *et al.*, 2017).

O construto de RC foi avaliado a partir de um questionário semi-estruturado, que diz respeito ao CRIq. Uma vez que este instrumento não se encontra validado para a população portuguesa e conseqüentemente não existem normas para a mesma, optou-se por utilizar apenas os resultados brutos dos sub-índices, descartando os resultados padronizados, aplicáveis à população italiana.

Não foram sinalizadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, nas médias dos sub-índices do CRIq. Desta forma, o grupo clínico e o grupo de controlo apresentaram-se relativamente homogêneos quanto à sua RC, o que constitui um fator importante, para que fosse possível interpretar as análises de correlação com mais fiabilidade.

### **5.2. Relação entre o desempenho cognitivo e a Reserva Cognitiva**

A RC tem sido apontada como um fator protetor em diversas patologias neurodegenerativas. Stern (2012), propõe que a RC atua como um moderador na relação entre a patologia cerebral e as manifestações clínicas da mesma, explicando as diferenças no estado cognitivo entre sujeitos com a mesma quantidade de lesão cerebral.

Para validar a existência de uma associação positiva entre o desempenho cognitivo e a RC, procedeu-se a várias análises de correlação intra-grupo.

No grupo clínico não se verificou nenhuma correlação estatisticamente significativa entre os domínios cognitivos avaliados e os sub-índices do CRIq. Por outro lado, no grupo de

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

controlo verificou-se uma correlação positiva, significativa e forte entre a variável *CRI\_Trabalho* e o resultado do *PASAT*.

Como já foi mencionado, o *PASAT* é um instrumento que avalia a capacidade atencional e a VPI, dessa forma, o que os resultados obtidos demonstram é que, no grupo de controlo, quanto mais elevado foi o valor do *CRI\_Trabalho*, obtido através da contabilização do número de anos em determinado nível ocupacional, melhor foi o desempenho nesta prova, ou vice-versa.

O facto de existir uma correlação estatisticamente significativa entre o resultado do *PASAT* e o valor o *CRI\_Trabalho* apenas para o grupo de controlo, pode ser indicativo de que, no grupo clínico, a RC deixou de desempenhar o seu efeito protetor, no que diz respeito aos domínios cognitivos da atenção e da VPI. Uma vez que, como já foi anteriormente descrito, os grupos não diferem significativamente quanto ao seu grau de RC, é provável que sejam os fatores relativos à doença, nomeadamente as incidências neurológicas da mesma, a explicar estes resultados.

Diversos autores sustentam a associação entre o desempenho cognitivo e a RC na EM (Sumowski & Leavitt, 2013; Santangelo *et al.*, 2019). Todavia, tal associação não se verificou, refutando assim a Hipótese 1, na presente amostra clínica.

Analisando os dados da amostra recolhida, percebemos que os valores de RC variaram pouco, sendo que a homogeneidade dos mesmos pode ter limitado a ocorrência de associações entre essa variável e as variáveis de desempenho cognitivo.

O tempo de diagnóstico constituiu uma das variáveis em estudo, uma vez que alguns autores indicam uma implicação no efeito protetor da RC à medida que o tempo de diagnóstico aumenta (Amato *et al.*, 2013; Rocca *et al.*, 2018; Artemiadis *et al.*, 2020).

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Neste sentido, procurou-se compreender se o estado cognitivo da amostra clínica podia ser explicado pelo tempo de diagnóstico, não tendo sido descrita nenhuma correlação significativa, refutando assim esta hipótese.

Uma possível explicação para a ausência de associações entre a RC e as variáveis de desempenho cognitivo, assim como entre o estado cognitivo e o tempo de diagnóstico, é o tamanho reduzido da amostra clínica, composta por apenas 13 sujeitos.

Apesar de não ter sido encontrada nenhuma correlação estatisticamente significativa entre as medidas de desempenho cognitivo e os sub-índice do CRIq, nem entre estes e o tempo de diagnóstico, valorizando o facto de se tratar de uma amostra com dimensão reduzida, procurou-se fazer uma análise qualitativa dos dados obtidos. Através dessa análise, foi possível observar que, no que concerne à amostra clínica, existiram casos que apresentaram um valor do *CRI\_Total Bruto* superior (*e.g.*, 279), onde os resultados no desempenho cognitivo foram melhores, mesmo tendo estes maior tempo de evolução (*e.g.*, 13 anos), em comparação com casos que apresentaram um valor do *CRI\_Total Bruto* inferior (*e.g.*, 72), onde os resultados do desempenho cognitivo foram piores, mesmo com menor tempo de evolução (*e.g.*, 2 anos). Com base nesta comparação, podemos sugerir o efeito protetor da RC.

No entanto, também se observaram casos com um valor elevado do *CRI\_Total Bruto* (*e.g.*, 392), que com mais tempo de diagnóstico (*e.g.*, 9 anos), apresentaram pior desempenho cognitivo. Estes dados podem ser explicados pelo facto de o efeito protetor da RC ser mais significativo em fases iniciais do curso da doença, diminuindo com a sua progressão à medida que vai havendo uma acumulação das lesões neurológicas (Amato *et al.*, 2013; Rocca *et al.*, 2018; Artemiadis *et al.*, 2020).

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

### 5.3. Limitações

É importante ressaltar as principais limitações do presente estudo. Primeiramente, a recolha dos participantes ocorreu por um método de amostragem não-probabilístico por conveniência, tratando-se também de uma amostra com uma dimensão reduzida, com apenas 13 participantes em cada um dos dois grupos. A amostra apenas inclui uma das quatro formas existentes na EM, sendo que o declínio cognitivo está documentado em todas as formas e estádios da doença. Outro aspeto é o facto de a avaliação neuropsicológica ter sido realizada por vídeo-chamada, o que confere alguma suscetibilidade aos dados recolhidos por não ser possível controlar determinados fatores, como a qualidade da rede *Wi-Fi* e dos próprios dispositivos. A avaliação na modalidade de vídeo-chamada limitou a seleção dos instrumentos, não tendo sido possível utilizar instrumentos que incluíam a modalidade escrita.

Considerando as limitações apresentadas, sugere-se que estudos futuros recorram a uma amostra representativa, que inclua diferentes graus de RC. Seria também interessante replicar o estudo para outras formas de EM, nomeadamente a EMPP, averiguando se a RC confere um efeito protetor, nas formas com aspetos mais degenerativos.

### 6. Conclusão

O declínio cognitivo na EM está documentado noutras formas da doença, para além da EMRR, podendo estar presente em fases iniciais mas também surgir em fases mais tardias do seu curso (Langdon, 2011; Lewis & Spillane, 2019). Neste sentido, o declínio cognitivo na EM é muito variável quanto à sua severidade e progressão, sendo que, enquanto alguns doentes podem apresentar um comprometimento cognitivo ligeiro, outros apresentam um comprometimento cognitivo mais severo (Kalb *et al.*, 2018).

Ainda que a amostra do presente estudo tenha uma dimensão reduzida, facto que limita os resultados obtidos e a sua interpretação, existiram diferenças estatisticamente significativas nas médias do desempenho cognitivo entre o grupo clínico e o grupo de controlo. Foi postulada a hipótese da RC para que fosse possível explicar a variação do funcionamento cognitivo intra-grupos, não tendo sido corroborada com resultados estatisticamente significativos, assim como a influência do tempo de diagnóstico descrita na literatura.

Seria expectável que existisse uma maior preocupação no estado cognitivo desta população clínica, o que habitualmente não se verifica. Alguns autores defendem precisamente a necessidade de existir uma rotina de monitorização das funções cognitivas, o que proporcionaria o encaminhamento dos doentes para avaliações neuropsicológicas clinicamente relevantes (Kalb *et al.*, 2018).

Deve-se continuar a explorar a necessidade de integrar, no protocolo de avaliação neuropsicológica, uma análise da RC, sendo que tal abordagem permitiria referenciar os indivíduos de risco para programas de intervenção ou reabilitação que têm o objetivo de prevenir e atrasar o declínio cognitivo, assim como criar programas educacionais destinados

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

aos doentes e aos cuidadores, alertando para a importância do envolvimento em atividades estimulantes, como por exemplo atividades de lazer ou a prática de exercício físico (Santangelo *et al.*, 2019).

## 7. Referências Bibliográficas

- Amato, M. P., Bartolozzi, M. L., Zipoli, V., Portaccio, E., Mortilla, M., Guidi, L., Siracusa, G., Sorbi, S., Federico, A., & De Stefano, N. (2004). Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, *63*(1), 89-93. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000129544.79539.d5>
- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of neurology*, *58*(10), 1601-1606. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1602>
- Amato, M. P., Razzolini, L., Goretti, B., Stromillo, M. L., Rossi, F., Giorgio, A., Hakiki, B., Giannini, M., Pastò, L., Portaccio, E., & De Stefano, N. (2013). Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*, *80*(19), 1728–1733. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182918c6f>
- Anderson, V. M., Fisniku, L. K., Khaleeli, Z., Summers, M. M., Penny, S. A., Altmann, D. R., Thompson, A. J., Ron, M. A., & Miller, D. H. (2010). Hippocampal atrophy in relapsing-remitting and primary progressive MS: a comparative study. *Multiple sclerosis*, *16*(9), 1083–1090. <https://doi.org/10.1177/1352458510374893>
- Arnett P. A. (2010). Does cognitive reserve apply to multiple sclerosis?. *Neurology*, *74*(24), 1934–1935. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e4fc52>

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Arnett, P. A., & Strober, L. B. (2011). Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*, 11(3), 411–424. <https://doi.org/10.1586/ern.11.12>

Artemiadis, A., Bakirtzis, C., Ifantopoulou, P., Zis, P., Bargiotas, P., Grigoriadis, N., & Hadjigeorgiou, G. (2020). The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: A cross-sectional study in 526 patients. *Multiple sclerosis and related disorders*, 41, 102047. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102047>

Barco, A, N., López, M, P, S., Ribal, J, B., Pérez, T, O., & Pérez, M, Á, H. (2008). Alteraciones cognitivas em etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas. *Psicothema*, 20, 583-588.

Benedict, R. H., Morrow, S. A., Weinstock Guttman, B., Cookfair, D., & Schretlen, D. J. (2010). Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 829 – 835. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000688>

Benedict, R. H., & Zivadinov, R. (2011). Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, 7(6), 332–342. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.61>

Branco, M., Alves, I., Martins da Silva, A., Pinheiro, J., Sá, M. J., Correia, I., Sousa, L., Brandão, E., Veira, C., Gomes, B., & Ruano, L. (2020). The epidemiology of multiple

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

sclerosis in the entre Douro e Vouga region of northern Portugal: a multisource population-based study. *BMC neurology*, 20(1), 195. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01755-8>

Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., Bernardi, V., Barachino, L., Rinaldi, L., Perini, P., Gallo, P., & Filippi, M. (2009). Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 66(9), 1144–1150. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.174>

Calabrese P. (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis--an overview. *Journal of neurology*, 253 Suppl 1, I10–I15. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-1103-1>

Cerqueira, J, J. (2016). A new way to think about multiple sclerosis: implications of the 2014 phenotypic classification for clinical practice. *Sinapse*, 16 (2), 13-19.

Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 7(12), 1139–1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259)

Chillemi, G., Scalera, C., Terranova, C., Calamuneri, A., Buccafusca, M., Dattola, V., Rizzo, V., Bruschetta, D., Girlanda, P., & Quartarone, A. (2015). Cognitive processes and cognitive reserve in multiple sclerosis. *Archives Italiennes de Biologie*, 153(1), 19–24. <https://doi.org/10.12871/00039829201512>

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 372(9648), 1502–1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)

Della Corte, M., Santangelo, G., Bisecco, A., Sacco, R., Siciliano, M., d'Ambrosio, A., Docimo, R., Cuomo, T., Lavorgna, L., Bonavita, S., Tedeschi, G., & Gallo, A. (2018). A simple measure of cognitive reserve is relevant for cognitive performance in MS patients. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 39(7), 1267–1273. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3422-2>

Evans, C., Beland, S. G., Kulaga, S., Wolfson, C., Kingwell, E., Marriott, J., Koch, M., Makhani, N., Morrow, S., Fisk, J., Dykeman, J., Jetté, N., Pringsheim, T., & Marrie, R. A. (2013). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. *Neuroepidemiology*, 40(3), 195–210. <https://doi.org/10.1159/000342779>

Federation, M.S.I. (2013). *Atlas of MS 2013*. Consultado em <https://www.msif.org>

Foley, F. W., Benedict, R. H., Gromisch, E. S., & Deluca, J. (2012). The Need for Screening, Assessment, and Treatment for Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: Results of a Multidisciplinary CMSC Consensus Conference, September 24, 2010. *International journal of MS care*, 14(2), 58–64. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-14.2.58>

Freitas, S., Simões, M. R., Santana, I., Martins, C. & Nasreddine, Z. (2013). Montreal

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Cognitive Assessment (MoCA): Versão 2. Coimbra: Laboratório de Avaliação

Psicológica, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra.

Fenu, G., Lorefice, L., Arru, M., Sechi, V., Loi, L., Contu, F., Cabras, F., Coghe, G., Frau, J., Fronza, M., Sbrescia, G., Lai, V., Boi, M., Mallus, S., Murru, S., Porcu, A., Barracciu, A, M., Marrosu, G, M., & Cocco, E. (2018). Cognition in multiple sclerosis: Between cognitive reserve and brain volume. *Journal of the Neurological Sciences*, 386, 19-22. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.01.011>

Ferro, J. e Pimentel, J. (2006). Neurologia. Princípios, diagnóstico e tratamento. Lisboa. Lidel – edições técnicas, Lda.

Garibotto, V., Borroni, B., Kalbe, E., Herholz, K., Salmon, E., Holtoff, V., Sorbi, S., Cappa, S. F., Padovani, A., Fazio, F., & Perani, D. (2008). Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD: FDG-PET evidence. *Neurology*, 71, 1342–1349. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327670.62378.c0>

Ifantopoulou, P., Artemiadis, A. K., Bakirtzis, C., Zekiou, K., Papadopoulos, T. S., Diakogiannis, I., Hadjigeorgiou, G., Grigoriadis, N., & Orologas, A. (2019). Cognitive and brain reserve in multiple sclerosis--A cross-sectional study. *Multiple sclerosis and related disorders*, 35, 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.07.027>

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Inglese, M., Ge, Y., Filippi, M., Falini, A., Grossman, R. I., & Gonen, O. (2004). Indirect evidence for early widespread gray matter involvement in relapsing-remitting multiple sclerosis. *NeuroImage*, *21*(4), 1825-1829.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.008>

Johnen, A., Landmeyer, N. C., Bürkner, P. C., Wiendl, H., Meuth, S. G., & Holling, H. (2017). Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis-A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *83*, 568–578. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.005>

Jones, R. N., Manly, J., Glymour, M. M., Rentz, D. M., Jefferson, A. L., & Stern, Y. (2011). Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *17*(4), 593–601.

<https://doi.org/10.1017/S1355617710001748>

Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., Gingold, J., Goverover, Y., Halper, J., Harris, C., Kostich, L., Krupp, L., Lathi, E., LaRocca, N., Thrower, B., & DeLuca, J. (2018). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *24*(13), 1665–1680. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>

Kartschmit, N., Mikolajczyk, R., Schubert, T., & Lacruz, M.E. (2019). Measuring Cognitive Reserve (CR) – A systematic review of measurement properties of CR questionnaires for the adult population. *PLOS ONE*, *14*(8), e0219851.

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219851>

Langdon D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 24(3), 244–249. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328346a43b>

Lewis, A. P., & Spillane, E. J. (2019) *The Molecular and Clinical Pathology of Neurodegenerative Disease*. Chapter 7, pages 221-242. London : Academic Press, 1<sup>a</sup> ed.

Lublin F. D. (2005). Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, 23(1), 1–v. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2004.09.003>

Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). 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*, 46(4), 907–911. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.907>

Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Jr, Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B. C., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

- McDowell, I., Xi, G., Lindsay, J., & Tierney, M. (2007). Mapping the connections between education and dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 29(2), 127–141. <https://doi.org/10.1080/13803390600582420>
- Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S. M., Wolters, T., Melchior, H., Blecker, C. R., Oschmann, P., Kaps, M., & Vaitl, D. (2006). Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *NeuroImage*, 30(3), 891–898. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.10.032>
- Nilsson, J., & Lövdén, M. (2018). Naming is not explaining: future directions for the "cognitive reserve" and "brain maintenance" theories. *Alzheimer's research & therapy*, 10(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0365-z>
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research*, 24(3), 218–226. <https://doi.org/10.3275/7800>
- Nunnari, D., De Cola, M. C., Costa, A., Rifici, C., Bramanti, P., & Marino, S. (2016). Exploring cognitive reserve in multiple sclerosis: New findings from a cross-sectional study. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 38(10), 1158–1167. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1200538>
- Pender, M. P., & Greer, J. M. (2007). Immunology of multiple sclerosis. *Current allergy and*

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

*asthma reports*, 7(4), 285–292. <https://doi.org/10.1007/s11882-007-0043-x>

Papadopoulou, A., Müller-Lenke, N., Naegelin, Y., Kalt, G., Bendfeldt, K., Kuster, P., Stoecklin, M., Gass, A., Sprenger, T., Radue, E. W., Kappos, L., & Penner, I. K. (2013). Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(10), 1290–1296. <https://doi.org/10.1177/1352458513475490>

Planche, V., Gibelin, M., Cregut, D., Pereira, B., & Clavelou, P. (2016). Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 23(2), 282–289. <https://doi.org/10.1111/ene.12715>

Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2), 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>

Poser, C. M., & Brinar, V. V. (2004). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clinical neurology and neurosurgery*, 106(3), 147–158.

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.02.004>

Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, *41*(5), 685–691.

<https://doi.org/10.1212/wnl.41.5.685>

Rimkus, C. M., Avolio, I., Miotto, E. C., Pereira, S. A., Mendes, M. F., Callegaro, D., & Leite, C. (2018). The protective effects of high-education levels on cognition in different stages of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, *22*, 41–

48. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.03.001>

Rocca, M. A., Riccitelli, G. C., Meani, A., Pagani, E., Del Sette, P., Martinelli, V., Comi, G., Falini, A., & Filippi, M. (2019). Cognitive reserve, cognition, and regional brain damage in MS: A 2 -year longitudinal study. *Multiple Sclerosis Journal*, *25*(3), 372–

381. <https://doi.org/10.1177/1352458517750767>

Rossi, F., Giorgio, A., Battaglini, M., Stromillo, M. L., Portaccio, E., Goretti, B., Federico, A., Hakiki, B., Amato, M. P., & De Stefano, N. (2012). Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PloS one*, *7*(11), e44826.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044826>

Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

approach. *Nature reviews. Neurology*, 10(11), 634–642.

<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.181>

Santangelo, G., Altieri, M., Enzinger, C., Gallo, A., & Trojano, L. (2019). Cognitive Reserve and Neuropsychological Performance in Multiple Sclerosis: A Meta – Analysis.

*Neuropsychology*, 33(3), 379–390. <https://doi.org/10.1037/neu0000520>

Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M., & Ebers, G. C. (2010). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain : a journal of neurology*, 133(Pt 7), 1914–1929. <https://doi.org/10.1093/brain/awq118>

Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K. E., Hilton, J., Flynn, J., Van Heertum, R. L., Sackeim, H. A., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *NeuroImage*, 19(3), 1215–1227. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00074-0](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00074-0)

Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., Bosch, B., Villar, A., Bargalló, N., Jurado, M. A., Barrios, M., & Molinuevo, J. L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 30(7), 1114–1124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008>

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Staff, R. T., Murray, A. D., Deary, I. J., & Whalley, L. J. (2004). What provides cerebral

reserve?. *Brain : a journal of neurology*, 127(Pt 5), 1191–1199. <https://doi.org/10.1093/brain/awh144>

Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G.,

Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W. S., Okonkwo, O.,

Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., Vuoksimaa,

E., & the Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and

Conceptual Frameworks Workgroup (2020). Whitepaper: Defining and investigating

cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 16(9), 1305–1311.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>

Sherman, E. M. S., Strauss, E., & Spellacy, F. (1997). Validity of the paced auditory serial

addition test (PASAT) in adults referred for neuropsychological assessment after head injury. *The Clinical Neuropsychologist*, 11, 34–45.

<https://doi.org/10.1080/13854049708407027>

Stern Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet*.

*Neurology*, 11(11), 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)

Stern Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028.

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>

Stern Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 8(3), 448–460. <https://doi.org/10.1017/S1355617702813248>

Sumowski, J. F., & Leavitt, V. M. (2013). Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 19 (9), 1122–1127. <https://doi.org/10.1177/1352458513498834>

Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Riccitelli, G., Comi, G., DeLuca, J., & Filippi, M. (2013). “Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: What you’ve got and how you use it”: Correction. *Neurology*, 81(6), 604. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a0ef3d>

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Mowry, E. M., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)

Thompson, A. J., Montalban, X., Barkhof, F., Brochet, B., Filippi, M., Miller, D. H., Polman, C. H., Stevenson, V. L., & McDonald, W. I. (2000). Diagnostic criteria for primary

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

progressive multiple sclerosis: a position paper. *Annals of neurology*, 47(6), 831–835.

Trenova, A. G., Slavov, G. S., Manova, M. G., Aksentieva, J. B., Miteva, L. D., & Stanilova, S. A. (2016). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Folia medica*, 58(3), 157–163. <https://doi.org/10.1515/folmed-2016-0029>

Vacchi, L., Rocca, M. A., Meani, A., Rodegher, M., Martinelli, V., Comi, G., Falini, A., & Filippi, M. (2017). Working memory network dysfunction in relapse-onset multiple sclerosis phenotypes: A clinical-imaging evaluation. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(4), 577–587. <https://doi.org/10.1177/1352458516656809>

Van Schependom, J., D'hooghe, M. B., Cleynhens, K., D'hooge, M., Haelewyck, M. C., De Keyser, J., & Nagels, G. (2015). Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(1), 83–91. <https://doi.org/10.1177/1352458514537012>

Wechsler, D. (2008). WAIS-III - Escala de inteligência de Wechsler para Adultos - Terceira Edição (3a Edição). Lisboa: CEGOC-TEA.

Wright, J., Mihura, L. J., Pade, H., & McCord, M. D. (2020). *Guidance on psychological tele-assessment during the COVID-19 crisis*. Consultado em <https://www.apaservices.org/practice/reimbursement/health-codes/testing/tele-assessment-covid-19>

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Wybrecht, D., Reuter, F., Pariollaud, F., Zaaraoui, W., Le Troter, A., Rico, A., Confort-Gouny,

S., Soulier, E., Guye, M., Maarouf, A., Ranjeva, J. P., Pelletier, J., & Audoin, B.

(2017). New brain lesions with no impact on physical disability can impact cognition in early multiple sclerosis: A ten-year longitudinal study. *PloS one*, *12*(11), e0184650.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184650>

Zuvich, R. L., McCauley, J. L., Pericak-Vance, M. A., & Haines, J. L. (2009). Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Seminars in immunology*, *21*(6), 328–333.

<https://doi.org/10.1016/j.smim.2009.08.003>

# O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

## **8. Anexos**

**8.1.** Critérios de diagnóstico

**8.2.** Consentimento Informado

**8.3.** Questionário Sócio-Demográfico

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

### 8.1. Critérios de diagnóstico

O diagnóstico de Esclerose Múltipla deve ser concretizado desde que se preencha qualquer umas das seguintes 5 categorias:

1. 2 ou mais surtos clínicos:
  - com duas ou mais lesões com evidência clínica objetiva;
2. 2 ou mais surtos clínicos:
  - com uma lesão com evidência clínica objetiva e sem história clínica sugestiva de lesões prévias;
3. 2 ou mais surtos clínicos:
  - com uma lesão com evidência clínica objetiva e sem história clínica sugestiva de lesões prévias;
  - disseminação no espaço, evidente por RM.
4. 1 Surto Clínico (e.g., Síndrome Clínico Isolado):
  - com duas ou mais lesões com evidência clínica objetiva;
  - disseminação no tempo evidente por RM ou com demonstração de bandas oligoclonais específicas no exame do LCR;
5. 1 Surto Clínico (e.g., Síndrome Clínico Isolado):
  - com uma lesão com evidência clínica objetiva;
  - disseminação no espaço evidente por RM;
  - disseminação no tempo evidente na RM, ou demonstração de bandas oligoclonais específicas no exame do LCR.

## 8.2. Consentimento Informado

Código: \_\_\_\_\_



UNIVERSIDADE  
CATÓLICA  
PORTUGUESA

### Consentimento Informado

#### EFEITO MODERADOR DA RESERVA COGNITIVA NO DECLÍNIO COGNITIVO EM DOENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

A investigação para a qual peço a sua colaboração decorre no âmbito do Mestrado de Neuropsicologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa (ICS-UCP), sendo conducente a uma dissertação de mestrado.

O objetivo desta investigação é compreender se o construto de Reserva Cognitiva pode constituir um fator protetor no declínio cognitivo em doentes com Esclerose Múltipla.

A presente investigação não contempla qualquer espécie de diagnóstico neuropsicológico, nem de tratamento clínico, mantendo um carácter meramente descritivo.

Para tal, os participantes devem realizar um conjunto de provas neuropsicológicas, bem como um questionário de dados sociodemográficos e de reserva cognitiva. A realização das provas tem uma duração de, no mínimo 1h e no máximo de 1:30h, à qual poderá ser introduzida uma breve pausa de 15 minutos, caso o participante considere pertinente.

A participação na investigação é voluntária, podendo desistir em qualquer momento e sem quaisquer consequências.

De acordo com as normas da Comissão Nacional de Proteção de Dados, os dados recolhidos são anónimos e confidenciais, sendo estes processados de forma conjunta, destinando-se apenas a fins estatísticos. Toda a informação recolhida será utilizada apenas para efeitos educativos e/ou de divulgação científica. Os dados recolhidos, após a conclusão do trabalho, serão depois totalmente destruídos.

Tomei conhecimento do objetivo do estudo e de que a minha participação é voluntária, estando no direito de desistir a qualquer momento, sem qualquer prejuízo. Fui informado de que a confidencialidade dos meus dados será assegurada durante toda a investigação.

Assim, declaro que aceito participar no estudo.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Tratando-se de uma avaliação por vídeo-chamada, seria benéfico a gravação, apenas do áudio, de uma das provas aplicadas (Paced Auditory Serial Addition Test), que tem uma duração de aproximadamente 5 minutos, permitindo assegurar que as respostas ficam guardadas, caso existam falhas de comunicação, naturais de uma avaliação online.

Assim, declaro que aceito a gravação do áudio da respetiva prova .

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Muito obrigada pela sua colaboração!

Se tiver alguma questão sobre o estudo, não hesite em contactar através do seguinte contacto de e-mail:

[vanessaferreirapesqueira@gmail.com](mailto:vanessaferreirapesqueira@gmail.com)

Para esclarecimentos adicionais relativamente à proteção de dados, pode contactar o Encarregado de Proteção de Dados (DPO - Data Protection Officer) da UCP:

Dra. Frederica Campos de Carvalho  
Contacto telefónico: +351 217214179  
E-mail: [compliance.rgpd@ucp.pt](mailto:compliance.rgpd@ucp.pt)

Código: \_\_\_\_\_



UNIVERSIDADE  
CATOLICA  
PORTUGUESA

### **Consentimento Informado**

#### **EFEITO MODERADOR DA RESERVA COGNITIVA NO DECLÍNIO COGNITIVO EM DOENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA**

A investigação para a qual peço a sua colaboração decorre no âmbito do Mestrado de Neuropsicologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa (ICS-UCP), sendo conducente a uma dissertação de mestrado.

O objetivo desta investigação é compreender se o construto de Reserva Cognitiva pode constituir um fator protetor no declínio cognitivo em doentes com Esclerose Múltipla.

Para além do grupo clínico ou experimental, é importante a recolha de dados junto de um grupo de controlo, formado por indivíduos com características sociodemográficas semelhantes ao primeiro, permitindo um maior grau de fiabilidade aos resultados e conclusões, uma vez que torna possível controlar a variável clínica, referente ao diagnóstico de Esclerose Múltipla.

A presente investigação não contempla qualquer espécie de diagnóstico neuropsicológico, nem de tratamento clínico, mantendo um carácter meramente descritivo.

Para tal, os participantes devem realizar um conjunto de provas neuropsicológicas, bem como um questionário de dados sociodemográficos e de reserva cognitiva. A realização das provas tem uma duração de, no mínimo 1h e no máximo de 1:30h, à qual poderá ser introduzida uma breve pausa de 15 minutos, caso o participante considere pertinente.

A participação na investigação é voluntária, podendo desistir em qualquer momento e sem quaisquer consequências.

De acordo com as normas da Comissão Nacional de Proteção de Dados, os dados recolhidos são anónimos e confidenciais, sendo estes processados de forma conjunta, destinando-se apenas a fins estatísticos. Toda a informação recolhida será utilizada apenas para efeitos educativos e/ou de divulgação científica. Os dados recolhidos, após a conclusão do trabalho, serão depois totalmente destruídos.

Tomei conhecimento do objetivo do estudo e de que a minha participação é voluntária, estando no direito de desistir a qualquer momento, sem qualquer prejuízo. Fui informado de que a confidencialidade dos meus dados será assegurada durante toda a investigação.

## O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Assim, declaro que aceito participar no estudo.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Tratando-se de uma avaliação por vídeo-chamada, seria benéfico a gravação, apenas do áudio, de uma das provas aplicadas (Paced Auditory Serial Addition Test), que tem uma duração de aproximadamente 5 minutos, permitindo assegurar que as respostas ficam guardadas, caso existam falhas de comunicação, naturais de uma avaliação online.

Assim, declaro que aceito a gravação do áudio da respetiva prova .

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Muito obrigada pela sua colaboração!

Se tiver alguma questão sobre o estudo, não hesite em contactar através do seguinte contacto de e-mail:

[vanessaferreirapesqueira@gmail.com](mailto:vanessaferreirapesqueira@gmail.com)

Para esclarecimentos adicionais relativamente à proteção de dados, pode contactar o Encarregado de Proteção de Dados (DPO - Data Protection Officer) da UCP:

Dra. Frederica Campos de Carvalho  
Contacto telefónico: +351 217214179  
E-mail: [compliance.rgpd@ucp.pt](mailto:compliance.rgpd@ucp.pt)

### 8.3. Questionário Sócio-Demográfico



UNIVERSIDADE  
CATOLICA  
PORTUGUESA

Código: \_\_\_\_\_

#### Questionário Sócio-Demográfico

##### Dados pessoais:

Sexo: F  M  Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Anos de escolaridade: \_\_\_\_\_

Profissão atual/ Última Profissão: \_\_\_\_\_

Estado Profissional: \_\_\_\_\_

##### História Clínica:

Qual é o Fenótipo de EM: \_\_\_\_\_

Quando é que foi diagnosticado (Tempo de diagnóstico): \_\_\_\_\_

Foi diagnosticado com algum surto nos últimos 6 meses? Sim  Não

Alguma vez teve outra condição neurológica, para além da EM ? (e.g. AVC; crises epiléticas; paralisia): \_\_\_\_\_

Atualmente tem alguma condição psiquiátrica ou de ordem emocional? (e.g. depressão): \_\_\_\_\_

Boa acuidade visual: **sim**  **não**

Incapacidade motora severa: **sim**  **não**

Uso de óculos ou aparelho de audição: **sim**  **não**

Consumo excessivo de Álcool ou drogas: **sim**  **não**

# O PAPEL DA RESERVA COGNITIVA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA



UNIVERSIDADE  
CATOLICA  
PORTUGUESA

Código: \_\_\_\_\_

## Questionário Sócio-Demográfico

### **Dados pessoais:**

Sexo: F  M  Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Anos de escolaridade: \_\_\_\_\_

Profissão atual/ Última Profissão: \_\_\_\_\_

Estado Profissional: \_\_\_\_\_

### **História Clínica:**

Alguma vez foi diagnosticado com uma condição neurológica? (e.g. AVC; crises epiléticas):\_

\_\_\_\_\_

Alguma vez foi diagnosticado com uma condição psiquiátrica ou de ordem emocional? (e.g.

depressão): \_\_\_\_\_

Boa acuidade visual: **sim**  **não**

Incapacidade motora severa: **sim**  **não**

Uso de óculos ou aparelho de audição: **sim**  **não**

Consumo excessivo de Álcool ou drogas: **sim**  **não**