

Avaliação da qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla: impacto da fadiga, ansiedade e depressão

Evaluation of quality of life in multiple sclerosis patients: impact of fatigue, anxiety and depression

Evaluación de la calidad de vida en portadores de esclerosis múltiple: impacto de la fatiga, ansiedad y depresión

Maria da Conceição Nascimento da Silva¹, Dominique Babini Albuquerque Cavalcanti²

RESUMO | O objetivo do estudo foi avaliar a percepção da qualidade de vida em pacientes com esclerose múltipla (EM) e verificar se há associação com fadiga, ansiedade e depressão. Trata-se de um estudo transversal com amostra composta por 100 indivíduos com diagnóstico de EM cadastrados no Centro de Referência para Atenção ao Paciente Portador de Doença Desmielinizante do Hospital da Restauração. Foram aplicadas: a escala de determinação funcional da qualidade de vida na EM (Defu), a escala modificada do impacto da fadiga (MFIS-BR) e a escala hospitalar de ansiedade (HAD-a) e depressão (HAD-d). Os pacientes com a forma clínica primariamente progressiva apresentaram pior percepção da qualidade de vida ($66,90 \pm 3,47$) quando comparados às formas secundariamente progressivas ($71,65 \pm 5,92$) e remitente-recorrente ($79,00 \pm 6,62$), com diferença estatística significativa ($p < 0,001$). Houve forte correlação positiva entre os escores da Defu e da MFIS-BR ($r = 0,84$), e forte correlação negativa entre Defu e HAD-a ($r = -0,85$) e Defu e HAD-d ($r = -0,82$). A diminuição da percepção da qualidade de vida em pacientes com EM é mais crítica nas formas progressivas da doença e tem associação com a presença de fadiga, depressão e ansiedade.

Descritores | Esclerose Múltipla; Qualidade de Vida; Fadiga; Depressão; Ansiedade.

ABSTRACT | This study aims to assess the perception of quality of life in patients with multiple sclerosis (MS) and

to verify if there is an association with fatigue, anxiety and depression. This is a cross-sectional study with a sample composed by 100 individuals with a diagnosis of MS enrolled in the *Centro de Referência para Atenção ao Paciente Portador de Doença Desmielinizante do Hospital da Restauração*. The Functional Determination Scale for Quality of Life in Multiple Sclerosis (DEFU), the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS-BR), and the Hospital Anxiety (HADS-S) and Depression Scale (HADS-D) were applied. Patients with a Primary progressive clinical form presented worse perception of quality of life (66.90 ± 3.47) when compared to the Secondary progressive (71.65 ± 5.92) and Relapse-remitting (79.00 ± 6.62) forms, with Significant difference ($p < 0.001$). There was a strong positive correlation between the DEFU and the MFIS-BR scores ($r = 0.84$), and a strong negative correlation between DEFU and HADS-A ($r = -0.85$), and DEFU and HADS-D ($r = -0.82$). The decrease in the perception of quality of life in patients with multiple sclerosis is more critical in progressive forms of the disease and is associated with the presence of fatigue, depression and anxiety.

Keywords | Multiple Sclerosis; Quality of Life; Fatigue; Depression; Anxiety.

RESUMEN | El objetivo del estudio fue evaluar la percepción de calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple (EM) y verificar si existe una asociación con fatiga, ansiedad y depresión. Este es un estudio transversal con una muestra

¹Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau) – Recife (PE), Brasil. E-mail: conceicao Nascimento@hotmail.com.

Orcid: 0000-0003-4422-1211

²Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau) – Recife (PE), Brasil. E-mail: dbabini.fisioterapeuta@gmail.com.

Orcid: 0000-0003-0997-0663

de 100 indivíduos diagnosticados com EM, registrados em el Centro de Referência para Atención al Paciente con Enfermedades Desmielinizantes em el Hospital da Restauração. Aplicamos: la Escala de Determinación Funcional de Calidad de Vida em EM (Defu), la Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS-BR) y la Escala de Ansiedad Hospitalaria (HAD-a) y Depresión (HAD-d). Los pacientes con la forma clínica primaria progresiva tenían una peor percepción de la calidad de vida ($66,90 \pm 3,47$) em comparación con la forma secundaria progresiva ($71,65 \pm 5,92$) y recurrente-remitente

($79,00 \pm 6,62$), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Hubo una fuerte correlación positiva entre los puntajes Defu y MFIS-BR ($r = 0,84$), y una fuerte correlación negativa entre Defu y HAD-a ($r = -0,85$) y Defu y HAD-d ($r = -0,82$). La disminución de la percepción de la calidad de vida em pacientes con EM es más crítica em las formas progresivas de la enfermedad y se asocia con la presencia de fatiga, depresión y ansiedad.

Palabras clave | Esclerosis Múltiple; Calidad de Vida; Fatiga; Depresión; Ansiedad.

INTRODUÇÃO

Considerada a desordem desmielinizante mais comum do sistema nervoso central, a esclerose múltipla (EM) é caracterizada por episódios repetidos de disfunção neurológica com remissão variável¹. Apresenta-se sob três tipos principais: remitante-recorrente (EMRR), secundariamente progressiva (EMSP) e primariamente progressiva (EMPP)².

No caso de EMRR, o indivíduo apresenta surtos claramente definidos com remissão completa ou incompleta, mantendo períodos sem progressão entre os surtos. Na EMSP, o indivíduo apresenta um curso inicial tipo EMRR, que posteriormente é sucedido por progressão com ou sem surtos ocasionais, discretas remissões e platôs. E na EMPP, o indivíduo apresenta curso progressivo desde o início, com ocasionais platôs e/ou discretas flutuações³.

A doença e os efeitos colaterais de medicamentos impactam negativamente a saúde e o bem-estar desses indivíduos, interferindo na qualidade de vida (QV) de seus portadores⁴. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a QV é definida como a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto cultural e no sistema de valores em que ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, preocupações e desejos⁵. Na área biomédica, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) refere-se à satisfação em relação ao estado de saúde, uma combinação do estado de saúde com a resposta afetiva a esta condição⁶. Entre os grupos de doentes crônicos, a QVRS é utilizada para comparar a sua relação com as incapacidades físicas e psicológicas provocadas por essas doenças e para avaliar os efeitos de determinados tipos de tratamentos⁷.

A EM desencadeia um conjunto de danos muito frequentes, como fadiga⁸, dor⁹ e alterações da motricidade e

da sensibilidade³, sendo a fadiga o sintoma mais frequente e incapacitante da doença¹⁰, presente em 75% a 96% dos portadores da doença¹¹. No Brasil, estima-se que de 66,7% a 86,7% dos portadores apresentem tal condição¹². O impacto deste sintoma destaca a importância de sua avaliação e diagnóstico¹³.

Do conjunto das complicações psicológicas com origem na EM, a depressão é um dos sintomas mais frequentes¹⁴. Acomete de 27% a 54% dos pacientes, embora taxas mais baixas tenham sido estimadas, e os sintomas são descritos como moderados ou graves¹⁵. Em um estudo multicêntrico realizado no Canadá, com 3.125 pacientes, observou-se que a depressão é 7,5 vezes maior que a da população geral para a mesma idade, e a ideação suicida está presente em 28,6% dos pacientes com EM¹⁶.

A ansiedade em pacientes com EM também costuma apresentar pontuações mais elevadas nas escalas de avaliação de ansiedade quando comparada a pacientes ansiosos que não têm a doença¹⁷. O medo da dor, da incapacidade e a imprevisibilidade da doença podem intensificar os sintomas da ansiedade¹⁸.

O estudo tem como objetivo avaliar a percepção da QV em pacientes com EM e verificar se há associação com fadiga, ansiedade e depressão.

METODOLOGIA

Estudo transversal cuja amostra foi composta por 100 indivíduos com diagnóstico de EM cadastrados no Centro de Referência para Atención ao Paciente Portador de Doença Desmielinizante do Hospital da Restauração (CRAPPDD/HR), situado em Recife (PE), no período de maio de 2014 a abril de 2016.

Os critérios de inclusão da pesquisa foram: idade igual ou superior a 18 anos, diagnóstico clínico de EM

confirmado por neurologista e cadastro no CRAPPDD/HR. Como critérios de exclusão foram elencados: escolaridade inferior a 4 anos completos, presença de outras doenças neurológicas associadas, uso de medicamentos antidepressivos e/ou antiansiedade nos últimos 3 meses, uso de terapêutica imunomoduladora ou imunossupressora, antecedente de uso abusivo de drogas e álcool, recusa em participar da pesquisa.

Foram coletados dados pessoais, socioeconômicos e clínicos da doença. A caracterização da amostra está apresentada na Tabela 1, de acordo com as formas clínicas da doença. Houve predominância de casos de EMRR (60%). As formas EMSP e EMPP representaram igualmente os 40% dos casos restantes. A idade média dos pacientes com EMPP ao início dos sinais e sintomas foi superior à dos grupos EMRR e EMSP ($p < 0,001$).

Tabela 1. Caracterização dos portadores de EM por forma clínica da doença

Caracterização	Forma clínica da doença			valor p*
	EMRR	EMSP	EMPP	
	média±dp	média±dp	média±dp	
Idade atual	37,58±2,55	40,45±3,73	41,65±4,06	<0,001 ^{a,b}
Idade ao início dos sintomas	29,56±2,36	29,46±2,46	34,60±2,03	<0,001 ^{b,c}
	n (%)	n (%)	n (%)	valor p**
Sexo				
Feminino	47 (78,3)	15 (75,0)	16 (80,0)	0,925
Masculino	13 (21,7)	5 (25,0)	4 (20,0)	
Raça				
Branca	15 (25,0)	5 (25,0)	6 (30,0)	0,988
Parda	40 (66,7)	13 (65,0)	12 (60,0)	
Negra	5 (8,3)	2 (10,0)	2 (10,0)	
Estado civil				
Solteiro	24 (40,0)	8 (40,0)	9 (45,0)	0,996
Casado	30 (50,0)	10 (50,0)	9 (45,0)	
Divorciado	6 (10,0)	2 (10,0)	2 (10,0)	
Escolaridade				
1º grau	14 (23,3)	5 (25,0)	6 (30,0)	0,928
2º grau	36 (60,0)	13 (65,0)	11 (55,0)	
3º grau	10 (16,7)	2 (10,0)	3 (15,0)	

*Kruskal-Wallis; **Teste χ^2 ou exato de Fisher; ^adiferença estatística significativa entre as formas EMRR e EMSP; ^bdiferença estatística significativa entre as formas EMRR e EMPP; ^cdiferença estatística significativa entre as formas EMSP e EMPP; EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; EMSP: esclerose múltipla secundariamente progressiva; EMPP: esclerose múltipla primariamente progressiva; dp: desvio-padrão; n: frequência.

Os sintomas/sinais iniciais medulares foram mais comuns nos indivíduos com a forma clínica EMPP ($p=0,003$) em comparação com as formas EMRR e EMSP. Não foi registrada diferença estatística significativa para os demais sintomas/sinais iniciais e evolutivos (Tabela 2).

Em seguida, os pacientes responderam a Defu, traduzida e validada para a língua portuguesa, composta por 44 itens divididos em 6 domínios válidos para análise: mobilidade, sintomas, estado emocional, satisfação pessoal, pensamento e fadiga, e situação social e familiar. Os escores maiores refletem melhor QV. Os 5 domínios com 7 itens permitem escores de 0 a 28, o domínio com 9 itens (pensamento e fadiga) tem seus escores variando de 0 a 36, e o escore total varia de 0 a 176¹⁹.

Aplicou-se ainda a escala modificada do impacto da fadiga (MFIS-BR), na versão traduzida para o português e validada para a população brasileira. O instrumento é composto por 21 itens estratificados em três domínios: domínio físico, cognitivo e psicossocial. O escore total é dado pela soma dos três domínios e varia de 0 a 84, sendo que valores abaixo de 38 correspondem à ausência de fadiga, e valores acima à presença de fadiga²⁰.

Tabela 2. Presença de sintomas/sinais iniciais e evolutivos por forma clínica da doença

Sintomas e sinais	Forma clínica da doença			valor p*
	EMRR	EMSP	EMPP	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Iniciais				
Piramidais	7 (11,7)	3 (15,0)	3 (15,0)	0,889
Medulares	12 (20,0)	5 (25,0)	12 (60,0)	0,003 ^{a,b}
Ópticos	11 (18,3)	6 (30,0)	1 (5,0)	0,120
Sensitivos	18 (30,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	0,090
Tronco	7 (11,7)	3 (15,0)	1 (5,0)	0,580
Cerebelares	5 (8,3)	2 (10,0)	1 (5,0)	0,834
Evolutivos				
Piramidais	36 (60,0)	11 (55,0)	11 (55,0)	0,884
Medulares	41 (68,3)	15 (75,0)	16 (80,0)	0,570
Ópticos	30 (50,0)	11 (55,0)	7 (35,0)	0,398
Sensitivos	32 (53,3)	12 (60,0)	11 (55,0)	0,874
Tronco	19 (31,7)	5 (25,0)	7 (35,0)	0,779
Cerebelares	17 (28,3)	7 (35,0)	9 (40,0)	0,594

* Teste χ^2 ou exato de Fisher; ^adiferença estatística significativa entre EMRR e EMPP; ^bdiferença estatística significativa entre EMSP e EMPP; EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; EMSP: esclerose múltipla secundariamente progressiva; EMPP: esclerose múltipla primariamente progressiva; n: frequência.

Por fim, a escala hospitalar (HAD) foi aplicada, também traduzida e validada para a língua portuguesa, desenvolvida para pacientes hospitalizados ou portadores de doenças crônicas, evitando perguntas que possam ser atribuídas tanto à depressão quanto a sintomas da doença. É um questionário composto por 14 itens, subdivididos em 2 subescalas, dos quais 7 avaliam o sintoma depressão (HAD-d) e 7 o sintoma ansiedade (HAD-a). Considera-se o escore igual ou superior a 8 como indicativo de ansiedade ou depressão, por ser este o escore mais sensível para detectar os sintomas²¹.

Os dados foram analisados no software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 para Windows. Foram aplicados os testes de Kolmogorov-Smirnov, para analisar sua distribuição, e de Bartlett, para verificar a homogeneidade das variâncias. O teste Kruskal-Wallis foi utilizado para analisar as diferenças dos escores da Defu entre os subgrupos de portadores, de acordo com as formas clínicas da EM.

Para as variáveis categóricas, utilizaram-se os testes qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. O índice de correlação de Spearman foi utilizado para analisar a correlação entre as variáveis Defu e MFIS-BR, Defu e HAD-d, e Defu e HAD-a. Considerou-se o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

De acordo com os escores médios obtidos na escala Defu, os pacientes com a forma clínica EMPP apresentaram pior percepção da QV (66,90±3,47) quando comparados à EMSP (71,65±5,92) e EMRR (79,00±6,62), com diferença estatística significativa (p<0,001). Para todos os domínios da Defu, registraram-se maiores escores médios na forma clínica EMRR, com diferença estatística significativa quando comparado aos demais tipos. Apenas para o domínio pensamento e fadiga houve diferença estatística entre as formas clínicas EMSP e EMPP (Tabela 3).

Verificou-se que, segundo os escores obtidos na escala MFIS-BR, 63% dos indivíduos da amostra apresentam fadiga, com escore médio igual a 41,53±0,84. Com relação aos escores registrados na escala HAD, 43% dos participantes apresentam ansiedade, e 48% depressão. O escore médio na HAD-a foi de 9,79±2,97, e na HAD-d de 10,0±3,06. Houve forte correlação positiva entre os escores da Defu e da MFIS-BR (r=0,84) (Figura 1) e forte correlação negativa entre Defu e HAD-a (r=-0,85) (Figura 2), e Defu e HAD-d (r=-0,82) (Figura 3).

Tabela 3. Domínios da escala Defu por forma clínica da doença

Domínios Defu	Forma clínica da doença			valor p*
	EMRR	EMSP	EMPP	
	média±dp	média±dp	média±dp	
Mobilidade	14,08±1,27	12,75±1,33	11,95±0,94	<0,001 ^{a,b}
Sintomas	12,00±1,17	10,85±0,81	10,20±0,41	<0,001 ^{a,b}
Estado emocional	9,35±0,93	8,15±0,87	7,55±0,51	<0,001 ^{a,b}
Satisfação pessoal	15,56±1,21	14,2±1,00	13,4±0,59	<0,001 ^{a,b}
Pensamento e fadiga	13,43±1,18	12,25±1,40	11,2±0,83	<0,001 ^{a,b,c}
Situação social e familiar	14,56±1,06	13,45±0,75	12,6±0,59	<0,001 ^{a,b}

*Kruskal-Wallis; ^adiferença estatística significativa entre EMRR e EMSP; ^bdiferença estatística significativa entre EMRR e EMPP; ^cdiferença estatística significativa entre EMSP e EMPP; EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; EMSP: esclerose múltipla secundariamente progressiva; EMPP: esclerose múltipla primariamente progressiva; dp: desvio-padrão.

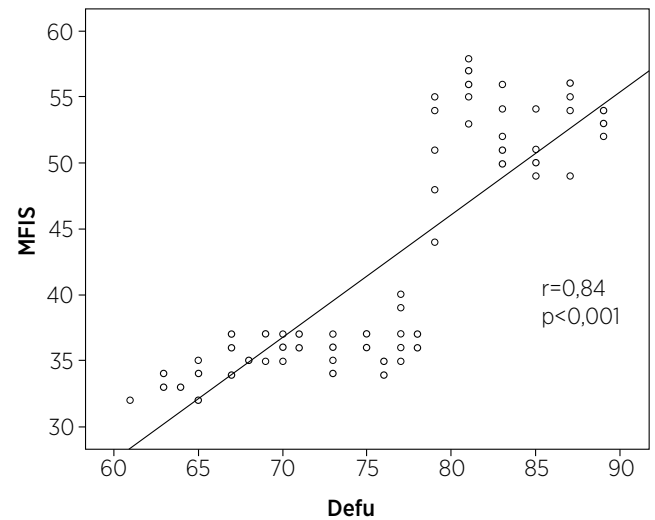


Figura 1. Correlação entre escore da Defu e MFIS-BR
r: correlação de Spearman

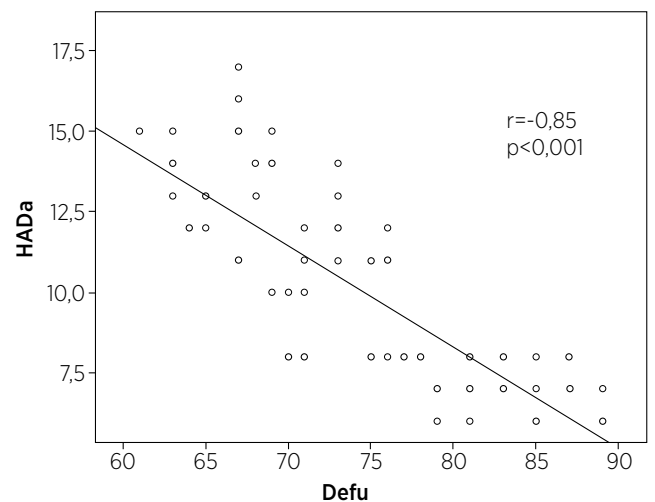


Figura 2. Correlação entre escore da Defu e HAD-a
r: correlação de Spearman

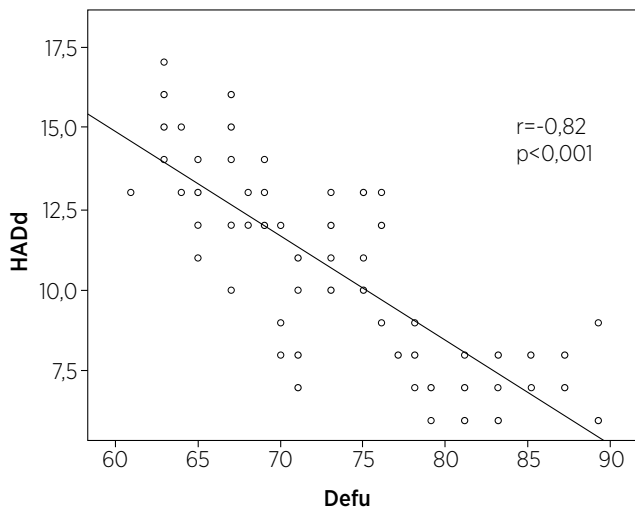


Figura 3. Correlação entre escore da Defu e HAD-d
r: correlação de Spearman

DISCUSSÃO

Este estudo teve por finalidade avaliar a percepção da QV em pacientes com EM e verificar se há associação com fadiga, ansiedade e depressão. Os resultados sugerem que indivíduos com EM experimentam diminuição da percepção da QV. Evidências de pesquisas anteriores corroboram este achado e enfatizam sua associação com a presença de fadiga e sintomas psicológicos²²⁻²⁷.

Acredita-se que as pessoas com EM apresentam redução na percepção de QV devido às alterações clínicas da doença e dos efeitos colaterais dos medicamentos utilizados, estando associada à presença de fadiga, ansiedade e depressão.

É evidente que os portadores da doença apresentam uma ampla gama de sintomas/sinais iniciais e evolutivos que afetam sua QV. Nesta pesquisa, registrou-se associação entre a presença de sintomas/sinais iniciais de origem medular e a forma clínica de EMPP. O acometimento medular pode traduzir um marcador importante de cronicidade e pior prognóstico da doença, o que parece verdadeiro, pois os indivíduos com essa forma clínica da doença apresentaram menor escore médio na escala Defu quando comparados aos indivíduos com as demais formas²⁸.

Para todos os domínios da escala Defu foram registrados menores escores médios nos indivíduos com as formas clínicas progressivas, já que não há remissões óbvias nesses casos, sendo os déficits mais significativos em comparação com aqueles que apresentam períodos de remissão. Os domínios relativos aos aspectos físicos parecem estar associados à fadiga, depressão e ansiedade²⁹⁻³¹.

A fadiga foi registrada em 63% dos participantes da pesquisa. Devido aos danos em diferentes regiões do cérebro, pensamento e atividades exigem maior energia do que antes, além da maior necessidade de força para realizar as atividades físicas pelo fato de os músculos com espasticidade trabalharem uns contra os outros³². A desmielinização torna o envio de sinais mais difícil para os neurônios, sendo necessário o aumento da atividade neuronal nos tecidos celulares para compensar esse déficit, o que conduz gradualmente à fraqueza das capacidades físicas e resulta no esgotamento dos componentes físicos em pacientes com EM³³.

A ansiedade foi registrada em 43% dos pacientes com EM da pesquisa. Estudos prévios já confirmaram associação entre ansiedade e redução da percepção da QV^{34,35}. A ansiedade dos pacientes com EM pode ser explicada pela teoria da etiologia natural ou por abordagens biocomportamentais, que consideram a ansiedade como um produto endógeno que é criado para enfrentar estímulos perigosos e é naturalmente produzido em situações em que o eu está em perigo – um mecanismo que leva à redução nas funções fisiológicas e, portanto, diminuição nos indicadores associados à QV nos pacientes³¹.

A depressão foi registrada em 48% dos pacientes da amostra. A literatura refere que a depressão é um preditor significativo para os aspectos mentais que compõem a percepção da QV³⁶⁻³⁸. A depressão prejudica a motivação, o interesse e a colaboração do paciente e, conseqüentemente, pode afetar estado emocional, satisfação pessoal e situação social. Outra interpretação é que a depressão pode distorcer os pontos de vista das pessoas sobre o mundo e sua saúde, e alterá-los de uma forma que deteriora a sua avaliação de si mesmo³⁹.

Um dos resultados da depressão é a sensação de falta de energia, a qual influencia negativamente a capacidade de o paciente suportar pressões físicas. Está provavelmente associada a lesões desmielinizantes focais e mau funcionamento do sistema imunológico⁴⁰. Estas complicações podem levar a limitações funcionais e distúrbios generalizados nos componentes físico e psicoemocional da QV.

Na pesquisa não se considerou o nível de gravidade da doença e o estilo de suporte familiar e social, fatores que podem influenciar nos sintomas apresentados e na percepção da QV dos pacientes com EM. Alguns dados apresentados são autorrelatados, o que aumenta a possibilidade de respostas tendenciosas. Outra limitação desta pesquisa é o tamanho reduzido da amostra que pode

afetar os resultados. Sugere-se que os resultados sejam generalizados com cautela.

Sugere-se a realização de pesquisas futuras que levem em consideração possíveis mecanismos contribuintes para a alteração da QV dos pacientes com EM, como acompanhamento com equipe interdisciplinar de saúde, incluindo realização de tratamento fisioterapêutico e psicoterapêutico, qualidade do apoio familiar e social, emprego e níveis de enfrentamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diminuição da percepção da QV em pacientes com EM é mais crítica nas formas progressivas da doença e tem associação com a presença de fadiga, depressão e ansiedade.

REFERÊNCIAS

- Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(9):e00362. doi: 10.1002/brb3.362
- Marques VD, Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(8):539-54. doi: 10.1590/0004-282x20180078
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
- Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(7):1863-74. doi: 10.1093/brain/awv105
- Raggi A, Covelli V, Schiavolin S, Scaratti C, Leonardi M, Willems M. Work-related problems in multiple sclerosis: a literature review on its associates and determinants. *Disabil Rehabil*. 2016;38(10):936-44. doi: 10.3109/09638288.2015.1070295
- Rae-Grant A, Bennett A, Sanders AE, Phipps M, Cheng E, Bever C. Quality improvement in neurology: multiple sclerosis quality measures: executive summary. *Neurology*. 2015;85(21):1904-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001965
- Ysrraelit MC, Fiol MP, Gaitán MI, Correale J. Quality of life assessment in multiple sclerosis: different perception between patients and neurologists. *Front Neurol*. 2018;8:729. doi: 10.3389/fneur.2017.00729
- Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(6):642-51. doi: 10.1136/jnnp-2018-320050
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-36. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378:169-80. doi: 10.1056/NEJMr1401483
- Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017;389(10076):1336-46. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X
- Comini-Frota ER, Vasconcelos CCF, Mendes MF. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: consensus of the Neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(1):57-65. doi: 10.1590/0004-282x20160185
- Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(11):662-75. doi: 10.1038/nrneurol.2017.117
- Tauil CB, Grippe TC, Dias RM, Dias-Carneiro RPC, Carneiro NM, Aguilar ACR, et al. Suicidal ideation, anxiety, and depression in patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(5):296-301. doi: 10.1590/0004-282X20180036
- Finkelsztejn A, Lopes JS, Noal J, Finkelsztejn JM. The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(2):104-6. doi: 10.1590/0004-282X20130216
- Elbers RY, Rietberg MB, Van Wegen EE, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB, et al. Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res*. 2012;21(6):925-44. doi: 10.1007/s11136-011-0009-2
- Jones SMW, Salem R, Amtmann D. Somatic symptoms of depression and anxiety in people with multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2018;20(3):145-52. doi: 10.7224/1537-2073.2017-069
- Young-Blood MR, Chirichela IA, Pucci CR Filho, Camargo CHF, Fonseca RCV. Ansiedade e depressão em pacientes com esclerose múltipla. *PsicoFAE*. 2016;5(1):31-46.
- Mendes MF, Balsimelli S, Stangehaus G, Tilbery CP. Validação de escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla para a língua portuguesa. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(1):108-13. doi: 10.1590/S0004-282X2004000100019
- Pavan K, Schmidt K, Marangoni B, Mendes MF, Tilbery CP, Lianza S. Esclerose múltipla: adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(3):669-73. doi: 10.1590/S0004-282X2007000400024
- Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação da escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saude Publica*. 1995;29(5):355-63. doi: 10.1590/S0034-89101995000500004
- Morrow SA. Anxiety is more important than depression in MS – Yes. *Mult Scler J*. 2018;24(4):440-1. doi: 10.1177/1352458517751652
- Al-Dughmi M, Siengsukon CF. The relationship between sleep quality and perceived fatigue measured using the neurological fatigue index in people with multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2016;38(11):943-9. doi: 10.1080/01616412.2016.1232014
- Lysandropoulos AP, Havrdova E, ParadigMS Group. 'Hidden' factors influencing quality of life in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(Suppl 2):28-33. doi: 10.1111/ene.12801

25. Fernández-Muñoz JJ, Morón-Verdasco A, Cigarán-Méndez M, Muñoz-Hellín E, Pérez-de-Heredia-Torres M, Fernández-de-las-Peñas C. Disability, quality of life, personality, cognitive and psychological variables associated with fatigue in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(2):118-24. doi: 10.1111/ane.12370
26. Salehi R, Shakhi K, Khiavi FF. Association between disability and quality of life in multiple sclerosis patients in Ahvaz, Iran. *Mater Sociomed.* 2016;28(3):215-9. doi: 10.5455/msm.2016.28.215-219
27. Baumstarck K, Pelletier J, Boucekine M, Auquier P, MusiQoL Study Group. Predictors of quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study. *Rev Neurol (Paris).* 2015;171(2):173-80. doi: 10.1016/j.neurol.2014.09.005
28. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. Primary progressive multiple sclerosis: putting together the puzzle. *Front Neurol.* 2017;8:234. doi: 10.3389/fneur.2017.00234
29. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;372:331-41. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067
30. Nogueira IC, Porto ACP, Silva EG, Melo PO, Belchior LD, Loiola LMCV, et al. Avaliação da ansiedade, depressão e qualidade de vida em pacientes com esclerose múltipla. *Rev Inspirar Mov Saúde.* 2017;14(3):6-10.
31. Salehpoor G, Rezaei S, Hosseinezhad M. Quality of life in multiple sclerosis (MS) and role of fatigue, depression, anxiety, and stress: a bicenter study from north of Iran. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2014;19(6):593-9.
32. Milinis K, Tennant A, Young CA, TONIC study group. Spasticity in multiple sclerosis: associations with impairments and overall quality of life. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;5:34-9. doi: 10.1016/j.msard.2015.10.007
33. Lee JY, Biemond M, Petratos S. Axonal degeneration in multiple sclerosis: defining therapeutic targets by identifying the causes of pathology. *Neurodegener Dis Manag.* 2015;5(6):527-48. doi: 10.2217/hmt.15.50
34. Butler E, Matcham F, Chalder T. A systematic review of anxiety amongst people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;10:145-68. doi: 10.1016/j.msard.2016.10.003
35. Goretti B, Viterbo RG, Portaccio E, Nicolai C, Hakiki B, Piscolla E, et al. Anxiety state affects information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2014;35(4):559-63. doi: 10.1007/s10072-013-1544-0
36. Berzins SA, Bulloch AG, Burton JM, Dobson KS, Fick GH, Patten SB. Determinants and incidence of depression in multiple sclerosis: a prospective cohort study. *J Psychosom Res.* 2017;99:169-76. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.012
37. Alhazzani AA, Alqahtani MS, Ogran H, Abuhawi OH, Asiri AY, Al-Hanash AM, et al. Depression severity and its predictors among multiple sclerosis patients in Saudi Arabia: a cross-sectional study. *Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2018;5:8. doi: 10.20517/2347-8659.2017.55
38. Kidd T, Carey N, Mold F, Westwood S, Miklaucich M, Konstantara E, et al. A systematic review of the effectiveness of self-management interventions in people with multiple sclerosis at improving depression, anxiety and quality of life. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185931. doi: 10.1371/journal.pone.0185931
39. Ben-Zacharia A. Screening for depression in adult patients with multiple sclerosis. *J Mult Scler.* 2015;2:140. doi: 10.4172/2376-0389.1000140
40. Akaishi T, Nakashima I, Misu T, Fujihara K, Aoki M. Depressive state and chronic fatigue in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol.* 2015;283:70-3. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.05.007