





# Cognição e sono de pessoas com esclerose múltipla: uma revisão de escopo

## Cognition and sleep in people with multiple sclerosis: a scoping review

Dominique Maria Cardoso Maciel<sup>1</sup> , Marcela Brenda Alves Costa<sup>1</sup> , Laura Davison Mangilli<sup>1,2</sup> , Jaqueline Cardoso Estácio<sup>2</sup> , Camila de Castro Correa<sup>3</sup> , Maysa Luchesi Cera<sup>1</sup> 

### RESUMO

**Objetivo:** mapear, por meio de revisão de escopo, evidências sobre a relação entre cognição e sono de indivíduos com esclerose múltipla. **Estratégia de pesquisa:** foi realizada busca ativa em bases de dados e na literatura cinzenta, a fim de identificar estudos primários, com textos disponibilizados gratuitamente, sem limite temporal e de idioma. **Crterios de seleção:** os dados foram analisados por meio de análises descritivas e da análise de conteúdo. **Resultados:** treze publicações foram elegíveis. Foram encontrados, principalmente, estudos transversais, publicados em inglês, entre 2016 e 2022, concentrando-se, na sua maioria, no hemisfério norte. Os estudos revisados mostraram que as alterações do sono, identificadas de modo objetivo ou subjetivo, coexistiram com declínio cognitivo em pessoas com esclerose múltipla. **Conclusão:** Observou-se que as alterações do sono coexistiram com alterações cognitivas, dentre os domínios cognitivos mais descritos estiveram a memória, a atenção, as funções executivas e a velocidade de processamento.

**Palavras-chave:** Esclerose múltipla; Cognição; Sono; Revisão; Avaliação da pesquisa em saúde

### ABSTRACT

**Purpose:** to map, through a scoping review, evidence on the relationship between cognition and sleep in individuals with multiple sclerosis. **Research STRATEGY:** an active search of databases and gray literature was conducted to identify primary studies with freely available texts, without time and language limits. **Selection criteria:** data were analyzed using descriptive analysis and content analysis. **Results:** thirteen publications were eligible. Mainly cross-sectional studies were found, published in English, between 2016 and 2022, mostly concentrated in the northern hemisphere. The studies reviewed show that sleep disorders, whether identified objectively or subjectively, coexisted with cognitive decline in people with multiple sclerosis. **Conclusion:** It was observed that sleep disturbances coexisted with cognitive decline, among the most described cognitive domains were memory, attention, executive functions and processing speed.

**Keywords:** Multiple sclerosis; Cognition; Sleep; Review; Health research evaluation

Trabalho realizado na Universidade de Brasília – UnB – Ceilândia (DF), Brasil.

<sup>1</sup>Curso de Fonoaudiologia, Universidade de Brasília – UnB – Ceilândia (DF), Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade de Brasília – UnB – Ceilândia (DF), Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE, Governador Valadares, MG, Brasil.

**Conflito de interesse:** Não.

**Contribuição dos autores:** DMCM, MBAC: coleta e análise dos dados, elaboração e revisão do artigo; LDM, JCE: elaboração e revisão do artigo; CCC, MLC: concepção e desenho do estudo, elaboração do projeto, supervisão da coleta, análise dos dados, elaboração e revisão do artigo.

**Financiamento:** Nada a declarar.

**Autor correspondente:** Maysa Luchesi Cera. E-mail: [maysa@unb.br](mailto:maysa@unb.br)

**Recebido:** Abril 16, 2024; **Aceito:** Agosto 30, 2024

## INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, de caráter progressivo, inflamatório, neurodegenerativo e desmielinizante, que envolve lesões das bainhas de mielina do sistema nervoso central (SNC)<sup>(1-3)</sup>. Geralmente, o quadro clínico inicial acomete adultos jovens na faixa etária de 20 a 40 anos, com seu pico aos 30<sup>(4,5)</sup>.

Devido à diversidade de lesões em várias áreas do SNC, a EM pode apresentar variações dos sintomas e da evolução clínica<sup>(6,7)</sup>. Fadiga, transtornos visuais, fraqueza, espasticidade, parestesias, alterações no equilíbrio e na coordenação são os principais sintomas. Além disso, as dificuldades do sono e os declínios cognitivos são frequentes nos casos com EM<sup>(8,9)</sup>. Estima-se que aproximadamente 50% das pessoas com essa doença possuam algum distúrbio do sono diagnosticado e outros 67% relatam queixas associadas ao sono. Essas alterações têm etiologia multifatorial<sup>(10)</sup>. A prevalência dos distúrbios do sono em pessoas com EM é mais alta em comparação com controles saudáveis e a doença está fortemente associada a esses distúrbios<sup>(11)</sup>. As pessoas com EM sofrem de distúrbios primários do sono, como apneia obstrutiva do sono (AOS), insônia e síndrome das pernas inquietas. Há também uma associação entre a baixa qualidade do sono e o pior desempenho cognitivo<sup>(12-15)</sup>.

As dificuldades do sono na EM e, principalmente, a AOS são consideradas fatores de risco para o declínio cognitivo<sup>(16)</sup>. São observadas alterações na eficiência do sono que podem estar relacionadas com um pior desempenho nas tarefas que envolvem função executiva, atenção, memória verbal, memória de trabalho, memória visual e função da linguagem<sup>(16,17)</sup>.

Quanto à cognição, estudos abordam que o declínio cognitivo é uma característica clínica muito comum da doença, afetando de 40% a 70% das pessoas com o diagnóstico, tanto nos estágios iniciais, quanto posteriores da doença, e as alterações tendem a progredir com o tempo<sup>(16,17)</sup>. Cita-se também que, apesar de sua alta prevalência, não existem tratamentos definidos para o declínio cognitivo na EM<sup>(18)</sup>.

## OBJETIVO

Esta pesquisa se propôs a contribuir para a expansão do conhecimento científico sobre o tema em questão. O objetivo deste trabalho foi mapear, por meio de revisão de escopo, evidências sobre a relação entre cognição e sono de indivíduos com EM.

## Estratégia de pesquisa

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão de escopo, definida por mapeamento da literatura em um determinado campo de interesse, principalmente quando revisões sobre o tema ainda não foram publicadas. É considerada como uma abordagem sólida para sintetizar evidências no campo da saúde<sup>(19-21)</sup>. Para o desenvolvimento deste estudo, foi aplicada a metodologia proposta pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI)<sup>(21)</sup>, em consonância com a lista de verificação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR)<sup>(22,23)</sup>, que propõe os passos para a elaboração de uma revisão de escopo e que foram seguidos neste estudo.

Para a formulação da questão norteadora – “Quais são as características clínicas da cognição e do sono de pessoas com

EM e a relação entre ambas?” – e para estruturar a estratégia de busca, a pesquisa fundamentou-se no acrônimo PCC (P = pessoa; C = contexto; C = conceito), sendo P = seres humanos; C = esclerose múltipla; C = cognição e sono.

Os critérios de inclusão foram estudos primários de produção científica nacional e internacional, com textos disponibilizados livre e gratuitamente, sem limite temporal e sem restrição de idioma, que caracterizavam e exploravam a relação entre a cognição e o sono de pessoas com EM, em todas as faixas etárias.

Os critérios de exclusão definidos foram os estudos duplicados; os que não abordavam as características e a relação entre cognição e sono na EM; os que citavam outras doenças neurológicas e/ou neuromusculares em geral e não especificavam as características na EM e os estudos secundários.

As estratégias de busca foram definidas por meio de triagens nas bases de dados LILACS, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase e na literatura cinzenta, com adequações pertinentes a cada base. As palavras-chave foram escolhidas com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), sendo elas: “esclerose múltipla/*multiple sclerosis*; cognição/*cognition*; linguagem/*language*; sono/*sleep*”. Destaca-se que os operadores booleanos *AND* e *OR* foram aplicados para o cruzamento entre os descritores (Apêndice 1).

## Critérios de seleção

Esta etapa foi realizada de forma independente por duas pesquisadoras. Ambas analisaram os textos encontrados conforme os critérios de inclusão e exclusão, para definir os estudos relevantes. Quando houve conflitos entre as partes quanto à inclusão e exclusão de algum estudo, foram resolvidos por uma terceira pesquisadora. Esse processo foi realizado em duas fases, sendo elas:

- a) Primeira fase: as buscas foram exportadas para o programa *Rayyan*. Duas revisoras fizeram a análise de modo cego, por meio da leitura e análise dos títulos e resumos. O mecanismo *blind spot* disponibilizado pela plataforma garantiu o registro cego das respostas de cada pesquisadora.
- b) Segunda fase: os estudos selecionados na etapa anterior foram lidos na íntegra e os que não se encaixaram nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Esta etapa também foi realizada de modo cego por duas revisoras. Nos casos de conflitos, o terceiro revisor foi consultado. Enfim, foram definidos os estudos que compuseram a pesquisa.

## Análise dos dados

Após a leitura e seleção dos estudos, iniciou-se a etapa de extração de dados. Utilizou-se um formulário de mapeamento de informações desenvolvido na plataforma Microsoft Word, no qual as seguintes variáveis foram inseridas: autor(es), ano e país de publicação, método, objetivo(s), amostra, instrumentos usados para mensuração da cognição, medida/instrumento de avaliação objetiva ou subjetiva do sono e principais resultados sobre a relação entre cognição e sono. Posteriormente, os instrumentos/medidas de avaliação foram analisados e descritos de acordo com autor(es) e ano de publicação.

As variáveis qualitativas foram analisadas por meio do método de análise de conteúdo, com o intuito de identificar a compatibilidade

entre os estudos selecionados. As variáveis quantitativas foram interpretadas por meio da análise de estatística descritiva simples.

Além disso, foi realizada avaliação do risco de viés por duas revisoras, independentemente, que categorizaram cada artigo com base nos seguintes critérios: alto, para escore de até 49%; moderado, quando o escore foi de 50% a 69% e baixo, quando excedeu 70% de escore “sim” para as questões sobre o risco de viés. Quando necessário, as discordâncias foram discutidas e foi consultada uma terceira revisora.

## RESULTADOS

A presente revisão de escopo identificou 735 artigos nas bases de dados. Deste total, 288 foram excluídos por serem duplicados. Dos 447 estudos que restaram, foram excluídos 416 na primeira fase, por não abordarem o tema ou não se relacionarem com a pergunta norteadora. Posteriormente, foi realizada a leitura dos artigos na íntegra (fase 2) e excluídos 18 estudos (Apêndice 2), dos quais, 14 eram resumos de conferências e estudos secundários, e 4 não abordavam cognição e sono na EM ou abordavam outras doenças.

Na literatura cinzenta, foram identificados 51 estudos e 48 foram excluídos por não abordarem o tema. Na fase 2, os 3 estudos foram excluídos por já terem sido selecionados. Desta forma, ao final, foram selecionados 13 artigos para compor a amostra deste estudo.

O processo de seleção está demonstrado na Figura 1.

No Quadro 1, apresentam-se as principais características dos 13 estudos que compuseram a amostra. Todos os estudos incluídos realizaram análise estatística inferencial, sendo considerado o

valor de p de 5% ( $p < 0,05$ ) como nível de significância. Cinco artigos incluídos nesta revisão apresentaram baixo risco de viés, enquanto 8 estudos apresentaram escore moderado.

Em relação ao ano de publicação, os artigos foram publicados entre os anos de 2016 e 2022. Quanto à distribuição por países, os estudos estiveram mais concentrados no hemisfério norte.

Quanto aos instrumentos de avaliação da cognição, vários foram utilizados e observou-se o predomínio dos seguintes testes: *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*<sup>(16-18,27-31)</sup>; *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*<sup>(11,17,18,25,27,29)</sup>; *Brief Visuospatial Memory Test (BVMT)*<sup>(17,18,28,29,31)</sup>; *California Verbal Learning Test (CVLT-II)*<sup>(11,18,28,29)</sup>; *Stroop Test*<sup>(11,17,27,31)</sup>; *Controlled Oral Word Association Test (COWAT)*<sup>(11,18)</sup> e *Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)*<sup>(28,29)</sup>.

Em relação aos instrumentos de avaliação subjetiva do sono, 38% dos trabalhos utilizaram o *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*<sup>(11,17,25,26,32)</sup> e 23% aplicaram a *Epworth Sleepiness Scale (ESS)*<sup>(28,30,32)</sup> como medida de autorrelato do sono. O *Polysomnography (PSG)* também foi predominante como medida objetiva do sono. Os instrumentos de avaliação da cognição e do sono utilizados estão sumarizados no Quadro 2.

No que se refere às dificuldades do sono, destacaram-se, principalmente, sonolência diurna excessiva (46%)<sup>(16,18,24,28,30,32)</sup>, dificuldades respiratórias relacionadas ao sono (25%)<sup>(18,28,29)</sup>, apneia obstrutiva do sono (AOS) (15%)<sup>(18,29)</sup>, insônia (7%)<sup>(30)</sup> e síndrome das pernas inquietas (SPI) (7%)<sup>(26)</sup>.

Quanto aos domínios cognitivos, evidenciaram-se a memória – verbal, visuoespacial e de trabalho – (84%)<sup>(11,16-18,24,26,27,29,31,32)</sup>, a atenção – seletiva, dividida e alternada – (76%)<sup>(11,16-18,24,26,28-30,32)</sup>, o funcionamento executivo (61%)<sup>(11,18,24,26,28-30,32)</sup>, a velocidade de processamento (46%)<sup>(17,18,24,26,29,30)</sup> e a linguagem (15%)<sup>(18,28)</sup>.

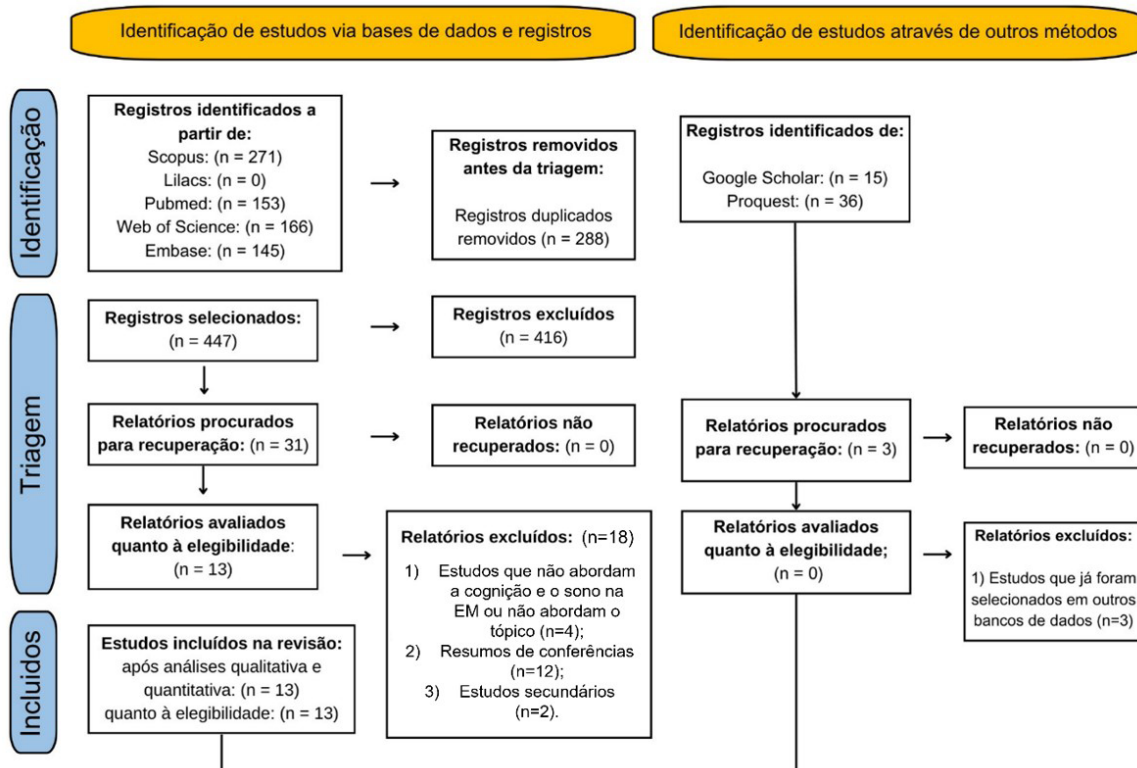


Figura 1. Processo de seleção das evidências que compuseram o estudo  
Legenda: n = número de registros/relatórios/estudos; EM = esclerose múltipla

**Quadro 1.** Descrição das informações sobre o quadro cognitivo e de sono de pessoas com esclerose múltipla (n= 13)

| Autor(es), ano e país                                  | Método        | Objetivo(s)  | Amostra                                     | Instrumento para avaliação da cognição                      | Medida/ instrumento de avaliação do sono                                    | Principais resultados sobre a relação entre sono e cognição  |
|--|---------------|--|---|---|---|--|
| Hughes et al., 2017 <sup>(11)</sup> Estados Unidos     | Transversal   | Examinar a relação entre o sono autorreferido e o comprometimento cognitivo objetivo e percebido na EM.  | 121 pessoas com EM.                         | CVLT-II; SCWT; PASAT; COWAT e PDQ                           | PSQI  | O sono autorreferido na EM foi relacionado ao comprometimento cognitivo, particularmente quanto aos prejuízos no planejamento, organização e memória prospectiva.  |
| Siengsakon et al., 2018 <sup>(17)</sup> Estados Unidos | Transversal   | Examinar a relação entre a qualidade do sono e a função cognitiva e física em indivíduos com EM leve.  | 40 indivíduos com EM.                       | BVMT; HVL; PASAT; SDMT e SCWT                               | PSQI  | Os indivíduos que relataram boa qualidade do sono tiveram desempenho significativamente melhor em teste de memória visuoespacial e maiores habilidades funcionais em comparação com aqueles com má qualidade do sono.  |
| Van Geest et al., 2018 <sup>(16)</sup> Holanda         | Caso controle | Investigar a relação entre o sono, o funcionamento cognitivo e a FC em estado de repouso do hipocampo e tálamo na EM.  | 71 pessoas com EM e 40 controles saudáveis. | VLGT; LDST; LLT; DGS; WLG; e CFS                            | AIS   | Pessoas com dificuldades do sono relataram mais problemas cognitivos subjetivos e apresentaram diminuição da conectividade funcional em comparação com pessoas sem dificuldades do sono.   |
| Braley et al., 2016 <sup>(18)</sup> Estados Unidos     | Transversal   | Examinar as associações entre medidas objetivas de apneia obstrutiva do sono e função cognitiva em pacientes com EM.   | 38 adultos com EM.                          | MACFIMS   | PSG   | A apneia obstrutiva e outras dificuldades do sono estiveram associadas à diminuição da memória visual, memória verbal, função executiva, atenção, velocidade de processamento e memória de trabalho.   |
| Borrágan et al., 2018 <sup>(24)</sup> Bélgica          | Caso controle | Investigar a associação entre o desencadeamento da fadiga cognitiva, atividade cerebral e características do sono.   | 10 pessoas com EM e 11 controles saudáveis. | TloadBack   | PSG   | Em pessoas com EM, a ativação do córtex pré-frontal dorsolateral (CPDL) apresentou efeito estatisticamente significativo no desencadeamento da fadiga cognitiva e física (42% de variância). Ainda, o tempo total de sono apresentou efeito estatisticamente significativo no disparo da fadiga cognitiva e física (29% de variância). |
| Berard et al., 2018 <sup>(25)</sup> Canadá             | Coorte        | Examinar a inter-relação entre fadiga, depressão, dificuldades do sono e fadiga cognitiva na EM.   | 58 indivíduos com EM.                       | PASAT   | PSQI  | A qualidade do sono foi considerada o maior preditor de fadiga cognitiva na EM, segundo medidas subjetivas.  |
| Cederberg et al., 2020 <sup>(26)</sup> Estados Unidos  | Transversal   | Examinar as relações entre prevalência e gravidade da síndrome das pernas inquietas, qualidade percebida do sono e comprometimento cognitivo percebido em uma amostra de adultos com EM. | 275 pessoas com EM.                         | MSNQ  | PSQI; CH-RLSq e IRLS.   | A maior gravidade dos sintomas relacionados à síndrome das pernas inquietas foi significativamente associada ao comprometimento cognitivo mais grave e à pior qualidade geral do sono.   |
| Chinnadurai et al., 2018 <sup>(27)</sup> Índia         | Transversal   | Determinar a existência de relação entre medidas objetivas do sono e medidas de fadiga física e cognitiva em pacientes com EM.   | 113 participantes com EM.                   | MFIS-C; <i>modified version of the Stroop</i> ; SDMT; PASAT | PSG   | As medidas polissonográficas do sono mostraram forte correlação positiva e estatisticamente significativa com as medidas objetivas de FC, o que não foi observado com as medidas de fadiga física.   |
| Hashim et al., 2020 <sup>(29)</sup> Egito              | Transversal   | Explorar a relação entre a função respiratória e o perfil cognitivo em uma coorte de pessoas com EM.   | 146 pessoas com EM.                         | BICAMS e o PDQ  | ESS; <i>Espirometria e a avaliação funcional dos músculos respiratórios</i> | O comprometimento das funções respiratórias na EM esteve associado ao autorrelato de dificuldades do sono e ao comprometimento cognitivo.  |
| McNicholas et al., 2021 <sup>(29)</sup> Irlanda        | Coorte        | Investigar os efeitos do tratamento da AOS na função cognitiva e na fadiga em pessoas com EM.  | 23 participantes com EM.                    | BICAMS e PASAT  | PSG   | As pessoas tratadas para AOS, em comparação com aquelas que não foram tratadas para um distúrbio do sono, apresentaram melhor aprendizagem verbal na avaliação de acompanhamento.  |
| Patel et al., 2017 <sup>(30)</sup> Canadá              | Transversal   | Explorar a associação entre um índice de sono, distração e o déficit cognitivo em pessoas com EM.  | 102 participantes com EM.                   | SDMT  | ESS   | Participantes com sonolência diurna excessiva apresentaram desempenho significativamente mais lento no distrator c-SDMT do que aqueles com sonolência normal.  |

**Legenda:** EM = Esclerose múltipla; FC = Fadiga cognitiva; AOS = Apneia obstrutiva do sono; REM = *Rapid eyes movement*

**Siglas dos instrumentos de mensuração da linguagem/cognição:** BICAMS = *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*; BRB-N = *The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*; BVMT = *Brief Visuospatial Memory Test*; CANTAB = *The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*; CFS = *Cognitive Function Scale*; COWAT = *Controlled Oral Word Association Test*; CVLT-II = *California Verbal Learning Test-II*; DGS = *Digit Span*; HVL = *Hopkins Verbal Learning Test*; LDST = *Letter Digit Substitution Test*; LLT = *Location Learning Test*; MACFIMS = *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*; MFIS-C = *version of Modified Fatigue Impact Scale*; MSNQ = *Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire*; NIH Toolbox = *Pattern Comparison Processing Speed Test*; PASAT = *Paced Auditory Serial Addition Test*; PDQ = *Perceived Deficits Questionnaire*; SCWT = *Stroop Color and Word Test*; SDMT = *Symbol Digit Modalities Test*; SRT = *Selective Reminding Test*; TloadBack = *The Time Load Dual-Back*; VPA = *Verbal Paired Associate*; VLGT = *Verbale Leer Geheugen Test*; WLG = *Word List Generation*

**Siglas das medidas/instrumentos de avaliação do sono:** AIS = *Athens Insomnia Scale*; CH-RLSq = *Cambridge-Hopkins Questionnaire*; ESS = *Epworth Sleepiness Scale*; IRLS = *Restless Legs Syndrome Rating Scale*; ISI = *Insomnia Severity Index*; PSG = *Polysomnography*; PSQI = *Pittsburgh Sleep Quality Index*

**Quadro 1.** Continuação...

| Autor(es), ano e país                                | Método        | Objetivo(s)   | Amostra  | Instrumento para avaliação da cognição           | Medida/ instrumento de avaliação do sono | Principais resultados sobre a relação entre sono e cognição   |
|--|---------------|---|--|--|--|---|
| Sumowski et al., 2021 <sup>(31)</sup> Estados Unidos | Caso controle | Investigar se a alteração subjetiva do sono está ligada à pior memória na EM precoce.   | 185 pacientes com EM e 50 controles saudáveis. | CANTAB; BVMT; SRT; VPA; SDMT; SCWT e NIH Toolbox | ISI                                      | Participantes com dificuldades do sono apresentaram pior memória do que pessoas que negaram essas dificuldades.   |
| Riccitelli et al., 2022 <sup>(32)</sup> Suíça        | Transversal   | Investigar a relação entre comprometimento cognitivo e distúrbios do sono e o papel da ansiedade e depressão nessa relação em pessoas com EM. | 80 pessoas com EM.                             | BRB-N  | PSQI e ESS                               | No grupo estudado, os escores cognitivos globais e das funções cognitivas de memória e atenção apresentaram relação estatisticamente significativa com a maior eficiência do sono e a menor ocorrência de despertar após o início do sono. A porcentagem do estágio do sono REM relação foi estatisticamente significativa com o domínio cognitivo atenção. |

**Legenda:** EM = Esclerose múltipla; FC = Fadiga cognitiva; AOS = Apneia obstrutiva do sono; REM = *Rapid eyes movement*

**Siglas dos instrumentos de mensuração da linguagem/cognição:** BICAMS = *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*; BRB-N = *The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*; BVMT = *Brief Visuospatial Memory Test*; CANTAB = *The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*; CFS = *Cognitive Function Scale*; COWAT = *Controlled Oral Word Association Test*; CVLT-II = *California Verbal Learning Test-II*; DGS = *Digit Span*; HVL = *Hopkins Verbal Learning Test*; LDST = *Letter Digit Substitution Test*; LLT = *Location Learning Test*; MACFIMS = *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*; MFIS-C = *version of Modified Fatigue Impact Scale*; MSNQ = *Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire*; NIH Toolbox = *Pattern Comparison Processing Speed Test*; PASAT = *Paced Auditory Serial Addition Test*; PDQ = *Perceived Deficits Questionnaire*; SCWT = *Stroop Color and Word Test*; SDMT = *Symbol Digit Modalities Test*; SRT = *Selective Reminding Test*; TloadDback = *The Time Load Dual-Back*; VPA = *Verbal Paired Associate*; VLGT = *Verbale Leer Geheugen Test*; WLG = *Word List Generation*

**Siglas das medidas/instrumentos de avaliação do sono:** AIS = *Athens Insomnia Scale*; CH-RLSq = *Cambridge-Hopkins Questionnaire*; ESS = *Epworth Sleepiness Scale*; IRLS = *Restless Legs Syndrome Rating Scale*; ISI = *Insomnia Severity Index*; PSG = *Polysomnography*; PSQI = *Pittsburgh Sleep Quality Index*

**Quadro 2.** Caracterização dos instrumentos mais utilizados para avaliação da cognição e do sono na esclerose múltipla

| Instrumentos para avaliação da cognição e do sono de pessoas com EM             | Descrição   | Autores que utilizaram/ano  |
|---|---|---|
| <b>COGNIÇÃO</b>   |   |   |
| <i>Symbol Digit Modalities Test (SDMT)</i> <sup>(33)</sup>                      | Avaliação objetiva da velocidade psicomotora, atenção e memória de trabalho.  | Braley et al., 2016 <sup>(18)</sup><br>Chinnadurai et al., 2018 <sup>(27)</sup><br>Hashim et al., 2020 <sup>(28)</sup><br>McNicholas et al., 2021 <sup>(29)</sup><br>Patel et al., 2017 <sup>(30)</sup><br>Siengsukon et al., 2018 <sup>(17)</sup><br>Sumowski et al., 2021 <sup>(31)</sup><br>Van Geest et al., 2016 <sup>(16)</sup> |
| <i>Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)</i> <sup>(34)</sup>              | Avaliação objetiva da velocidade de processamento, memória de trabalho e atenção dividida.                                | Braley et al., 2016 <sup>(18)</sup><br>Berard et al., 2018 <sup>(25)</sup><br>Chinnadurai et al., 2018 <sup>(27)</sup><br>Hughes et al., 2017 <sup>(11)</sup><br>McNicholas et al., 2021 <sup>(29)</sup><br>Siengsukon et al., 2018 <sup>(17)</sup>   |
| <i>Brief Visuospatial Memory Test (BVMT)</i> <sup>(35)</sup>                    | Avaliação objetiva da memória visuoespacial.  | Braley et al., 2016 <sup>(18)</sup><br>Hashim et al., 2020 <sup>(28)</sup><br>McNicholas et al., 2021 <sup>(29)</sup><br>Siengsukon et al., 2018 <sup>(17)</sup><br>Sumowski et al., 2021 <sup>(31)</sup>   |
| <i>California Verbal Learning Test (CVLT-II)</i> <sup>(36)</sup>                | Avaliação objetiva da memória, aprendizado verbal e funcionamento executivo.  | Braley et al., 2016 <sup>(18)</sup><br>Hashim et al., 2020 <sup>(28)</sup><br>Hughes et al., 2017 <sup>(11)</sup><br>McNicholas et al., 2021 <sup>(29)</sup>  |
| <i>Stroop Test</i> <sup>(37)</sup>  | Avaliação objetiva da atenção seletiva, inibição, flexibilidade cognitiva, velocidade de processamento e fluência verbal. | Chinnadurai et al., 2018 <sup>(27)</sup><br>Hughes et al., 2017 <sup>(11)</sup><br>Siengsukon et al., 2018 <sup>(17)</sup><br>Sumowski et al., 2021 <sup>(31)</sup>   |
| <i>Controlled Oral Word Association Test (COWAT)</i> <sup>(38)</sup>            | Avaliação objetiva da fluência verbal.  | Braley et al., 2016 <sup>(18)</sup><br>Hughes et al., 2017 <sup>(11)</sup>  |
| <i>Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)</i> <sup>(39)</sup> | Avaliação objetiva da velocidade de processamento e do aprendizado.   | Hashim et al., 2020 <sup>(28)</sup><br>McNicholas et al., 2021 <sup>(29)</sup>  |
| <i>Perceived Deficits Questionnaire (PDQ)</i> <sup>(40)</sup>                   | Questionário da frequência de problemas cognitivos de acordo com a perspectiva da pessoa.                                 | Hashim et al., 2020 <sup>(28)</sup><br>Hughes et al., 2017 <sup>(11)</sup>  |
| <i>Neuropsychological screening questionnaire (MSNQ)</i> <sup>(41)</sup>        | Questionário relacionado aos déficits na velocidade de processamento, atenção, memória, função executiva e comportamento. | Cederberg et al., 2020 <sup>(26)</sup>  |

**Legenda:** EM = Esclerose múltipla

**Fonte:** Elaborado pelas autoras

Quadro 2. Continuação...

| Instrumentos para avaliação da cognição e do sono de pessoas com EM | Descrição  | Autores que utilizaram/ano  |
|---|--|---|
| <b>SONO</b>   |  |   |
| <i>Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)</i> <sup>(42)</sup>        | Questionário de avaliação subjetiva da qualidade do sono.  | Berard et al., 2018 <sup>(25)</sup><br>Cederberg et al., 2020 <sup>(26)</sup><br>Hughes et al., 2017 <sup>(11)</sup><br>Siegnasukon et al., 2018 <sup>(17)</sup>    |
| <i>Epworth Sleepiness Scale (ESS)</i> <sup>(43)</sup>               | Escala subjetiva da probabilidade de cochilar ou adormecer em situações rotineiras.  | Riccitelli et al., 2022 <sup>(32)</sup><br>Hashim et al., 2020 <sup>(28)</sup><br>Patel et al., 2017 <sup>(30)</sup><br>Riccitelli et al., 2022 <sup>(32)</sup>     |
| <i>Polysomnography (PSG)</i> <sup>(16)</sup>                        | Avaliação objetiva que registra variáveis fisiológicas durante o sono. Avalia a latência para o início do sono, tempo total de sono, distribuição e tempo de cada estágio do sono, índice de despertares e a eficiência do sono. | Braley et al., 2016 <sup>(18)</sup><br>Borrogán et al., 2018 <sup>(24)</sup><br>Chinnadurai et al., 2018 <sup>(27)</sup><br>McNicholas et al., 2021 <sup>(29)</sup> |

**Legenda:** EM = Esclerose múltipla

**Fonte:** Elaborado pelas autoras

Entre os estudos selecionados, observou-se, principalmente, a apresentação de declínio da memória relacionado às queixas de qualidade do sono<sup>(17,26,27,31)</sup>.

Os resultados encontrados demonstraram a relação entre cognição e presença de queixas associadas ao sono e descreveram que a interação entre os fatores pode aumentar o risco de declínios cognitivos quando na presença de tais queixas<sup>(11,16-18,24-32)</sup>.

## DISCUSSÃO

Esta revisão mapeou e apresentou estudos que caracterizam e exploram a cognição e o sono de pessoas com EM. Em linhas gerais, as evidências selecionadas para compor a revisão<sup>(11,16-18,24-32)</sup> demonstraram que as queixas de dificuldades do sono coexistiram com alterações do funcionamento cognitivo e estiveram relacionadas a outras variáveis clínicas nessa doença.

Diante da coleta dos dados e do processo de análise dos estudos, a discussão será apresentada por subtemas de análise, sendo elas: 1) Características clínicas da cognição de pessoas com EM; 2) Características clínicas do sono de pessoas com EM; 3) Relação entre a cognição e o sono na EM.

### Características clínicas da cognição de pessoas com EM

As funções cognitivas associadas ao sono na EM foram memória<sup>(17,18,28,29,32)</sup>, atenção<sup>(18,28,30)</sup>, velocidade de processamento<sup>(18)</sup> e função executiva<sup>(18)</sup>, evidenciando de maneira recorrente que a EM possui o declínio cognitivo como uma característica clínica muito comum da doença. Medidas polissonográficas apresentaram resultados reduzidos/ausentes em N3 (estágio sono profundo) e REM (estágio *rapid eyes movement*), o que pode comprometer a memória e a aprendizagem<sup>(27)</sup>. Uma possível explicação é que o sono está envolvido em aspectos da plasticidade cerebral e é capaz de restaurar a homeostase celular, permitindo que o cérebro lide com as demandas cognitivas diárias<sup>(34,35)</sup>.

Neste caso, o declínio cognitivo na EM foi relacionado à AOS<sup>(18,29)</sup>. A hipóxia<sup>(18)</sup> e a dessaturação do oxigênio durante a noite da AOS<sup>(29)</sup> podem influenciar a ocorrência de declínio cognitivo. O comprometimento dos músculos respiratórios foi associado às alterações do sono, principalmente à sonolência excessiva diurna e ao declínio cognitivo<sup>(28)</sup>. É importante referir que os distúrbios respiratórios são comuns ao longo da doença,

como a fraqueza muscular respiratória, apneia central do sono, apneia obstrutiva do sono, respiração desordenada do sono, entre outros<sup>(33)</sup>.

Por outro lado, um estudo<sup>(16)</sup> não observou diferenças no funcionamento cognitivo objetivo entre pessoas com e sem dificuldades do sono que tinham mesmo nível de escolaridade e medidas de ressonância magnética estrutural semelhantes, porém, aqueles com dificuldades do sono relataram aumento de problemas cognitivos subjetivos. Quanto ao declínio cognitivo subjetivo, houve associação com a qualidade do sono e à SPI<sup>(26)</sup>. O estudo utilizou o *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)* e o *MS Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ)* como medidas de autorrelato e sugeriu que os sintomas de SPI podem ser um fator preditor para a má qualidade do sono e agravar ainda mais os prejuízos cognitivos percebidos em pessoas com EM<sup>(26)</sup>.

Autores<sup>(28)</sup> sugeriram que a avaliação precoce e o tratamento das funções respiratórias podem reduzir as complicações respiratórias e os prejuízos do sono e da cognição na EM. Os estudos avaliaram a qualidade do sono por meio de escalas e questionários subjetivos, com o predomínio dos testes PSQI e *Epworth Sleepiness Scale (ESS)*<sup>(11,17,25,26,28,30,32)</sup>. Essas medidas autorreferidas são triagens de rápida aplicação e representam um importante ponto de partida para a intervenção do sono<sup>(36)</sup>. Também foram utilizadas avaliações objetivas, como a polissonografia (PSG)<sup>(18,24,27,29)</sup>, considerada método padrão-ouro para o diagnóstico dos distúrbios do sono. A literatura reforça a importância da PSG como medida objetiva para quantificar o sono, por ser um método mais preciso do que as medidas autorreferidas<sup>(36,37)</sup>. A necessidade de medições objetivas para avaliar o comportamento do sono associado à memória foi destacada em um estudo que observou que pessoas com dificuldades do sono na EM relataram pior memória quando comparadas com controles, mas afirmou que os mecanismos potenciais que ligam as dificuldades do sono com a memória ainda são poucos compreendidos<sup>31</sup>. No entanto, estudos já demonstraram associação entre a fadiga na EM com a presença de atrofia cerebral, mudanças de conectividade cerebral, alterações de dopamina e variação dos níveis neuroendócrinos<sup>(24)</sup>.

### Características clínicas do sono de pessoas com EM

Entre as evidências encontradas, foram apresentados fatores associados ao declínio cognitivo e ao sono na EM, como fadiga, depressão, ansiedade e funções físicas.

Em pessoas com EM, a fadiga é um dos sintomas mais relatados<sup>(24)</sup> e se desenvolve mais rápido do que na população geral<sup>(38,39)</sup>. Na esclerose múltipla, as variações da fadiga podem acometer diferentes demandas cognitivas, tornando mais vulnerável o desencadeamento de fadiga cognitiva (FC)<sup>(24)</sup>. A eficiência prejudicada do sono pode reduzir os mecanismos compensatórios cerebrais, aumentar o desencadeamento de FC e reduzir o desempenho cognitivo<sup>(24)</sup>. Além disso, um estudo<sup>(25)</sup> mostrou que a qualidade do sono foi o maior preditor de FC, sugerindo que a qualidade do sono e a depressão desempenharam um papel preditivo da FC.

## Relação entre a cognição e o sono na EM

As relações entre as dificuldades do sono, comprometimento cognitivo e sintomas psiquiátricos, como depressão e ansiedade foram relatadas em vários estudos<sup>(25,30,32,40,41)</sup>. É importante destacar que, mesmo após o controle dos fatores associados à pior percepção do comprometimento cognitivo, como depressão e fadiga, o sono ruim relatado foi significativamente associado ao pior comprometimento cognitivo percebido<sup>(11)</sup>.

Em pessoas com EM leve, apesar de se observar uma tendência de associação entre as funções cognitivas e físicas com os resultados das medidas subjetivas e a má qualidade do sono, não foram constatadas diferenças estatisticamente significativas<sup>(17)</sup> e, nesse caso, reforçam a importância da avaliação objetiva do sono e das funções cognitivas e físicas.

Diante de tais achados, é evidente a importância do aprofundamento de pesquisas na temática das dificuldades do sono, diagnosticadas ou autorreferidas, na EM, e do declínio cognitivo, especialmente em pessoas com outros fatores associados, como fadiga e depressão. Foi possível notar que, nos últimos seis anos, houve significativo aumento do interesse de pesquisadores sobre o tema da relação entre a cognição e o sono de pessoas com EM.

As alterações cognitivas e do sono, que também têm influência na qualidade de vida, tanto no que diz respeito às atividades de vida diária, quanto à vida social, passaram a ser estudadas<sup>(42)</sup>. A maioria dos estudos adveio de países da América do Norte e da Europa. Então, os resultados apresentados devem ser considerados com restrição para populações de outras regiões, uma vez que fatores sociodemográficos e culturais influenciam diferenças no funcionamento cognitivo<sup>(43)</sup>, o que destaca a relevância de pesquisa científica com pessoas de outros continentes. A produção científica ocupa campos de investimento distintos nos países, sendo ainda um desafio a ser explorado pelos países com menor produção<sup>(44)</sup>.

Como limitação desta revisão, destaca-se que a maioria dos estudos selecionados utilizou questionários de autopercepção da qualidade do sono que, apesar de indicarem o risco de um distúrbio do sono, sofrem influência de erros de interpretação e de diferenças culturais<sup>(45)</sup>. Apesar disso, a avaliação objetiva do sono considerada padrão-ouro para o diagnóstico dos distúrbios do sono<sup>(45)</sup> foi realizada em cinco estudos desta revisão que observaram algum efeito ou relação entre o sono e a fadiga ou o desempenho cognitivo<sup>(18,24,27,29,32)</sup>.

## CONCLUSÃO

A presente revisão de escopo permitiu mapear a literatura e analisar as evidências científicas existentes sobre a cognição e o sono na EM. Observou-se que as alterações do sono, associadas

de maneira objetiva ou subjetiva, coexistiram com alterações cognitivas. No entanto, não foi possível estabelecer uma relação de causalidade, pois os estudos incluídos eram transversais ou apresentavam moderado risco de viés. Além disso, identificou-se que os domínios cognitivos mais descritos foram a memória, a atenção, as funções executivas e a velocidade de processamento.

## REFERÊNCIAS

- Rosa RC, Espindula AP, Cardoso FAG. Correlation between quality of life and functional capacity in patients with multiple sclerosis. *Saúde Pesqui.* 2021;14(2):271-7.
- Silva AMF, Costa FP, Baptista M, Febra T, Morna C. Esclerose Múltipla: duas apresentações clínicas, uma só doença. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2014;9(33):365-70. [http://doi.org/10.5712/rbmf9\(33\)753](http://doi.org/10.5712/rbmf9(33)753).
- Almeida JL, Vanzella JS, Trelha LL, Costa RSL, Machado MP. Qualidade de vida dos portadores de Esclerose Múltipla: revisão de literatura. *Recisatec.* 2022;2(1):e2157. <http://doi.org/10.53612/recisatec.v2i1.57>.
- Gomes TV, Santos SCS, Rodrigues CKP, Rossinol VL, Vieira BG, Santos GB, et al. Como os tratamentos alternativos e complementares para a esclerose múltipla contribuem para a qualidade de vida dos pacientes portadores da doença. *Revista Eletrônica Acervo Científico.* 2020;14:e5240. <http://doi.org/10.25248/reac.e5240.2020>.
- MS: Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla [Internet]. 2022 [citado 25 Jan 2023]. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/porta1\\_portaria-conjunta-no-1-pcdt\\_esclerose-multipla.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/porta1_portaria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf).
- MSIF: Federação Internacional de Esclerose Múltipla. Atlas da Esclerose Múltipla [Internet]. 2020 [citado 25 Jan 2023]. Disponível em: <https://www.abem.org.br/atlas-da-esclerose-multipla-3>.
- MSIF: Federação Internacional de Esclerose Múltipla. Atlas da EM: Mapeamento da esclerose múltipla ao redor do mundo [Internet]. 2013 [citado 25 Jan 2023]. Disponível em: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/11/Atlas-of-MS-Portuguese-web2.pdf>.
- Bhattarai JJ, Patel KS, Dunn KM, Brown A, Opelt B, Hughes AJ. Sleep disturbance and fatigue in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2023 Aug 25;9(3):20552173231194352. <http://doi.org/10.1177/20552173231194352>. PMID:37641617.
- Oliveira EML, Souza NA. Esclerose Múltipla. *Revista Neurociências.* 1998;6(3):114-8. <http://doi.org/10.34024/mc.1998.v6.10324>.
- MS: Ministério da Saúde. O que é Esclerose Múltipla e quais suas causas e sintomas? [Internet] 2016 [citado 25 Jan 2023]. Disponível em: <https://aps.bvs.br/aps/o-que-e-esclerose-multipla-e-quais-suas-causas-e-sintomas/>.
- Hughes AJ, Parmenter BA, Haselkorn JK, Lovera JF, Bourdette D, Boudreau E, et al. Sleep and its associations with perceived and objective cognitive impairment in individuals with multiple sclerosis. *J Sleep Res.* 2017;26(4):428-35. <http://doi.org/10.1111/jsr.12490>. PMID:28093823.
- Lunde HMB, Tommy FA, Indrevag W, Aarseth J, Bjorvatn B, Myhr KJ, et al. Poor sleep in patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2012;7(11):e49996. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0049996>. PMID:23166808.
- Tanioka K, Castelnovo A, Tachibana N, Miano S, Zecca C, Gobbi C, et al. Framing multiple sclerosis under a polysomnographic perspective. *Sleep (Basel).* 2020;43(3):zsz232. PMID:31637431.
- Spedo CT, Pereira DA, Frndak SE, Marques VD, Barreira AA, Smerbeck A, et al. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS): discrete and regression-based norms for the Brazilian context. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80(1):62-8. <http://doi.org/10.1590/0004-282x-amp-2020-0526>. PMID:34852072.

15. Kim S, Zemon V, Rath JF, Picone M, Gromisch ES, Glubo H, et al. Screening instruments for the early detection of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2017;19(1):1-10. <http://doi.org/10.7224/1537-2073.2015-001>. PMID:28243180.
16. Van Geest Q, Westerik B, Werf YD, Geurts JJG, Hulst HE. The role of sleep on cognition and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2017;264(1):72-80. <http://doi.org/10.1007/s00415-016-8318-6>. PMID:27778159.
17. Siengsukon C, Aldughmi M, Kahya M, Lynch S, Bruce J, Glusman M, et al. Individuals with mild MS with poor sleep quality have impaired visuospatial memory and lower perceived functional abilities. *Disabil Health J*. 2018;11(1):116-21. <http://doi.org/10.1016/j.dhjo.2017.04.011>. PMID:28495217.
18. Braley TJ, Kratz AL, Kaplish N, Chervin RD. Sleep and cognitive function in multiple sclerosis. *Sleep*. 2016;39(8):1525-33. <http://doi.org/10.5665/sleep.6012>. PMID:27166237.
19. Cordeiro L, Soares CB. Revisão de escopo: potencialidades para a síntese de metodologias utilizadas em pesquisa primária qualitativa. *Boletim do Instituto de Saúde*. 2019;20(2):37-43. <http://doi.org/10.52753/bis.2019.v20.34471>.
20. Barbosa Filho VC, Tricco AC. Scoping review: a relevant methodological approach for knowledge synthesis in Brazil's health literature. *Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde*. 2019;24:1-6. <http://doi.org/10.12820/rbafs.24e0082>.
21. Peters MDJ, Mamie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evidence Synthesis*. 2020;18(10):2119-26. <http://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167>. PMID:33038124.
22. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. Prisma extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. <http://doi.org/10.7326/M18-0850>. PMID:30178033.
23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):89. <http://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>. PMID:33781348.
24. Borragán G, Gilson M, Atas A, Slama H, Lysandropoulos A, De Schepper M, et al. Cognitive fatigue, sleep and cortical activity in multiple sclerosis disease. a behavioral, polysomnographic and functional near-infrared spectroscopy investigation. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:378. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00378>. PMID:30294266.
25. Berard JA, Smith AM, Walker LA. Predictive models of cognitive fatigue in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2019;34(1):31-8. <http://doi.org/10.1093/arclin/acy014>. PMID:29471423.
26. Cederberg KL, Jeng B, Sasaki JE, Motl RW. Restless legs syndrome, sleep quality, and perceived cognitive impairment in adults with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:e102176. <http://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102176>. PMID:32498034.
27. Chinnadurai SA, Gandhirajan D, Pamidimukala V, Kesavamurthy B, Venkatesan SA. Analyzing the relationship between polysomnographic measures of sleep with measures of physical and cognitive fatigue in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:32-7. <http://doi.org/10.1016/j.msard.2018.05.016>. PMID:29883851.
28. Hashim NA, Ismail NA, Emad EM. Evolving relationship between respiratory functions & impairment in sleep and cognition in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102514. <http://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102514>. PMID:32992131.
29. McNicholas N, Russel A, Nolan G, Tubridy N, Hutchinson M, Garvey JF, et al. Impact of obstructive sleep apnea on cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Sleep Res*. 2021;30(3):e13159. <http://doi.org/10.1111/jsr.13159>. PMID:32791570.
30. Patel VP, Walker LA, Feinstein A. Processing speed and distractibility in multiple sclerosis: the role of sleep. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;11:40-2. <http://doi.org/10.1016/j.msard.2016.11.012>. PMID:28104254.
31. Sumowski JF, Horng S, Brandstadter R, Krieger S, Leavitt VM, Katz Sand I, et al. Sleep disturbance and memory dysfunction in early multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(6):1172-82. <http://doi.org/10.1002/acn3.51262>. PMID:33951348.
32. Riccitelli GC, Pacifico D, Manconi M, Sparasci D, Sacco R, Gobbi C, et al. Relationship between cognitive disturbances and sleep disorders in multiple sclerosis is modulated by psychiatric symptoms. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;64:103936. <http://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103936>. PMID:35717899.
33. Tzelepis GE, Mccool FD. Respiratory dysfunction in multiple sclerosis. *Respir Med*. 2015;109(6):671-9. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.01.018>. PMID:25724874.
34. Dang-Vu TT, Desseilles M, Peigneux P, Maquet P. A role for sleep in brain plasticity. *Pediatr Rehabil*. 2006;9(2):98-118. <http://doi.org/10.1080/13638490500138702>. PMID:16449068.
35. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*. 2014;81(1):12-34. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>. PMID:24411729.
36. Togeiro SMGP, Smith AK. Diagnostics methods for sleep disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(Suppl 1):8-15. <http://doi.org/10.1590/S1516-44462005000500003>. PMID:16082449.
37. Zamzom J. An examination of the association between sleep and neurocognitive performance in relapsing-remitting multiple sclerosis [dissertação]. Estados Unidos: Drexel University; 2016.
38. Lehmann P, Eling P, Kastrup A, Grothues O, Hildebrandt H. Self-reported sleep problems, but not fatigue, lead to decline in sustained attention in MS patients. *Mult Scler*. 2013;19(4):490-7. <http://doi.org/10.1177/1352458512457719>. PMID:22933623.
39. Sandry J, Genova H, Dobrayakova E, Deluca J, Wylie G. Subjective cognitive fatigue in multiple sclerosis depends on task length. *Front Neurol*. 2014;5:214. <http://doi.org/10.3389/fneur.2014.00214>. PMID:25386159.
40. Bianchi V, De Giglio L, Prosperini L, Mancinelli C, De Angelis F, Barletta V, et al. Mood and coping in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(6):374-81. <http://doi.org/10.1111/ane.12194>. PMID:24172013.
41. Whitehouse CE, Fisk JD, Bernstein CN, Berrigan LI, Bolton JM, Graff LA, et al. Comorbid anxiety, depression, and cognition in MS and other immune-mediated disorders. *Neurology*. 2019;92(5):406-17. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006854>. PMID:30635487.
42. Rabaça L. Avaliação e reabilitação cognitiva na esclerose múltipla: estudo de caso [dissertação]. Porto: Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação, Universidade do Porto; 2018 [citado 25 Jan 2023]. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10216/116929>
43. Pereira XBF, Araújo FLC, Leite TIA, Araújo FAC, Bonfada D, Lucena EES. Prevalence and associated factors to the cognitive deficit in community-dwelling elderly. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2020;23(2):e200012. <http://doi.org/10.1590/1981-22562020023.200012>.
44. Belo JMB. A pesquisa acadêmica na América Latina e nos países do Norte Geoeconômico. *REASE*. 2021;7(8):83-96. <https://doi.org/10.51891/rease.v7i8.1869>
45. Togeiro SMGP, Smith AK. Diagnostics methods for sleep disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(Supl 1):8-15. <http://doi.org/10.1590/S1516-44462005000500003>. PMID:16082449.

**Apêndice 1. Estratégia de pesquisa nos bancos de dados**

| Database                                   | Busca (July 10, 2022)  |
|--|--|
| LILACS<br>0                                | ("Language" OR "linguagem" OR "lenguaje" OR "Transtornos da Linguagem" OR "Trastornos del lenguaje" OR "Language Disorders" OR "Language Disorder" OR "Cognition" OR "Cognitions" OR "Cognición" OR "Cognição" OR "Cognitive Function" OR "Cognitive Functions" OR "Cognition Disorders") AND ("sueño" OR "sono" OR "Sleep") AND ("Multiple Sclerosis" OR "Esclerosis Múltiple" OR "esclerose múltipla") AND (db:(LILACS))   |
| PubMed/MEDLIN<br>E<br>153                  | ("Language"[MeSH Terms] OR "Language"[All Fields] OR "Language Disorders"[MeSH Terms] OR "Language Disorders"[All Fields] OR "Language Disorder"[All Fields] OR "Cognition"[MeSH Terms] OR "Cognition"[All Fields] OR "Cognitions"[All Fields] OR "Cognitive Function"[All Fields] OR "Cognitive Functions"[All Fields] OR "Cognition Disorders"[MeSH Terms] OR "Cognition Disorders"[All Fields]) AND ("Sleep"[MeSH Terms] OR "Sleep"[All Fields]) AND ("Multiple Sclerosis"[MeSH Terms] OR "Multiple Sclerosis"[All Fields]) |
| Embase<br>145                              | #4 #1 AND #2 AND #3<br>#3<br>(‘language’:ab,ti OR ‘language disorders’:ab,ti OR ‘language disorder’:ab,ti OR ‘cognition’:ab,ti OR ‘cognitions’:ab,ti OR ‘cognitive function’:ab,ti OR ‘cognitive functions’:ab,ti OR ‘cognition disorders’:ab,ti)<br>#2<br>‘sleep’:ab,ti<br>#1<br>‘multiple sclerosis’:ab,ti   |
| Scopus<br>271                              | (TITLE-ABS-KEY ("Language" OR "Language Disorders" OR "Language Disorder" OR "Cognition" OR "Cognitions" OR "Cognitive Function" OR "Cognitive Functions" OR "Cognition Disorders") AND TITLE-ABS-KEY ("sleep") AND TITLE-ABS-KEY ("Multiple Sclerosis"))  |
| Web of Science<br>166                      | ("Language" OR "Language Disorders" OR "Language Disorder" OR "Cognition" OR "Cognitions" OR "Cognitive Function" OR "Cognitive Functions" OR "Cognition Disorders") (Todos os campos) AND ("Sleep") (Todos os campos) AND ("Multiple Sclerosis") (Todos os campos)  |
| Google Scholar Analisados os 100 primeiros | ("Language") AND ("Sleep") AND ("Multiple Sclerosis") filetype:PDF   |
| ProQuest<br>37                             | NOFT("Language" OR "Language Disorders" OR "Language Disorder" OR "Cognition" OR "Cognitions" OR "Cognitive Function" OR "Cognitive Functions" OR "Cognition Disorders") (Todos os campos) AND NOFT("Sleep") (Todos os campos) AND NOFT("Multiple Sclerosis") (Todos os campos)  |

**Apêndice 2. Artigos excluídos e motivos da exclusão**

| Autor, ano                                 | Motivo da exclusão |
|--|--------------------|
| Rajizadeh et al., 2019 <sup>(1)</sup>      | 1                  |
| Kotterba et al., 2003 <sup>(2)</sup>       | 1                  |
| Motaharinezhad et al., 2016 <sup>(3)</sup> | 1                  |
| Türkoğlu et al., 2020 <sup>(4)</sup>       | 1                  |
| Kopchak et al., 2020 <sup>(5)</sup>        | 2                  |
| Motyl et al., 2018 <sup>(6)</sup>          | 2                  |
| McNicholas et al., 2018 <sup>(7)</sup>     | 2                  |
| Van Geest et al., 2015 <sup>(8)</sup>      | 2                  |
| Turner et al., 2019 <sup>(9)</sup>         | 2                  |
| Hughes et al., 2017 <sup>(10)</sup>        | 2                  |
| Conti et al., 2017 <sup>(11)</sup>         | 2                  |
| Braley et al., 2017 <sup>(12)</sup>        | 2                  |
| Braky e Katz, 2015 <sup>(13)</sup>         | 2                  |
| Chernenko et al., 2020 <sup>(14)</sup>     | 2                  |
| Braley et al., 2014 <sup>(15)</sup>        | 2                  |
| Hughes et al., 2015 <sup>(16)</sup>        | 2                  |
| Arnett e Strober, 2011 <sup>(17)</sup>     | 3                  |
| Malhotra, 2016 <sup>(18)</sup>             | 3                  |

**Legenda:** 1 = Estudos que não abordam a cognição e o sono na esclerose múltipla ou não abordam o tópico (n=4); 2 = Resumos de conferências (n=12); 3 = Estudos secundários (n=2)

**REFERÊNCIAS**

1. Rajizadeh MA, Sheibani V, Bejeshk MA, Mohtashami Borzadaran F, Saghari H, Esmaeilpour K. The effects of high intensity exercise on learning and memory impairments followed by combination of sleep deprivation and demyelination induced by etidium bromide. *Int J Neurosci.* 2019;129(12):1166-78. <http://doi.org/10.1080/00207454.2019.1640695>. PMID:31274046.

2. Kotterba S, Eren E, Fangerau T, Malin JP, Sindern E. Sleepiness and fatigue in multiple sclerosis - comparison of different measuring instruments. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2003;71(11):590-4. PMID:14608510.

3. Motaharinezhad F, Parvaneh S, Bakhtiary AH, Alizadeh N, Ghahari S. The effect of mood and cognition on relationship between sleep disturbances and fatigue in people with multiple sclerosis. *Koomesh*. 2016;17(3):613-9.
4. Türkoğlu R, Benbir G, Özyurt S, Arsoy E, Akbayır E, Turan S, et al. Sleep disturbance and cognitive decline in multiple sclerosis patients with isolated optic neuritis as the first demyelinating event. *Int Ophthalmol*. 2020;40(1):151-8. <http://doi.org/10.1007/s10792-019-01157-x>. PMID:31432354.
5. Kopchak O, Bachinskaya N, Odintsova T, Kholin V. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2020;27:925.
6. Motyl J, Kadrnozka L, Uher T, Horakova D. Influence of sleep duration on cognitive assessment. *Mult Scler J*. 2018;34(6):878.
7. McNicholas N, Russell A, Nolan G, Tubridy N, Hutchinson M, Garvey J, et al. The impact of treating obstructive sleep apnoea syndrome on cognitive function in people with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2018;24(2):960. <http://doi.org/10.26226/morressier.5b719e475aff74008ae4cab6>.
8. Van Geest Q, Westerik B, Van Der Werf YD, Geurts JJG, Hulst HE. Impact of sleep on functional connectivity and cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;23(11):27-8.
9. Turner J, Honan C, Francis H, Ahuja K, Lim CK. The impact of sleep and fatigue on social cognition in multiple sclerosis. *Brain Impair*. 2019;20(3):368.
10. Hughes AJ, Alschuler KN, Beier M. Self-reported sleep disturbance and cognitive function in MS: mediating effects of depressed mood and fatigue. *Mult Scler J*. 2017;23(3):138-9.
11. Conti MZ, Previtali P, La Gioia S, Barcella V, Frigeni B, Zanchi C, et al. Cognitive and behavioural impact of sleep quality in newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017;23(3):575.
12. Braley TJ, Burns JW, Kratz AL, Kaplish N, Persad C, Chervin RD. Do sleep dynamics affect cognitive function in patients with multiple sclerosis? *Sleep*. 2017;40(suppl. 1):435-6. <http://doi.org/10.1093/sleep/zsx050.1166>.
13. Braky TJ, Kratz AL. Polysomnography predictors of visuospatial functioning in multiple sclerosis. *Sleep (Basel)*. 2015;38:286-7.
14. Chernenko MY, Nikishkova IM, Kutikov DO, Kutikov OY. A heterogeneity of relationships between sleep/wake parameters and physical functioning, mental health and cognitions in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2020;14:670-80.
15. Braley TJ, Kratz AL, Kaplish N, Chervin RD. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis is associated with obstructive sleep apnea. *Sleep (Basel)*. 2014;37:241-2.
16. Hughes AJ, Turner AP, Alschuler KN, Beier M, Atkins D, Amtmann D, et al. Association between sleep disturbance and perceived cognitive dysfunction over 12 months in individuals living with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;23(11):113-4.
17. Arnett PA, Strober LB. Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(3):411-24. <http://doi.org/10.1586/ern.11.12>. PMID:21375446.
18. Malhotra RK. The role of obstructive sleep apnea in cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Sleep*. 2016;39(8):1489. <http://doi.org/10.5665/sleep.6000>. PMID:27397566.