

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS  
UFMG

FERNANDA MACHADO TAVEIRA

**AVALIAÇÃO DE PREDITORES DE FADIGA EM PACIENTES COM  
ESCLEROSE MÚLTIPLA COM BAIXO GRAU DE  
COMPROMETIMENTO FUNCIONAL: MARCADORES  
INFLAMATÓRIOS, FUNÇÃO RESPIRATÓRIA E INCAPACIDADE**

BELO HORIZONTE  
2018

FERNANDA MACHADO TAVEIRA

**AVALIAÇÃO DE PREDITORES DE FADIGA EM PACIENTES COM  
ESCLEROSE MÚLTIPLA COM BAIXO GRAU DE  
COMPROMETIMENTO FUNCIONAL: MARCADORES  
INFLAMATÓRIOS, FUNÇÃO RESPIRATÓRIA E INCAPACIDADE**

Projeto apresentado ao Programa de  
Pós Graduação em Neurociências da  
Universidade Federal de Minas Gerais -  
UFMG, para obtenção do título de Doutorado  
em Neurociências.

Orientador: Renan Barros Domingues

Co-orientador: Antônio Lúcio Teixeira Jr.

BELO HORIZONTE  
2018

043 Taveira, Fernanda Machado.

Avaliação de preditores de fadiga em pacientes com esclerose múltipla com baixo grau de comprometimento funcional: marcadores inflamatórios, função respiratória e incapacidade [manuscrito] / Fernanda Machado Taveira. – 2018.

124 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Renan Barros Domingues. Co-orientador: Antônio Lúcio Teixeira Jr.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Neurociências - Teses. 2. Esclerose Múltipla. 3. Fadiga. 4. Biomarcadores. I. Domingues, Renan Barros. II. Teixeira, Antônio Lúcio. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8

FERNANDA MACHADO TAVEIRA

**AVALIAÇÃO DE PREDITORES DE FADIGA EM PACIENTES COM  
ESCLEROSE MÚLTIPLA COM BAIXO GRAU DE  
COMPROMETIMENTO FUNCIONAL: MARCADORES  
INFLAMATÓRIOS, FUNÇÃO RESPIRATÓRIA E INCAPACIDADE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, como requisito parcial para obtenção do grau de doutora em Neurociências.

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

COMISSÃO EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira  
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Elizabeth Regina Comini Frota  
Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS - BH

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Paula Luciana Scalzo  
Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

---

Prof. Dr. Paulo Diniz da Gama  
Pontifícia Universidade Católica – PUC - SP

---

Prof. Dr. Renan Barros Domingues  
Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - SP  
Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG  
Orientador

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes assistidos pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA), que contribuíram voluntariamente para a realização desta pesquisa na expectativa de que os novos conhecimentos adquiridos possam resultar em novos sonhos e benefícios.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, presença constante em minha vida, fonte de fé e perseverança, em todos os momentos;

À minha família, pelo amor incondicional e por sempre acreditarem e me apoiarem nessa vitória;

Ao Pedro, meu marido, meu grande incentivador nesta jornada, companheiro de todos os momentos, pela compreensão e paciência nas fases mais difíceis deste projeto;

Ao Dr. Renan Barros Domingues, peça fundamental na execução desta pesquisa, pelo apoio e atenção dispensados em todos os momentos e pelos ensinamentos compartilhados;

Ao Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior, pelo seu voto de confiança, pela orientação nos momentos difíceis e por dividir seus valiosos conhecimentos, essenciais para a execução deste projeto.

À Dra. Elizabeth Regina Comini Frota, por toda sua atenção e colaboração dispensadas e necessárias para finalização desta pesquisa.

Ao apoio financeiro proveniente das agências de fomentos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e FAPEMIG (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais).

## RESUMO

**Introdução:** A fadiga é um dos sintomas mais frequentes e incapacitantes na Esclerose Múltipla (EM). É um sintoma multifatorial e complexo, não sendo ainda totalmente conhecida sua fisiopatologia. Fatores centrais, psicológicos e periféricos podem contribuir para a ocorrência de fadiga. Déficit na qualidade de vida, redução de força muscular, depressão e o processo inflamatório da doença, são relatados na literatura como associados a maiores níveis de fadiga entre pacientes com EM. A falta de um conceito definido aliada à etiologia desconhecida e descrições clínicas vagas tornaram a fadiga uma variável de difícil avaliação. **Objetivos:** Identificar a presença da fadiga e avaliar potenciais determinantes para sua ocorrência em pacientes com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR) com baixo nível de comprometimento funcional. **Materiais e Métodos:** O estudo, do tipo caso-controle, foi composto por uma amostra de 39 pacientes com diagnóstico de EM e 39 sujeitos saudáveis. Os dois grupos foram submetidos à cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC); coleta de sangue para dosagem de marcadores inflamatórios, mensuração da força máxima inspiratória (P<sub>Imáx</sub>), força máxima expiratória (PE<sub>máx</sub>) (através da manovacuometria), mensuração do pico de fluxo expiratório (PFE) (através do “peak flow”) e aplicação das seguintes escalas: Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS), Escala de Incapacidade Neurológica de Guy (GNDS), Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida (DEFU), Escala Modificada de Impacto de Fadiga (MFIS). **Resultados:** Pacientes com EMRR comparados a controles saudáveis, apresentaram maior incidência de fadiga e diferença na concentração de biomarcadores inflamatórios (IFN, TNF, IL-10, IL-6, IL-4, IL-2). Pacientes com EMRR com fadiga pontuaram maiores escores de incapacidade, maior frequência no uso de medicamentos associados e menores índice de qualidade de vida quando comparados a pacientes com EMRR sem fadiga. Quanto maior o nível de fadiga na população com EMRR, maior é o nível de incapacidade, de sintomas depressivos, de doenças associadas e o uso de medicamentos associados. Quanto maior o nível de fadiga neste grupo, também é notado menores índices de qualidade de vida e valores de PE<sub>máx</sub>. **Conclusão:** O grau de incapacidade causado pela doença é um fator determinante da fadiga em pacientes com EM. É sugerido que também estão relacionadas à ocorrência de fadiga: menores índices de qualidade de vida, maior prevalência de sintomas depressivos,

maior prevalência de patologias associadas e consequente uso de medicações. Estudos futuros, em uma amostra maior, devem trazer mais informações acerca da fisiopatologia das manifestações da EM, ajudando no conhecimento desse sintoma altamente incapacitante que é a fadiga.

**Palavras-chave:** Esclerose Múltipla; Fadiga; Função Respiratória; Biomarcadores inflamatórios; Incapacidade.



## ABSTRACT

**Introduction:** Fatigue is one of the most frequent and disabling symptoms in Multiple Sclerosis (MS). It is a multifactorial and complex symptom, and its pathophysiology is not yet fully known. Central, psychological and peripheral factors can contribute to the occurrence of fatigue. Deficits in quality of life, reduction of muscle strength, depression and the inflammatory process of the disease are reported in the literature as being associated with higher levels of fatigue among MS patients. The lack of a definite concept allied to the unknown etiology and vague clinical descriptions made fatigue difficult to evaluate. **Objectives:** To identify the presence of fatigue and to evaluate potential determinants for its occurrence in patients with Multiple Sclerosis-Recurrent Sclerosis (RRMS) with low level of functional impairment. **Materials and Methods:** The case-control study consisted of a sample of 39 patients diagnosed with MS and 39 healthy subjects. The two groups were submitted to the calculation of Body Mass Index (BMI); maximal inspiratory force (MIP), maximal expiratory force (MEP) (through manovacuometry), measurement of peak expiratory flow (PEF) (peak flow) and application of following scales: Expanded Functional Disability Scale (EDSS), Guy Neurological Disability Scale (GNDS), Functional Quality of Life Rating Scale (DEFU), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). **Results:** Patients with RRMS compared to healthy controls had higher incidence of fatigue and difference in the concentration of inflammatory biomarkers (IFN, TNF, IL-10, IL-6, IL-4, IL-2). Patients with fatigue EMRR scored higher disability scores, higher frequency of use of associated medications, and lower quality of life index when compared to RRMS without fatigue. The higher the level of fatigue in the RRMS population, the higher the level of disability, depressive symptoms, associated pathologies and the use of associated medications. The higher the level of fatigue in this group, the lower the quality of life indexes and the MEP values. **Conclusion:** The degree of disability caused by the disease is a determinant of fatigue in MS patients. It is suggested that they are also related to the occurrence of fatigue: lower quality of life indices, higher prevalence of depressive symptoms, higher prevalence of associated pathologies and consequent use of medications. Future studies in a larger sample should provide more information about the pathophysiology of MS manifestations, helping to understand the highly disabling symptom of fatigue.

**Keywords:** Multiple sclerosis; Fatigue; Respiratory Function; Inflammatory biomarkers; Disability.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP – Trifosfato de Adenosina  
BDNF - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro  
BHE – Barreira Hemato-Encefálica  
Ca<sup>2+</sup> - Cálcio  
CBA - Citometria de Fluxo  
CIS - Síndrome Clinicamente Isolada  
COEP - Comitê de Ética em Pesquisa  
CPT - Capacidade Pulmonar Total  
DEFU - Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida  
DIS - Disseminação de lesões no espaço  
DIT – Disseminação de lesões no tempo  
DTM - Disfunção Temporomandibular  
EBV - Epstein-Barr Vírus  
EDSS - Escala de Incapacidade Funcional Expandida  
ELISA - Ensaio imunoenzimático  
EM - Esclerose Múltipla  
EMPP – Esclerose Múltipla Primária Progressiva  
EMRR – Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente  
EMSP - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva  
GNDS - Escala de Incapacidade Neurológica de Guy  
HEMOES - Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo  
HHV-6 - Vírus Humano da Herpes tipo 6  
HINSG - Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória  
IFN- $\gamma$  – Interferon gama  
IL-2 - Interleucina 2  
IL-4 - Interleucina 4  
IL-6 - Interleucina 6  
IL-10 - Interleucina 10  
IL-12 - Interleucina 12  
IL-15 - Interleucina 15  
IMC - Índice de Massa Corporal

K<sup>+</sup> - Potássio

LCR - Líquido Céfalorraquidiano

MEEM - Mini Exame do Estado Mental

MFIS - Escala Modificada de Impacto da Fadiga

Na<sup>+</sup> - Sódio

NMO - Neuromielite Óptica

NO – Óxido Nítrico

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR - Odds Ratio

PEmáx - Pressão Expiratória Máxima

PFE - Pico de Fluxo Expiratório

PImáx - Pressão Inspiratória Máxima

RM – Ressonância Magnética

SESA - Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo

SF – Sistemas Funcionais

SNC - Sistema Nervoso Central

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Th – Células T helper

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral alfa

Treg – Células T reguladoras

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

VR - Volume Residual

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para Esclerose Múltipla.....	25
Quadro 2 - Fatores que influenciam no comprometimento respiratório .....	36
Quadro 3 - Equações de regressão para o cálculo das pressões respiratórias máximas em função da idade, de acordo com o sexo .....	54

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pico de fluxo expiratório previsto em homens saudáveis .....	55
Tabela 2 - Pico de fluxo expiratório previsto em mulheres saudáveis .....	56
Tabela 3 - Dados demográficos pacientes X controles .....	63
Tabela 4 - Características clínicas pacientes X controles .....	65
Tabela 5 - Ocorrência da fadiga .....	66
Tabela 6 - Diferença de fatores sociodemográficos em pacientes com e sem fadiga (n=39) .....	68
Tabela 7 - Diferença de fatores clínicos em pacientes com e sem fadiga .....	69
Tabela 8 - Diferença nos resultados de PImáx, PEmáx e PFE em pacientes com e sem fadiga .....	71
Tabela 9 - Diferença nos resultados das escalas GNDS e DEFU em pacientes com e sem fadiga .....	72
Tabela 10 - Diferença na concentração de marcadores em pacientes com e sem fadiga .....	73
Tabela 11 - Análise multivariada por meio do modelo de regressão logística binária avaliando os fatores associados à presença de fadiga .....	74
Tabela 12 - Grupo de análise e fatores sociodemográficos associados aos resultados da MFIS entre casos de EM .....	76
Tabela 13 - Correlação entre idade e os resultados da Escala de Impacto da Fadiga - MFIS entre casos de EM .....	76
Tabela 14 - Fatores clínicos associados aos resultados da Escala de Impacto da Fadiga – MFIS entre casos de EM .....	77
Tabela 15 - Associação entre fatores clínicos numéricos e os resultados da Escala de Impacto da Fadiga – MFIS entre casos de EM.....	78

Tabela 16 - Correlação entre os resultados de PImáx, PEmáx e PFE e os resultados da Escala de Impacto da Fadiga - MFIS entre casos de EM .....	79
Tabela 17 - Correlação entre os resultados da Escala de Impacto da Fadiga - MFIS e as demais escalas avaliadas entre casos de EM .....	79
Tabela 18 - Diferença na concentração de entre pacientes com e sem fadiga .....	80
Tabela 19 - Análise multivariada por meio do modelo de regressão linear avaliando os fatores associados aos resultados da Escala de Impacto da Fadiga – MFIS entre casos de EM .....	81
Tabela 20 - Concentração de biomarcadores inflamatórios nos pacientes e controles .....	84

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ocorrência da fadiga .....	67
Figura 2 - Histograma de regressão dos resíduos padronizados .....	82
Figura 3 - Gráfico de regressão dos resíduos padronizados .....	82
Figura 4 - Plot disperso de regressão dos resíduos padronizados .....	83



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>19</b>
1.1 DEFINIÇÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA .....	19
1.2 FISIOPATOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA .....	19
1.3 EPIDEMIOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA .....	23
1.4 DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA .....	24
1.5 FORMAS CLÍNICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA .....	25
<b>1.5.1 Descrição dos fenótipos</b> .....	<b>26</b>
<b>1.5.2 Modificadores dos fenótipos básicos da EM: atividade e progressão da doença</b> .....	<b>27</b>
1.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA .....	27
1.7 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA .....	29
1.8 FADIGA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA .....	31
1.9 ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA .....	34
1.10 ALTERAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA .....	36
<b>1.10.1 Adiponectina</b> .....	<b>38</b>
<b>1.10.2 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)</b> .....	<b>39</b>
<b>1.10.3 Interferon gama (IFN-<math>\gamma</math>)</b> .....	<b>40</b>
<b>1.10.4 Fator de Necrose Tumoral (TNF)</b> .....	<b>40</b>
<b>1.10.5 Interleucina 10 (IL-10)</b> .....	<b>41</b>

<b>1.10.6 Interleucina 6 (IL-6)</b> .....	<b>42</b>
<b>1.10.7 Interleucina 4 (IL-4)</b> .....	<b>42</b>
<b>1.10.8 Interleucina 2 (IL-2)</b> .....	<b>43</b>
1.11 JUSTIFICATIVA .....	44
1.12 HIPÓTESE .....	46
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>47</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	47
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	47
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>48</b>
3.1 TIPO DE ESTUDO .....	48
3.2 LOCAL .....	48
3.3 PARTICIPANTES .....	48
<b>3.3.1 Amostra</b> .....	<b>48</b>
<b>3.3.2 Critérios de Inclusão</b> .....	<b>49</b>
<b>3.3.3 Critérios de Exclusão</b> .....	<b>49</b>
3.4 PROTOCOLO .....	50
<b>3.4.1 Índice de Massa Corporal (IMC)</b> .....	<b>51</b>
<b>3.4.2 Coleta de sangue e dosagem de marcadores inflamatórios</b> .....	<b>51</b>
<b>3.4.3 Manovacuometria</b> .....	<b>52</b>
3.4.3.1 Mensuração da Pressão Inspiratória Máxima (PI <sub>máx</sub> ) .....	53
3.4.3.2 Mensuração da Pressão Expiratória Máxima (PE <sub>máx</sub> ) .....	53

3.4.3.3 Cálculo das Pressões Máximas Inspiratória e Expiratória estimadas .....	53
<b>3.4.4 “Peak Flow” .....</b>	<b>54</b>
3.4.4.1 Média do Pico de Fluxo Expiratório estimado .....	55
<b>3.4.5 Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS) .....</b>	<b>56</b>
<b>3.4.6 Escala de Incapacidade Neurológica de Guy (GNDS) .....</b>	<b>57</b>
<b>3.4.7 Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida (DEFU) .....</b>	<b>57</b>
<b>3.4.8 Escala Modificada de Impacto da Fadiga (MFIS) .....</b>	<b>57</b>
<b>4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>59</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....</b>	<b>61</b>
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>62</b>
6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE PACIENTES E CONTROLES .....	62
6.2 FADIGA .....	65
<b>6.2.1 Ocorrência da Fadiga .....</b>	<b>65</b>
<b>6.2.2 Fatores associados à presença de Fadiga entre os casos de EM .....</b>	<b>67</b>
6.2.2.1 Análise Univariada .....	67
6.2.2.2 Análise Multivariada .....	74
<b>6.2.3 Fatores associados aos resultados da escala de Impacto da Fadiga (MFIS) entre casos de EM .....</b>	<b>75</b>
6.2.3.1 Análise Univariada .....	75
6.2.3.2 Análise Multivariada .....	80
6.3 CONCENTRAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS .....	83

<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>85</b>
7.1 FADIGA E PARÂMETROS RESPIRATÓRIOS .....	86
7.1 FADIGA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS .....	86
7.3 FADIGA E INCAPACIDADE .....	87
7.4 FADIGA E QUALIDADE DE VIDA .....	89
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	<b>91</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>92</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>106</b>
<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo Experimental</b> .....	<b>107</b>
<b>APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo Controle</b> .....	<b>108</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>109</b>
<b>ANEXO A - Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS)</b> .....	<b>110</b>
<b>ANEXO B - Escala de Incapacidade Neurológica de Guy (GNDS)</b> .....	<b>113</b>
<b>ANEXO C - Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida (DEFU)</b> .....	<b>122</b>
<b>ANEXO D - Escala Modificada de Impacto da Fadiga (MFIS)</b> .....	<b>123</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 DEFINIÇÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A Esclerose Múltipla (EM) foi identificada formalmente e estabelecida como entidade clínico-patológica em 1868, pelo neurologista francês Jean Martin Charcot. Ele chamou a doença de “esclerose em placas”, descrevendo as áreas circunscritas, disseminadas e endurecidas que encontrou no Sistema Nervoso Central (SNC).

A EM é uma doença desmielinizante inflamatória do SNC, crônica e progressiva (AMATO, 2012). A inflamação, desmielinização e a degeneração axonal são os principais mecanismos patológicos, subjacentes às manifestações clínicas, que resultam na formação de lesões confluentes focais de desmielinização primária na substância branca e cinzenta e à difusão de danos e neurodegeneração em todo o cérebro (LASSMANN, 2007). Tais lesões dispersas no SNC, com predileção para os nervos ópticos, tronco cerebral, medula espinhal e substância branca periventricular, disseminam-se no tempo e no espaço, resultando em déficits neurológicos de curso variável (CONFAVREUX, 2006; GOODIN, 2014).

A causa da EM é desconhecida. Postula-se que mecanismos genéticos e ambientais interajam gerando um processo autoimune e inflamatório que resulta nas lesões do SNC (GOODIN, 2014).

### 1.2 FISIOPATOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Embora o processo fisiopatológico da EM seja exaustivamente estudado, sua etiologia ainda permaneça elusiva, mas sabe-se que fatores ambientais e genes suscetíveis estão envolvidos na patogênese da doença (ONTANEDA,

2017; SOSPEDRA, 2005). Resultados de estudos imunológicos, genéticos e histopatológicos de pacientes com EM sustentam o conceito de que a autoimunidade desempenha um papel importante na patogênese da doença (MCFARLAND, 2007). No entanto, também é bem aceito que a EM não é apenas uma doença inflamatória, mas também uma condição neurodegenerativa (ONTANEDA, 2017).

Estudos indicam a existência de uma predisposição genética para o desenvolvimento da EM, sendo o risco de desenvolver a doença maior quando há histórico da doença na família, que pode exigir gatilhos ambientais adicionais (SOSPEDRA, 2005).

Estudos de associação têm sido realizados visando detectar, por meio de material genético de pais e filhos, alelos de risco com base em polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). Com este tipo de estudo, vários alelos, incluindo variantes polimórficos dos genes IL2R $\alpha$ , IL7R e CD58, foram identificados como de risco para EM (HAFLER, 2007).

Fatores ambientais como tabagismo, a alimentação e deficiência de vitamina D são apontados como possíveis fatores que contribuem para o desencadeamento da doença (LAUER, 2010). A associação da EM a certos agentes infecciosos têm sido investigada. Alguns patógenos, como *Chlamydia pneumoniae*, vírus Herpes tipo 6 (HHV-6) e o Epstein-Barr (EBV), têm sido identificados como possíveis agentes participantes na gênese da doença (HEDSTRÖM, 2016; SERAFINI, 2007; SUNDQVIST, 2014).

Ainda que o conceito de autoimunidade não tenha se comprovado plenamente, há evidências de que no processo da doença atuam mecanismos imunológicos.

Como resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais os pacientes com EM apresentam uma disfunção do sistema imunológico, no qual células T helper (Th) e citocinas desempenham um papel importante no desenvolvimento e manutenção do processo inflamatório característico da EM (GRABER, 2011; KVARNSTRÖM, 2012).

As lesões resultantes desse processo fisiopatológico consistem em: a) desmielinização (causada pelo processo inflamatório perivascular autoimune) e b) lesão axonal. Esta última, de natureza degenerativa, sendo desencadeada e agravada pela atividade inflamatória e pela desmielinização (LASSMANN, 2007).

Existem várias características patológicas, que distinguem a EM de outras doenças do SNC (ABOUL-ENEIN, 2003). As alterações patológicas mais específicas são lesões focais com desmielinização primária e cicatrização astrocitária, que se desenvolvem no contexto de um processo inflamatório crônico. Essas lesões não se restringem à substância branca, mas também são abundantes na substância cinzenta do córtex, nos núcleos profundos do tronco encefálico e na medula espinhal (KORNEK, 2000; KUTZELNIGG, 2005). Lesões focais desmielinizadas na substância branca e cinzenta podem ser parcialmente ou completamente reparadas pela remielinização, embora o grau de remielinização seja altamente variável entre os pacientes (LENNON, 2004). Além dessas alterações focais, a neurodegeneração difusa está presente na substância branca e cinzenta de aparência normal, que resulta em atrofia cerebral, refletida por profunda perda focal e difusa do volume do cérebro e da medula espinhal. Todas essas alterações estão presentes em todos os pacientes com EM, mas sua contribuição relativa para a patologia global varia entre diferentes pacientes e diferentes formas, cursos ou estágios da doença (LASSMANN,2007).

Sabe-se que a lesão na EM começa com uma reação imune celular mediada por células T. Linfócitos T ativados, com receptores específicos para componentes da mielina central, causam alterações endoteliais da barreira hemato-encefálica (BHE) permitindo a secreção de mediadores inflamatórios dentro do SNC, estimulando a cascata inflamatória (BOSNJAK-PASIC, 2009).

Devido à sua capacidade de orquestrar a penetração tecidual de várias células, as metaloproteinases (MMPs) também têm sido elucidadas na EM como mediadores da ruptura da BHE e da inflamação do SNC, contribuindo assim

para a patogênese da doença. As MMP são produzidas por células T ativadas, monócitos, astrócitos e células microgliais (BOZIKI, 2018).

Células T helper ativadas podem secretar diferentes tipos de citocinas. São divididas em sub-grupos funcionais definidos de acordo com o seu perfil de citocinas produzidas e relevância patogênica. Células Th1 [atividade pró-inflamatória com secreção de interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interleucina 12 (IL-12) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ )] e seus produtos pró-inflamatórios podem iniciar e perpetuar o dano tissular observado na EM. Em contrapartida, células Th2 (atividade imunorreguladora com secreção de interleucinas IL-4 e IL-10) secretam citocinas associadas com uma inibição da resposta imune (GRABER, 2011).

A disfunção de células T reguladoras (Treg) e o desequilíbrio de subconjuntos Th supressoras têm sido sugeridos na EM. Enquanto as células Th2 e Treg são consideradas protetoras, controlando a inflamação e neutralizando a autoimunidade com secreção de IL-10, as células Th1 e Th17 têm sido associadas à patogênese da EM, demonstrado um aumento da inflamação (KVARNSTRÖM, 2012; OREJA-GUEVARA, 2012).

Em um ambiente apropriado na presença de IL-12 e IFN-  $\gamma$ , linfócitos T CD4 se diferenciam para um padrão Th1 secretando IL-2 e TNF-  $\alpha$ . Estas substâncias podem induzir um dano direto na bainha de mielina, promover desmielinização mediada pela ação celular e ativar macrófagos, astrócitos e células microgliais, as quais expressam TNF-  $\alpha$  em lesões ativas. Adicionalmente, os macrófagos ativados por linfócitos Th1 participam ativamente do processo de digestão dos componentes da mielina (LASSMANN, 2007).

O processo inflamatório é, portanto, diretamente responsável pela desmielinização que, por sua vez, tem papel determinante na degeneração axonal (O'CONNOR, 2002). Os mecanismos envolvidos na lesão axonal são ainda pouco conhecidos. Estudos apontam que as mitocôndrias possuem um papel-chave na degeneração axonal, sugerindo um importante papel do metabolismo energético e da homeostase celular. As mitocôndrias são cruciais para a sobrevivência da célula, não apenas pela produção de trifosfato de



adenosina (ATP), mas também para manter a homeostase de íons e para regular a apoptose (SU, 2009). Outros mecanismos parecem também contribuir para a degeneração axonal: a) ativação dos macrófagos pelo IFN- $\gamma$ , resultando em aumento na produção de níveis de óxido nítrico (NO) que, por sua vez, inibe a respiração mitocondrial e reduz a síntese de ATP (BOGDAN, 2001); b) excitotoxicidade devido à liberação elevada de glutamato, corroborando com a interrupção da função mitocondrial; c) ação excitotóxica do glutamato, neurotransmissor excitatório essencial que atua sobre receptores AMPA e NMDA localizados na membrana pós-sináptica dos neurônios, ativando canais iônicos e permitindo que diversos cátions, tais como sódio ( $\text{Na}^+$ ), potássio ( $\text{K}^+$ ) e cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), entrem para célula, gerando uma desregulação dos gradientes iônicos (GROOM, 2003), e d) liberação de fatores pró-apoptóticos (SU, 2009).

### 1.3 EPIDEMIOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A incidência da EM é baixa na infância, aumenta após os 18 anos e atinge um pico entre 25 e 35 anos (cerca de 2 anos mais cedo em mulheres do que homens), e depois declina, sendo rara acima dos 50 anos de idade (ASCHERIO, 2007).

O início da doença se dá mais frequentemente entre 20 e 40 anos. Sua incidência é cerca de duas vezes maior no sexo feminino. A EM afeta mais frequentemente indivíduos de etnia branca originárias de áreas de clima temperado (MOREIRA, 2000). A EM é mais rara nos continentes localizados nos trópicos e subtropicais. Nas regiões de clima temperado, a incidência e prevalência da EM aumentam com a latitude, tanto ao norte quanto ao sul do equador (ASCHERIO, 2007).

Estudos de prevalência da EM no Brasil, realizados nas cidades de São Paulo (SP) e Belo Horizonte (MG), revelaram taxas de 15 a 18 casos / 100.000 habitantes (CALLEGARO, 2001; LANA-PEIXOTO, 2002). Já no Norte da

Europa e na América do Norte a prevalência geral da EM na população varia entre 60 a 200 casos / 100.000 e em áreas de baixo risco, como o Japão, 6 a 20 casos / 100.000 (DYMENT, 2004).

Estudos populacionais, familiares e de gêmeos mostram que a prevalência é substancialmente aumentada em membros da família de pacientes com EM. Os parentes de primeiro grau dos indivíduos afetados têm aproximadamente 20 a 50 vezes (2% a 5%) maior risco de desenvolver EM, e as taxas de concordância em gêmeos monozigóticos variam entre 20% e 35% em diferentes estudos, com os mais recentes estudos colocando-o em 25% (DYMENT, 2004).

#### 1.4 DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O diagnóstico da EM baseia-se na história clínica do paciente, testes laboratoriais e exames de imagem que, em conjunto, devem preencher os critérios diagnósticos estabelecidos por Thompson (2018).

Critérios diagnósticos para a EM incluem avaliação clínica e exames complementares, em especial a Ressonância Magnética (RM) do encéfalo, enfatizando a necessidade de demonstrar a disseminação de lesões no tempo (DIT) e espaço (DIS), além da exclusão de diagnósticos diferenciais. A RM possibilita a identificação de lesões desmielinizantes, degeneração axonal, bem como a identificação de novas lesões. As lesões da EM predominam na substância branca hemisférica, especialmente nas zonas periventriculares e subcorticais. Como muitas delas são pequenas (<10mm) e localizadas na substância branca profunda, essas lesões nem sempre produzem sintomas evidentes (POLMAN, 2011).

Os critérios atualmente adotados foram revisados a partir dos Critérios de McDonald por Thompson (2018), como representado no Quadro 1.

**Quadro 1.** Critérios diagnósticos para Esclerose Múltipla

<b>Apresentação clínica</b>	<b>Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM</b>
<b>A)</b> 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.
<b>B)</b> 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff, presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: (a) pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares; (c) pelo menos 1 lesão justacortical; (d) pelo menos 1 lesão infratentorial); OU RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido cefalorraquidiano; OU Aguardar novo surto.
<b>C)</b> 1 surto mais evidência clínica de 2 lesões.	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.
<b>D)</b> 1 surto mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido cefalorraquidiano E Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.

Fonte: Thompson (2018).

## 1.5 FORMAS CLÍNICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O curso clínico da EM é definido de acordo com a classificação de Lublin (2014), modificada em 2013, que inclui quatro fenótipos: síndrome clinicamente isolada (CIS), EM recidivante-remitente (EMRR), EM secundária progressiva (SPMS) e EM progressiva primária (PPMS).

### 1.5.1 Descrição dos fenótipos

a) Síndrome Clinicamente Isolada (CIS): A CIS não foi incluída nos descritores clínicos iniciais da EM. Agora é reconhecida como a primeira apresentação clínica da doença, que mostra características de desmielinização inflamatória que poderia ser EM, mas ainda não cumpre os critérios de disseminação no tempo (DIT), sendo considerada um elemento do espectro de fenótipo da Esclerose Múltipla. Dentro desta classificação, o paciente pode assumir a forma inativa ou ativa. Essa atividade é determinada pela indicação de recidivas clínicas e / ou lesões ativas em RM (LUBLIN, 2014).

b) Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR): Quando o paciente inicialmente classificado como CIS preenche os critérios diagnósticos atuais e evolui de forma clinicamente ativa, então a doença torna-se remitente-recorrente. A EMRR apresenta curso estável, sem progressão da doença entre os surtos, transcorrendo de forma ativa ou inativa (LUBLIN, 2014).

c) Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP): Na maioria dos contextos clínicos, a EMSP é diagnosticada retrospectivamente por uma história de piora gradual após um curso inicial de doença recidivante, com ou sem exacerbações agudas durante o curso progressivo. Não existem critérios claros clínicos, de imagem, imunológicos ou patológicos para determinar o ponto de transição quando a EMRR se converte em EMSP. A transição é geralmente gradual (LUBLIN, 2014).

d) Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP): Diversos dados clínicos, de imagem e genéticos sugerem que a EMPP é uma parte do espectro de fenótipos progressivos da EM (LASSMANN, 2007; OKUDA, 2011). A EMPP deve permanecer um curso clínico separado devido à ausência de exacerbações antes da progressão clínica (LUBLIN, 2014).

Nas formas progressivas, a EM pode transcorrer em quatro distintas formas: i); ativa com progressão; ii) ativa sem progressão; iii) inativa com progressão; iv) inativa sem progressão (doença estável) (LUBLIN, 2014).

### **1.5.2 Modificadores dos fenótipos básicos da EM: atividade e progressão da doença**

Os fenótipos da EM podem ser categorizados como recidivantes ou progressivos, de acordo com a presença ou ausência de progressão contínua, no contexto da condição e história clínica atual, mas estas categorias não fornecem informação temporal sobre o processo de doença em curso (LUBLIN, 2014).

A atividade da doença detectada por recaídas clínicas ou por imagens (lesões com realce de gadolínio ou novas lesões T2), bem como a progressão da incapacidade, podem ser descritores adicionais significativos, quer em recidiva, quer em doença progressiva (LUBLIN, 2014).

A evidência da atividade da doença e da progressão clínica, que pela compreensão atual reflete processos inflamatórios ou neurodegenerativos em andamento (LASSMANN, 2012) pode afetar o prognóstico, as decisões terapêuticas e os projetos e resultados dos ensaios clínicos.

## **1.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA**

A atividade e progressão da doença, podem acarretar no acúmulo de alguns sintomas crônicos incapacitantes como parestesia, dor, espasticidade, ataxia, disfagia, alterações visuais e disfunções vésico-intestinais. Dentre os sintomas gerais (além das típicas alterações motoras, sensitivas, visuais e vésico-intestinais) a fadiga é um dos mais frequentes e incapacitantes sintomas na EM atingindo cerca de 75 - 90% dos pacientes. Disfunções neuropsiquiátricas também são comumente observadas, sendo a ansiedade e a depressão os sintomas mais comuns (NICHOLAS, 2013).

Fadiga, disfunção cognitiva, depressão e ansiedade ocorrem entre todos os cursos da doença na EM, com taxas de prevalência entre 35% e 95% (AMATO, 2001). Devido a uma forte interação, estes sintomas exercem uma forte influência negativa na qualidade de vida e situação profissional (LANGDON, 2011).

Um estudo recente usando técnicas de ressonância magnética mostra uma possível contribuição da massa cinzenta para o desenvolvimento da fadiga. (NIEPEL, 2006). Tanto a atrofia cerebral global (TEDESCHI, 2007) como a regional (YALDIZLI, 2014) tem sido associada com a fadiga. Este dado ressalta a importância de discutir a fadiga não apenas no contexto da disfunção cognitiva, mas também na depressão.

Sendo fenômenos distintos mas, de certa forma, sobrepostos, os conceitos de depressão, disfunção cognitiva e fadiga parecem ter uma relação complexa em pacientes com EM (BAKSHI, 2000; KROENCKE, 2000).

Devido a diversidade dos sintomas que afetam as atividades funcionais destes pacientes, uma avaliação destas incapacidades neurológicas e sua implicação na qualidade de vida destes pacientes torna-se necessária.

A Escala Expandida de Estado de Incapacidade (Expanded Disability Status Scale - EDSS) descrita por Kurtzke em 1983 é a escala internacionalmente mais difundida para avaliação e seguimento da EM. Ela quantifica a incapacidade de acordo com a avaliação de oito sistemas funcionais (SF – piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual e mental) e é utilizada para o estadiamento da doença. Possui 20 itens com escore total variando de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte), com pontuação aumentando em meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. A aplicação do EDSS é realizada por meio de exame físico e exame neurológico.

## 1.7 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O tratamento medicamentoso da EM possibilitou modificar o curso natural da doença nos últimos anos. A utilização cada vez mais frequente desses medicamentos e a aprovação de novos imunomoduladores e seu alto custo, tem motivado a elaboração de protocolos e recomendações para seu uso (BOSNJAK-PASIC, 2009). Os medicamentos são eficazes no tratamento da EM, visam reduzir a frequência dos surtos, a progressão da doença e, por consequência, o acúmulo de incapacidades (TILBERY, 2009).

A escolha de uma terapia modificadora da doença depende de vários fatores, incluindo fenótipo, fatores prognósticos, atividade, estado de progressão, gravidade, comorbidades, perfil de segurança, tolerabilidade, conveniência, custo e disponibilidade, sempre favorecendo a melhor relação eficácia / risco (CONSENSO..., 2018, p. 543).

O efeito terapêutico imediato das medicações atuais está, de fato, centrado na prevenção de surtos de atividade clínica e radiológica, sendo estes relacionados à inflamação focal. As abordagens terapêuticas atuais para a EM são as chamadas estratégias de escalonamento ou indução (COMI, 2008).

A justificativa para uma abordagem de terapia de escalonamento é baseada no início do tratamento o mais cedo possível, usando a medicação mais segura, mas também menos eficaz, escolhido com base no grau de atividade inflamatória. A continuação do tratamento enquanto a doença é estável é recomendada, pois está prontamente mudando para uma droga mais efetiva quando o tratamento contínuo se torna ineficaz ou apenas parcialmente eficaz, aumentando a eficácia do tratamento (WINGERCHUK, 2014; FENU, 2015).

De acordo com o Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla (2018), revisto e publicado pela Academia Brasileira de Neurologia e Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla, diferentes contextos devem ser considerados em relação à aplicação de uma terapia modificadora da doença.

a) Síndrome Clinicamente Isolada (CIS): Em pacientes com CIS, o principal objetivo terapêutico é prevenir o desenvolvimento de novas recidivas clínicas ou novas lesões de RM que podem acarretar na conversão para EMRR. Nesta fase, é provável que qualquer das terapias sejam eficazes. No entanto, o tratamento farmacológico é iniciado somente em pacientes com CIS de alto risco, com a escolha do medicamento mais seguro para cada caso. Até o momento, a eficácia da terapia na CIS pode ser demonstrada com o uso de betainterferona 1a e 1b, cladribina, acetato de glatirâmer e teriflunomide (CONSENSO..., 2018, p. 547).

b) Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR): Os principais objetivos em pacientes com EM recidivante são reduzir as taxas de recidiva e o surgimento de lesões novas ou ampliadas de RM e, conseqüentemente, o acúmulo de incapacidades. Para a condução destes pacientes, o Consenso definiu como EM recidivante qualquer caso de EMRR, independentemente da atividade da doença, assim como EMSP com persistência de recidivas sobrepostas ou sinais radiológicos de atividade. Essa definição reflete o fato de que em pacientes em transição da forma remitente-recorrente para a forma progressiva secundária, a presença de recaídas pode sugerir um componente fisiopatológico residual “recorrente”, potencialmente tratável com fármacos. Deve-se também ao fato de que, na prática clínica, a distinção entre EMRR e EMSP pode levar algum tempo até que sua progressão esteja claramente estabelecida (CONSENSO..., 2018, p. 547). Nos casos de baixa ou moderada atividade da doença, é indicado iniciar o tratamento com betainterferona 1<sup>a</sup>, betainterferona 1b, fumarato de dimetila, acetato de glatirâmer, interferon beta-1a peguilado, ou teriflunomide, que apresentam um bom perfil de segurança. Já para pacientes com EM recidivante com alta atividade, ou que apresentam fatores associados a pior prognóstico, devem ser considerados os medicamentos de maior potência que compreende: alentuzumabe, cladribina, fingolimode, natalizumabe e ocrelizumabe. Em casos alternativos, um subgrupo de pacientes com EM altamente ativa pode persistir com doença avançada apesar do tratamento com vários medicamentos do grupo de alta potência, caracterizando a EM refratária. Nesses casos, como terapia subsequente pode-



se sugerir o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas ou a administração de fármacos como a ciclofosfamida, a imunoglobulina intravenosa, mitoxantrona, rituximabe. Estes casos devem ser analisados com cautela pois estão frequentemente associados a efeitos adversos graves, incluindo infertilidade, neoplasias ou cardiotoxicidade (CONSENSO..., 2018, p. 547).

c) Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP) não ativa: Para esta fase da doença, permanece a falta de evidência substancial apoiando o benefício de qualquer terapia modificadora da doença, em particular para pacientes com EMSP claramente sem recidivas. A não prescrição é um aceita neste grupo. Porém, quando considerado, é consenso a escolha pela betainterferona 1b (CONSENSO..., 2018, p. 548).

d) Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP): O principal objetivo terapêutico atual na EMPP é retardar a progressão da incapacidade. O único medicamento aprovado para esse fim é o ocrelizumabe, com um benefício modesto (112). Assim, deve ser considerado o tratamento de escolha, após considerar os benefícios esperados e os riscos potenciais caso a caso (CONSENSO..., 2018, p. 548).

## 1.8 FADIGA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A fadiga na EM é um sintoma multifatorial e complexo, não sendo ainda totalmente conhecida sua fisiopatologia. Há hipóteses de desregulação do sistema imune, alterações neurofisiológicas e neuroendócrinas, além de outros fatores como a falta de condicionamento físico, distúrbios do sono, dor e os efeitos colaterais de medicamentos (FRANCESCHINI, 2010). A falta de um conceito definido aliada à etiologia desconhecida e descrições clínicas vagas tornaram a fadiga uma variável de avaliação subjetiva.

Várias definições são encontradas na literatura, mas é consenso que seja um sintoma subjetivo e inespecífico resultante em uma "diminuição do desempenho que inclui tanto um aumento no esforço percebido necessário para exercer uma força desejada e a eventual incapacidade de produzir essa força". A diminuição deste desempenho físico e/ou mental é relacionada a alterações nos fatores centrais, psicológicos e / ou periféricos da fadiga (COMI 2001; MENDES, 2000; RUDROFF, 2016).

A fadiga central está relacionada a processos ocorridos dentro de neurônios motores no SNC, tais como alterações nos níveis de neurotransmissores e excitabilidade neuronal intrínseca. Já a fadiga periférica está presente quando a redução da força voluntária ocorre devido a falhas no processo distal à junção neuromuscular com consequentes alterações fisiológicas, como pH, contratilidade e excitabilidade muscular e disponibilidade de substrato. Os fatores psicológicos de fadiga incluem distúrbios do humor, percepções de esforço, motivação e excitação (BRANÃS, 2000; CARROLL, 2016).

Sintomas de fadiga que estão presentes em 50% dos dias durante um período de mais de seis semanas, são indicativos de "fadiga persistente crônica". Um aumento ou nova sensação de fadiga nas seis semanas anteriores é definido como "fadiga aguda" (PENNER, 2016).

Um pré-requisito importante para o diagnóstico tanto da fadiga persistente aguda ou crônica é que a fadiga causa limitação nas atividades funcionais normais, afetando significativamente a qualidade de vida (PENNER, 2016).

Outro importante diferencial é a distinção entre a fadiga primária e secundária.

A fadiga primária que tem sua origem na própria doença devido a anormalidades no sistema nervoso central, sistema nervoso periférico, sistema imunológico, sistema neuroendócrino ou sistema neurotransmissor. Enquanto que a fadiga secundária é provocada por fatores tais como a medicação, depressão, ansiedade, dor ou inatividade (FISK, 1994).

Instrumentos previamente padronizados podem identificar a presença da fadiga e quantificar sua intensidade nos pacientes. A Modified Fatigue Impact Scale

(MFIS) (Fischer, 1999) e a Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp, 1989) foram desenvolvidas, inicialmente, como instrumentos genéricos para avaliação da fadiga. Hoje, são os instrumentos mais utilizados mundialmente para avaliar a fadiga na EM. A partir da necessidade de uma avaliação específica da fadiga na EM, estes instrumentos foram adaptados, e submetidos a uma adaptação transcultural a fim de serem validados no Brasil, para uso específico na EM.

A Escala Modificada de Impacto de Fadiga (MFIS/BR) (PAVAN, 2007) apresenta diferenças entre os três componentes principais de fadiga (físico, cognitivo e psicossocial). Ela é composta por 21 afirmações que avaliam os três domínios de forma conjunta. O paciente deve marcar uma alternativa (pontuada de 0 a 4) para cada item, considerando suas duas últimas semanas até o dia atual. O escore total da MFIS varia de 0 a 84 e é realizado pela soma das afirmações, a fim de avaliar o impacto da fadiga na vida do paciente. Valores abaixo de 38 correspondem à ausência de fadiga. Para pontuações iguais ou superiores a 38, quanto maior o escore, maior o impacto da fadiga.

A Escala de Severidade de Fadiga (ESF/BR) (MENDES, 2000) é composta por 9 afirmações que avaliam sinais de presença de fadiga. O paciente deve marcar uma alternativa (pontuada de 1 a 7) para cada item, considerando suas duas últimas semanas até o dia atual. O escore total da EFS/BR varia de 9 a 63 e é realizado pela soma das afirmações, a fim de avaliar os sinais de fadiga apresentada pelo paciente. Valores abaixo de 27 correspondem à ausência de fadiga. Para pontuações iguais ou superiores a 27, é considerado indicativo da presença de fadiga. De 28 a 39 pontos fadiga leve, de 40 a 51 fadiga moderada e de 52 a 63 fadiga grave.

No presente estudo optou-se por utilizar a ferramenta MFIS, considerada o instrumento mais recomendado para avaliação da fadiga na EM, visto que a FSS e sua versão adaptada (ESF/BR) apresentam um maior número de falhas e limitações psicométricas quando comparada a MFIS (MILLS, 2009; 2010).

Koseoglu et al. (2006) demonstrou haver correlação inversa entre a gravidade da fadiga e a força muscular respiratória e resistência, sugerindo que a fraqueza dos músculos respiratórios teria um papel no desenvolvimento da

fadiga nos pacientes com EM. Seus achados sugerem, ainda, que a fraqueza muscular e a fadiga são fatores periféricos que podem limitar a capacidade aeróbica. Nenhuma relação significativa foi encontrada entre duração da doença, EDSS, espasticidade e testes de função pulmonar. No entanto, nível de comprometimento neurológico, duração da doença, fadiga e fraqueza muscular respiratória desempenharam um importante papel no consumo máximo de oxigênio dos pacientes com EM de acordo com estes autores.

Cakt (2010), Sangelaji (2014), Schmidt e Wonneberger (2014) e Tarakci (2013) relataram um ligeiro a moderado efeito de exercícios aeróbicos, resistidos e combinados sobre a fadiga. No entanto, Geddes (2009), Hansen (2015), Rietberg (2005) e Van den Berg (2006), em estudos similares, não encontraram nenhum efeito significativo de vários tipos de exercícios sobre a fadiga.

### 1.9 ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

As complicações respiratórias são reconhecidas como a principal causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com EM avançada (AIELLO, 2008; FRY, 2007). Na fase terminal da EM, aproximadamente metade dos pacientes morre devido a complicações respiratórias, sendo a pneumonia aspirativa, atelectasia e a insuficiência respiratória as causas mais frequentes (AIELLO, 2008; GROSSELINK, 2000; MUTLUAY, 2007).

A progressão de tais complicações surge em geral como consequência direta de dois principais fatores: a) fraqueza e fadiga dos músculos respiratórios (inspiratórios e expiratórios); e b) incapacidade de se manter as vias aéreas livres de secreções (PASCHOAL, 2007).

Por acometer as vias motoras, a EM está associada à redução da força muscular, incluindo os músculos respiratórios (AIELLO, 2008; FRY, 2007; GROSSELINK, 2000; SAVCI, 2005). A fraqueza muscular pode ocorrer tanto na inspiração quanto na expiração e relaciona-se, em parte, com a inatividade.

Na EM os primeiros músculos respiratórios envolvidos são, em geral, os músculos expiratórios (musculatura abdominal e intercostal interno), e por último, os músculos inspiratórios (diafragma e intercostais externos) (GROSSELINK, 2000).

Apesar de ser comprovada a alteração da função muscular respiratória na EM, poucos são os dados disponíveis sobre o controle do sistema respiratório nestes pacientes. Alguns autores têm sugerido que a diminuição da força muscular respiratória na EM depende do tamanho e da localização das lesões no SNC, sendo decorrente do envolvimento cerebelar e/ou bulbar. É possível que ocorram alterações no tônus dos músculos envolvidos na respiração, embora a evidência empírica disponível a respeito seja ainda escassa (FRY, 2007).

Outros fatores além da desmielinização e a lesão axonal no SNC podem contribuir para a fraqueza da musculatura respiratória, tais como os corticoesteróides prescritos durante os surtos, causando alterações do músculo esquelético. Além disso, citocinas inflamatórias liberadas pelo processo neuroinflamatório, como o TNF, também podem afetar a função muscular. Além da fraqueza da musculatura respiratória, espasticidade, incoordenação e alterações posturais podem agravar a disfunção ventilatória (FRY, 2007).

O Quadro 2 apresenta os principais fatores que interferem no comprometimento respiratório na EM.

**Quadro 2.** Fatores que influenciam no comprometimento respiratório

<b>Causas</b>	<b>Consequências</b>
Lesão bulbar e/ou cerebelar	Alteração de tônus e força muscular
Inatividade física	Menor capacidade (oxidativa) da musculatura esquelética
Corticóides	Alterações da musculatura esquelética (astenia e miopatia)
Inflamação	Atrofia de fibras musculares

Fonte: Klefbeck (2003), Fry (2007).

## 1.10 ALTERAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Uma vez que a inflamação é correlacionada apenas com a incapacidade e a perda de neurônios e axônios pode ser sujeita a monitorização bioquímica, a determinação de marcadores bioquímicos de degeneração neuroaxonal ganha importância crescente (DUJMOVIC, 2011).

Biomarcadores, segundo a definição do *Biomarkers Definition Working Group* (2001), são características objetivamente medidas e avaliadas como indicadores de um processo biológico, patogênico, ou resposta a uma intervenção terapêutica.

Os biomarcadores podem fornecer ferramentas para o desenvolvimento e avaliação de novas estratégias terapêuticas. Além disso, a avaliação de biomarcadores neuroaxonais pode ajudar na melhor compreensão da patogenia da EM e na identificação dos subtipos da doença, bem como no manejo do paciente para 1) predição da conversão da EM após o primeiro episódio clínico; 2) predição da evolução da doença e futuras incapacidades; 3) seleção de pacientes para tratamentos adaptados individualmente; e 4)

monitoramento da atividade da doença e da resposta ao tratamento individual (BRETTSCHEIDER, 2006; COMABELLA, 2010; KUHLE, 2010).

Pesquisas recentes têm introduzido novos candidatos a biomarcadores, mas também elucidado a relevância clínica e patogênica daqueles já bem conhecidos. No entanto, é pouco provável que um único biomarcador possa servir para qualquer um destes objetivos, devido à extrema complexidade dos processos patogênicos que provocam danos nos tecidos e perda neuroaxonal na EM (KATSAVOS, 2013; LUTTEROTTI, 2007).

Katsavos (2013) elaborou uma lista das características mais importantes que um biomarcador deve possuir para ser considerado como confiável. Os critérios que foram utilizados no presente documento, em conformidade com dados anteriores de sistematização na literatura, são as seguintes: (i) lógica biológica: grau de correlação do biomarcador com um mecanismo patogênico identificado; (ii) raciocínio clínico: precisão em que descreve o estado clínico; (iii) previsibilidade de início da doença, reativação ou progressão ou a diferenciação da doença de outras doenças desmielinizantes do espectro (como Neuromielite Óptica - NMO); (iv) sensibilidade e especificidade: resultados falso-positivos ou negativos em que descreve um evento; (v) reprodutibilidade de um resultado; (vi) praticidade do método em uso para a medição; (vii) correlação com os resultados terapêuticos: refletindo os efeitos positivos e negativos de uma terapia; (viii) correlação com o prognóstico e deficiência: o último a ser medido objetivamente por instrumentos como o EDSS.

Além disso, Katsavos (2013) também classificou a atualização dos biomarcadores em três subgrupos de acordo com sua implicação fisiopatológica na patogênese da EM: 1) genética e imunogenética (biomarcadores especificados via técnicas genômicas e imunogenéticas); 2) laboratorial (todos os marcadores que podem ser medidos em fluidos corporais); e 3) de imagem (biomarcadores fornecidos por técnicas de imagem).

A escolha das citocinas mensuradas no presente estudo reflete, portanto, três dados acima mencionados: a) a dosagem no sangue tem nítidas vantagens em relação à determinação líquórica, b) citocinas refletem o processo fisiopatológico da doença e c) as citocinas a serem mensuradas participam do processo inflamatório da EM e têm sido estudadas em diferentes contextos nesta doença. A partir disto, julgamos que análises de correlações entre as concentrações das citocinas mensuradas poderiam fornecer informações importantes no entendimento da doença.

### **1.10.1 Adiponectina**

A adiponectina é a adipocina circulante mais abundante e está envolvida em doenças metabólicas, como diabetes tipo 2, síndrome metabólica e complicações relacionadas, especialmente doenças cardiovasculares. Além disso, evidências indicam que a adiponectina está relacionada à gravidade da artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e osteoartrite (TOUSSIROU, 2012). Níveis sistêmicos e locais de adiponectina são elevados em pacientes com doenças inflamatórias e imunomediadas (NOACK, 2014; AHMED, 2013; FANTUZZI, 2013). Embora evidências clínicas correlacionando obesidade e EM estejam crescendo (MARCK, 2016; PALAVRA, 2016), sabe-se muito pouco até o momento sobre o possível envolvimento do tecido adiposo na patogênese da EM. Portanto, isso constitui um campo novo a ser explorado. Tem-se a hipótese de que existe uma ligação entre o metabolismo e a EM, que envolve mediadores pró-inflamatórios, como a leptina, que promove condições ambientais que, por sua vez, promovem a perda da autotolerância imunológica (MATARESE, 2010). Além disso, os adipócitos humanos expressam o receptor coestimulatório CD40, sugerindo que essas células contribuem para a inflamação relacionada à obesidade. Em adição, as células T regulam a produção de adipocinas através de fatores solúveis e contato com adipócitos, envolvendo CD40 (POGGI, 2009). O papel aparentemente passivo desempenhado pelos adipócitos, em termos fisiopatológicos, tem sido



gradativamente substituído por um desempenho metabolicamente ativo, relevante para muitos mecanismos bioquímicos que podem contribuir para um estado inflamatório crônico de baixo grau, que se impõe cada vez mais como uma característica fundamental da obesidade. (PALAVRA, 2016). Como as células Treg, os adipócitos também podem desempenhar um papel importante na imunopatogênese da EM e na inflamação associada. Dados clínicos e experimentais, juntamente com estudos epidemiológicos, sugeriram que a patogênese da EM pode envolver fatores que ligam o sistema imunológico ao estado metabólico (MATARESE, 2010). Portanto, um campo de investigação recente compreende o papel das adipocinas na patogênese da EM. Alguns estudos relataram níveis aumentados de leptina, resistina (KRASZULA, 2012) e visfatina e diminuição dos níveis de adiponectina em pacientes com EMRR em comparação com controles saudáveis (EMAMGHOLIPOUR, 2013), um perfil também observado entre indivíduos com obesidade (NEUPARTH, 2013; TERRA, 2012). Em relação aos níveis séricos de adiponectina em pacientes com EM, Kraszula et al. (2012) observaram que a ela está diminuída em pacientes com EMRR em comparação com indivíduos saudáveis. Musabak et al. (2011) também descobriram que os níveis séricos de adiponectina eram mais baixos que os de controles saudáveis, e esses níveis eram mais altos em pacientes do sexo feminino do que em pacientes do sexo masculino com EM. Então, é possível que adiponectina seja dependente de gênero, porque o mesmo comportamento é observado em controles saudáveis (MUSABAK, 2011).

### **1.10.2 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)**

O BDNF é uma proteína (FROTA, 2009), expressa no SNC e no sistema nervoso periférico, que desempenha papel fundamental no desenvolvimento, manutenção e reparo do sistema nervoso (FROTA, 2009; RASMUSSEN, 2009). Na EM, uma doença autoimune neurodegenerativa que afeta o tecido da substância branca no SNC pela formação de placas ou lesões no encéfalo e na

medula espinhal (NOSEWORTHY, 2000), os níveis de repouso do BDNF são reduzidos no líquido cefalorraquidiano e no soro (MATTHEW, 2014; AZOULAY, 2008). Além disso, sabe-se que os altos níveis de citocinas circulantes afetam negativamente os níveis circulantes de BDNF na EM (MATTHEW, 2014). Azoulay et al. (2005) afirmaram que na EMRR os baixos níveis de repouso do BDNF poderiam implicar uma redução na proteção do tecido neural pelo BDNF ou alternativamente um aumento na absorção do BDNF pelo SNC devido ao tecido neural lesado. Além disso, Frota et al. (2009) relataram níveis mais baixos de BDNF em repouso em pessoas com EM em comparação com controles saudáveis, e esses níveis aumentaram significativamente após uma recidiva da EM. Isto suporta ainda o papel neuroprotetor proposto do BDNF durante a remissão na EM (WENS, 2016).

### **1.10.3 Interferon gama (IFN- $\gamma$ )**

O IFN- $\gamma$ , que é produzido pelas células T e células NK, tem um papel ativador na sustentação da inflamação na EM (HOFSTETTER, 2006). O IFN- $\gamma$  foi encontrado no SNC no início do curso da doença e em recaídas (LEES, 2007). Esta citocina também pode ter algumas funções reguladoras que se tornam aparentes em sua completa ausência (IMITOLA, 2005). Recentemente, foi demonstrado que o IFN- $\gamma$  está associado à polarização sexual na suscetibilidade à EM e à expressão de IFN- $\gamma$  na EM (KANTARCI, 2008).

### **1.10.4 Fator de Necrose Tumoral (TNF)**

Citocinas inflamatórias desempenham um papel na etiologia e progressão da fadiga relacionada à EM. É descrito que a expressão de TNF- $\alpha$  (FLACHENECKER, 2004; HEESSEN, 2006) está positivamente correlacionada com a fadiga em pessoas com EM. O TNF- $\alpha$  está substancialmente aumentado

na fase de recidiva aguda da EM (LINDQUIST, 2011). Indubitavelmente, durante as recidivas agudas da EM, a fadiga piora ou, em alguns casos, é a única apresentação clínica (LINDQUIST, 2011; SATOH, 2004).

#### **1.10.5 Interleucina 10 (IL-10)**

A IL-10 é uma citocina antiinflamatória produzida principalmente por macrófagos e linfócitos T durante doenças autoimunes e infecciosas (SAXENA, 2014). Deficiência ou expressão anormal de IL-10 pode aumentar a resposta inflamatória ao desafio microbiano, mas também prejudicam o desenvolvimento de doença inflamatória intestinal e várias doenças autoimunes (GAZZINELLI, 1996; O'GARRA, 2008). Assim, a expressão ou sinalização de IL-10 prejudicada pode aumentar a depuração de patógenos durante uma infecção aguda, mas também exacerbar a resposta inflamatória, resultando em imunopatologia exacerbada e dano tecidual (EJRNAES, 2006; SIEWE, 2006; SUN, 2009). Inversamente, alguns patógenos podem aproveitar a capacidade imunossupressora da IL-10 para limitar a resposta imune do hospedeiro, levando à infecção persistente (BROOKS, 2006; RONCAROLO, 2006). Em suma, a IL-10 desempenha um papel amplamente não redundante na mediação da resposta anti-inflamatória do hospedeiro e, portanto, identificar as fontes celulares de IL-10, bem como os mecanismos moleculares que regulam a expressão de IL-10 são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas dirigidas contra a produção de IL-10 prejudicada pela patologia (LYER, 2012). A progressão ou recuperação da EM parece ter uma associação direta com a quantidade de produção de IL-10 (HELLINGS, 2002). Mihailova e cols. (2005) encontraram diferenças significativas na frequência de genótipos entre pacientes com EM e controles na população búlgara. Luomala e cols. (2003) demonstraram que esses polimorfismos estavam em correlação com a gravidade da doença através da regulação da produção de IL-10, mas não com a suscetibilidade à doença.

### **1.10.6 Interleucina 6 (IL-6)**

A sinalização da IL-6 é um dos principais desencadeadores do início e da progressão de muitas patologias inflamatórias (ANDREJKO, 2008; ATREYA, 2000; SASAI, 1999). A IL-6 é um potente indutor da resposta da fase aguda hepática (GOMEZ, 2006), está envolvida na diferenciação de linfócitos e monócitos e atua em células B, células T, hepatócitos e células progenitoras hematopoéticas (KISHIMOTO, 1995). Também desempenha um papel crítico na homeostase normal do tecido neuronal, pois sua ausência leva à redução da ativação glial na lesão cerebral traumática, bem como às mudanças no comportamento do sono (KLEIN, 1997; MORROW, 2005; PENKOWA, 1999). Por outro lado, a superprodução de IL-6 no cérebro leva à neurodegeneração (FATTORI, 1995). A IL-6 pode ser secretada tanto por células imunes (células T, B, macrófagos e microglia) (LEE, 2002; LI, 2006) e células não imunes (células musculares, adipócitos, fibroblastos, células endoteliais, neurônios) (PEDERSEN, 2008; SKURK, 2007). Em contraste, o receptor IL-6 (IL-6R) é encontrado apenas em um subconjunto restrito de tipos de células, incluindo hepatócitos (CASTELL, 1988), alguns leucócitos (OBERG, 2006) e microglia (HSU, 2015; LIN, 2009) mas não em oligodendrócitos ou astrócitos (HSU, 2015). A sinalização da IL-6 foi demonstrada como absolutamente essencial para a apresentação da EM (EUGSTER, 1998; OKUDA, 1998; SAMOILOVA, 1998). Níveis sorológicos IL-6 observados foram correlacionados significativamente com a frequência de surtos em pacientes com EM do sexo feminino e idade de início para todos os pacientes com EM (CHEN, 2015).

### **1.10.7 Interleucina 4 (IL-4)**

A IL-4 é uma citocina central para a inflamação do tipo 2 e representa um candidato direcionável para a melhoria da doença alérgica (CATLEY, 2011). A IL-4 é necessária para conduzir a maioria das principais características

associadas à inflamação do tipo 2, incluindo produção de imunoglobulina E (IgE), contratilidade do músculo liso, produção de muco e recrutamento celular inato para locais de inflamação (GRUNIG, 1998; WILLS-KARP, 1998). Dado o papel chave da IL-4 na inflamação do tipo 2, uma quantidade significativa de pesquisas foi realizada para melhor entender os mecanismos celulares e moleculares que regulam sua produção. Tem sido geralmente aceite que IL-4 e IL-13 são coordenadamente expressas dentro das células imunitárias (BAO, 2015). Embora a IL-4 tenha alguns efeitos negativos, a maioria dos seus efeitos nos mastócitos são positivos - especialmente no sistema humano. A IL-4 pode, por exemplo, aumentar a produção de citocinas e alterar o perfil de citocinas para um subconjunto do tipo Th2 (LORENTZ, 2001; 2005). A IL-4 também pode promover desgranulação (BISCHOFF, 1999), adesão (LORENTZ, 2002) e quimiotaxia (OLSSON, 2004).

#### **1.10.8 Interleucina 2 (IL-2)**

A IL-2 tem um papel importante na imunidade inata e específica, por inflamação de indução e aceleração da proliferação de células T durante respostas mediadas por células (SHOKRGOZAR, 2009). As células natural killer (NK) ativadas por IL-2 resultam em aumento da produção de IFN- $\gamma$ , o que poderia promover efeitos citotóxicos nas lesões neurais da EM. A IL-2 é produzida principalmente pelas células Th1 e o perfil das secreções Th1 pode ser alterado nas lesões da EM (HOFSTETTER, 2006; KIKUCHI, 2002; ZHANG, 1994). Pesquisas abrangentes de Matesanz et al. mostrou alguns achados positivos entre os polimorfismos de nucleotídeo único da IL-2 e suscetibilidade à EM (MATESANZ, 2000; 2001; 2004; 2007).

## 1.11 JUSTIFICATIVA

O processo inflamatório fisiopatológico da Esclerose Múltipla, através da ação de determinadas citocinas, têm um papel relevante no curso da doença agravando lesões que geram sintomas. A inflamação mediada pela ativação imune ocorre desde o início do desenvolvimento da EM, um atributo que é consistente com a autoimunidade progressiva (WAID, 2014).

A atividade inflamatória em lesões leva à liberação de diferentes citocinas que podem ser utilizadas como marcadores da atividade da doença (ROME-CHRISTENSEN, 2012).

Citocinas relacionadas com o perfil Th2 (como interleucinas IL-4 e IL-10) têm sido associadas a redução da inflamação e melhora dos sintomas em pacientes com EM, enquanto citocinas Th1 (IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ) têm demonstrado aumentar a inflamação, e por consequência, induzir a progressão da doença e piora dos sintomas (GRABER, 2008; WAID, 2014). No entanto, não se sabe se a concentração destas citocinas está associada com sintomas específicos, incluindo a fadiga.

A fadiga na EM é um sintoma multifatorial e complexo, considerado um dos mais frequentes e incapacitantes sintomas relatados pelos pacientes. Sua fisiopatologia não é ainda totalmente conhecida. Há hipóteses de desregulação do sistema imune, alterações neurofisiológicas e neuroendócrinas, além de outros fatores como falta de condicionamento físico, distúrbios do sono, dor e os efeitos colaterais de medicamentos (FRANCESCHINI, 2010).

Estudos sugerem que o comprometimento respiratório leva a um questionamento da relação entre a gravidade da fadiga e a força muscular respiratória e condicionamento físico, sugerindo que a fraqueza dos músculos respiratórios teria um papel no desenvolvimento da fadiga periférica nos pacientes com EM (KOSEOGLU, 2006).

Acreditamos que a presença da fadiga em pacientes com EM e baixo grau de comprometimento funcional pode estar associada a potenciais determinantes

para o seu desenvolvimento como alteração na concentração de determinados marcadores inflamatórios e disfunções da musculatura respiratória, com consequente aumento no nível de incapacidade.

Isto justifica o interesse na realização deste estudo, no intuito de observar a ocorrência da fadiga em pacientes com EM remitente-recorrente com baixo grau de comprometimento funcional e correlacionar potenciais fatores que poderiam desencadear sua presença nesses pacientes.

## 1.12 HIPÓTESE

Nossa hipótese é de que alterações na função respiratória, avaliadas através da Pressão Inspiratória Máxima (PI<sub>máx</sub>), Pressão Expiratória Máxima (PE<sub>máx</sub>) e Pico de Fluxo Expiratório (PFE) poderiam atuar como determinantes da fadiga em pacientes com EM com baixo grau de incapacidade funcional. Além disso, mediadores inflamatórios e fatores neurotróficos envolvidos na patogenia da EM, como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), TNF, Adonectina e algumas interleucinas, poderiam ser também determinantes independentes deste sintoma nesta população.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a presença da fadiga em pacientes com EM e baixo grau de comprometimento funcional e potenciais determinantes para o seu desenvolvimento, como a concentração de alguns marcadores inflamatórios e alteração da função respiratória, em pacientes com Esclerose Múltipla remitente-recorrente com baixo nível de comprometimento funcional.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a ocorrência de fadiga em pacientes com EM e grupo-controle saudável;
- Verificar parâmetros respiratórios de pacientes com EM e grupo-controle;
- Verificar a concentração de Adiponectina, BDNF, IFN-gama, TNF, IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2 presentes no sangue de pacientes com EM e grupo-controle;
- Correlacionar a presença de fadiga com alteração nos parâmetros respiratórios e na concentração de marcadores inflamatórios;
- Correlacionar a presença de fadiga com a incapacidade e qualidade de vida em pacientes com EMRR.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

Estudo do tipo caso-controle.

#### **3.2 LOCAL**

O estudo foi realizado a partir de uma busca ativa em dois diferentes centros de atendimento a pacientes com Esclerose Múltipla: Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA/ES) e Consultório de atendimento particular da Dra. Elizabeth Regina Comini Frota na cidade de Belo Horizonte (MG)

#### **3.3 PARTICIPANTES**

##### **3.3.1 Amostra**

A amostra do grupo-caso, não-probabilística de conveniência, foi então composta por 39 pacientes com diagnóstico de EM remitente-recorrente, feito por um neurologista, de acordo com os critérios firmados pelo Painel Internacional para o Diagnóstico de Esclerose Múltipla por Polman e cols. (2011). Todos os pacientes envolvidos no estudo realizam tratamento imunomodulador/imunosupressor e/ou sintomático e acompanhamento regular com o neurologista responsável no centro de busca onde foi recrutado.

O grupo controle foi composto de 39 sujeitos saudáveis selecionados entre os acompanhantes dos pacientes analisados. Cada controle foi selecionado e pareado a um paciente de acordo com o gênero e faixa etária.

### **3.3.2 Critérios de Inclusão**

Pacientes com Esclerose Múltipla foram incluídos no grupo-caso de acordo com os critérios firmados pelo Painel Internacional para o Diagnóstico de Esclerose Múltipla, que apresentam a forma clínica remitente-recorrente (EMRR) e baixo nível comprometimento funcional (EDSS  $\leq$  4), em tratamento de EM, maiores de 18 anos de idade e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

Indivíduos saudáveis foram incluídos no grupo controle e pareados por gênero e faixa etária aos pacientes com EM, maiores de 18 anos de idade e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B).

### **3.3.3 Critérios de Exclusão**

Pacientes portadores de outras doenças neurológicas ou pulmonares, gestantes, com disfunção temporomandibular (DTM), alteração na compreensão comprovada pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM  $\geq$  25), que já realizam fisioterapia respiratória ou realizaram a menos de três meses e pacientes que não assinaram o TCLE.

Foram excluídos pacientes que apresentaram surto nos últimos três meses anteriores à inclusão no estudo.

### 3.4 PROTOCOLO

Tanto os participantes do grupo-caso quanto os participantes do grupo-controle foram abordados e analisados uma única vez.

Após a aceitação do convite, era agendado o dia de avaliação. Todos os procedimentos propostos foram realizados no local da busca.

As avaliações foram compostas, nesta sequência: preenchimento da ficha de dados clínicos e pessoais; aferição do peso (em kg) e altura (em metros) para cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC); coleta de sangue para dosagem de marcadores inflamatórios, mensuração da força máxima inspiratória e expiratória (através da manovacuometria), mensuração do pico de fluxo expiratório (através do “peak flow”) e aplicação das seguintes escalas: Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS), Escala de Incapacidade Neurológica de Guy (GNDS), Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida (DEFU), Escala Modificada de Impacto de Fadiga (MFIS).

Esta ordem de avaliação foi estabelecida a fim de evitar a exaustão do paciente e possível prejuízo nos resultados dos testes respiratórios.

O grupo controle foi submetido ao mesmo protocolo aplicado aos pacientes, com exceção da EDSS, GNDS e DEFU. Estas escalas foram excluídas do protocolo controle por serem instrumentos específicos para avaliação da EM.

A execução dos testes respiratórios e das escalas específicas foi realizada pela fisioterapeuta responsável pelo estudo. A coleta de sangue foi realizada por um profissional de enfermagem habilitado, colaborador do estudo.

Todos os instrumentos utilizados no protocolo de avaliação são validados e já utilizados em pesquisas científicas de Esclerose Múltipla no Brasil.

### **3.4.1 Índice de Massa Corporal (IMC)**

O índice de massa corporal (IMC) é um preditor internacional de obesidade adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Este índice é calculado pela divisão da massa do indivíduo (kg) pelo quadrado de sua altura (metros), sendo um método fácil e rápido para a avaliação do nível de gordura de cada pessoa.

A obesidade ou sobrepeso assim como outras comorbidade na EM (tabagismo e sedentarismo) pode ser associada com o aumento da hospitalização, taxa de progressão para incapacidade e diminuição da qualidade de vida. Além disso, aumenta o risco de mortalidade (MARCK, 2016).

### **3.4.2 Coleta de sangue e dosagem de marcadores inflamatórios**

A coleta de sangue dos 78 participantes (pacientes e controles) foi realizada por um profissional de enfermagem habilitado, em sala própria, no centro de busca. Foram coletados dez mililitros de sangue venoso periférico, recolhidos em tubos BD-Vacutainer® contendo heparina sódica e levados imediatamente ao Laboratório de Hemostasia do Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES) ou ao Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), dependendo do centro de coleta, para centrifugação, coleta de plasma e estocagem em freezer à -80° C.

Após a finalização da coleta de sangue de toda a amostra do estudo (n=78), o material foi então unificado (transportado adequadamente em gelo seco) e analisado no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Para realização das análises de acordo com procedimento rotineiramente adotado no laboratório o material foi, primeiramente, descongelado a temperatura ambiente.

Foram realizados dois procedimentos: o Ensaio Imunoenzimático (ELISA) para dosagem de Adiponectina e BDNF; e a Citometria de Fluxo (CBA - cytometric beads array) para dosagem das citocinas IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2.

Não houve armazenamento de material biológico para estudos futuros. Logo após as análises, todo material biológico coletado foi descartado adequadamente, não sendo utilizado para outros fins.

### **3.4.3 Manovacuumetria**

O manovacuumetro (manômetro aneróide capaz de medir pressões negativas e positivas) é o instrumento clássico utilizado para medir ao nível da boca as pressões respiratórias estáticas máximas – pressão inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>) e pressão expiratória máxima (PE<sub>máx</sub>). O manômetro é ligado a um tubo cilíndrico rígido, cuja extremidade distal é fechada, exceto por apresentar um orifício com 1 a 2 mm de diâmetro. A extremidade proximal é aberta e nela se encaixa uma peça bucal; através desta, o indivíduo realiza esforços expiratórios ou inspiratórios máximos (SOUZA, 2002).

No presente estudo, foi utilizado manovacuumetro (modelo M120; Comercial Médica, São Paulo, Brasil) com variação de -120 (PI<sub>máx</sub>) a +120 cmH<sub>2</sub>O (PE<sub>máx</sub>).

Para a realização da medida dessas pressões, o paciente deve estar na posição sentada formando um ângulo de 90° entre o tronco e as coxas. As peças de vestuário devem ser afrouxadas ou removidas, quando necessário, para que não haja interferência no esforço respiratório.

A posição alcançada ao fim do esforço, tanto inspiratório quanto expiratório máximo, deve ser mantida de um a três segundos. Os procedimentos foram realizados três vezes e a maior medida obtida foi selecionada.

#### 3.4.3.1 Mensuração da Pressão Inspiratória Máxima (PI<sub>máx</sub>)

Para a mensuração da PI<sub>máx</sub> orienta-se ao paciente sentado que realize uma expiração até que ele alcance seu volume residual (VR). Conecta-se imediatamente à peça bucal e orienta-se para que efetue um esforço inspiratório máximo contra a via aérea ocluída (manobra de Müller) (SOUZA, 2002).

#### 3.4.3.2 Mensuração da Pressão Expiratória Máxima (PE<sub>máx</sub>)

Para a mensuração da PE<sub>máx</sub> orienta-se ao paciente sentado que realize uma inspiração até que ele alcance sua capacidade pulmonar total (CPT). Em seguida, orienta-se um esforço expiratório máximo contra a via aérea ocluída (manobra de Valsalva) (SOUZA, 2002).

#### 3.4.3.3 Cálculo das Pressões Máximas Inspiratória e Expiratória estimadas

O cálculo das pressões respiratórias estimadas para cada paciente foi realizado em função da idade, de acordo com o sexo, conforme o Quadro 3, proposto por Black e Hyatt (1969), citado por Souza (2002).

**Quadro 3.** Equações de regressão para o cálculo das pressões respiratórias máximas em função da idade, de acordo com o sexo

<b>Homens de 20 a 80 anos</b>		
$Plmá_{VR} (cmH_2O)^* = 155,3 - 0,80A$	$R^2 = 0,42$	EPE = 17,3
$PEmá_{CPT} (cmH_2O) = 165,3 - 0,81A$	$R^2 = 0,48$	EPE = 15,6
<b>Mulheres de 20 a 80 anos</b>		
$Plmá_{VR} (cmH_2O)^* = 110,4 - 0,49A$	$R^2 = 0,46$	EPE = 9,1
$PEmá_{CPT} (cmH_2O) = 115,6 - 0,61A$	$R^2 = 0,48$	EPE = 11,2
* $Plmá_{VR}$ expressa em valores absolutos, desprezando-se o sinal de negatividade; A = idade em anos; $R^2$ = coeficiente de determinação; EPE = erro padrão da estimativa.		

Fonte: Souza (2002)

### 3.4.4 Peak Flow

O Peak Flow (debitômetro) é um aparelho pequeno, portátil e econômico, que avalia a taxa de pico de fluxo expiratório máximo (PFE). O fluxo expiratório é a quantidade de ar que o paciente é capaz de expelir em um segundo e apresenta correlação direta com a obstrução das vias respiratórias. Para mensuração da taxa de PFE no presente estudo, foi utilizado o aparelho de “peak flow” (modelo Asses, full range 60-880 L/min; Respironics New Jersey, Inc., EUA).

Com o paciente na posição ortostática, solicita-se uma inspiração até que ele alcance sua CPT. Em seguida, orienta-se uma expiração forçada máxima. A posição alcançada ao final da expiração é indicada pelo marcador em L/min (NUNN, 1989).

O procedimento foi realizado três vezes e a maior medida obtida foi selecionada.



### 3.4.4.1 Média do Pico de Fluxo Expiratório estimado

A taxa de pico de fluxo estimada para cada paciente foi determinada de acordo com o sexo, em função da idade e estatura, determinados por Nunn e Gregg (1989) através das equações de regressão para o pico de fluxo expiratório previsto em adultos, conforme as Tabelas 1 e 2.

**Tabela 1.** Pico de fluxo expiratório previsto em homens saudáveis

Idade (Anos)	Altura (m)				
	1,52	1,65	1,78	1,91	2,03
20	554	575	594	611	626
25	580	603	622	640	656
30	594	617	637	655	672
35	599	622	643	661	677
40	597	620	641	659	675
45	591	613	633	651	668
50	580	602	622	640	656
55	566	588	608	625	640
60	551	572	591	607	622
65	533	554	572	588	603
70	515	535	552	568	582
75	496	515	532	547	560

Fonte: Nunn e Gregg (1989)

**Tabela 2.** Pico de fluxo expiratório previsto em mulheres saudáveis

Idade (Anos)	Altura (m)				
	1,40	1,52	1,65	1,78	1,91
20	444	460	474	486	497
25	455	471	485	497	509
30	458	475	489	502	513
35	458	474	488	501	512
40	453	469	483	496	507
45	446	462	476	488	499
50	437	453	466	478	489
55	427	442	455	467	477
60	415	430	443	454	464
65	403	417	430	441	451
70	390	404	416	427	436
75	377	391	402	413	422

Fonte: Nunn e Gregg (1989)

### 3.4.5 Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS) (ANEXO A)

A EDSS é a escala mais difundida para avaliação da EM. Ela quantifica a incapacidade de acordo com a avaliação de oito sistemas funcionais (SF – piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual e mental) e é utilizada para o estadiamento da doença. Possui 20 itens com escore total variando de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte), com pontuação aumentando em meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. A aplicação do EDSS é realizada por meio de exame físico e exame neurológico (KURTZKE, 1983).

### **3.4.6 Escala de Incapacidade Neurológica de Guy (GNDS) (ANEXO B)**

É utilizada para avaliar a incapacidade em pacientes com EM, em relação aos últimos 30 dias. Ela possui 12 diferentes domínios (cognição, humor, visão, fala e comunicação, deglutição, função de membros superiores, função de membros inferiores, controle de bexiga, controle intestinal, função sexual, fadiga e outras incapacidades) cada um com uma entrevista e uma relação de escores. Cada domínio apresenta uma pontuação que varia de 0 (normal) a 5 (perda completa da função ou necessidade máxima de ajuda). O escore total da GNDS é a soma dos 12 escores separados, variando de 0 (sem incapacidade) a 60 (incapacidade máxima) (ARAUJO, 2007).

### **3.4.7 Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida (DEFU) (ANEXO C)**

A DEFU é composta por 6 subitens válidos (mobilidade, sintomas, estado emocional, satisfação pessoal, pensamento e fadiga e situação social e familiar) para análise de qualidade de vida. O formato das respostas permite escores de 0 a 4 para cada item, sendo considerado o escore reverso para as questões construídas de forma negativa. O escore total da DEFU varia de 0 a 176, sendo que escores maiores refletem melhor qualidade de vida (MENDES, 2004).

### **3.4.8 Escala Modificada de Impacto da Fadiga (MFIS) (ANEXO D)**

A MFIS é composta por 21 afirmações que avaliam os domínios físico, cognitivo e psicossocial. O paciente deve marcar uma alternativa (pontuada de 0 a 4) para cada item, considerando suas duas últimas semanas até o dia

atual. O escore total da MFIS varia de 0 a 84 e é realizado pela soma das afirmações, a fim de avaliar o impacto da fadiga na vida do paciente. Valores abaixo de 38 correspondem à ausência de fadiga. Para pontuações iguais ou superiores a 38, quanto maior o escore, maior o impacto da fadiga (PAVAN, 2007).

## 4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O armazenamento dos dados foi realizado em uma planilha no Microsoft Excel versão 2013. O processamento estatístico foi efetuado com o software SPSS versão 19.0.

No presente estudo foi utilizada estatística descritiva e inferencial. Na análise estatística foi considerado o intervalo de confiança de 95%, adotado o nível de significância de  $p < 0,05$ .

Para certificar sobre a qualidade do delineamento experimental e a mensuração da fadiga adotada aplicamos o Teste Qui-quadrado entre os pacientes com EM e os indivíduos saudáveis *vis-a-vis* as variáveis de sexo, idade, etnia, índice de massa corporal, escolaridade, tabagismo e atividades físicas praticadas, a fim de entender que os casos e controles também são homogêneos nessas características demográficas.

Como as características clínicas são variáveis escalares, fez-se uso do Teste de Wilcoxon para verificar a diferença destes parâmetros entre pacientes com EM e grupo-controle.

Para verificar a ocorrência de fadiga em pacientes com EM e grupo-controle, empregamos o Teste McNemar para amostras relacionadas por se tratar de duas variáveis binárias.

A análise de fatores associados aos resultados da MFIS foi realizada por análise univariada com comparação das variáveis numéricas utilizando o coeficiente de correlação de Spearman. Optou-se por utilizar testes não-paramétricos pelo fato da variável Escala de Impacto da Fadiga não apresentar distribuição normal segundo teste de normalidade.

Em análise univariada, avaliamos os fatores associados à presença de fadiga apenas entre os casos de EM. Para comparação das variáveis categóricas foram realizados os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Na comparação das variáveis numéricas foi utilizado o teste não-paramétrico de

Mann-Whitney para as variáveis que apresentavam distribuição assimétrica e o teste t-Student para aquelas com distribuição normal. Para testar a normalidade foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Na análise multivariada foi utilizado o modelo de regressão logística binária. Para entrada das variáveis preditoras no modelo foi considerado um valor-p menor que 0,20 na análise univariada. Utilizou-se o critério *forward* para entrada das variáveis no modelo e para permanência das variáveis no modelo final foi adotado um nível de 5% de significância.

Após ajuste do modelo final, foi avaliada a estimativa do *Odds Ratio* (OR) ajustado com respectivo Intervalo de Confiança de 95% (IC95%). O ajuste do modelo foi avaliado por meio da estatística de Hosmer & Lemeshow.

## 5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedeceram aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Portanto, não houve restrição do ponto de vista ético para a realização do presente estudo, visto que todos os procedimentos não são invasivos e não implicam em risco ou constrangimento aos participantes. Os testes respiratórios podem causar apenas leve e transitória sensação de cansaço. O único risco envolvido foi relacionado à venopunção para coleta da amostra de sangue, o que pode causar um pouco de sangramento local, além de dor e desconforto momentâneos. O presente estudo também se comprometeu a respeitar a autonomia dos participantes envolvidos, condicionando a inclusão dos mesmos no estudo à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndices A e B). Também foi preservada a privacidade dos pacientes, visto que os pesquisadores somente utilizaram os dados e informações obtidas para fins científicos.

A pesquisa foi submetida a um julgamento do procedimento realizado e aprovado perante os dois comitês de ética: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória/ Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (HINSG / SESA, sob parecer de nº 400.628) e da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG sob parecer de nº 364.289).

## 6 RESULTADOS

### 6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE PACIENTES E CONTROLES

Trinta e nove pacientes preencheram os critérios de inclusão e aceitaram participar deste estudo. Trinta e nove indivíduos saudáveis, pareados por sexo e idade, formaram o grupo controle.

Os 78 participantes da amostra, 39 indivíduos com EM somados aos 39 indivíduos saudáveis, possuem idade mediana de 36 anos (20-64), na sua maioria mulheres (84,6%), da cor branca (60,3%) e com ensino superior completo (41%).

A mediana para o tempo de diagnóstico da doença nos pacientes foi de 84 (01-264) meses (07 anos).

A mediana para o EDSS apresentado pelos pacientes foi 02 (01-04). Em relação à forma clínica, foram incluídos exclusivamente pacientes com tipo remitente-recorrente (EMRR).

Dentre estes, 34 pacientes (87,1%) estavam em tratamento imunomodulador/ imunossupressor e 05 (12,9%) estavam sem tratamento (ou apenas medicação sintomática) no momento da inclusão. Dentre os 34 pacientes em tratamento medicamentoso, 33,3% dos pacientes faziam o uso de Fingolimode; 20,5% Betainterferona 1a SC 44 ucg; 15,4% Betainterferona 1a IM 30 mg; 07,7% Natalizumabe 300mg; 05,1% Betainterferona 1b SC 9600000UI; 05,1% Acetato de Glatirâmer 20mg/ mL.

Considerando os grupos de pacientes e seus respectivos controles como independentes observou-se diferenças estatísticas significativas somente entre os que utilizam anti-depressivos ( $\chi^2=14,182$ ; p-valor<0,01): a proporção de pacientes que utiliza antidepressivos é estatisticamente maior do que a proporção de controles que utilizam antidepressivos.



Dessa forma, no que concerne ao IMC, doenças associadas, uso de anti-hipertensivo, tabagismo e realização de atividade física, podemos inferir que os pacientes e controles são iguais, e essa homogeneidade ajuda a dirimir o viés de confusão relacionado com esses fatores.

A análise dos grupos, caso e controle, mostrou que os dois são similares do ponto de vista clínico e demográfico. As Tabelas 3 e 4 resumem estes dados.

**Tabela 3. Dados demográficos pacientes X controles**

	<b>Pacientes (n = 39)</b>	<b>Controles (n = 39)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Sexo</b>			-
Homens	06	06	
Mulheres	33	33	
<b>Idade (em anos)</b>	36 (20 - 64)	36 (20 - 64)	-
<b>Etnia</b>			-
Branca	23	24	
Negro	01	01	
Pardo	15	14	
<b>IMC</b>			0,547
Adequado (<25)	23	21	
Sobrepeso (25-30)	11	15	
Obesidade (>30)	05	03	
<b>Escolaridade</b>			-
Primeiro Grau	04	05	
Segundo Grau	11	10	
Superior ou mais	24	24	
<b>Tabagismo</b>			0,723

Tabagista	05	-	
Ex - Tabagista	-	04	
Não -Tabagista	34	35	
<b>Atividade Física</b>			0,747
Aeróbia	03	05	
Resistida	09	10	
Aeróbia + Resistida	02	01	
Sedentário	25	23	

---

\*Teste Qui-quadrado

Abreviações: IMC, Índice de Massa Corporal.

Tabela 4. Características clínicas pacientes X controles

	Pacientes (n = 39)	Controles (n = 39)	Valor-p
<b>EDSS</b>	02 (01 - 04)	-	-
<b>Tempo Diagnóstico (meses)</b>	84 (01 - 264)	-	-
<b>Último surto (meses)</b>	26,4 (03 - 132)	-	-
<b>Uso de ansiolíticos/ antidepressivos</b>	12	0	<b>&lt;0,01*</b>
<b>PI<sub>máx</sub> mensurada</b>	96 (56 - 120)	116 (72 - 120)	<b>0,000*</b>
<b>PE<sub>máx</sub> mensurada</b>	92 (48 - 120)	100 (80 - 120)	<b>0,002*</b>
<b>PFE mensurado</b>	400 (250 - 730)	450 (330 - 720)	<b>0,002*</b>
<b>GNDS</b>	09 (0 - 29)	-	-
<b>DEFU</b>	130 (13 - 169)	-	-
<b>MFIS</b>	33 (0 - 82)	25 (06 - 57)	<b>0,024*</b>

\* Teste de Wilcoxon.

Abreviações: EDSS, Escala de Incapacidade Funcional Expandida; PI<sub>máx</sub>, pressão inspiratória máxima; PE<sub>máx</sub>, pressão expiratória máxima; PFE, pico de fluxo expiratório; GNDS, Escala de Incapacidade Neurológica de Guy; DEFU, Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida; MFIS, Escala Modificada de Impacto de Fadiga.

## 6.2 FADIGA

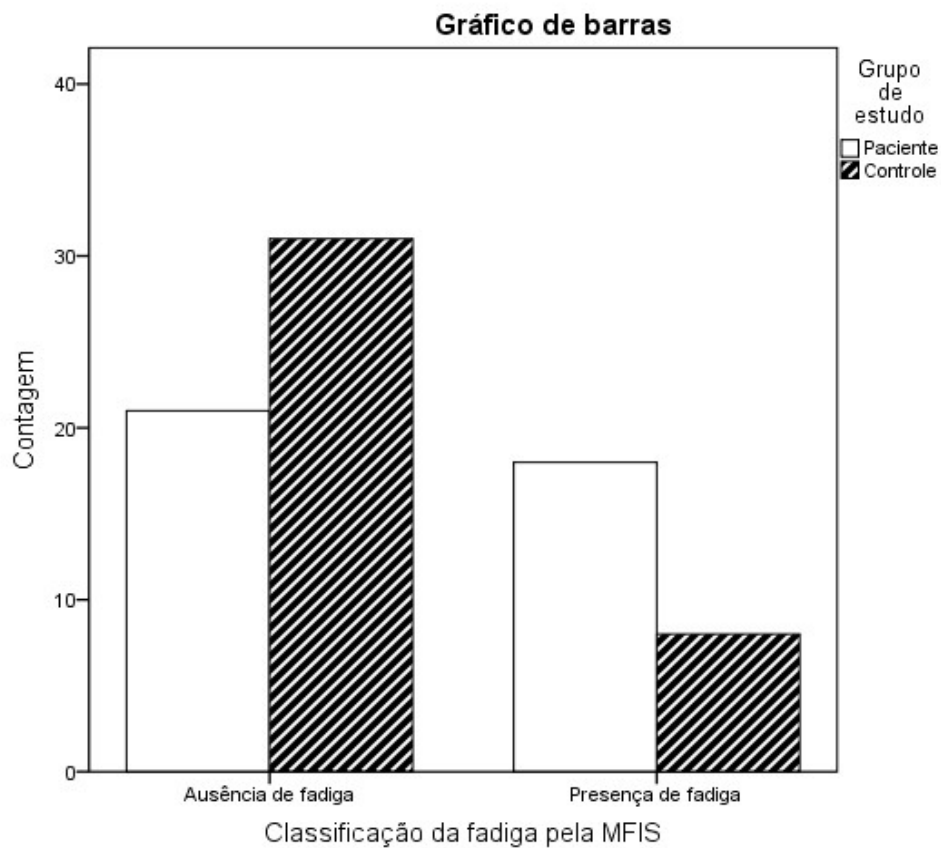
### 6.2.1 Ocorrência da Fadiga

A classificação da fadiga pela MFIS indicou que a proporção da presença da fadiga é maior nos pacientes com EM do que no grupo controle, conforme podemos evidenciar na Tabela 5 e na Figura 1.

Tabela 5. Ocorrência da fadiga

		Grupo			
		Paciente	Controle	Total	
	Ausência de fadiga	Contagem	20	31	52
		% em FADIGA_MFIS	40,4%	59,6%	100,0%
<b>FADIGA_MFIS</b>	Presença de fadiga	Contagem	19	8	26
		% em FADIGA_MFIS	69,2%	30,8%	100,0%
Total		Contagem	39	39	78
		% em FADIGA_MFIS	50,0%	50,0%	100,0%

O Teste de McNemar para amostras relacionadas rejeitou que as distribuições de diferentes valores entre a presença/ausência da fadiga no grupo de pacientes e no grupo controle são igualmente prováveis ( $\chi^2=5,062$ ; p-valor=0,024).



**Figura 1. Ocorrência da fadiga**

## 6.2.2 Fatores associados à presença de Fadiga entre os casos de EM

### 6.2.2.1 Análise Univariada

Nenhum dos fatores sociodemográficos analisados na Tabela 6 mostrou diferença significativa com a presença de fadiga (valores- $p > 0,05$ ).

**Tabela 6. Diferença de fatores sociodemográficos em pacientes com e sem fadiga (n=39)**

	Presença de Fadiga		Valor-p
	Não (n = 20)	Sim (n = 19)	
<b>Idade (em anos)</b>			0,181***
Média ± desvio-padrão	35,8 ± 7,2	42,6 ± 13,3	
Mediana (mínimo - máximo)	35 (20 - 53)	38 (25 - 64)	
<b>Sexo</b>			1,000**
Feminino	17 (85,0%)	16 (84,2%)	
Masculino	3 (15,0%)	3 (15,8%)	
<b>Etnia</b>			0,151*
Branca	14 (70,0%)	9 (47,4%)	
Não branca	6 (30,0%)	10 (52,6%)	
<b>Escolaridade</b>			0,462**
Primeiro Grau	1 (5,0%)	3 (15,8%)	
Segundo Grau	3 (15,0%)	4 (21,1%)	
Superior ou mais	16 (80,0%)	12 (63,2%)	

\*Teste Qui-quadrado \*\*Teste exato de Fisher \*\*\*Teste de Mann-Whitney

Dos fatores clínicos analisados na Tabela 7, aqueles que apresentaram diferença significativa com presença de fadiga foram escala EDSS e uso de medicamentos (valores-p<0,05). Os valores medianos da escala EDSS foram superiores entre os pacientes que apresentaram fadiga. Além disso, A

proporção de uso de medicamentos também foi mais elevada entre aqueles que apresentaram fadiga.

**Tabela 7. Diferença de fatores clínicos em pacientes com e sem fadiga (n=39)**

	Presença de Fadiga		Valor-p
	Não (n = 20)	Sim (n = 19)	
<b>EDSS</b>			
			<b>0,002***</b>
Média ± desvio-padrão	2,0 ± 0,8	2,8 ± 0,7	
Mediana (mínimo - máximo)	1,8 (1,0 – 4,0)	3,0 (1,5 – 4,0)	
<b>Tempo de diagnóstico (meses)</b>			
			<b>0,407***</b>
Média ± desvio-padrão	103,3 ± 71,2	84,7 ± 68,1	
Mediana (mínimo - máximo)	102 (12 - 264)	60 (1 - 288)	
<b>Tempo de início dos sintomas (meses)</b>			
			<b>0,922***</b>
Média ± desvio-padrão	61,8 ± 76,7	46,5 ± 68,7	
Mediana (mínimo - máximo)	12 (1,8 - 216)	12 (2 - 216)	
<b>Imunomodulador/ Imunossupressor</b>			
			<b>0,182**</b>
Sim	19 (95,0%)	15 (78,9%)	
Não	1 (5,0%)	4 (21,1%)	
<b>Doenças associadas</b>			
			<b>0,127**</b>
Sim	2 (10,0%)	6 (31,6%)	
Não	18 (90,0)	13 (68,4%)	

<b>Uso de Medicamentos associados</b>			
Sim	8 (40,0%)	15 (78,9%)	<b>0,013*</b>
Não	12 (60,0%)	4 (21,1%)	
<b>Tabagista</b>			
Ex - Tabagista	1 (5,0%)	4 (21,1%)	0,182**
Não - Tabagista	19 (95,0%)	15 (78,9%)	
<b>Atividade física</b>			
Sim	6 (30,0%)	8 (42,1%)	0,431*
Não	14 (70,0%)	11 (57,9%)	
<b>IMC</b>			
Média ± desvio-padrão	25,4 ± 4,8	23,8 ± 3,3	0,241****
Mediana (mínimo - máximo)	25,6 (17,2 - 35,5)	23,5 (18,1 - 30,1)	
<b>Último surto (meses)</b>			
Média ± desvio-padrão	31,6 ± 16,4	33,4 ± 33,0	0,463***
Mediana (mínimo - máximo)	31,8 (5 - 60)	22,8 (3 - 132)	

\* Teste Qui-quadrado \*\*Teste exato de Fisher \*\*\*Teste de Mann-Whitney \*\*\*\*Teste t-Student

Abreviações: EDSS, Escala de Incapacidade Funcional Expandida; IMC, Índice de Massa Corporal.

Na Tabela 8, nenhum dos parâmetros respiratórios analisados mostrou diferença significativa com a presença de fadiga (valores- $p > 0,05$ ).



**Tabela 8. Diferença nos resultados de PImáx, PEmáx e PFE em pacientes com e sem fadiga (n=39)**

	Presença de Fadiga		Valor-p
	Não (n = 20)	Sim (n = 19)	
<b>PImáx mensurada</b>			
Média ± desvio-padrão	93,6 ± 18,3	87,7 ± 15,8	0,253*
Mediana (mínimo - máximo)	100 (56 - 120)	88 (60 - 116)	
<b>PImáx estimada</b>			
Média ± desvio-padrão	97,9 ± 12,8	93,9 ± 9,7	0,536*
Mediana (mínimo - máximo)	94,5 (84,4- 127,3)	94,2 (79,0 - 117,7)	
<b>PEmáx mensurada</b>			
Média ± desvio-padrão	94,8 ± 14,4	85,3 ± 18,9	0,058*
Mediana (mínimo - máximo)	96 (60 - 120)	80 (48 - 116)	
<b>PEmáx estimada</b>			
Média ± desvio-padrão	100,2 ± 16,1	95,9 ± 13,3	0,536*
Mediana (mínimo - máximo)	95,8 (83,3 - 137,0)	95,5 (76,6 - 127,2)	
<b>PFE mensurado</b>			
Média ± desvio-padrão	442,8 ± 126,3	382,6 ± 78,0	0,084**
Mediana (mínimo - máximo)	445 (250 - 730)	360 (260 - 550)	
<b>PFE estimado</b>			
Média ± desvio-padrão	498,8 ± 54,1	488,4 ± 49,6	0,490*
Mediana (mínimo - máximo)	479 (460 - 643)	475 (430 - 613)	

\*Teste de Mann-Whitney \*\*Teste t-Student

Abreviações: PImáx, pressão inspiratória máxima; PEmáx, pressão expiratória máxima; PFE, pico de fluxo expiratório.

Segundo resultados apresentados na Tabela 9, houve diferença significativa entre os resultados das escalas GNDS e DEFU e a presença de fadiga (valores- $p < 0,05$ ). Para a escala de incapacidade neurológica, foram observados maiores valores médios e medianos entre os pacientes com fadiga. Já na escala de qualidade de vida os maiores valores foram observados entre os indivíduos que não apresentaram fadiga.

**Tabela 9. Diferença nos resultados das escalas GNDS e DEFU em pacientes com e sem fadiga (n=39)**

	Presença de fadiga		Valor-p
	Não (n = 20)	Sim (n = 19)	
<b>GNDS</b>			
Média $\pm$ desvio-padrão	4,9 $\pm$ 3,7	14,8 $\pm$ 5,9	<b>&lt;0,001**</b>
Mediana (mínimo - máximo)	4,5 (0 - 14)	14 (3 - 29)	
<b>DEFU</b>			
Média $\pm$ desvio-padrão	138,8 $\pm$ 33,9	109,2 $\pm$ 22,5	<b>&lt;0,001**</b>
Mediana (mínimo - máximo)	148 (13 - 169)	108 (59 - 148)	
<b>Depressão (sub-item estado emocional DEFU)</b>			
Média $\pm$ desvio-padrão	24,9 $\pm$ 3,2	21,0 $\pm$ 7,2	0,087*
Mediana (mínimo - máximo)	25,5 (15 - 28)	22 (4 - 28)	

\*Teste de Mann-Whitney \*\*Teste t-Student

Abreviações: GNDS, Escala de Incapacidade Neurológica de Guy; DEFU, Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida.

Nenhum dos marcadores inflamatórios analisados na Tabela 10 apresentou diferença estatisticamente significativa entre grupos com a presença ou ausência de fadiga (valores- $p > 0,05$ ).

**Tabela 10. Diferença na concentração de marcadores em pacientes com e sem fadiga (n=39)**

	Presença de Fadiga		Valor-p
	Não (n = 20)	Sim (n = 19)	
<b>Adiponectina (pg/ml)</b>			
Média ± desvio-padrão	9678,7 ± 1036,5	9972,9 ± 1290,9	0,436**
Mediana (mínimo - máximo)	9708,3 (7312,0 - 11246,0)	9877,0 (7977,5 - 12585,6)	
<b>BDNF (pg/ml)</b>			
Média ± desvio-padrão	3837,0 ± 1919,9	3418,4 ± 1924,1	0,536*
Mediana (mínimo - máximo)	3637,4 (1312,9 - 7157,9)	3452,1 (706,5 - 7225,3)	
<b>IFN (pg/ml)</b>			
Média ± desvio-padrão	34,7 ± 77,8	22,9 ± 77,6	0,768*
Mediana (mínimo - máximo)	1,9 (0,7 - 318,1)	2,2 (0,8 - 339,4)	
<b>TNF (pg/ml)</b>			
Média ± desvio-padrão	10,6 ± 18,5	9,3 ± 28,4	0,866*
Mediana (mínimo - máximo)	1,6 (0,9 - 71,0)	1,7 (0,7 - 125,3)	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>			
Média ± desvio-padrão	10,1 ± 20,9	7,9 ± 25,2	0,966*
Mediana (mínimo - máximo)	1,2 (0,4 - 88,2)	1,2 (0,6 - 110,9)	
<b>IL-6 (pg/ml)</b>			
Média ± desvio-padrão	9,5 ± 15,4	9,7 ± 22,2	0,285*
Mediana (mínimo - máximo)	2,0 (1,3 - 62,2)	3,2 (1,5 - 97,9)	

**IL-4 (pg/ml)**

Média ± desvio-padrão	17,6 ± 39,3	13,2 ± 42,6	0,966*
Mediana (mínimo - máximo)	1,7 (1,2 - 168,8)	2,0 (1,1 - 187,4)	

**IL-2 (pg/ml)**

Média ± desvio-padrão	10,4 ± 14,5	9,5 ± 17,5	0,574*
Mediana (mínimo - máximo)	3,0 (2,0 - 61,5)	3,6 (1,8 - 80,6)	

---

\*Teste de Mann-Whitney \*\*Teste t-Student

Abreviações: BDNF, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro ; IFN, Interferon-Gama; TNF, Fator de Necrose Tumoral.

### 6.2.2.2 Análise Multivariada

De acordo com os resultados apresentados nas Tabelas de 6 a 10, as variáveis candidatas a entrarem na análise multivariada, considerando o desfecho “Presença de Fadiga”, foram aquelas que tiveram valor-p menor que 0,20 na análise univariada: cor, idade, EDSS, doenças associadas, uso de medicamentos, tabagismo, PEmáx e PFE mensuradas, escalas GNDS, qualidade de vida e depressão.

As variáveis que permaneceram no modelo final seguem apresentadas na Tabela 11.

**Tabela 11. Análise multivariada por meio do modelo de regressão logística binária avaliando os fatores associados à presença de fadiga (n=39)**

	Valor-p	OR	IC 95%
<b>GNDS</b>	0,001	1,62	[1,20-2,18]

---

\* Valor-p Teste Hosmer & Lemeshow (ajuste do modelo) = 0,229

Abreviações: GNDS, Escala de Incapacidade Neurológica de Guy.

A única variável que permaneceu no modelo final da análise multivariada associadas à presença de fadiga foi a escala de incapacidade neurológica (GNDS) (Tabela 11).

O modelo indicou que com o aumento de uma unidade na escala GNDS há um aumento de 1,62 vezes na chance de apresentar fadiga (IC95%=1,20-2,18).

É importante ressaltar que o modelo apresentou bom ajuste segundo a estatística de Hosmer & Lemeshow (valor- $p > 0,05$ ).

### **6.2.3 Fatores associados aos resultados da escala de Impacto da Fadiga (MFIS) entre casos de EM**

#### **6.2.3.1 Análise Univariada**

De acordo com os resultados apresentados nas Tabelas 12 e 13, nenhum fator sociodemográfico apresentou diferença estatisticamente significativa entre os resultados da Escala de Impacto da Fadiga entre os indivíduos com EM (valores- $p > 0,05$ ).

**Tabela 12. Grupo de análise e fatores sociodemográficos associados aos resultados da MFIS entre casos de EM (n=39)**

	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	Valor-p
<b>Sexo</b>								
Feminino	34,1	21,0	0,0	69,0	15,0	33,0	52,0	0,726*
Masculino	38,7	26,3	16,0	82,0	16,8	31,0	61,8	
<b>Etnia</b>								
Branca	30,0	22,3	0,0	69,0	15,0	21,0	50,0	0,141*
Não branca	41,6	19,1	12,0	82,0	28,8	42,5	54,5	
<b>Escolaridade</b>								
Primeiro Grau	49,0	23,1	28,0	82,0	21,8	43,0	72,3	0,308**
Segundo Grau	40,0	25,3	0,0	66,0	15,0	51,0	64,0	
Superior ou mais	31,4	20,1	1,0	69,0	15,3	24,5	49,5	

\*Teste de Mann-Whitney \*\*Teste de Kruskal-Wallis

**Tabela 13. Correlação entre idade e os resultados da Escala de Impacto da Fadiga - MFIS entre casos de EM (n=39)**

	Coefficiente*	Valor-p
<b>Idade</b>	0,159	0,333

\* Coeficiente de correlação de Spearman

Dos fatores clínicos apresentados nas Tabelas 14 e 15, apenas as patologias associadas, o uso de medicamentos e os resultados da escala EDSS se mostraram associados aos resultados da escala MFIS entre os pacientes com EM (valores-p<0,05). Os valores médios e medianos da escala MFIS foram maiores entre aqueles que tem patologias associadas e que estão em uso de

medicamento. Além disso, observou-se correlação direta com os resultados da escala EDSS.

**Tabela 14. Fatores clínicos associados aos resultados da Escala de Impacto da Fadiga – MFIS entre casos de EM (n=39)**

	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	Valor-p
<b>Imunomodulador/ Imunossupressor</b>								0,265*
Sim	33,3	21,8	0,0	82,0	15,8	29,5	51,5	
Não	44,6	18,8	15,0	62,0	29,0	43,0	61,0	
<b>Patologias associadas</b>								0,022*
Sim	50,9	21,4	19,0	82,0	31,8	51,0	67,8	
Não	30,6	19,9	0,0	66,0	15,0	27,0	50,0	
<b>Uso de Medicamentos</b>								0,016*
Sim	41,7	21,0	1,0	82,0	20,0	43,0	59,0	
Não	24,8	18,8	0,0	66,0	11,8	19,0	39,8	
<b>Tabagista</b>								0,207*
Ex-tabagista	48,0	23,0	19,0	82,0	30,0	43,0	68,5	
Não	32,8	21,0	0,0	69,0	15,0	29,5	51,5	
<b>Atividade física</b>								0,965*
Sim	35,7	22,9	1,0	82,0	14,3	41,5	51,0	
Não	34,2	21,3	0,0	69,0	16,5	31,0	54,0	

\*Teste de Mann-Whitney

**Tabela 15. Associação entre fatores clínicos numéricos e os resultados da Escala de Impacto da Fadiga – MFIS entre casos de EM (n=39)**

	<b>Coefficiente*</b>	<b>Valor-p</b>
<b>EDSS</b>	0,582	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Tempo de Diagnóstico (meses)</b>	-0,025	0,878
<b>Tempo de Início dos Sintomas (meses)</b>	0,074	0,655
<b>IMC</b>	-0,238	0,151
<b>Último Surto (meses)</b>	-0,160	0,332

\*Coeficiente de correlação de Spearman

Abreviações: EDSS, Escala de Incapacidade Funcional Expandida; IMC, Índice de Massa Corporal.

Segundo resultados apresentados na Tabela 16, houve correlação significativa ( $p < 0,05$ ) e inversa entre os resultados da escala MFIS entre os pacientes com EM e os valores de PEmáx mensurada. Para PFE mensurado a significância se mostrou limítrofe ( $\text{valor-p} = 0,058$ ).



**Tabela 16. Correlação entre os resultados de PImáx, PEmáx e PFE e os resultados da Escala de Impacto da Fadiga - MFIS entre casos de EM (n=39)**

	<b>Coefficiente*</b>	<b>Valor-p</b>
<b>PImáx mensurada</b>	-0,154	0,350
<b>PImáx estimada</b>	-0,032	0,848
<b>PEmáx mensurada</b>	-0,318	<b>0,048*</b>
<b>PEmáx estimada</b>	-0,032	0,849
<b>PFE mensurado</b>	-0,306	0,058
<b>PFE estimado</b>	-0,159	0,334

\* Coeficiente de correlação de Spearman

Abreviações: PImáx, pressão inspiratória máxima; PEmáx, pressão expiratória máxima; PFE, pico de fluxo expiratório.

Observou-se correlação significativa entre a escala MFIS e todas as demais escalas avaliadas na Tabela 17 (valores-p<0,05) também quando analisados apenas os pacientes com EM. Para as escalas GNDS a correlação foi direta e para qualidade de vida observou-se correlação inversa.

**Tabela 17. Correlação entre os resultados da Escala de Impacto da Fadiga - MFIS e as demais escalas avaliadas entre casos de EM (n=39)**

	<b>Coefficiente*</b>	<b>Valor-p</b>
<b>GNDS</b>	0,785	<b>&lt;0,001*</b>
<b>DEFU</b>	-0,797	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Depressão (sub-item estado emocional DEFU)</b>	-0,463	<b>0,003*</b>

\* Coeficiente de correlação de Spearman

Abreviações: GNDS, Escala de Incapacidade Neurológica de Guy; DEFU, Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida.

Nenhum dos marcadores avaliados (Tabela 18) mostrou associação significativa com os resultados da escala MFIS entre os pacientes com EM (valores- $p > 0,05$ ).

**Tabela 18. Diferença na concentração de entre pacientes com e sem fadiga (n=39)**

	<b>Coefficiente*</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Adiponectina (pg/ml)</b>	0,269	0,098
<b>BDNF (pg/ml)</b>	-0,006	0,970
<b>IFN (pg/ml)</b>	0,005	0,975
<b>TNF (pg/ml)</b>	-0,085	0,609
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	-0,026	0,873
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	0,129	0,433
<b>IL-4 (pg/ml)</b>	0,006	0,972
<b>IL-2 (pg/ml)</b>	0,074	0,656

\*Coeficiente de correlação de Spearman

Abreviações: BDNF, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro ; IFN, Interferon-Gama; TNF, Fator de Necrose Tumoral.

### 6.2.3.2 Análise Multivariada

De acordo com os resultados apresentados nas Tabelas de 12 a 18, na análise entre os casos de EM, as variáveis candidatas a entrarem na análise multivariada considerando o desfecho “Escala de Impacto da Fadiga (MFIS)”,

isto é, aquelas que tiveram valor-p menor que 0,20 na análise univariada foram: cor, patologias associadas, uso de medicamentos, EDSS, IMC, PEmáx mensurada, PFE mensurada, GNDS, qualidade de vida, depressão e adiponectina.

As variáveis que permaneceram no modelo final associadas aos resultados da escala MFIS entre os casos de EM foram resultados da escala GNDS e patologias associadas (Tabela 19).

O modelo indicou que indivíduos com EM que apresentam doenças associadas tem, em média, valores de MFIS 10,39 unidades superiores àqueles sem outras patologias MFIS (IC 95% = [0,30; 20,48]). Além disso, com o aumento de uma unidade nos escores da escala GNDS há um aumento médio de 2,37 unidades nos valores da escala de Fadiga, podendo variar entre 1,78 e 2,96. É importante ressaltar que, segundo a estatística  $R^2$ , esse modelo explica 68,2% da variabilidade dos dados e o modelo apresentou bom ajuste segundo a estatística  $R^2$ , esse modelo explica 68,2% da variabilidade dos dados e o modelo apresentou bom ajuste segundo gráficos de diagnóstico (Figuras 2, 3 e 4).

**Tabela 19. Análise multivariada por meio do modelo de regressão linear avaliando os fatores associados aos resultados da Escala de Impacto da Fadiga – MFIS entre casos de EM (n=39)**

	Valor-p	Coefficiente	IC 95%
<b>Possui doença associada</b>	0,044	10,39	[0,30; 20,48]
<b>GNDS</b>	<0,001	2,37	[1,78; 2,96]

Valor  $R^2$  ajustado = 68,2%

Abreviações: GNDS, Escala de Incapacidade Neurológica de Guy.

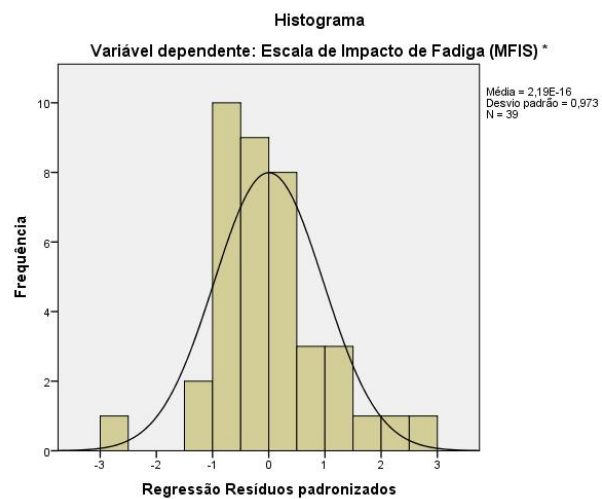


Figura 2. Histograma de regressão dos resíduos padronizados

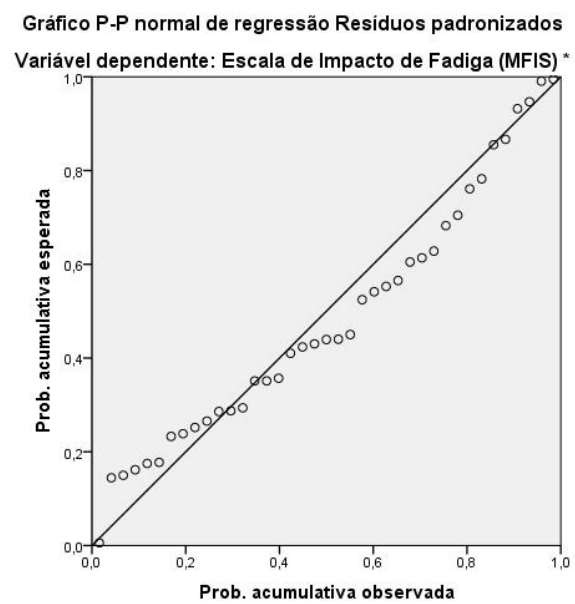
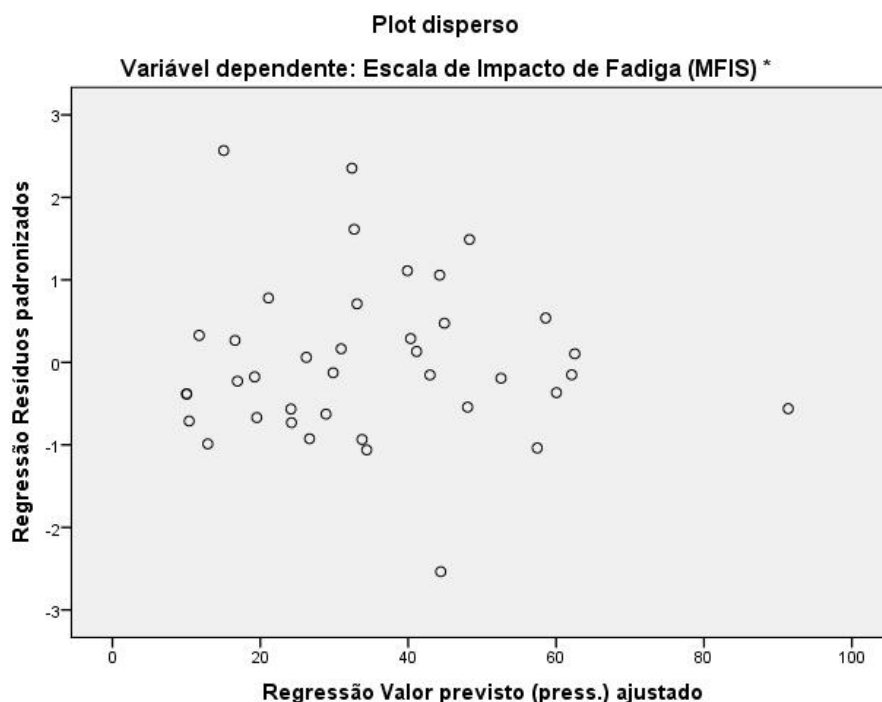


Figura 3. Gráfico de regressão dos resíduos padronizados



**Figura 4. Plot disperso de regressão dos resíduos padronizados**

### 6.3 CONCENTRAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS

A Tabela 20 resume as principais estatísticas descritivas da concentração de marcadores inflamatórios, segregado para o grupo dos pacientes com EM e controles.

Algumas diferenças são bem salientes, tal como no caso dos testes CBA, no entanto, nos testes ELISA nem tanto. Do ponto de vista estatístico, o Teste de Wilcoxon para amostras relacionadas não rejeitou que a mediana das diferenças seja zero justamente no ELISA (Adiponectina e BDNF) ( $p$ -valor=0,418). No caso do CBA (IFN-gama, TNF, IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2), todas as variáveis apresentaram diferenças altamente significativas ( $p$ -valor<0,01) entre o grupo de pacientes e o grupo de controle.

Tabela 20. Concentração de marcadores inflamatórios nos pacientes e controles

		GRUPO					Desvio padrão	Valor - p
		Média	Mediana	Máximo	Mínimo			
<b>Adiponectina</b>	Paciente	9822,02	9811,83	12585,60	7312,04	1161,35	-	
	Controle	9586,03	9617,88	11748,57	6593,33	1111,24	-	
	Total	9704,03	9630,74	12585,60	6593,33	1135,40	0,418	
<b>BDNF</b>	Paciente	3633,09	3511,08	7225,28	706,47	1908,28	-	
	Controle	3956,59	3679,52	13887,26	1220,23	2475,09	-	
	Total	3794,84	3553,19	13887,26	706,47	2201,56	0,780	
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Paciente	28,94	2,00	339,42	,74	76,91	-	
	Controle	1,36	1,20	3,98	,59	,62	-	
	Total	15,15	1,47	339,42	,59	55,79	0,001*	
<b>TNF</b>	Paciente	9,98	1,68	125,27	,73	23,55	-	
	Controle	1,39	1,16	3,10	,66	,57	-	
	Total	5,68	1,54	125,27	,66	17,11	0,006*	
<b>IL-10</b>	Paciente	9,07	1,15	110,85	,43	22,84	-	
	Controle	,95	,87	2,35	,41	,42	-	
	Total	5,01	,97	110,85	,41	16,56	0,009*	
<b>IL-6</b>	Paciente	9,61	2,38	97,85	1,25	18,77	-	
	Controle	1,77	1,48	4,88	1,01	,78	-	
	Total	5,69	1,93	97,85	1,01	13,77	0,000*	
<b>IL-4</b>	Paciente	15,42	1,79	187,44	1,05	40,46	-	
	Controle	1,39	1,19	2,91	,79	,49	-	
	Total	8,41	1,49	187,44	,79	29,29	0,001*	
<b>IL-2</b>	Paciente	9,95	3,37	80,60	1,78	15,84	-	
	Controle	2,93	2,44	9,38	1,63	1,67	-	
	Total	6,44	2,83	80,60	1,63	11,73	0,002*	

\* Teste de Wilcoxon.

Abreviações: BDNF, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro ; IFN, Interferon-Gama; TNF, Fator de Necrose Tumoral.

## 7 DISCUSSÃO

A fadiga é um sintoma que compromete a qualidade de vida, a atividade física e aumenta o risco de depressão em pacientes com EM (BRANÃS, 2000; JANARDHAN, 2002; MOTL, 2009; MOTL, 2011; PUTZKI, 2008; TÉLLEZ, 2005). A gênese da fadiga nesta população ainda não é totalmente compreendida. Alguns estudos postulam que o comprometimento respiratório seria um fator determinante (KOSEOGLU, 2006). Outros estudos têm demonstrado que o aumento de marcadores inflamatórios são determinantes de fadiga em pacientes com EM (PATEJDL, 2016).

Tendo em conta tal indefinição, em particular em pacientes com baixo grau de comprometimento funcional, buscamos neste estudo avaliar fatores determinantes da fadiga em pacientes com Esclerose Múltipla remitente-recorrente com baixo nível de comprometimento funcional. (WAID, 2014).

Para tanto foram incluídos 39 pacientes com diagnóstico de Esclerose Múltipla remitente-recorrente (EMRR), determinado através de critérios internacionalmente aceitos, com baixo comprometimento funcional e grupo controle com 39 indivíduos saudáveis e selecionados de forma pareada. Com a finalidade de minimizar a ocorrência de fatores confundidores foram excluídos da pesquisa pacientes portadores de outras doenças neurológicas ou pulmonares, gestantes, tabagistas, com disfunção temporomandibular (DTM), alteração na compreensão comprovada pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM  $\geq$  25), que já realizam fisioterapia respiratória ou realizaram a menos de três meses, que apresentaram surto a menos de 30 dias da avaliação e pacientes que não assinaram o TCLE. As exclusões foram assim estabelecidas em função do possível prejuízo da realização dos testes respiratórios (DTM e outras doenças neurológicas), dificuldades no preenchimento de escalas (alteração na compreensão), ou que viessem em processo de reabilitação que pudesse interferir nos resultados dos testes respiratórios (fisioterapia respiratória). Ressalte-se que todos os pacientes do estudo são seguidos nos respectivos serviços neurológicos acima citados.

## 7.1 FADIGA E PARÂMETROS RESPIRATÓRIOS

Na população com EM, observamos que quanto maior a pontuação da MFIS, menores eram os valores de PEmáx mensurada. Entretanto, ao subdividir os pacientes com EM em grupos com fadiga e sem fadiga, nenhum dos parâmetros respiratórios analisados apresentou diferença significativa na presença de fadiga. Uma menor pressão expiratória em pacientes com EM foi verificada e relatada na literatura em diversos estudos (AIELLO, 2008; BUYSE, 1997; CHIARA, 2006; FOGLIO, 1994; FRY, 2007; GROSSELINK, 2000; MUTLUAY, 2005; SAVCI, 2005).

Alguns estudos anteriores sugeriram que a fraqueza muscular respiratória pode ser um dos determinantes da fadiga em pacientes com EM (RAY, 2015). O acometimento da musculatura respiratória pode ocorrer nos estágios iniciais da EM e a função respiratória deve ser avaliada em pacientes com função aparentemente normal e sem queixas respiratórias (KOSEOGLU, 2006). Uma possível relação de fadiga com parâmetros respiratórios pode ser explicada pelo fato de a fraqueza muscular respiratória exigir aumento da estimulação neural para suporte da ventilação alveolar e troca gasosa adequada, gerando fadiga (TANTUCCI, 1994). Considerando que a fadiga é multifatorial e que é influenciada pelo estágio da doença, é possível que a inclusão de apenas pacientes com baixo grau de incapacidade funcional tenha impossibilitado a demonstração de uma correlação significativa entre comprometimento respiratório e fadiga.

## 7.1 FADIGA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Entre os grupos de pacientes com EM e controles saudáveis, as citocinas IFN-gama, TNF, IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2 apresentaram diferenças altamente significativas. No entanto, analisamos também a concentração destas citocinas no grupo de pacientes com EM em outras duas situações: toda a amostra de



39 pacientes e sub-divididos em dois grupos (EMRR com fadiga X EMRR sem fadiga). Em nenhuma das situações houve associação significativa dos marcadores inflamatórios com a presença de fadiga.

Estudos anteriores mostraram dados conflitantes nesse sentido (YAMATO, 2014). Demonstrou-se que os níveis de TNF- $\alpha$  estão aumentados em pacientes com Esclerose Múltipla em comparação com controles saudáveis e que níveis mais altos de TNF podem ser correlacionados com o risco de progressão da incapacidade (GRABER, 2011). Alguns estudos encontraram associações entre níveis de citocinas e fadiga (FLACHENECKER 2004; HEESEN, 2006), enquanto outros não (GIOVANNONI, 2001; HEESEN, 2005). Por exemplo, um estudo relatou uma associação entre a IL-6 e a fadiga, sugerindo que essa citocina pró-inflamatória pode ter um papel na fisiopatologia da fadiga na EM (MALEKZADEH, 2015). Existem possíveis razões para os resultados discrepantes na literatura, incluindo a heterogeneidade da amostra de EM em relação ao estágio da doença e tratamento em uso. Dentre os estudos avaliados, a presente pesquisa foi a única que incluiu apenas pacientes com doença remitente-recorrente, com baixo grau de incapacidade funcional, e com todos os pacientes em uso de agentes imunomoduladores. Essas diferenças populacionais podem explicar os achados discrepantes.

### 7.3 FADIGA E INCAPACIDADE

Nossos resultados permitem concluir que pacientes com EM mesmo com baixo comprometimento funcional, ou seja, capazes de deambular de forma independente até 500 metros, têm maior incidência da fadiga quando comparados ao grupo controle. Este achado está em linha com um estudo realizado por Savci et al. (2005) em que a fadiga foi o mais comum dos sintomas referidos por pacientes com EM, estando presente em 86,7% dos casos. Está também em concordância com outros estudos, nos quais a frequência de fadiga na EM varia entre 60-90% dos pacientes. Para 30-40% a

fadiga é o sintoma mais incapacitante da doença, afetando a qualidade de vida (GREIM, 2007).

Encontramos dados significativos da relação entre fadiga e incapacidade. Ao analisar os pacientes com EM, observamos que quanto maior a pontuação da MFIS, maiores eram os escores da EDSS e GNDS. Esta mesma correlação se fez presente também ao avaliar pacientes divididos em grupos com fadiga e sem fadiga. Portanto, podemos concluir que quanto maior o grau de incapacidade, maior se espera que seja a chance de fadiga. Isso é bem caracterizado em pacientes com doença mais avançada (BRAGA, 2016; SABANAGIC-HAIRIC, 2015; TABRIZI, 2015), mas também ocorre em pacientes com pouco comprometimento funcional, conforme pudemos constatar no presente estudo. Embora a GNDS seja considerada uma ferramenta válida para a avaliação de pacientes com EM, não encontramos nenhum estudo que a utilizasse como uma escala de avaliação de incapacidade e sua relação com a frequência de fadiga nessa população. Como a fadiga é um dos subitens analisados nessa escala, podemos questionar se esse fato influenciaria o resultado de valores mais altos de GNDS em pacientes com fadiga. No entanto, o GNDS é um instrumento genérico e não é considerado um instrumento para a avaliação direta da fadiga, visto que seus subitens direcionados à avaliação de fadiga não são individualmente validados para tal avaliação. A fadiga é uma queixa essencialmente subjetiva e heterogênea que varia entre os indivíduos por frequência, gravidade, meios de instalação e condições psicossociais. Todos esses aspectos devem ser levados em conta na sua avaliação, bem como no MFIS. Nossos achados demonstram que a associação entre a presença de fadiga e incapacidade, medida por outros instrumentos que não exclusivamente o EDSS, pode ocorrer mesmo em pacientes com baixos escores de incapacidade.

#### 7.4 FADIGA E QUALIDADE DE VIDA

Estudos anteriores apontam para a relação entre fadiga e comprometimento da qualidade de vida (AMATO, 2001; LOBENTANZ, 2004). Medidas de qualidade de vida são indicadores alternativos do impacto da doença, particularmente relevantes em condições crônicas (LOBENTANZ, 2004). Para cerca de 40% da população com EM, a fadiga é o sintoma mais incapacitante da doença, afetando a qualidade de vida (GREIM, 2007). Nossos resultados estão de acordo com estes dados, apontando menor qualidade de vida (DEFU) relacionada à presença de fadiga. Quanto maior a pontuação da MFIS no grupo de pacientes, menores foram os índices de qualidade de vida. Este mesmo comprometimento da qualidade de vida se fez presente ao avaliar pacientes divididos em grupos com fadiga e sem fadiga.

Nossa análise dos marcadores foi realizada com o plasma de pacientes com EM. Algumas controvérsias são relatadas na literatura em relação a qual fluido corporal melhor representaria a análise dos processos fisiopatológicos da doença. A coleta do material biológico através do sangue é mais fácil que o LCR, com menos limitações em matéria de desconforto e segurança. Dujmovic (2011) revisou os dados existentes sobre marcadores de dano neuroaxonal no sangue e LCR na EM, à luz da sua relevância clínica, e sugere estratégias para futuras pesquisas neste campo. Análises do LCR demonstraram ser mais específicas patologicamente, pois fornecem informações sobre o fluido corporal que mais se associa ao processo da doença (SPITZER, 2010), porém algumas substâncias mensuradas do LCR lombar não são necessariamente completamente representativas da patologia cerebral (GIOVANNONI, 2001). Justifica-se, a necessidade de novos marcadores provenientes de fluidos corporais de fácil acesso como o sangue periférico, uma vez que as substâncias produzidas no SNC são também observadas no sangue e podem ser representativas da patologia do SNC em curso (DUJMOVIC, 2011).

Nosso estudo tem limitações que merecem ser mencionadas. O tamanho da amostra foi relativamente pequeno. No entanto, os rígidos critérios de seleção

e a uniformidade da amostra podem ser considerados elementos que reforçam o valor das conclusões encontradas. Não avaliamos os resultados de neuroimagem e o conjunto de marcadores inflamatórios avaliados foi limitado. Estudos futuros avaliando a neuroimagem e um painel mais abrangente de marcadores imunológicos podem contribuir ainda mais para o entendimento da fadiga na EM. Trata-se de estudo transversal, não permitindo pois o estabelecimento de relações causais de forma inequívoca.

## 8 CONCLUSÃO

Nosso estudo contribuiu para a compreensão dos fatores potencialmente relacionados à fadiga, e suas implicações na Esclerose Múltipla.

Confirmou-se que indivíduos com EM apresentam uma maior incidência da fadiga em relação a população saudável e que esta fadiga pode estar relacionada com maior grau de incapacidade e menor qualidade de vida.

Destaca-se que os pacientes com EM apresentam uma redução nos valores de pressão expiratória que correlaciona-se com o impacto da fadiga.

Embora não tenhamos encontrado associações significativas entre citocinas inflamatórias com a presença de fadiga, é válido destacar que foram observadas diferenças significativas nas concentrações dessas citocinas em pacientes e controles.

A ausência de correlações significativas entre a presença de fadiga com alteração de parâmetros respiratórios e alteração na concentração de marcadores inflamatórios pode sugerir que estas disfunções ocorram de forma independente na EM. Entretanto, comprovamos que de fato tais alterações ocorrem na evolução da doença. Estudos futuros, com amostragem maior, poderão melhor elucidar a fisiopatologia fadiga na EM, contribuindo possivelmente para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

Aboul-Enein F, Rauschka H, Kornel B, Stadelmann C, et al. Preferential loss of myelin associated glycoprotein reflects hypoxia-like white matter damage in stroke and inflammatory brain diseases. **J Neuropath Exp Neurol** 2003;62:25–33.

Ahmed M, Gaffen SL. IL-17 inhibits adipogenesis in part via C/EBP $\alpha$ , PPAR $\gamma$  and Krüppel-like factors. **Cytokine** 2013;61(3):898–905.

Aiello M, Rampello A, Granella F, et al. Cough efficacy is related to the disability status in patients with multiple sclerosis. **Respiration** 2008;76(3):311-6.

Amato MP, Ponziani G, Rossi F, et al. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. **Mult Scler** 2001;7:340–4.

Amato MP, Portaccio E. Management options in multiple sclerosis-associated fatigue. **Expert Opin Pharmacother** (2012) 13:207–16.

Andrejko KM, Raj NR, Kim PK, et al. IL-6 modulates sepsis-induced decreases in transcription of hepatic organic anion and bile acid transporters. **Shock** 2008;29:490-496.

Araujo CR, Simão LM, Ybarra MI, et al. Validation of the Brazilian version of Guy's neurological disability scale. **Arq Neuropsiquiatr** 2007;65(3A):615-8.

Ascherio A, Munger KL. Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part I: The Role of Infection. **Ann Neurol** 2007;61:288–299.

Atreya R, Mudter J, Finotto S, Mullberg J. Neurath Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in Crohn disease and experimental colitis in vivo. **Nat Med** 2000; 6:583-588.

Azoulay D, Urshansky N, Karni A. Low and dysregulated BDNF secretion from immune cells of MS patients is related to reduced neuroprotection. **J Neuroimmunol** 2008;195:186–193.

Azoulay D, Vachapova V, Shihman B, et al. Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate. **J Neuroimmunol** 2005;167:215–218.

Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. **Mult Scler** 2000;6:181–185.

Bao K, Reinhardt RL. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. **Cytokine** 2015;Sep;75(1):25-37.

BIOMARKERS Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. **ClinPharmacolTher** 2001;69(3):89–95.

Bischoff SC, Sellge G, Lorentz A, et al. IL-4 enhances proliferation and mediator release in mature human mast cells. **Proc Natl Acad Sci USA** 1999;96(14):8080–8085.

Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. **Am Rev Respir Dis** 1969;99(5):696-702.

Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. **Nat Immunol** 2001;2:907–916.

Boziki M, Grigoriadis N. An Update on the Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. **Med Chem** 2018;Feb 6;14(2):155-169.

Braga DM, Prado GF, Bichueti DB, Oliveira EM. Positive correlation between functional disability, excessive daytime sleepiness, and fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Arq Neuropsiquiatr** 2016;74(6):433-8.

Brettschneider J, Petzold A, Junker A, Tumani H. Axonal damage markers in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome improve predicting conversion to definite multiple sclerosis. **Mult Scler** 2006; 12(2):143-48.

Brooks DG. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo. **Nature Med** 2006;12:1301–9.

Buyse B, Demedts M, Meekers J, et al. Respiratory dysfunction in multiple sclerosis: a prospective analysis of 60 patients. **Eur Respir J** 1997;10(1):139–45.

Cakt BD, Nacir B, Genc H, Saracoglu M, Karagoz A, Erdem HR, et al. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. **Am J Phys Med Rehabil** 2010;89(6):446–57.

Callegaro D, Goldbaum M, Moraes L, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 2001. **Acta Neurol Scand** 2001;104:1-6.

Carroll TJ, Taylor JL, Gandevia SC. Recovery of central and peripheral neuromuscular fatigue after exercise. **J Appl Physiol** 2016;Dec.(8): article in press.

Castell JV, Geiger T, Gross V, et al. Plasma clearance, organ distribution and target cells of interleukin-6/hepatocyte-stimulating factor in the rat. **Eur J Biochem** 1988;177:357-361.

Catley MC, Coote J, Bari M, Tomlinson KL. Monoclonal antibodies for the treatment of asthma. **Pharmacol Ther** 2011;132:333–51.

Chen YC, Yang X, Miaoetal L. Serum level of interleukin-6 in Chinese patients with multiple sclerosis. **J Neuroimmunol** 2015;249(1-2):10-11.

Chiara T, Martin AD, Davenport PW, et al. Expiratory muscle strength training in persons with multiple sclerosis having mild to moderate disability: effect on maximal expiratory pressure, pulmonary function, and maximal voluntary cough. **Arch Phys Med Rehabil** 2006;87(4):468-73.

Comabella M, Fernandez M, Martin R, et al. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis. **Brain** 2010;133(4):1082-93.

Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. **Neurol Sci** 2008;Sep;29(S2 Suppl 2):S253-5.

Confavreux C, Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. **Clin Neurol Neurosurg** 2006;108:327-332.

CONSENSO Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla: Academia Brasileira de Neurologia e Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla. **Arq Neuropsiquiatr** 2018; Aug;76(8):539-554.

Dujmovic I. Cerebrospinal Fluid and Blood Biomarkers of Neuroaxonal Damage in Multiple Sclerosis. **Mult Scler Int** 2011.

Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. **Lancet Neurol** 2004;3:104-10.

Ejrnaes M. Resolution of a chronic viral infection after interleukin-10 receptor blockade. **J Exp Med** 2006;203:2461-72.

Emamgholipour S, Eshaghi S, Hossein-nezhad A, et al. Adipocytokine profile, cytokine levels and Foxp3 expression in multiple sclerosis: a possible link to susceptibility and clinical course of disease. **PLoS ONE** 2013;8(10, article e76555)

Eugster HP, Frei K, Kopf M, et al. IL-6-deficient mice resist myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced autoimmune encephalomyelitis. **Eur J Immunol** 1998;28:2178-2187.

Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. **Cytokine** 2013;64(1):1-10.

Fattori E, Lazzaro D, Musiani P, et al. IL-6 expression in neurons of transgenic mice causes reactive astrogliosis and increase in ramified microglial cells but no neuronal damage. **Eur J Neurosci** 1995;7:2441-2449.

Fenu G, Loreface L, Frau F, Coghe GC, Marrosu MG, Cocco E. Induction and escalation therapies in multiple sclerosis. **Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem** 2015;14(1):26-34.

Fischer JS, Larocca NG, Miller DM, et al. Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). **Mult Scler** 1999;5(4):251-9.



Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. **Can J Neurol Sci** 1994;21:9–14.

Flachenecker P, Bihler I, Weber F, et al. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. **Mult Scler** 2004;10(2), 165–169.

Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka KV, Rieckmann P. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. **Mult Scler** 2004;10:165–9.

Foglio K, Clini E, Facchetti D, et al. Respiratory muscle function and exercise capacity in Multiple Sclerosis. **Eur Respir J** 1994;7(1):23–8.

Franceschini M, Rampello A, Bovolenta F, et al. Cost of walking, exertional dyspnoea and fatigue in individuals with multiple sclerosis not requiring assistive devices. **J Rehabil Med** 2010;42(8):719-23.

Frota ER, Rodrigues DH, Donadi EA, et al. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) after multiple sclerosis relapse. **Neurosci Lett** 2009;460:130–132.

Fry DK, Pfalzer LA, Chokshi AR, et al. Randomized control trial of effects of a 10-week inspiratory muscle training program on measures of pulmonary function in persons with multiple sclerosis. **J Neurol Phys Ther** 2007;31(4):162-72.

Gazzinelli RT. In the absence of endogenous IL-10, mice acutely infected with *Toxoplasma gondii* succumb to a lethal immune response dependent on CD4+ T cells and accompanied by overproduction of IL-12, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ . **J Immunol** 1996;157:798–805.

Geddes EL, Costello E, Raivel K, Wilson R. The effects of a twelve-week home walking program on cardiovascular parameters and fatigue perception of individuals with multiple sclerosis: a pilot study. **Cardiopulm Phys Ther J** 2009;20(1):5–12.

Giovannoni G, Thompson AJ, Miller DH, Thompson EJ. Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. **Neurology** 2001;57:676–81.

Gomez CR, Goral J, Ramirez L, et al. Aberrant acute-phase response in aged interleukin-6 knockout mice. **Shock** 2006;25:581-585.

Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. **Handb Clin Neurol** 2014;122:231–266.

Graber JJ, Allie SR, Mullen KM, Jones MV, et al. Interleukin-17 in transverse myelitis and multiple sclerosis. **J Neuroimmunol** 2008;196:124–132.

Graber JJ, Dhib-Jalbut S. Biomarkers of disease activity in multiple sclerosis. **J Neurol Sci** 2011;15:305(1-2):1-10.

Greim B, Benecke R, Zetzl UK. Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis. **J Neurol** 2007;254(Suppl 2):1158-64.

Groom AJ, Smith T, Turski L. Multiple sclerosis and glutamate. **Ann NY Acad Sci** 2003;993:229–275.

Grosselink R, Kovacs L, Ketelaer P, et al. Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients. **Arch Phys Med Rehabil** 2000;81(6):747-51.

Grunig G, Warnock M, Wakil AE, Venkayya R, Brombacher F, Rennick DM, et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. **Science** 1998;282:2261–3.

Hafler DA, Compston A, Sawcer S, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. **N Engl J Med** 2007;357:851–862.

Hansen D, Wens I, Keytsman C, Eijnde BO, Dendale P. Is long-term exercise intervention effective to improve cardiac autonomic control during exercise in subjects with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. **Eur J Phys Rehabil Med** 2015;51(2):223–31.

Hedström AK, Alfredsson L, Olsson T. Environmental factors and their interactions with risk genotypes in MS susceptibility. **Curr Opin Neurol** 2016 Jun;29(3):293-8.

Heesen C, Koehler G, Gross R, Tessmer W, Schulz K, Gold SM. Altered cytokine responses to cognitive stress in multiple sclerosis patients with fatigue. **Mult Scler** 2005;11:51–7.

Heesen C, Nawrath L, Reich C, et al. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? **J Neuro Neurosurg Psychiatry** 2006;77(1), 34–39.

Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz K, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behavior? **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2006;77:34–9.

Hellings N, Raus J, Stinissen P. Insights into the immunopathogenesis of multiple sclerosis. **Immunol Res** 2002;25:27–51.

Hofstetter HH, Toyka KV, Gold R. Permanent effector phenotype of neuroantigen-specific T cells acquired in the central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. **Neurosci Lett** 2006;391:127–30.

Hofstetter HH, Toyka KV, Gold R. Permanent effector phenotype of neuroantigen-specific T cells acquired in the central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. **Neurosci Lett** 2006;391:127–30.

Hsu MP, Frausto R, Rose-John S, Campbell IL. Analysis of IL-6/gp130 family receptor expression reveals that in contrast to astroglia, microglia lack the oncostatin M receptor and functional responses to oncostatin M. **Glia** 2015;63:132-141.

Imitola J, Chitnis T, Khoury SJ. Cytokines in multiple sclerosis: from bench to bedside. **Pharmacol Ther** 2005;106:163–77.

Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. **J Neurol Sci** 2002;205:51–8.

Kantarci OH, Hebrink DD, Schaefer-Klein J, Sun Y, Achenbach S, Atkinson EJ, et al. Interferon gamma allelic variants: sex-biased multiple sclerosis susceptibility and gene expression. **Arch Neurol** 2008;65:349–57.

Katsavos S, Anagnostouli M. Biomarkers in Multiple Sclerosis: An Up-to-Date Overview. **Mult Scler** 2013.

Kikuchi S, Niino M, Fukazawa T, Yabe I, Tashiro K. An assessment of the association between IL-2 gene polymorphisms and Japanese patients with multiple sclerosis. **J Neurol Sci** 2002;205:47–50.

Kishimoto T, Akira S, Narazaki, M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. **Blood** 1995;86:1243-1254.

Klefbeck B, Nedjad JH. Effect of inspiratory muscle training in patients with multiple sclerosis. **Arch Phys Med Rehabil** 2003;84(7):994-9.

Klein MA, Moller JC, Jones LL, et al. Impaired neuroglial activation in interleukin-6 deficient mice. **Glia** 1997;19:227-233.

Kornek B, Storch M, Weissert R, Wallstroem E, et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive and remyelinated lesions. **Am J Pathol** 2000;157:267–276.

Koseoglu BF, Gokkaya NKO, Ergun U, et al. Cardiopulmonary and metabolic functions, aerobic capacity, fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. **Acta Neurol Scand** 2006;114:261–7.

Kraszula Ł, Jasińska A, Eusebio MO, Kuna P, Głabiński A, Pietruczuk M. Evaluation of the relationship between leptin, resistin, adiponectin and natural regulatory T cells in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neurologia i Neurochirurgia Polska** 2012;46(1):22–28.

Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. **Mult Scler** 2000;6:131–136.

Krupp LB. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. **Arch Neurol** 1989;46(10):1121-3.

Kuhle J, Regeniter A, Leppert D, et al. A highly sensitive electrochemiluminescence immunoassay for the neurofilament heavy chain protein. **J Neuroimmunology** 2010;220(114-19).

Kurtzke, JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology** 1983;33:1444-1452.

Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. **Brain** 2005;128:2705–2712.

Lana-Peixoto MA, Frota ERC, Campos GB, et al. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. **Mult Scler** 2002;8(Suppl):S38.

Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. **Curr Opin Neurol** 2011;24:244–249.

Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. **Brain Pathol** 2007;17:210–218

Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. **Nat Rev Neurol** 2012;8:647–656

Lauer K. Environmental risk factors in multiple sclerosis. **Expert Rev Neurother** 2010;10(3):421-40.

Lee YB, Nagai A, Kim SU. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. **J Neurosci Res** 2002;69:94-103.

Lees JR, Cross AH. A little stress is good: IFN-gamma, demyelination, and multiple sclerosis. **J Clin Invest** 2007;117:297–9.

Lennon VA, Wingerchuk DN, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. **Lancet** 2004;364:2106–2112.

Li T, He S. Induction of IL-6 release from human T cells by PAR-1 and PAR-2 agonists. **Immunol Cell Biol** 2006;84:461-466.

Lin HW, Levison SW. Context-dependent IL-6 potentiation of interferon-gamma-induced IL-12 secretion and CD40 expression in murine microglia. **J Neurochem** 2009;111:808-818.

Lindquist S, Hassinger S, Lindquist JA, Sailer M. The balance of pro-inflammatory and trophic factors in multiple sclerosis patients: effects of acute relapse and immunomodulatory treatment. **Mult Scler** 2011;17(7),851–866.

Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. **Acta Neurol Scand** 2004;110:6-13.

Lorentz A, Bischoff SC. Regulation of human intestinal mast cells by stem cell factor and IL-4. **Immunol Ver** 2001;179:57–60.

Lorentz A, Schuppan D, Gebert A, et al. Regulatory effects of stem cell factor and interleukin-4 on adhesion of human mast cells to extracellular matrix proteins. **Blood** 2002;99(3):966–972.

Lorentz A, Wilke M, Sellge G, et al. IL-4-Induced Priming of Human Intestinal Mast Cells for Enhanced Survival and Th2 Cytokine Generation Is Reversible

and Associated with Increased Activity of ERK1/2 and c-Fos. **The Journal of Immunology** 2005;174(11):6751–6756.

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. **Neurology** 2014 Jul 15;83(3):278-86.

Luomala M, Lehtimäki T, Huhtala H, Ukkonen M, Koivula T, Hurme M, et al. Promoter polymorphism of IL-10 and severity of multiple sclerosis. **Acta Neurol Scand** 2003;108:396–400.

Lyer SS, Cheng G. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease. **Crit Rev Immunol** 2012; 32(1): 23–63.

Malekzadeh A, Van de Geer-Peeters W, De Groot V, Teunissen CE, Beckerman H, TREFAMS-ACE Study Group . Fatigue in patients with multiple sclerosis: is it related to pro- and anti-inflammatory cytokines? **Dis Markers** 2015.

Marck CH, Neate SL, Taylor KL, et.al. Prevalence of comorbidities, overweight and obesity in an international sample of people with multiple sclerosis and associations with modifiable lifestyle factors. **PLoS ONE** 2016;11(2).

Marck CH, Neate SL, Taylor KL et al. Prevalence of Comorbidities, Overweight and Obesity in an International Sample of People with Multiple Sclerosis and Associations with Modifiable Lifestyle Factors. **PLoS One**. 2016;5;11(2):e0148573.

Matarese G, Carrieri PB, Montella S, De Rosa V, La Cava A. Leptin as a metabolic link to multiple sclerosis. **Nature Reviews Neurology** 2010;6(8):455–461.

Matesanz F, Delgado C, Fresno M, Alcina A. Allelic selection of human IL-2 gene. **Eur J Immunol** 2000;30:3516–21.

Matesanz F, Fedetz M, Collado-Romero M, Fernandez O, et al. Allelic expression and interleukin-2 polymorphisms in multiple sclerosis. **J Neuroimmunol** 2001;119:101–5. 25.

Matesanz F, Fedetz M, Leyva L, Delgado C, et.al. Effects of the multiple sclerosis associated –330 promoter polymorphism in IL2 allelic expression. **J Neuroimmunol** 2004;148:212–7. 26.

Matesanz F, Fernandez O, Alcina A. Genomewide study of multiple sclerosis. **N Engl J Med** 2007;357:2200.

Matthew Sorenson, Leonard Jason, Jonna Peterson, et al. Brain derived neurotrophic factor is decreased in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. **J Neurol Neurophysiol** 2014;S12:1–6.

McFarland, HF Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. **Nat Immunology** 2007; 8: 913-9.

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.

Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, et al. Fadiga na forma remitente recorrente da Esclerose Múltipla. **Arq Neuropsiquiatr** 2000;58(2b):471-75.

Mihailova S, Ivanova M, Mihaylova A, Quin L, Mikova O, Naumova E. Pro-and anti-inflammatory cytokine gene polymorphism profiles in Bulgarian multiple sclerosis patients. **J Neuroimmunol** 2005;168:138–43.

Mills R, Young C, Nicholas R, et.al. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. **Mult Scler** 2009;15(1):81-7.

Mills RJ, Young CA, Pallant J, Tennant A. Rasch analysis of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) in multiple sclerosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2010; 81(9):1049-51.

Morrow JD, Opp MR. Sleep–wake behavior and responses of interleukin-6-deficient mice to sleep deprivation. **Brain Behav Immun** 2005;19:28-39.

Motl RW, McAuley E, Wynn D, Suh Y, Weikert M. Effects of change in fatigue and depression on physical activity over time in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Psychol Health Med** 2011;16:1–11.

Motl RW, McAuley E. Symptom cluster as a predictor of physical activity in multiple sclerosis: preliminary evidence. **J Pain Symptom Manage** 2009;38:270–80.

Musabak U, Demirkaya S, Genç G, et.al. Serum adiponectin, TNF- $\alpha$ , IL-12p70, and IL-13 levels in multiple sclerosis and the effects of different therapy regimens. **NeuroImmunoModulation** 2011;18(1):57–66.

Mutluay FK, Demir R, Ozyilmaz S, et al. Breathing-enhanced upper extremity exercises for patients with multiple sclerosis. **Clin Rehabil** 2007;21(7):595-602.

Mutluay FK, Gürses HN, Saip S. Effects of multiple sclerosis on respiratory functions. **Clin Rehabil** 2005;19:426-32.

Neuparth MJ, Proença JB, Santos-Silva A, Coimbra S. Adipokines, oxidized low-density lipoprotein, and C-reactive protein levels in lean, overweight, and obese portuguese patients with type 2 diabetes. **ISRN Obesity** 2013;2013:7.

Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. **Am Fam Physician** 2013;May 15;87(10):712-4.

Niepel G, Tench CHR, Morgan PS, Evangelou N, Auer DP, Constantinescu CS. Deep gray matter and fatigue in MS: a T1 relaxation time study. **J Neurol** 2006;253:896–902.

Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. **Autoimmunity Reviews** 2014;13(6):668–677.

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple sclerosis. **N Engl J Med** 2000;343:938–952.

Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. **Br Med J** 1989; 298:1068-72.

O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: An overview. **Neurology** 2002;59(6 Suppl 3):S1-33.

O'Garra A, Barrat FJ, Castro AG, Vicari A, Hawrylowicz C. Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. **Immunol Ver** 2008;223:114–31.

Oberg HH, Wesch D, Grussel S, et al. Differential expression of CD126 and CD130 mediates different STAT-3 phosphorylation in CD4 + CD25- and CD25high regulatory T cells. **Int Immunol** 2006;18:555-563.

Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. **Neurology** 2011;76:686–692.

Okuda Y, Sakoda S, Bernard CC, et al. IL-6-deficient mice are resistant to the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis provoked by myelin oligodendrocyte glycoprotein. **Int Immunol** 1998;10:703-708.

Olsson N, Taub DD, Nilsson G. Regulation of Mast Cell Migration by TH1 and TH2 Cytokines: Identification of Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-4 as Mast Cell Chemotaxins. **Scand J Immunol** 2004;59(3):267–272.

Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. **Lancet** 2017 Apr 1;389(10076):1357-1366.

Palavra F, Almeida , Ambrósio AF, Reis F. Obesity and brain inflammation: a focus on multiple sclerosis. **Obesity Reviews** 2016;17(3):211–224.

Paschoal IA, Villalba WO, Pereira MC. Insuficiência respiratória crônica nas doenças neuromusculares: diagnóstico e tratamento. **J Bras Pneumol** 2007;33(1):81-92.

Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Multiple sclerosis and fatigue: a review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. **Autoimmun Rev** 2016;15(3):210–20.

Pavan k, Schmidt K, Marangoni B, et.al. Adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. **Arq Neuropsiquiatr** 2007;65(3-A):669-673.

Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiol Ver** 2008;88:1379-1406.

Penkowa M, Moos T, Carrasco T, et al. Strongly compromised inflammatory response to brain injury in interleukin-6-deficient mice. **Glia** 1999;25:343-357.

Penner IK. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions. **Acta Neurol Scand** 2016 Sep; Suppl 200: 19 - 23.

Poggi M, Jager J, Paulmyer-Lacroix O, et al. The inflammatory receptor CD40 is expressed on human adipocytes: contribution to crosstalk between lymphocytes and adipocytes. **Diabetologia** 2009;52(6):1152–1163.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. **Ann Neurol** 2011;69(2):292–302.

Putzki N, Katsarava Z, Vago S, Diener HC, Limmroth V. Prevalence and severity of multiple-sclerosis-associated fatigue in treated and untreated patients. **Eur Neurol** 2008;59:136–42.

Rasmussen P, Brassard P, Adser H, et al. Evidence for a release of brain derived neurotrophic factor from the brain during exercise. **Exp Physiol** 2009;94:1062–1069.

Ray AD, Mahoney MC, Fisher NM. Measures of respiratory function correlate with fatigue in ambulatory persons with multiple sclerosis. **Disabil Rehabil** 2015;May;1:1-6.

Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. **Cochrane Database Syst Rev** 2005;(1):CD003980.

Roncarolo MG, Gregori S, Battaglia M, Bacchetta R, Fleischhauer K, Levings MK. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. **Immunol Rev** 2006 Aug;212:28–50.

Rudroff T, Kindred JH, Ketelhut NB. Fatigue in Multiple Sclerosis: Misconceptions and Future Research Directions. **Front Neurol** 2016; 7: 122.

Sabat R, Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, Geginet J. Biology of interleukin-10. **Cytokine Growth Factor Rev** 2010Oct;21(5):331–44.

Samoilova EB, Horton JL, Hilliard B, et al. IL-6-deficient mice are resistant to experimental autoimmune encephalomyelitis: roles of IL-6 in the activation and differentiation of autoreactive T cells. **J Immunol** 1998;161:6480-6486.

Sangelaji B, Nabavi SM, Estebarsari F, Banshi MR, Rashidian H, Jamshidi E, et al. Effect of combination exercise therapy on walking distance, postural balance, fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients: a clinical trial study. **Iran Red Crescent Med J** 2014;16(6):171-73.

Sasai M, Saeki Y, Ohshima S, et al. Delayed onset and reduced severity of collagen-induced arthritis in interleukin-6-deficient mice. **Arthritis Rheum** 1999;42:1635-1643.

Satoh N, Naruse M, Usui T, Tagami T, et al. Leptin-to-adiponectin ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients. **Diabetes Care** 2004;27(10), 2488–2490.



Savci S, Inal-Ince D, Arikan H, et al. Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis. **Disabil Rehabil** 2005;27(22):1365-71.

Saxena R, Chawla YK, Verma I, Kaur J. Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian population. **Indian J Med Res** 2014;139:737-45.

Schmidt S, Wonneberger M. Long-term endurance exercise improves aerobic capacity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: impact of baseline fatigue. **J Neurol Sci** 2014;336(1-2):29-35.

Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. **J Exp Med** 2007;204:2899-2912.

Shokrgozar MA, Sarial S, Amirzargar A, et al. IL-2, IFN-gamma, and IL-12 gene polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis. **J Clin Immunol** 2009 Nov;29(6):747-51.

Siewe L, Bollati-Fogolin M, Wickenhauser C, Krieg T, Müller W, Roers A. Interleukin-10 derived from macrophages and/or neutrophils regulates the inflammatory response to LPS but not the response to CpG DNA. **Eur J Immunol** 2006 Dec;36(12):3248-55.

Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. **J Clin Endocrinol Metab** 2007;92:1023-1033.

Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. **Ann Rev Immunol** 2005;23:683-747.

Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. **J Pneumol** 2002;28(3):155-64.

Spitzer P, Klafki HW, Blennow K, et al. CNEUPRO: novel biomarkers for neurodegenerative diseases. **Int J Alzheimer Dis** 2010;2010:12 pages.

Sun J, Madan R, Karp CL, Braciale TJ. Effector T cells control lung inflammation during acute influenza virus infection by producing IL-10. **Nat Med** 2009 Mar;15(3):277-84.

Sundqvist E, Bergström T, Daialhosein H, Nyström M, et al. Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis. **Mult Scler** 2014 Feb; 20(2):165-73.

Tabrizi FM, Radfar M. Fatigue, Sleep Quality, and Disability in Relation to Quality of Life in Multiple Sclerosis. **Int J MS Care** 2015;17(6):268-74.

Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. **Clin Rehabil** 2013;27(9):813-22.

Tedeschi G, Dinacci D, Lavorgna L, et al. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. **J Neurol Sci** 2007;263:15–19.

Télez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Does the modified fatigue impact scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? **Mult Scler** 2005;11:198–202.

Terra X, Auguet T, Quesada I, et al. Increased levels and adipose tissue expression of visfatin in morbidly obese women: the relationship with pro-inflammatory cytokines. **Clinical Endocrinology** 2012;77(5):691–698.

Thienemann F, Henz B, Babina M. Regulation of mast cell characteristics by cytokines: divergent effects of interleukin-4 on immature mast cell lines versus mature human skin mast cells. **Arch Dermatol Res** 2004;296(3).

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the Mc Donald criteria. **Lancet Neurol** 2018; Feb;17(2):162-173.

Tilbery CP, Fazzito MM, Jordy SS, et al. Efeitos adversos no tratamento da Esclerose Múltipla com drogas imunomoduladoras: Experiência em 118 casos. **Rev Neurocienc** 2009;17(3):220-5.

Toussiro E, Binda D, Gueugnon C., Dumoulin G. Adiponectin in autoimmune diseases. **Current Medicinal Chemistry** 2012;19(32):5474–5480.

Van den Berg M, Dawes H, Wade DT, Newman M, Burridge J, Izadi H, et al. Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2006;77(4):531–3.

Waid DM, Schreiner T, Vaitaitis G. Defining a New Biomarker for the Autoimmune Component of Multiple Sclerosis: Th40 cells. **J Neuroimmunol** 2014; May 15; 270(0): 75–85.

Wens I, Keytsman C, Deckx N, et al. Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. **Eur J Neurol** 2016 Jun;23(6):1028-35.

Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. **Science** 1998;282:2258–61.

Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. **Mayo Clin Proc** 2014;Feb;89(2):225-40.

Yaldizli O, Penner IK, Frontzek K, et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. **Mult Scler** 2014;20:356–364.

Yamato M, Tamura Y, Eguchi A, Kume S, Miyashige Y, Nakano M, et al. Brain interleukin-1beta and the intrinsic receptor antagonist control peripheral Toll-like

receptor 3-mediated suppression of spontaneous activity in rats. **PLoS One** 2014;9(3):e90950.

Zhang J, Markovic-Plese S, Lacet B, Raus J, et.al. Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. **J Exp Med** 1994;179:973–84.

# APÊNDICES

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo Experimental

**Título da Pesquisa:** Avaliação de preditores de fadiga em pacientes com Esclerose Múltipla com baixo grau de comprometimento funcional: marcadores inflamatórios, função respiratória e incapacidade.

**Natureza da pesquisa:** O Sr.(Sra.) está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que tem como finalidade estudar parâmetros da respiração (força muscular respiratória e fluxo expiratório) por meio de testes clínicos e verificar a presença de marcadores inflamatórios no sangue, através da coleta de uma pequena amostra de sangue.

1. **Participantes da pesquisa:** Serão avaliados pacientes com Esclerose Múltipla, uma doença neurológica, que realizam tratamento, recebendo medicação fornecida pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA).
2. **Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo o Sr.(Sra.) permitirá que a pesquisadora, Fernanda Machado Taveira, realize as avaliações clínicas laboratoriais previstas na pesquisa. O Sr.(Sra.) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa à pesquisadora e, se necessário, ao Comitê de Ética em Pesquisa.
3. **Sobre a entrevista e os testes:** Em dia e horário previamente agendados, o participante será entrevistado pela pesquisadora que aplicará questionários sobre incapacidade neurológica, independência funcional, qualidade de vida e fadiga (sensação de cansaço). Uma amostra de sangue será coletada por um profissional especializado, para dosar o nível de algumas substâncias relacionadas à doença. Para avaliação da força máxima respiratória (inspiratória e expiratória), o Sr.(Sra.) ficará sentado junto ao aparelho chamado manovacuômetro, e será orientado a puxar e a soltar o ar dos pulmões. Em seguida, para avaliação do fluxo de ar, o Sr.(Sra.) ficará de pé junto ao aparelho chamado “peak flow”, e será solicitado a soprar com força todo o ar dos pulmões. Cada procedimento será realizado três vezes.
4. **Riscos e desconforto:** A participação nesta pesquisa não traz riscos significativos à sua saúde. A coleta de sangue pode causar um pouco de sangramento local e dor e/ou desconforto momentâneos. Os testes podem gerar apenas leve e transitória sensação de cansaço.
5. **Confidencialidade:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente a pesquisadora e seus orientadores terão conhecimento dos dados pessoais.
6. **Benefícios:** Ao participar desta pesquisa o Sr.(Sra.) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que os resultados obtidos neste estudo contribuam com informações relevantes sobre a relação entre a presença de marcadores inflamatórios no sangue e a fraqueza da musculatura respiratória, incapacidade e dependência funcional, qualidade de vida e fadiga de pacientes com Esclerose Múltipla, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa auxiliar futuros trabalhos que poderão trazer benefícios diretos aos doentes.
7. **Pagamento:** O Sr.(Sra.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como não será remunerado por sua participação.

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

Vitória, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Nome do Participante da Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante da Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura da Pesquisadora

### TELEFONES

**Pesquisadora:** Fernanda Machado Taveira (27) 99722-9707.  
**Orientador:** Renan Barros Domingues (27) 98112-1939.  
**Comitê de Ética em Pesquisa – HINSG / SESA:** (27) 3636-7588  
**Endereço CEP/ HINSG / SESA:** Alameda Mari Ubirajara, 205,  
 Santa Lúcia - Vitória – ES - 29056-030.

## APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo Controle

**Título da Pesquisa:** Avaliação de preditores de fadiga em pacientes com Esclerose Múltipla com baixo grau de comprometimento funcional: marcadores inflamatórios, função respiratória e incapacidade.

**Natureza da pesquisa:** O Sr.(Sra.) está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que tem como finalidade estudar parâmetros da respiração (força muscular respiratória e fluxo expiratório) por meio de testes clínicos e verificar a presença de marcadores inflamatórios no sangue, através da coleta de uma pequena amostra de sangue.

1. **Participantes da pesquisa:** Serão avaliados pacientes com Esclerose Múltipla, uma doença neurológica, que realizam tratamento, recebendo medicação fornecida pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA) e pessoas saudáveis com características clínicas semelhantes aos pacientes.
2. **Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo o Sr.(Sra.) permitirá que a pesquisadora, Fernanda Machado Taveira, realize as avaliações clínicas laboratoriais previstas na pesquisa. O Sr.(Sra.) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa à pesquisadora e, se necessário, ao Comitê de Ética em Pesquisa.
3. **Sobre a entrevista e os testes:** Em dia e horário previamente agendados, o participante controle será entrevistado pela pesquisadora que aplicará questionários sobre fadiga (sensação de cansaço). Uma amostra de sangue será coletada por um profissional especializado, para dosar o nível de algumas substâncias relacionadas à doença. Para avaliação da força máxima respiratória (inspiratória e expiratória), o Sr.(Sra.) ficará sentado junto ao aparelho chamado manovacuômetro, e será orientado a puxar e a soltar o ar dos pulmões. Em seguida, para avaliação do fluxo de ar, o Sr.(Sra.) ficará de pé junto ao aparelho chamado “peak flow”, e será solicitado a soprar com força todo o ar dos pulmões. Cada procedimento será realizado três vezes.
4. **Riscos e desconforto:** A participação nesta pesquisa não traz riscos significativos à sua saúde. A coleta de sangue pode causar um pouco de sangramento local e dor e/ou desconforto momentâneos. Os testes podem gerar apenas leve e transitória sensação de cansaço.
5. **Confidencialidade:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente a pesquisadora e seus orientadores terão conhecimento dos dados pessoais.
6. **Benefícios:** Ao participar desta pesquisa o Sr.(Sra.) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que os resultados obtidos neste estudo contribuam com informações relevantes sobre a relação entre a presença de marcadores inflamatórios no sangue e a fraqueza da musculatura respiratória, incapacidade e dependência funcional, qualidade de vida e fadiga de pacientes com Esclerose Múltipla, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa auxiliar futuros trabalhos que poderão trazer benefícios diretos aos doentes.
7. **Pagamento:** O Sr.(Sra.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como não será remunerado por sua participação.

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

Vitória, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Nome do Participante da Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante da Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura da Pesquisadora

### TELEFONES

**Pesquisadora:** Fernanda Machado Taveira (27) 99722-9707.

**Orientador:** Renan Barros Domingues (27) 98112-1939.

**Comitê de Ética em Pesquisa – HINSG / SESA:** (27) 3636-7588

**Endereço CEP/ HINSG / SESA:** Alameda Mari Ubirajara, 205, Santa Lúcia - Vitória – ES - 29056-030.

# **ANEXOS**

## **ANEXO A - Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS)**

### **Funções Piramidais**

- 0. Normal
- 1. Sinais anormais sem incapacidade motora
- 2. Incapacidade mínima
- 3. Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave
- 4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia
- 5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia
- 6. Quadriplegia
- V. Desconhecido

### **Funções Cerebelares**

- 0. Normal
- 1. Sinais anormais sem incapacidade
- 2. Ataxia discreta em qualquer membro
- 3. Ataxia moderada do tronco ou de membros
- 4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido á ataxia
- V. Desconhecido

### **Funções do Tronco Cerebral**

- 0. Normal
- 1. Somente sinais anormais
- 2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve
- 3. Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos
- 4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada
- 5. Incapacidade de deglutir ou falar
- V. Desconhecido

### **Funções Sensitivas**

- 0. Normal
- 1. Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros
- 2. Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional, e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4membros
- 3. Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor, e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros
- 4. Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros, ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros
- 5. Perda da sensibilidade de 1-2 membros; ou moderada da diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça
- V. Desconhecido

### **Funções Vesicais**

- 0. Normal
- 1. Sintomas urinários sem incontinência
- 2. Incontinência {ou igual uma vez por semana
- 3. Incontinência }ou igual uma vez por semana



4. Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia
5. Caracterização contínua
6. Grau para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. Desconhecido

#### **Funções intestinais**

0. Normal
1. < obstipação diária e sem incontinência
2. Obstipação diária sem incontinência
3. Obstipação < uma vez por semana
4. Incontinência > uma vez por semana mas não diária
5. Sem controle de esfíncter retal
6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. desconhecido

#### **Funções Visuais**

0. Normal
1. Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30
2. Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59
3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99
4. Pior olho com diminuição acentuada dos campos e AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
5. Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
6. Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60
- V. Desconhecido

#### **Funções mentais**

0. Normal
1. Alterações apenas do humor
2. Diminuição discreta da mentação
3. Diminuição normal da mentação
4. Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica)
5. Demência ou grave síndrome cerebral crônica
- V. Desconhecido

#### **Outras funções**

0. Nenhuma
1. Qualquer outro achado devido à EM
2. Desconhecido

<b>Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS)</b>		
<b>Escore</b>	<b>Características</b>	<b>Escore Total</b>
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral grau 1 aceitável)	
1.0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)	
1.5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)	
2.0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
2.5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
3.0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.	
3.5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)	
4.0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
4.5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
5.0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias ( equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)	
5.5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)	
6.0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
6.5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
7.0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)	
7.5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito á cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)	
8.0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
8.5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
9.0	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)	
9.5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)	
10	Morte por esclerose múltipla	
<b>Escore Total</b>		

## ANEXO B - Escala de Incapacidade Neurológica de Guy (GNDS)

**Instruções:** Esta escala é utilizada para avaliar a incapacidade em pacientes com Esclerose Múltipla. Ela possui 12 diferentes domínios, cada um com uma entrevista e uma relação de escores. O escore total da GNDS é a soma dos 12 escores separados. As questões avaliam a incapacidade apresentada pelos pacientes nos últimos 30 dias.

### 1. INCAPACIDADE COGNITIVA:

#### A. Entrevista:

1. Você tem algum problema com a sua memória ou capacidade para se concentrar e planejar as coisas?

( ) Sim ( ) Não

1.1. A sua família ou seus amigos pensam que você tem algum problema deste tipo?

( ) Sim ( ) Não

*Se a resposta para qualquer uma destas questões é SIM:*

1.2. Você precisa da ajuda de outras pessoas para planejar suas atividades diárias, manusear dinheiro ou tomar decisões?

( ) Sim ( ) Não

*Se Sim (para o examinador):*

O paciente está orientado no tempo, espaço e pessoa?

( ) Sim, totalmente.

( ) Sim, parcialmente\*

( ) Não, totalmente desorientado\*

\* Se o paciente não está totalmente orientado todas as suas respostas devem ser confirmadas pelo acompanhante, cujas respostas devem ser mais valorizadas que as informações dadas pelo paciente.

#### B. Score:

0 – Não há problemas cognitivos

1 – Os problemas cognitivos não são notados por familiares ou amigos.

2 – Os problemas cognitivos são notados por familiares e amigos mas não há necessidade de ajuda de outras pessoas.

3 – Os problemas cognitivos requerem ajuda de outros para os afazeres diários normais; o paciente está totalmente orientado no tempo, espaço e quanto à pessoa.

4 – Os problemas cognitivos requerem ajuda de outros para os afazeres normais diários; paciente não está totalmente orientado.

5 – O paciente está completamente desorientado no tempo, no espaço e quanto à pessoa.

### 2. INCAPACIDADE DE HUMOR:

#### A. Entrevista:

2.1. Você tem se sentido ansioso, irritado, deprimido ou tem notado mudança de humor durante este último mês?

( ) Sim ( ) Não

2.2. Você está tomando alguma medicação para este tipo de problema?

( ) Sim ( ) Não

*Se a resposta para qualquer uma destas questões é SIM:*

2.3. Este problema está afetando sua capacidade para realizar qualquer de suas atividades diárias com seu trabalho, afazeres da casa ou atividades sociais habituais com a família e amigos?

( ) Sim ( ) Não

Se SIM:

2.4. Este problema tem sido bastante importante impossibilitando que você faça todas as suas atividades usuais?

( ) Sim ( ) Não

2.5. Você esteve internado no hospital para tratamento psiquiátrico durante o último mês?

( ) Sim ( ) Não

B. Score:

0 – Não há problemas de humor.

1 – Paciente assintomático, em tratamento medicamentoso.

2 – Há problemas de humor mas não afetam a capacidade do paciente de realizar suas atividades diárias usuais.

3 – Há problemas de humor afetando a capacidade do paciente de realizar algumas de suas atividades usuais diárias.

4 – Há problemas de humor impossibilitando que o paciente faça todas as suas atividades usuais diárias.

5 – Os problemas de humor requerem internação do paciente.

X – Desconhecido (*dê o escore como a média dos escores cognitivo e de fadiga, arredondando o resultado para o número inteiro mais próximo*).

### **3. INCAPACIDADE VISUAL:**

A. Entrevista:

3.1. Você tem algum problema com a sua visão que não possa ser corrigido com óculos comuns?

( ) Sim ( ) Não

3.2. Você consegue ler letras de jornal (com os óculos usuais, mas sem lupa)?

( ) Sim ( ) Não

Se NÃO:

3.3. Você consegue ler manchetes de jornal?

( ) Sim ( ) Não

Se NÃO:

3.4. Você consegue contar seus dedos com o braço estendido em sua frente?

( ) Sim ( ) Não

Se NÃO:

3.5. Você enxerga sua mão movimentando na sua frente?

( ) Sim ( ) Não

B. Score:

0 – Não há problemas visuais.

1 – Problemas visuais (visão embaçada, diplopia, escotoma) mas o paciente ainda é capaz de ler jornal.

2 – Incapaz de ler letra de jornal.

3 – Incapaz de ler manchetes de jornal.

4 – Incapaz de contar dedos com o braço estendido.

5 – Incapaz de ver movimentos de mão.

### **4. FALA E INCAPACIDADE DE COMUNICAÇÃO:**

A. Entrevista:

4.1. Você tem algum problema com sua fala?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

4.2. Você tem que repetir as palavras quando fala com sua família ou com os amigos?  
 Sim  Não

*Se SIM:*

4.3. Você precisa usar linguagem de sinais ou ajuda de outra pessoa para que as outras pessoas possam entendê-los?  
 Sim  Não

*Se SIM (para o examinador):*

4.4. O paciente é capaz de comunicar de maneira eficaz usando esses métodos?  
 Sim  Não

**B. Score:**

0 – Não há problemas de fala.

1 – Há problemas de fala não requerendo que o paciente repita quando conversa com outras pessoas.

2 – Há problemas de fala requerendo que o paciente repita quando falando com estranhos.

3 – Há problemas de fala requerendo que o paciente repita quando falando com sua família e amigos.

4 – Há problemas de fala tornando a fala difícil de ser entendida; o paciente é capaz de comunicar de maneira eficaz usando linguagem de sinais ou ajuda de outras pessoas.

5 – O problema de fala torna a fala difícil de ser entendida; o paciente é incapaz de comunicar de maneira eficaz usando linguagem de sinais ou ajuda de outras pessoas.

## **5. INCAPACIDADE DE DEGLUTIÇÃO:**

**A. Entrevista:**

5.1. Você tem que tomar cuidado para engolir alimentos sólidos ou líquidos?  
 Sim  Não

*Se SIM:*

5.2. Você tem que tomar cuidado para engolir a maioria dos alimentos?  
 Sim  Não

*Se SIM:*

5.3. Você tem que ter uma dieta especial, usando alimentos pastosos ou líquidos para sua deglutição?  
 Sim  Não

*Se SIM:*

5.4. Você tem que usar principalmente alimentos batidos no liquidificador?  
 Sim  Não

*Se SIM:*

5.5. Você usa sonda nasogástrica ou tem gastrostomia?  
 Sim  Não

**B. Score:**

0 – Não há problemas de deglutição.

1 – Precisa tomar cuidados para engolir sólidos ou líquidos mas não na maioria das refeições.

2 – Precisa tomar cuidado para engolir sólidos ou líquidos na maioria das refeições; o paciente é capaz ainda de comer alimentos de consistência normal.

3 – Precisa de alimentos especialmente preparados, de consistência modificada.

4 – Tendência para engasgar durante a maioria das refeições.

5 – Disfagia necessitando sonda nasogástrica ou gastrostomia.

**6. INCAPACIDADE COM MEMBRO SUPERIOR:****A. Entrevista:**

6.1. Você tem alguma dificuldade com suas mãos ou braços?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

6.2. Você tem alguma dificuldade para usar o zíper ou os botões de sua roupa?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

6.3. Você é capaz de usar todos os botões e zíper de sua roupa sem ajuda?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

6.4. Você tem alguma dificuldade para amarrar seus sapatos?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

6.5. Você é capaz de dar um laço nos sapatos sem ajuda?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

6.6. Você tem alguma dificuldade para lavar e escovar seus cabelos?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

6.7. Você é capaz de lavar e escovar seus cabelos sem ajuda?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

6.8. Você tem alguma dificuldade para alimentar-se sozinho?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

6.9. Você é capaz de alimentar sem ajuda?

( ) Sim ( ) Não

*Se você é incapaz de realizar qualquer uma das atividades acima:*

6.10. Você pode usar suas mãos ou braços para alguma outra função?

( ) Sim ( ) Não

**B. Score:**

0 – Nenhum problema com membro superior.

1 – Problema com um ou ambos os braços, mas não afetando a capacidade de fazer qualquer uma das funções acima listadas.

2 – Problema com um ou ambos os braços afetando, mas não impossibilitando de realizar qualquer um das funções listadas.

3 – Problema com um ou ambos os braços afetando todas ou impossibilitando de realizar uma ou duas das funções listadas.

4 – Problema com um ou ambos os braços impossibilitando de realizar três ou todas as funções listadas.

5 – Incapaz de usar qualquer braço para qualquer movimento voluntário.

**7. INCAPACIDADE COM O MEMBRO INFERIOR:****A. Entrevista:**

7.1. Você tem alguma dificuldade para caminhar?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

7.2. Você necessita usar algum auxílio para ajudar a caminhar?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

A. Como você sai de casa, geralmente?

( ) Sem ajuda

ou ( ) Com uma bengala ou muleta

ou ( ) Segurando no braço de alguma pessoa

ou ( ) Com duas bengalas ou muletas

ou ( ) Com uma bengala ou muleta e segurando no braço de uma pessoa

ou ( ) Numa cadeira de rodas

B. Como você se movimenta dentro de casa?

( ) Sem ajuda

ou ( ) Com uma bengala ou muleta

ou ( ) Segurando no braço de alguma pessoa

ou ( ) Com duas bengalas ou muletas

ou ( ) Com uma bengala ou muleta e segurando no braço de uma pessoa

ou ( ) Numa cadeira de rodas

*Se você usa cadeira de rodas:*

7.3. Você pode levantar-se e dar alguns passos com ajuda?

( ) Sim ( ) Não

**B. Score:**

0 – A marcha não é afetada.

1 – A marcha é afetada mas o paciente é capaz de caminhar independentemente.

2 – Em geral usa suporte unilateral (uma bengala ou muleta ou um braço de outra pessoa) para caminhar fora de casa, mas consegue ser independente dentro de casa.

3 – Em geral usa suporte bilateral (duas bengalas ou duas muletas, andador ou dois braços) para caminhar fora de casa, ou suporte unilateral (uma bengala ou muleta ou um braço de outra pessoa) para caminhar dentro de casa.

4 – Em geral usa cadeira de rodas para sair de casa, ou suporte bilateral (duas bengalas ou muletas, andador ou dois braços de outra pessoa) para andar dentro de casa.

5 – Em geral usa cadeira de rodas.

**8. INCAPACIDADE DA BEXIGA:**A. Entrevista:

8.1. Você tem alguma dificuldade para urinar?

( ) Sim ( ) Não

8.2. Você está tomando algum remédio para o controle da bexiga?

( ) Sim ( ) Não

*Se a resposta para a primeira questão é SIM:*

8.3. Você tem necessidade de correr ao banheiro, ir frequentemente ou tem dificuldade para iniciar a micção?

( ) Sim ( ) Não

8.4. Você tem tido incontinência urinária neste último mês?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

8.5. Você tem tido incontinência urinária nesta última semana?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

8.6. Você tem tido incontinência urinária todos os dias?

( ) Sim ( ) Não

8.7. Você usa um cateter para esvaziar a bexiga?

( ) Sim ( ) Não

8.8. Você precisa de um cateter permanente na sua bexiga ou (para homens somente) de um coletor de urina (*camisinha*)?

( ) Sim ( ) Não

B. Score:

0 – Sem problemas urinários.

1 – Assintomático devido ao tratamento com drogas.

2 – Frequência urinária, urgência ou hesitação, mas sem incontinência.

3 – Incontinência urinária ocasional (uma ou várias vezes durante o último mês, mas não toda semana), ou cateterização intermitente sem incontinência.

4 – Incontinência urinária frequente (uma vez por semana ou mais durante o último mês, mas não diariamente) ou incontinência urinária ocasional apesar de cateterização intermitente.

5 – Incontinência urinária diária ou uso permanente de sonda ou de coletor de urina.

**9. INCAPACIDADE DE FUNCIONAMENTO INTESTINAL:**A. Entrevista:

9.1. Você tem algum problema intestinal?

( ) Sim ( ) Não

9.2. Você está em uso de algum medicamento para o funcionamento do intestino?

( ) Sim ( ) Não

*Se a resposta para a primeira questão é SIM:*

9.3. Você sofre de constipação intestinal?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

9.4. Você necessita de tomar laxantes ou usar supositório para evacuar?

( ) Sim ( ) Não



9.5. Você em geral usa enemas?

( ) Sim ( ) Não

9.6. Você necessita, em geral, de usar sua mão para ajudar a evacuar?

( ) Sim ( ) Não

9.7. Você tem que correr ao banheiro para evacuar (porque não consegue segurar)?

( ) Sim ( ) Não

9.8. Você tem tido incontinência fecal na última semana?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

9.9. Você tem incontinência fecal toda semana?

( ) Sim ( ) Não

**B. Score:**

0 – Sem problemas intestinais.

1 – Assintomático por uso de medicamentos ou constipação não requerendo qualquer tratamento.

2 – Constipação, necessitando laxativos ou supositórios, ou urgência fecal.

3 – Constipação requerendo uso de enemas.

4 – Constipação requerendo evacuação manual ou incontinência fecal ocasional (uma ou mais vezes durante o último mês, mas não todas as semanas).

5 – Incontinência fecal semanal.

## **10. INCAPACIDADE SEXUAL:**

**A. Entrevista:**

Esta série de perguntas está relacionada à função sexual. Você se importa que eu lhe faça perguntas sobre este assunto?

( ) Sim ( ) Não ( ) Não aplicável (sem vida sexual ativa)

*Se o paciente concorda:*

10.1. Você tem algum problema em relação a sua função sexual?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

10.2. Você tem falta de interesse sexual?

( ) Sim ( ) Não

10.3. Você tem algum problema para se satisfazer ou satisfazer o seu parceiro sexual?

( ) Sim ( ) Não

10.4. A sua função sexual é afetada por algum problema físico tais como alteração da sensibilidade genital, dor ou espasmos?

( ) Sim ( ) Não

10.5. Você tem algum problema com:

*Para homens:* Ereção/ejaculação?

*Para mulheres:* Lubrificação vaginal/orgasmo?

( ) Sim ( ) Não

*Se problemas físicos ou sexuais estão presentes:*

10.6. Alguma destas dificuldades impossibilita totalmente suas atividades sexuais?

( ) Sim ( ) Não

**B. Score:**

0 – Funções sexuais normais ou pessoas que são celibatas voluntariamente.

1 – Redução do interesse sexual.

2 – Problemas para satisfazer a si próprio ou ao parceiro sexual.

3 – Problemas físicos interferindo mas não impossibilitando a atividade sexual.

4 – Problemas autonômicos afetando mas não impossibilitando totalmente a atividade sexual.

5 – Problemas físicos ou autonômicos impossibilitando totalmente a atividade sexual.

X – Desconhecido (*dê a nota com a média das incapacidades do membro inferior, bexiga e funcionamento intestinal, mais próxima ao número inteiro*).

**11. FADIGA:****A. Entrevista:**

11.1. Você tem se sentido cansado ou se cansado facilmente durante o último mês?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

11.2. Você se sente cansado a maioria dos dias?

( ) Sim ( ) Não

11.3. Este cansaço tem afetado sua capacidade de fazer qualquer de suas atividades diárias usuais tais como seu trabalho, suas atividades domésticas ou suas atividades sociais com sua família ou amigos?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

11.4. Este cansaço tem sido tão intenso impossibilitando você de fazer todas as suas atividades usuais?

( ) Sim ( ) Não

*Se SIM:*

11.5. Este cansaço tem sido tão intenso impossibilitando você de fazer todas as suas atividades físicas?

( ) Sim ( ) Não

**B. Score:**

0 – Ausente.

1 – Fadiga ocasional (presente alguns dias).

2 – Fadiga frequente (presente na maioria dos dias).

3 – Fadiga afetando a capacidade do paciente de realizar algumas de suas atividades diárias.

4 – Fadiga impossibilitando o paciente de realizar todas as suas atividades diárias usuais.

5 – Fadiga impossibilitando o paciente de realizar todas as suas atividades físicas.

X – Desconhecido (*dê a nota com a média das incapacidades cognitiva e do humor, mais próxima ao número inteiro*).

**12. OUTRAS INCAPACIDADES:****A. Entrevista:**

12.1. Você tem outros problemas devido à esclerose múltipla tais com dor, espasmos ou tonteiras que não foram mencionados neste questionário?

( ) Sim ( ) Não

12.2. Você está tomando medicamentos para estes problemas?

( ) Sim ( ) Não

*Se a resposta para qualquer uma das perguntas é SIM:*

12.3. Qual é o pior destes problemas? \_\_\_\_\_

12.4. Este problema afeta sua capacidade para realizar qualquer uma de suas atividades diárias usuais?

( ) Sim ( ) Não

12.5. Este problema tem sido tão intenso que impossibilita você de realizar todas as suas atividades diárias usuais?

( ) Sim ( ) Não

12.6. Você já esteve internado no hospital para tratamento deste problema?

( ) Sim ( ) Não

B. Score:

0 – Ausente.

1 – Assintomático, em tratamento medicamentoso.

2 – Há problemas mas não afetam a capacidade do paciente de realizar qualquer atividade diária usual.

3 – Há problemas afetando a capacidade do paciente de realizar algumas de suas atividades diárias.

4 – Há problemas, impossibilitando o paciente de realizar todas as suas atividades diárias usuais.

5 – Há problemas, requerendo internação hospitalar para avaliação ou tratamento.

**ESCORE TOTAL DA ESCALA GNDS:**

## ANEXO C - Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida (DEFU)

*Determinação funcional da qualidade de vida na Esclerose múltipla (DEFU).*

	Nunca	Um pouco	Às vezes	Muitas vezes	Sempre
<b>Mobilidade</b>					
1. Tenho problemas, devido a minha condição física, em manter minha família	0	1	2	3	4
2. Sou capaz de trabalhar mesmo em casa	0	1	2	3	4
3. Tenho problemas para andar	0	1	2	3	4
4. Tenho limitações na vida social	0	1	2	3	4
5. Minhas pernas são fortes	0	1	2	3	4
6. Tenho constrangimento em lugares públicos	0	1	2	3	4
7. Fiz planos por causa de minha doença	0	1	2	3	4
<b>Escore parcial:</b>					
<b>Sintomas</b>					
8. Tenho náuseas	0	1	2	3	4
9. Tenho dores	0	1	2	3	4
10. Sinto-me doente	0	1	2	3	4
11. Sinto-me fraco	0	1	2	3	4
12. Tenho dores nas juntas	0	1	2	3	4
13. Tenho dores de cabeça	0	1	2	3	4
14. Tenho dores musculares	0	1	2	3	4
<b>Escore parcial:</b>					
<b>Estado emocional</b>					
15. Estou triste	0	1	2	3	4
16. Estou perdendo a fé na luta contra minha doença	0	1	2	3	4
17. Sou capaz de curtir a vida	0	1	2	3	4
18. Sinto-me prisioneiro da minha doença	0	1	2	3	4
19. Estou deprimido por causa da minha situação	0	1	2	3	4
20. Sinto-me inútil	0	1	2	3	4
21. Sinto-me dominado pela doença	0	1	2	3	4
<b>Escore parcial:</b>					
<b>Satisfação pessoal</b>					
22. Meu trabalho mesmo em casa me satisfaz	0	1	2	3	4
23. Aceitei minha doença	0	1	2	3	4
24. Tenho prazer no que faço quando me divirto	0	1	2	3	4
25. Estou satisfeito com a minha qualidade de vida	0	1	2	3	4
26. Estou frustrado por causa da minha condição	0	1	2	3	4
27. Sinto um propósito na vida	0	1	2	3	4
28. Sinto-me motivado em realizar coisas	0	1	2	3	4
<b>Escore parcial:</b>					
<b>Pensamento e fadiga</b>					
29. Tenho perda de energia	0	1	2	3	4
30. Sinto-me cansado	0	1	2	3	4
31. Tenho dificuldade em iniciar tarefas por estar cansado	0	1	2	3	4
32. Tenho dificuldade em terminar tarefas por estar cansado	0	1	2	3	4
33. Preciso repousar durante o dia	0	1	2	3	4
34. Tenho dificuldade em lembrar das coisas	0	1	2	3	4
35. Tenho dificuldade em me concentrar	0	1	2	3	4
36. Meu raciocínio está lento	0	1	2	3	4
37. Tenho dificuldade em aprender novas tarefas	0	1	2	3	4
<b>Escore parcial:</b>					
<b>Situação social e familiar</b>					
38. Sinto-me distante dos amigos	0	1	2	3	4
39. Tenho suporte emocional da família	0	1	2	3	4
40. Tenho suporte dos amigos e vizinhos	0	1	2	3	4
41. Minha família aceitou a doença	0	1	2	3	4
42. A comunicação da família a respeito da doença é pobre	0	1	2	3	4
43. Minha família tem dificuldades em reconhecer minha piora	0	1	2	3	4
44. Sinto-me excluído dos fatos	0	1	2	3	4
<b>Escore parcial:</b>					
<b>Anexo</b>					
45. Os efeitos colaterais me incomodam	0	1	2	3	4
46. Sou forçado a passar algum tempo na cama	0	1	2	3	4
47. Sinto-me junto ao parceiro	0	1	2	3	4
48. Tive contato sexual no último ano. Não...Sim... Se sim,estou satisfeito com minha vida sexual	0	1	2	3	4
49. A equipe médica é acessível às minhas dúvidas	0	1	2	3	4
50. Estou orgulhoso de como enfrento a doença	0	1	2	3	4
51. Sinto-me nervoso	0	1	2	3	4
52. Estou preocupado que minha doença piore	0	1	2	3	4
53. Estou dormindo bem	0	1	2	3	4
<b>Escore parcial:</b>					
<b>Escore total:</b>					

## ANEXO D - Escala Modificada de Impacto da Fadiga (MFIS)

Você deverá marcar uma alternativa:

Escala Modificada de Impacto da Fadiga (MFIS)					
	Nunca	Raro	Poucas Vezes	Muitas Vezes	Sempre
01) Eu tenho estado menos atento (a)	0	1	2	3	4
02) Eu tenho tido dificuldades de prestar atenção pôr longos períodos	0	1	2	3	4
03) Eu tenho sido incapaz de pensar claramente	0	1	2	3	4
04) Eu tenho sido desajeitado e descoordenado	0	1	2	3	4
05) Eu tenho estado esquecido	0	1	2	3	4
06) Eu tenho tido que me adequar nas minhas atividades físicas	0	1	2	3	4
07) Eu tenho estado menos motivado para fazer qualquer coisa que requer esforço físico	0	1	2	3	4
08) Eu tenho estado menos motivado para participar de atividades sociais	0	1	2	3	4
09) Eu tenho estado limitado nas minhas habilidades para fazer coisas fora de casa	0	1	2	3	4
10) Eu tenho dificuldades em manter esforço físico pôr longos períodos	0	1	2	3	4
11) Eu tenho tido dificuldades em tomar decisões	0	1	2	3	4
12) Eu tenho estado menos motivado para fazer algo que requer pensar	0	1	2	3	4
13) Meus músculos têm sentido fraqueza	0	1	2	3	4
14) Eu tenho estado fisicamente desconfortável	0	1	2	3	4
15) Eu tenho tido dificuldades em terminar tarefas que requerem esforço pensar	0	1	2	3	4

16) Eu tenho tido dificuldades em organizar meus pensamentos quando estou fazendo coisas em casa ou no trabalho	0	1	2	3	4
17) Eu tenho estado menos capaz de completar tarefas que requerem esforço físico	0	1	2	3	4
18) Meu pensamento tem estado mais lento	0	1	2	3	4
19) Eu tenho tido dificuldades em concentração	0	1	2	3	4
20) Eu tenho limitação nas minhas atividades físicas	0	1	2	3	4
21) Eu tenho precisado descansar com mais frequência ou pôr longos períodos	0	1	2	3	4

**ESCORE TOTAL DA MFIS:**