

ÍNDICE

RESUMO	5
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO	7
ESCLEROSE MÚLTIPLA	8
Fisiopatologia	9
Critérios de diagnóstico da EM	11
Sintomatologia.....	13
Subtipos clínicos.....	15
CONCEITO DE FADIGA	19
Factores precipitantes/ agravamento e de alívio da fadiga.....	24
Factores preditivos da fadiga na EM.....	26
RELAÇÕES DA FADIGA	28
Fadiga e incapacidade.....	28
Fadiga e cognição	30
Fadiga e alterações psicológicas/ depressão.....	31
Fadiga e distúrbios do sono	32
FISIOPATOLOGIA DA FADIGA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	36
Mecanismos Centrais.....	38
▪ Fenómenos de desmielinização e perda axonal/ alterações neuroendócrinas	40

▪ Fenómenos Imunológicos.....	44
▪ Fenómenos Autonómicos	45
Mecanismos Periféricos.....	46
MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA FADIGA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA	47
Análise subjectiva.....	49
Análise objectiva	53
▪ Fadiga motora	54
▪ Fadiga cognitiva	55
▪ Astenia.....	57
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA FADIGA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	58
TERAPÊUTICA DA FADIGA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA	59
Farmacológica	59
Não-farmacológica	62
QUALIDADE DE VIDA	64
CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Subtipos clínicos da EM.	15
Figura 2: Subtipo SR.....	16
Figura 3: Subtipo PP.	17
Figura 4: Subtipo SP.	17
Figura 5: Subtipo PR.....	18
Figura 6: Modelo proposto por Bol et al. 2010.....	29
Figura 7: Relação da fadiga e o sono.	35
Figura 8: Falha na condução axonal por alterações nos canais iónicos.	40
Figura 9: Núcleos da base.	43
Figura 10: Rochester Fatigue Diary.	57
Figura 11: Recurso a terapêuticas farmacológicas em doentes com EM e fadiga.....	61

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Critérios de McDonald de 2010 para diagnóstico da EM	12
Tabela 2: Sinais e sintomas na EM	14
Tabela 3: Múltiplas variáveis descritas pela avaliação subjectiva da fadiga	22
Tabela 4: Factores relacionados com a fadiga.	23
Tabela 5: Factores precipitantes/agravantes e de alívio deste sintoma	24
Tabela 6: Mecanismos centrais de formação da fadiga na EM.....	38
Tabela 7: Autores que se dedicaram ao estudo da fadiga na EM e respectivas descobertas ...	39
Tabela 8: Mecanismos periféricos de formação da fadiga.....	46
Tabela 9: Métodos de avaliação da fadiga na EM	48
Tabela 10: Estudos e diferentes métodos subjectivos de quantificação da fadiga na EM	49
Tabela 11: Múltiplas escalas subjectivas (algumas foram adaptadas para diferentes países). 50	
Tabela 12: Fatigue Severity Scale	52
Tabela 13: Estudos em que se aplicaram diferentes métodos objectivos da quantificação da fadiga na EM.	53
Tabela 14: Grupos farmacológicos com comprovado aumento dos níveis de fadiga.....	58
Tabela 15: Terapêuticas disponíveis para tratamento da fadiga na EM.....	59

RESUMO

Introdução: A Esclerose Múltipla é uma doença desmielinizante do Sistema Nervoso Central com grande impacto bio-psico-social em virtude da sua frequência, cronicidade e prevalência em adultos jovens. Apresenta-se com sintomatologia variada, porém a fadiga é o sintoma mais frequentemente descrito, representando a principal causa de absentismo laboral e de degradação da qualidade de vida nestes doentes.

Objectivos: Este artigo visa apresentar a evolução da definição e classificação da fadiga na Esclerose Múltipla, as alterações fisiopatológicas que a sustentam, os instrumentos de avaliação disponíveis e as principais opções terapêuticas.

Desenvolvimento: A fadiga é um termo médico de difícil definição, o que implicou o desenvolvimento de múltiplas técnicas, subjectivas e objectivas para sua melhor caracterização e quantificação. A sua fisiopatologia não está ainda totalmente esclarecida, envolvendo uma multiplicidade de mecanismos, nomeadamente periféricos e, sobretudo, centrais, razão pela qual muitas das terapêuticas disponíveis actuam a este nível, com resultados benéficos.

Conclusões: As diferentes definições e classificações da fadiga enunciadas ao longo do tempo complementam-se e permitem uma abordagem integrada de um sintoma tão complexo. As relações entre a fadiga e outras alterações verificadas na Esclerose Múltipla, nomeadamente a incapacidade, cognição, depressão e distúrbios do sono estão bem documentadas e permitem um melhor entendimento deste fenómeno. Os mecanismos centrais na génese da fadiga na Esclerose Múltipla são actualmente os mais aceites, com evidência de disrupção das vias cortico-subcorticais, todavia outros factores estão envolvidos, nomeadamente os periféricos. A sua terapêutica requer uma abordagem integrada do doente através do recurso a estratégias farmacológicas e não-farmacológicas visando a melhoria da sua qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis is a demyelinating disease of the central nervous system with great bio-psycho-social impact because of its frequency, chronicity and prevalence in young adults. It presents with various symptoms, but fatigue is the most often reported, representing the leading cause of absenteeism and loss of quality of life in these patients.

Objectives: This article presents the evolution of the definition and classification of fatigue in Multiple Sclerosis, the pathophysiologic changes that support it, the assessment tools available and the principal treatment options.

Development: Fatigue is a medical term difficult to define, which led to the development of multiple techniques, both subjective and objective, for better characterization and quantification. Its pathophysiology is not yet fully understood, involving a multiplicity of mechanisms, including peripheral and especially central, reason why many of the available therapies act at this level, with beneficial results.

Conclusions: The different definitions and classifications of fatigue over time are complementary and allow an integrated approach of such a complex symptom. The relationship between fatigue and other changes in multiple sclerosis, including disability, cognition, depression and sleep disorders are well documented and allow a better understanding of this phenomenon. The central mechanisms in the genesis of Multiple Sclerosis fatigue are currently the most accepted, with evidence of disruption of cortico-subcortical pathways, but other factors are involved, including peripherals. Its treatment requires an integrated approach of each patient through the use of pharmacological and non-pharmacological strategies in order to improve his quality of life.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, Fadiga, Fisiopatologia, Neuroimagiologia, Quantificação, Tratamento, Qualidade de Vida.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla é uma doença crónica e desmielinizante do Sistema Nervoso Central, com grande impacto bio-psico-social, em virtude da sua frequência, cronicidade e prevalência em adultos jovens.

Um sintoma frequentemente descrito é a fadiga, atingindo a maioria dos doentes e representando a razão mais comum de incapacidade profissional, com graves repercussões socioeconómicas e consequente deterioração da qualidade de vida.

A fadiga representa um conceito médico de difícil definição e classificação devido à sua complexidade e variabilidade de apresentação.

A dificuldade na sua definição, parcialmente devido à sua componente subjectiva, implicou o desenvolvimento de múltiplas técnicas para uma quantificação mais precisa.

A sua fisiopatologia não está ainda completamente esclarecida, envolvendo uma multiplicidade de factores, tais como disfunção dos circuitos entre tálamo, gânglios da base e córtex frontal, alterações das vias serotoninérgicas e noradrenérgicas, distúrbios do eixo neuroendócrino e processos imunológicos devido à síntese aumentada de substâncias biológicas, incluindo citocinas pró-inflamatórias.

O diagnóstico da fadiga nesta doença compreende métodos subjectivos, como questionários e escalas padronizadas, e objectivos, incluindo os mais recentes estudos neuro-imagiológicos. Estes proporcionaram uma abordagem funcional das áreas afectadas identificando alterações metabólicas, com diferentes níveis de activação cortical e sub-cortical.

O tratamento da fadiga requer uma abordagem compreensiva e individualizada, combinando terapêutica não-farmacológica e farmacológica, com base nos factores intrínsecos do doente e no meio em que se encontra inserido.

ESCLEROSE MÚLTIPLA

Desde o início do século XIX que alguns autores documentaram alterações clínicas em doentes com um quadro semelhante ao da Esclerose Múltipla (EM), porém apenas em 1866 a doença foi descrita por Jean-Martin Charcot, após observação da “esclerose em placas disseminada” no cérebro de uma doente com sintomatologia característica. Em 1968, Jean-Martin Charcot delineou os achados neuropatológicos desta doença, denominada de Doença de Charcot até 1921 (The International MS Journal, 2008).

Em 1878 foi descoberta a mielina por Louis Ranvier e, somente em 1916, James Dawson descreveu detalhadamente as lesões histopatológicas, sua distribuição e estádios.

Entretanto, inúmeros têm sido os estudos relacionados com esta patologia neurológica, que é a principal doença inflamatória e desmielinizante do Sistema Nervoso Central (SNC), com uma prevalência média europeia de 83/100000 (nas últimas três décadas), mais elevada em países do Norte da Europa. Há maior atingimento do sexo feminino (relação de 2:1) e prevalência mais elevada no grupo etário dos 35-64 anos (Pugliatti et al. 2006).

A etiologia da EM é ainda desconhecida, sabendo-se que é multifactorial com implicação de causas imunológicas, genéticas, ambientais e infecciosas.

A fadiga pode sinalizar o início da EM, precedendo por semanas ou meses o primeiro surto, pode ser transitória - frequentemente associada ou precedendo um surto, ou crónica - persistindo ao longo do tempo.

As repercussões da fadiga são inúmeras, condicionando a capacidade de realizar as actividades de vida diárias e diminuindo a qualidade de vida. Representa uma das principais razões de abandono profissional nos doentes com EM.

FISIOPATOLOGIA

A EM é uma doença crónica e desmielinizante do SNC, que se caracteriza por uma tríade de inflamação, desmielinização e gliose.

Os principais alvos do ataque inflamatório parecem ser a mielina do SNC ou os oligodendrócitos. A bainha de mielina é uma estrutura que envolve os axónios promovendo o isolamento do influxo nervoso ao longo destes.

Os axónios mielinizados propagam os impulsos nervosos de modo saltatório, sendo a corrente induzida pela abertura de canais de sódio, que se encontram nos nódulos de Ranvier. A abertura de canais de potássio finaliza o fluxo e leva à repolarização.

Na EM, as placas escleróticas com inflamação perivascular condicionam, nas áreas desmielinizadas, distorções ou bloqueios da transmissão dos impulsos nervosos.

As causas mais comuns de falha na condução do estímulo nervoso incluem: dano dos canais de sódio, ausência virtual dos canais de sódio na membrana internodal e o aumento da capacitância na área desmielinizada.

As falhas ou lentificação da condução de estímulos foram bem documentadas através de ausências ou atrasos nos potenciais evocados, com sérias repercussões clínicas por degradação do feedback da informação proprioceptiva.

A perda axonal nas áreas desmielinizadas é variável, mas geralmente substancial. A presença de lesões clinicamente silenciosas é possível e comum quando a desmielinização afecta uma minoria de fibras numa via, permanecendo intacta a condução nas fibras em redor.

As principais áreas envolvidas são as periventriculares dos hemisférios cerebrais, nervos ópticos, tronco cerebral, cerebelo e a espinhal medula (Burks & Johnson, 2000).

Estudos imunocitoquímicos revelaram que as principais células da inflamação são linfócitos T (CD4+ e CD8+). Os macrófagos desempenham também um papel primordial neste processo, localizando-se no centro da lesão.

Na EM as lesões são disseminadas e atingem não só a substância branca mas também a substância cinzenta. Nos últimos anos a utilização de novas técnicas de RM de alta resolução, assim como o recurso a novas técnicas em neuropatologia tem demonstrado a existência de um forte envolvimento da substância cinzenta que não tinha sido suficientemente valorizado nos estudos clássicos.

As lesões apresentam-se em diferentes estádios, desde placas agudas (com infiltrado inflamatório activo e macrófagos carregados com lípidos e produtos de degradação da mielina) até inactivas (cicatrizes gliais desmielinizadas e crónicas) (Burks & Johnson, 2000).

Não existe um exame complementar de diagnóstico patognomónico de EM devendo, portanto, ser realizado um conjunto de exames que permitam excluir outras condições, estabelecer o diagnóstico mais correcto e o prognóstico para futuras decisões terapêuticas. O desenvolvimento de técnicas imagiológicas, como a ressonância magnética (RM), possibilitou enormes progressos nesta área de investigação médica.

A visualização do SNC melhorou drasticamente após os trabalhos de Ian Young que, em 1981, demonstrou a aplicação efectiva da RM no diagnóstico da EM. A técnica desde logo mostrou poder ser usada para quantificação da gravidade da doença e monitorização da eficácia das terapêuticas (Young et al. 1981).

Com a utilização do meio de contraste gadolínio-DPTA na RM foi possível identificar a alteração da permeabilidade da barreira hemato-encefálica, indicando áreas de inflamação (lesões captantes) (Grossman et al. 1986).

Actualmente, a RM com administração de gadolínio pode ser utilizada na identificação de novas lesões, permitindo uma monitorização objectiva da actividade da doença e da sua evolução, representando também um método rápido e objectivo de avaliação da eficácia de novas terapêuticas.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA EM

Múltiplos critérios têm sido propostos ao longo dos anos de forma a categorizar a probabilidade ou certeza diagnóstica da EM com base em parâmetros clínicos, sem ou com apoio da imagem ou do LCR, sendo os mais amplamente difundidos os de Schumacher, Poser e de McDonald.

Os critérios consensualmente mais utilizados têm sido os de McDonald modificados (revistos em 2005).

Foi muito recentemente efectuada revisão dos critérios de McDonald (Polman et al. 2011), na tentativa de agilizar o diagnóstico tentando manter a especificidade e melhorar a sensibilidade. A principal actualização proposta advém da possibilidade de fazer o diagnóstico de EM definitiva logo na primeira RM, através do melhor conhecimento actual dos mecanismos imagiológicos da formação de lesões (Tabela 1).

Apresentação clínica	Informação complementar necessária para diagnóstico de EM
≥ 2 surtos Evidência clínica objectiva de ≥ 2 lesões ou 1 lesão com evidência de surto prévio	Nenhuma
≥ 2 surtos Evidência clínica objectiva de ≥ 1 lesão	<u>Disseminação no espaço:</u> ≥ 1 lesão T2 em pelo menos 2 das 4 regiões típicas de EM no SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou espinhal medula) ou Aguardar novo surto que envolva uma região diferente do SNC

<p>1surto</p> <p>Evidência clínica objectiva de ≥ 2 lesões</p>	<p><u>Disseminação no tempo:</u></p> <p>Presença simultânea lesões assintomáticas realçadas ou não com gadolínio em qualquer momento ou</p> <p>Nova lesão em T2 e/ou realçada pelo gadolínio em RM de seguimento independentemente da ocasião, em relação à RM de base ou</p> <p>Aguardar um segundo surto</p>
<p>1surto</p> <p>Evidência clínica objectiva de 1 lesão (síndrome clínico isolado)</p>	<p><u>Disseminação no espaço e no tempo</u></p>
<p>Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (subtipo PP)</p>	<p><u>1 ano de progressão da doença + 2 dos 3 critérios seguintes:</u></p> <p>Evidência de disseminação no espaço baseada em ≥ 1lesão T2 nas regiões típicas de EM no SNC (periventricular, justacortical, infratentorial)</p> <p>Evidência de disseminação no espaço na espinhal medula baseada em ≥ 2 lesões T2</p> <p>LCR positivo (bandas oligoclonais e/ou IgG elevada)</p>

Tabela 1: Critérios de McDonald de 2010 para diagnóstico da EM (Polman et al. 2011)

Todos os critérios têm uma localização temporal própria, não rivalizando uns com os outros. Representam, pois, ajustes em relação ao anterior atendendo aos conhecimentos que se vão actualizando.

SINTOMATOLOGIA

É uma das patologias com maior impacto bio-psico-social, em virtude da sua frequência, cronicidade e prevalência em adultos jovens.

A apresentação inicial da EM, de forma aguda ou insidiosa, manifesta-se com sintomatologia variada e dependente da localização específica das lesões, porém o espectro de alterações neurológicas é vasto: Motor, Sensitivo, Visual, Cerebelar, Tronco cerebral, Cognitivo e Autônomo (Tabela 2).

Alterações Sensitivas dos membros	Parestesias Disestesias Sinal de Lhermitte <i>Useless hand syndrome</i> (mão desajeitada)
Déficé Motor	Parésias Espasticidade Hiperreflexia Sinal de Babinsky
Disfunção das vias visuais	Nevrite óptica
Disfunção das vias oculomotoras	Diplopia Oftalmoplegia Internuclear
Déficé cognitivo	Déficé de atenção e memória recente Lentificação dos processos cognitivos Fadiga cognitiva
Disfunção cerebelar	Ataxia Tremor Nistagmo
Disfunção sexual e dos esfíncteres	Urgência miccional até incontinência urinária Obstipação ou incontinência fecal

Disfunção do tronco cerebral	Vertigem Nevralgia do trigémio
Fadiga	
Depressão	
Intolerância ao calor	Fenómeno de Uhthoff
Epilepsia	

Tabela 2: Sinais e sintomas na EM

A incapacidade permanente resulta em grande parte da destruição axonal, sobretudo das longas vias de condução, como o tracto piramidal e as colunas dorsais, que veiculam informação de e para os membros inferiores, e que ao longo dos anos vão sofrendo múltiplos ataques, acumulando destruição axonal até à perda da função dos membros inferiores.

A fadiga é frequentemente descrita, atinge a maioria dos doentes 78-95% dos doentes com EM (Freal et al. 1984; Fisk et al. 1994) e constituindo a razão mais comum de incapacidade profissional e a principal causa de absentismo nos jovens adultos, com graves repercussões socioeconómicas e consequente deterioração da qualidade de vida.

SUBTIPOS CLÍNICOS

A EM apresenta uma grande heterogeneidade clínica, podendo ser assintomática ou sintomática. Estão descritos quatro subtipos clínicos com base no padrão da doença (Figura1).

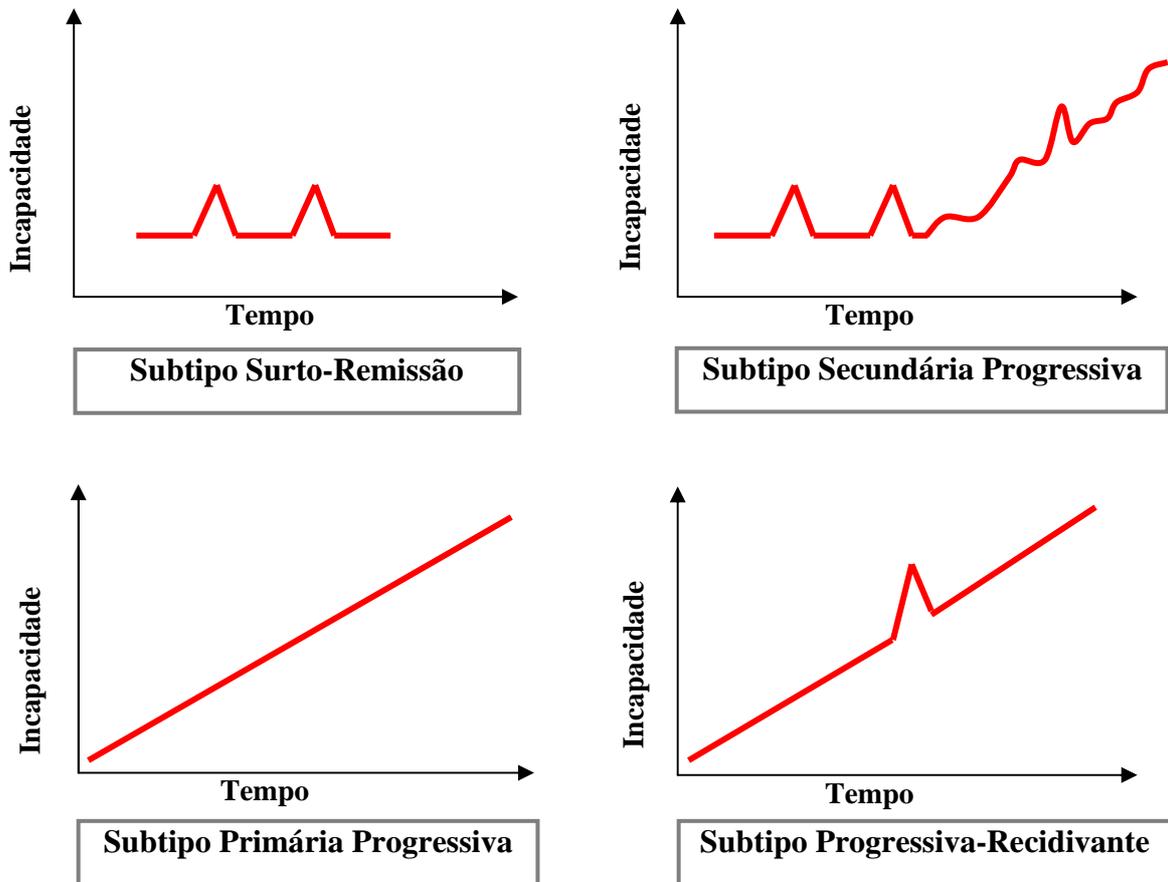


Figura 1: Subtipos clínicos da EM. Adaptado de Lublin & Reingold, 1996

▪ **EM Surto-Remissão**

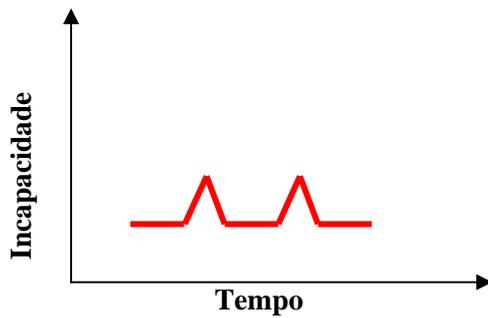


Figura 2: Subtipo SR. Adaptado de Lublin & Reingold, 1996

As formas de Surto-Remissão (SR) representam cerca de 85% de todos os casos de EM, apresentando-se como curso mais frequente desta patologia. Usualmente inicia-se entre a segunda e terceira décadas de vida, com maior prevalência no sexo feminino (relação de 2:1) e na raça caucasóide (Noseworthy et al. 2000).

O síndrome clínico isolado (SCI) representa a principal forma de apresentação deste subtipo clínico, devendo-se a lesões desmielinizantes do SNC monofocais ou multifocais, que ainda não é EM, podendo converter-se ou não.

As lesões são subclínicas em 50% a 75% dos doentes na RM do cérebro, potenciando o risco de desenvolvimento de EM nos anos subsequentes, devido a um processo disseminado no tempo (Tintore et al. 2005).

Sem terapêutica instituída, a maioria dos doentes com um curso clínico de SR irão desenvolver uma forma secundária progressiva (SP), em que predominam as lesões destrutivas sobre o componente inflamatório, com acumulação de incapacidade e degradação do estado geral (Cañellas et al. 2007).

Acredita-se que a instituição precoce da terapêutica modificadora da doença permite alterar o seu curso, diminuindo o número de surtos, a acumulação de lesões e de incapacidade a médio-longo prazo. No subtipo SP ainda com surtos poderá também apresentar algumas vantagens, embora mais frustrantes (Cañellas et al. 2007).

- **EM primária progressiva**

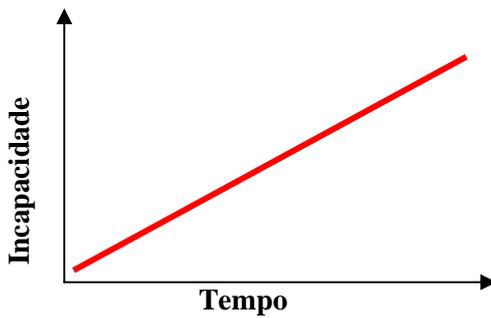


Figura 3: Subtipo PP. Adaptado de Lublin & Reingold, 1996

Este subtipo clínico (PP) representa apenas 15% dos casos de EM cursando com declínio funcional desde o início da doença. É mais frequente em doentes mais idosos e no sexo masculino (Montalban, 2005), apresentando-se frequentemente com paraparésia espástica progressiva. Não responde às terapêuticas imunomoduladoras.

- **EM secundária progressiva**

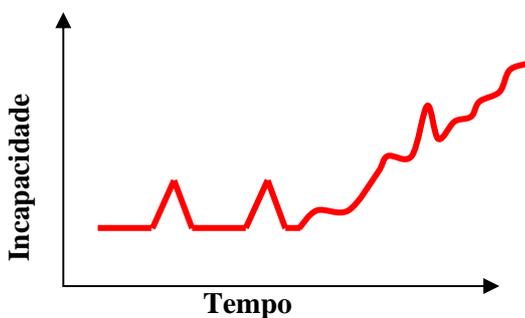


Figura 4: Subtipo SP. Adaptado de Lublin & Reingold, 1996

Inicia-se com um padrão clássico de EM Surto-Remissão passando a determinada altura a um declínio progressivo característico da EM progressiva primária; aproximadamente 50% dos doentes com EM Surto-Remissão manifestarão EM progressiva secundária após 15 anos de doença o que leva à ideia de que este subtipo corresponde a um estágio tardio da doença clássica (Fauci et al. 2009).

▪ **EM Progressiva-Recidivante**

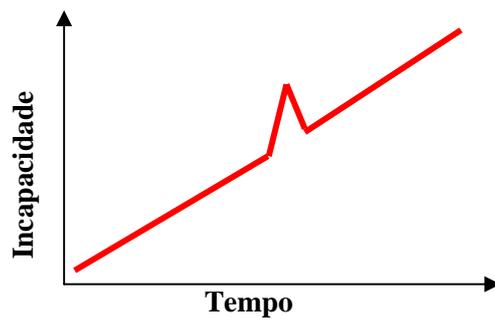


Figura 5: Subtipo PR. Adaptado de Lublin & Reingold, 1996

Neste subtipo clínico (PR), que corresponde a 5% dos casos, ocorre uma evolução progressiva ao longo dos anos, ocorrendo surtos, dos quais os doentes podem recuperar totalmente ou não (Lublin & Reingold, 1996).

CONCEITO DE FADIGA

A fadiga permanece um termo médico sem total definição, em parte devido à sua componente subjectiva. A sua compreensão carece do entendimento pleno da fisiopatologia adjacente e do respectivo tratamento, mas também de critérios qualitativos e quantitativos de medição, temas para os quais não existe ainda um consenso. Contudo, é unânime a diferenciação entre a fadiga na EM e a fadiga em indivíduos saudáveis.

Da interpretação das várias tentativas de definição da fadiga rapidamente se infere que a complexidade dos componentes implicados dificulta a representação do sintoma, pelo que se torna necessária uma definição mais simplista e que permita a sua inclusão em métodos quantificáveis.

A evolução do conceito de fadiga remonta às últimas décadas, com inúmeros trabalhos dedicados a esta temática, porém a referência a este sintoma era rara em estudos prévios à década de 80.

Segundo Freal et al. (1984), um dos primeiros estudos sobre a fadiga na EM, as principais características encontradas por questionários incluíram a disfunção motora, distúrbios de sono, necessidade de repouso e agravamento com o calor e vespertino, porém nenhuma referência foi feita às alterações cognitivas. Neste estudo, 78% dos doentes reportaram fadiga, sendo que muitos destes classificaram-na como *similar* ou *exactamente igual* (43% e 11%, respectivamente) a uma exacerbação da EM, pelo que a definição de fadiga passava pelo “agravamento dos sintomas da EM durante mais de 24 horas”. A prematuridade da avaliação da fadiga conduziu, neste caso, a que factores confusionais limitassem a sua definição, dando origem a incerteza na distinção com outros sintomas.

Em 1988, Krupp et al. comparou um grupo de doentes com EM com um grupo controlo (indivíduos sem doença), encontrando as principais diferenças no grau de gravidade,

impacto dos sintomas e sensibilidade ao calor, permanecendo a falta de caracterização dos distúrbios cognitivos. Definiram-na como “sensação de cansaço físico ou falta de energia, distinto de tristeza ou debilidade”.

No *Multiple Sclerosis Council*, em 1998 a fadiga foi definida como “falta subjectiva de energia mental e/ou física, que é percebida pelo próprio ou pelo prestador de cuidados de saúde como interferindo na actividade usual ou desejada”. Estabeleceram ainda os conceitos de fadiga aguda (de novo, até seis semanas de evolução) ou crónica (com mais de seis semanas de evolução).

Em 1999, Aaronson et al. propuseram como definição de fadiga “a percepção de diminuição da capacidade física e/ou mental, devida a um desequilíbrio entre a oferta, utilização e restauro dos recursos necessários para desenvolver uma actividade”, incluindo a perspectiva da fadiga física e cognitiva.

Da complexidade do mecanismo de fadiga resultou também a sua divisão em três subtipos (Iriarte et al. 2000):

- **Astenia**, que corresponde à fadiga em repouso, independente do nível de sobrecarga física/mental e cujos sintomas não desaparecem com o sono;
- **Fatigabilidade patológica**, que surge aquando da realização de actividade física;
- **Fadiga como fundo da deterioração dos outros sintomas.**

Vários autores tentaram caracterizar a fadiga: “sensação extrema de cansaço, falta de energia ou sentimentos de exaustão” (Comi et al. 2001), “dificuldade em iniciar ou manter um esforço voluntário, distinto de tristeza ou falta de força”, (Chaudhuri & Behan, 2004).

Porém, com o decorrer das décadas e dos avanços científicos e tecnológicos na área da Medicina vários mecanismos fisiopatológicos foram sendo descobertos, havendo cada vez mais a necessidade de categorizar a fadiga segundo estes.

Chaudhuri & Behan (2004) propuseram uma diferenciação baseada na fisiologia entre fadiga **periférica** e **central**, ao passo que Kos et al. (2008) enunciaram a fadiga **primária** – relacionada com mecanismos próprios da doença, nomeadamente dos fenómenos de inflamação, degeneração, gliose e perda axonal, e a **secundária** – as consequências da doença, designadamente distúrbios do sono, problemas urinários, espasmos, dor, distúrbios psicológicos e terapêutica farmacológica da EM.

Porém, Mills & Young (2008) congregaram a análise qualitativa (**subjectiva**) e quantitativa (**objectiva**) das características relacionadas com a fadiga, definindo-a como “dano motor e cognitivo, reversível, com diminuição da motivação e necessidade de descansar, de início súbito ou precipitada por actividade física ou mental, humidade, infecção aguda ou ingestão alimentar; surge alívio com o sono ou descanso diurno; agrava ao longo do dia, podendo estar presente diariamente, estando geralmente presente por anos e com maior severidade que qualquer fadiga pré-mórbida” (Tabelas 3 e 4).

<u>Motoras</u>	Parésias, disartria e hipofonia (por disfunção bulbar), incoordenação e tremor e alterações da capacidade muscular máxima por cansaço
<u>Cognitiva</u>	Incapacidade da manutenção de actividades mentais intensivas, que são agravadas com o esforço motor
<u>Motivação, energia e necessidade de repousar</u>	Falta de motivação para finalizar uma actividade para prevenir o cansaço
<u>Alterações comportamentais e do sono</u>	Repouso por pequenos períodos ao longo dia para prevenir a fadiga e evicção de inúmeras actividades que são percebidas como sendo potencialmente causadores de fadiga, o que se repercute em termos sociais

Tabela 3: Múltiplas variáveis descritas pela avaliação subjectiva da fadiga (Mills & Young, 2008)

Na análise estatística do grupo estudado, apenas 1,1% do total de pessoas com EM apresentavam somente fadiga cognitiva e 10,2% fadiga motora, mas a grande maioria, 86,8% apresentavam ambas (Mills & Young, 2008).

	Tema	Item	Descrição	Prevalência (n=635)	
Experiência subjectiva	Características motoras	1	Cansaço	81.3	18.7
		2	Parésias	83.9	16.1
		3	Debilidade	86.8	13.2
		4	Problemas de linguagem	52	48
		5	Coordenação pior ao logo do dia	65.2	34.8
	Características cognitivas	6	Concentração em tarefas simples	75	25
		7	Erros quando cansado	82.4	17.6
		8	Concentração pior ao longo do dia	69.8	30.2
	Motivação	9	Falta de energia	84	16
		10	Descansar durante o dia	74.2	18.7
	Energia	11	Dormir durante o dia	49.2	50.8
		12	Forçado a parar a actividade	77.9	22.1
	Necessidade de repouso	13	Desabafar	73.9	26.1
		14	Evicção de tarefas	79.7	20.3
		15	Pensar nas tarefas leva á sua evicção	66.9	33.1
		16	Forçar-se a fazer tarefas	78.3	21.7
	Sono Comportamento	17	Períodos de sono durante o dia	50.9	49.1
		18	Realizar tudo durante a manhã	52.7	47.3
	Outras	19	Bocejar excessivamente	47.8	52.2
Cadência (Evolução)	20	Ocorre rapidamente	77.7	22.3	
	21	Piora ao longo do dia	66.5	33.5	
	22	Ao longo do dia	77.7	22.3	
	23	Cansaço na maioria dos dias	76.5	23.5	
	24	Cansaço durante o repouso	60.4	39.6	
Factores precipitantes/ agravantes	25	Exercício físico induz cansaço	79.6	20.4	
	26	Esforço mental piora a fadiga	54.7	45.3	
	27	Esforço metal induz cansaço	50.9	49.1	
	28	Disfunção mental no calor	62	38	
	29	Calor e humidade induz cansaço	77.5	22.5	
	30	Calor e humidade induz sonolência	66.1	33.9	
	31	Calor e humidade induz disfunção global	59.9	40.1	
	32	Sonolência pós-prandiais	46.9	53.1	
	33	Sono interrompido piora fadiga	84.9	15.1	
	34	Stress/ansiedade piora fadiga	81.8	18.2	
Factores de alívio	35	Evicção do estímulo	87.4	12.6	
	36	Sono durante o dia restaurador	64.1	35.9	
	37	Repouso durante o dia restaurador	88	12	
	38	Sono/Repouso profilático	61.7	38.3	
	39	Actividades aeróbias	76.3	23.3	
Gravidade	40	Facilmente cansado	86.6	13.4	
	41	Exausto após esforço mínimo	76.3	23.7	
Outras características	42	Acordar durante a noite sem motivo	52.7	47.3	
	43	Sono nocturno não restaurador	63.3	36.7	
	44	Sono nocturno interrompido	63.7	36.3	
	45	Sentimentos de derrota	67.9	32.1	
	46	Importância de se manter activo	96.5	3.5	

Tabela 4: Factores relacionados com a fadiga. As barras a azul representam a concordância com cada tema, e as barras brancas representam o desacordo. Adaptado de Mills & Young, 2008

FACTORES PRECIPITANTES/ AGRAVAMENTO E DE ALÍVIO DA FADIGA

A relevância da compreensão da fadiga na prática clínica prende-se com a necessidade de conhecimento dos factores que precipitam e/ou agravam este sintoma (Tabela 5), assim como os factores de alívio, na tentativa de recomendar mecanismos de *coping*, facilitadores da prestação de cuidados de saúde.

Factores precipitantes/agravantes	Factores de alívio
Surto	Descanso diurno (profilático)
Actividade física e/ou mental	Exercício físico aeróbio de baixo impacto (prevenção da fadiga por condicionamento)
Inactividade física de longa duração	Evicção preventiva de exercício físico
Dor neuropática	Farmacoterapia
Infecções intercorrentes	Manobras de arrefecimento
Sono não-reparador/interrompido	Evicção do calor
Humidade e Calor	
Stress psicológico, ansiedade e depressão	

Tabela 5: Factores precipitantes/agravantes e de alívio deste sintoma

Quase a totalidade dos estudos dedicados à compreensão dos factores envolvidos com o agravamento/alívio da fadiga concordam com o efeito da humidade e calor no aumento deste sintoma. O efeito do aumento da temperatura é explicado pela instabilidade da condução nervosa nas fibras parcialmente desmielinizadas, pelo bloqueio da condução nos nódulos de Ranvier, que apresentam reduzida densidade de canais de sódio, com consequente deterioração das funções neurológicas (Comi et al. 2001).

Segundo Mills & Young (2008), foi constatado um agravamento progressivo da sensação de fadiga ao longo do dia, que é variável no tempo e velocidade de instalação,

dependendo de factores como a actividade prévia e a disrupção nocturna do sono, de carácter crónico. A sua gravidade apresenta um largo espectro, desde não-limitativa até “exaustão”.

Segundo Téllez et al. (2006), a fadiga está estatisticamente relacionada com alterações do humor e depressão (o aumento da pontuação BDI - Beck Depression Inventory, para a depressão é preditivo do aumento da pontuação FSS e MFIS de fadiga), mas a progressão da incapacidade não está relacionada com alterações na fadiga.

Num estudo conduzido por Mollaoğlu & Ustün (2009), os principais factores de agravamento da fadiga identificados foram: situações de elevada humidade e calor, novo surto, stress, estados febris e infecções intercorrentes, distúrbios do sono e aumento das actividades de vida diárias/exercício. Estes factos são concordantes com estudos prévios (Téllez et al. 2006).

FACTORES PREDITIVOS DA FADIGA NA EM

A fadiga surge mais frequentemente nos subtipos clínicos de EM primária progressiva ou secundária progressiva, sendo menos frequente no subtipo clínico Surto-Remissão (Krupp et al. 1989; Comi et al. 2001; Schwid et al. 2002).

Contudo, outros estudos (Kroencke et al. 2000; Forbes et al. 2006) sugerem que não existe relação entre o subtipo clínico e a fadiga.

Os resultados para a associação da idade e género e com a fadiga nesta doença neurológica são menos consistentes. A raça, por sua vez, parece não estar relacionada.

Num estudo de Mollaoğlu & Ustün, em 2009, foi apontada uma possível relação da idade e do género com a fadiga, com maior incidência desta em idades mais avançadas e no sexo feminino, porém estes resultados devem ser interpretados com cuidado, pois um declínio dos níveis de energia e aumento dos níveis de fadiga podem dever-se a alterações fisiológicas que ocorrem com o envelhecimento, assim como podem advir dos efeitos psicológicos de uma doença crónica. Além disso, o maior atingimento das mulheres resulta provavelmente de alterações hormonais e do acrescido número de responsabilidades para além do trabalho, nomeadamente tarefas domésticas, provocadoras de stress. Estas interpretações entram assim em concordância com os estudos anteriores em que não havia consistência para esta associação.

Num estudo longitudinal de Johansson et al. (2008), que incluiu 219 pessoas num período de dois anos, foi avaliado o valor preditivo na fadiga de diferentes variáveis, sendo que os sintomas depressivos, fraco a moderado SOC (sentido de coerência com o ambiente em redor), viver com um parceiro e não trabalhar são factores preditivos de risco aumentado.

Para além do estudo supracitado, outros (Télliez et al. 2006; Mollaoğlu & Ustün, 2009) verificaram que, viver com parceiro ou estar casado está directamente relacionado com o aumento dos níveis de fadiga, porém, é necessário considerar que esta condição acomete

responsabilidades acrescidas, e aquando da existência de descendência existe um maior número de tarefas a serem cumpridas, o que na generalidade aumenta os níveis de stress, diminuindo os níveis de energia e elevando os de fadiga.

Segundo Moreira et al. (2008), o síndrome das pernas inquietas existe em 27% dos doentes com EM e está relacionado com distúrbios do sono, incapacidade e fadiga.

Em 2008 foi realizado o estudo NARCOMS, (Hadjimichael et al. 2008) com uma larga amostra de doentes com EM de forma a caracterizar a fadiga, que se revelou grave ($FSS \geq 36$) em 74% dos doentes. Esta associava-se sobretudo aos doentes desempregados, com baixo nível educacional, com diagnóstico mais tardio, naqueles que recorriam a terapêutica farmacológica para a fadiga e no subtipo Progressiva-Recidivante.

Os principais factores preditivos de fadiga encontrados neste estudo foram o uso sintomático de fármacos e o subtipo Progressiva-Recidivante (ao contrário de outros estudos que afirmavam os subtipos PP e SP), não tendo sido encontrada relação com a idade e com a duração da doença, como já fora reportado em estudos prévios.

Porém, Merkelbach et al. (2010) concluíram que a fadiga aumentava em relação directa com a duração e gravidade (medida pelo EDSS - *Expanded Disability Status Scale*) da doença.

Esta discrepância entre os vários estudos pode ser explicada pela não utilização dos mesmos instrumentos de medição, por exemplo, enquanto Merkelbach et al. (2010) recorreram ao EDSS para estratificação da incapacidade, o estudo NARCOMS usou o PDSS (*Patient Determined Disease Steps*: 0 – normal, 8 – acamado).

Qualquer relação entre diferentes variáveis para ser válida deve recorrer a métodos de quantificação semelhantes, caso contrário o enviesamento decorrente do diferente tratamento dos dados será sobreposto aos resultados encontrados, não se podendo estabelecer relações entre eles.

RELAÇÕES DA FADIGA

FADIGA E INCAPACIDADE

Na realidade, esta é uma das relações com resultados mais controversos, muitas das vezes porque os autores recorreram a diferentes escalas.

Não seria ilógico pensar que a fadiga agrava à medida que ocorre progressão da incapacidade, porém, apesar de alguns estudos irem nesse sentido, outros têm vindo a comprovar o contrário.

Segundo o modelo biomédico tradicional, a gravidade da doença e outras condições associadas (depressão, por exemplo) eram factores preditivos do nível de fadiga na EM.

Nos últimos anos foi dado especial realce às teorias cognitivo-comportamentais, que sugerem que a perpetuação ou agravamento da fadiga não está relacionada com a gravidade da doença, mas com a interpretação sintomática por parte do doente, ou seja, doentes que interpretam catastroficamente a sua fadiga apresentam maiores níveis de fadiga, incapacidade e depressão (Skerrett & Moss-Morris, 2006).

Porém, desde há várias décadas que a possível relação entre fadiga e a incapacidade tem vindo a ser estudada.

Em 1988, num estudo de Krupp et al. as taxas de fadiga não estavam relacionadas com a incapacidade, nem com a depressão, achados também verificados por Fisk et al. (1994).

Téllez et al (2006), após a análise do comportamento da fadiga ao longo do tempo em doentes com incapacidade progressiva, concluiu que a progressão da incapacidade (medida pelo EDSS) não está relacionada com alterações na fadiga.

Segundo Merkelbach et al (2010), os níveis de incapacidade são menores no subtipo SR do que na forma PS. Neste estudo foi também identificada maior prevalência de fadiga e depressão no subtipo PS, não havendo diferenças significativas em relação aos padrões de sono nos vários subtipos clínicos da EM.

Num estudo de 2010(b) por Bol et al., a comparação efectuada entre o modelo biomédico tradicional e o modelo cognitivo-comportamental demonstrou que nenhum destes é adequado à complexidade do conceito e da condição patológica, pelo que construíram um método integrado, que conjuga ambos e subtrai os elementos dispensáveis.

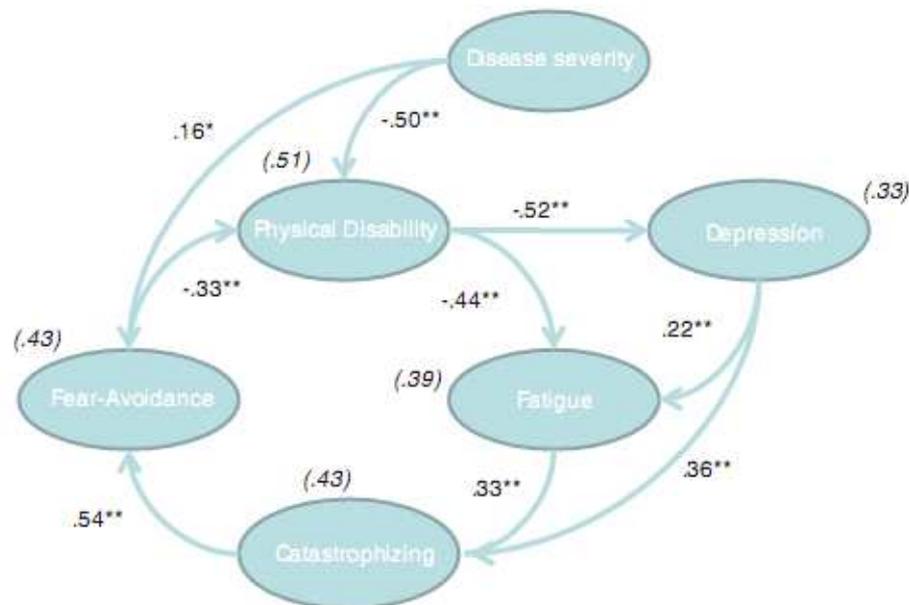


Figura 6: Modelo proposto por Bol et al. 2010(b) (retirado deste artigo). Os valores apresentados são coeficientes de regressão standardizados. * $p < 0.01$; ** $p < 0.001$

Segundo o modelo acima apresentado (Figura 6), quanto maior a gravidade da doença, mais frequentes são as ideias e comportamentos de medo e evicção da fadiga, que aumentam o grau de incapacidade física mas também os próprios níveis de fadiga, conduzindo a ideias catastrofistas e ao retorno de um ciclo comportamental.

Apesar de não estarem incluídas outras variáveis, tais como os distúrbios do sono, a medicação usada ou o curso da doença, este modelo integrado distingue três relações:

- a fadiga está associada com a depressão e com a incapacidade física;
- a incapacidade física está associada com a gravidade da doença e com comportamentos negativistas de medo e evicção da fadiga;

- interpretações catastróficas sobre a fadiga (sobretudo se associadas a depressão) são mediadoras da relação entre a fadiga e os comportamentos de medo e evicção relacionados com esta.

A análise das relações da fadiga com outras variáveis deve ser efectuada com cuidado, sendo essencial a abordagem bio-psico-social do factor em causa, pois a tentativa de explicação unidimensional irá conduzir-nos a resultados enviesados, sem possibilidade de estabelecimento de relações entre as variáveis. Desta forma, sendo a fadiga e a incapacidade física variáveis independentes, mas relacionadas, a sua abordagem deve congrega um modelo multidimensional.

FADIGA E COGNIÇÃO

As queixas de disfunção cognitiva são frequentemente reportadas pelos doentes com EM, podendo surgir prejuízo cognitivo em qualquer domínio, porém, os mais geralmente afectados são o domínio da velocidade de processamento, função executiva, manutenção da atenção e memória (Bol et al. 2009).

Na fadiga mental ou cognitiva existe uma diminuição na performance intelectual ao longo do dia (Freal et al. 1984), ou durante um esforço mental mantido (testes objectivos de medição da fadiga mental) (Schwid et al. 2002), com atingimento de mais de 50% dos doentes esta exercia grande impacto negativo na QVida (Barak & Achiron, 2006).

Um estudo de Bol et al. (2010a) revelou que a fadiga mental, juntamente com a ansiedade e depressão (factores não-cognitivos) são a causa das flutuações das queixas cognitivas, não havendo contributo da fadiga física para estas.

Claros-Salinas et al. (2010), num estudo que inclui doentes com EM, pós-AVC e controlos saudáveis, demonstrou que os doentes com atingimento neurológico pioravam a

execução em todas as tarefas (estado de alerta, atenção selectiva e atenção dividida) ao longo do dia, especialmente nas tarefas relacionadas com a atenção, permitindo inferir que a fadiga cognitiva aumenta ao longo do dia. Contudo, um facto interessante apontado neste estudo foi a observação de uma relativa estabilidade de execução de tarefas mais complexas, que pode reflectir mecanismos compensatórios, o que tinha já sido referido por Staffen et al. (2002) em estudos de RM funcional (RMf).

A fadiga e a depressão mostraram ser os factores mais fortemente relacionados com a função cognitiva segundo Heesen et al. (2010).

Conclui-se portanto, que a fadiga cognitiva na EM manifesta-se sobretudo durante tarefas simples, ocorrendo melhoria relativa da performance cognitiva por mecanismos compensatórios aquando de tarefas complexas, sendo fulcral a aplicação de métodos objectivos de quantificação da fadiga e repercussão na performance cognitiva.

FADIGA E ALTERAÇÕES PSICOLÓGICAS/ DEPRESSÃO

É do conhecimento geral, que a personalidade do doente, a percepção e interpretação da doença e a sua postura perante esta são factores preditivos da evolução patológica. Existe evidência empírica de que, elevados níveis de afectividade negativa predis põem os indivíduos a desenvolver ou perpetuar a fadiga, tendo sido verificada esta relação em doentes com EM (Bol et al. 2009).

A fadiga, sobretudo o seu componente cognitivo, torna-se por vezes indistinguível de outras condições, tais como ansiedade, alteração do humor e cognição, e depressão. Aliás, alguns autores sugerem que a origem da fadiga possa estar relacionada com outras consequências da EM, nomeadamente com a depressão e distúrbios do sono.

A depressão é o distúrbio psiquiátrico mais comum na EM (Bol et al. 2009) e os sintomas depressivos são frequentes nestes doentes, incluindo astenia, lentificação psico-

motora, diminuição da actividade física, diminuição da motivação e fadiga, sendo que esta é um dos critérios da DSM-IV para o diagnóstico de episódio de Depressão Major (Schwid et al. 2002). Deste modo, várias escalas para avaliação da fadiga incluem itens que podem ser influenciados pela depressão e vice-versa.

Uma vez que a fadiga é um sintoma comum na depressão é expectável a existência de uma relação entre a fadiga e a depressão na EM, o que na prática foi comprovado por inúmeros estudos.

No estudo de Téllez et al. (2006), as variações nos resultados do BDI estavam positivamente relacionadas com variações nas escalas de fadiga (MFIS).

Importa realçar que a associação entre depressão, ansiedade e fadiga pode resultar do mesmo mecanismo fisiopatológico, com disrupção das vias monoaminérgicas (dopamina, histamina e serotonina) e disfunção do eixo hipotálamo – hipófise – supra-renal. Estas alterações são propícias a um ambiente de maior stress patológico indutor de fadiga (Bol et al. 2009).

Adicionalmente, a administração de fármacos modificadores da doença, como o IFN β , aumenta o risco de humor depressivo (sobretudo naqueles em que se verifica maior labilidade emocional), o que indirectamente pode influenciar a fadiga (Goeb et al. 2006).

FADIGA E DISTÚRBIOS DO SONO

Aproximadamente 50% dos doentes com EM apresentam distúrbios do sono, sendo que 13,3% são ligeiros, 21,5% moderados e 30% graves (Bamer et al. 2008).

Vários estudos demonstram a relação entre o sono e condições associadas a EM (Figura7), nomeadamente a fadiga, contudo outros factores podem estar implicados, designadamente os espasmos musculares, o síndrome das pernas inquietas, a dor, a disfunção

esfincteriana e patologia psiquiátrica concomitante, assim como alguns grupos farmacológicos (corticoesteróides, imunomoduladores).

A relação entre o sono e a fadiga, apesar de inegável, é ainda controversa.

A maioria dos doentes com EM apresentam queixas de disrupção do sono, mas estudos polisonográficos não mostraram alterações, nem a co-existência de hipóxia nocturna ou outras alterações respiratórias (Comi et al. 2001).

Stanton et al. (2006) referem que apenas a insónia intermédia parece estar significativamente relacionada com a fadiga, mas não a insónia inicial ou terminal.

A fadiga é também critério de diagnóstico da DSM-IV para a Insónia Primária, contudo, torna-se de difícil distinção com a sonolência excessiva, distúrbio do sono relacionado com a respiração e com o distúrbio do sono de ritmo circadiano, pelo que é essencial que uma definição clara e pragmática torne a fadiga um conceito exacto.

Não estão, porém, suficientemente estudadas as relações entre a escala de sonolência de Epworth (ESS), uma das mais difundidas, e os níveis de fadiga, o que poderia constituir um elemento básico na distinção entre os vários diagnósticos diferenciais, permitindo a distinção clara entre a fadiga e outras condições.

Porém, uma vez que os distúrbios de sono são também frequentes na depressão, e a relação entre depressão e fadiga está estatisticamente comprovada, esta alteração pode representar mais um elemento a favor. Mas é essencial diferenciar ambos os mecanismos, pois os distúrbios do sono, por si só, podem ser factores independentes de fadiga.

Segundo Merkelbach et al. (2010) a relação encontrada entre a sonolência e a fadiga manteve-se mesmo após correcção para a depressão. Alguns autores acreditam que, para além da sonolência ocorrer em consequência dos distúrbios de sono tão frequentemente reportados pelos doentes com EM, estes podem estar na origem da fadiga secundária (Kos et al. 2008), havendo uma diferenciação relativamente aos mecanismos da fadiga primária, que terá

relação com factores intrínsecos à patologia *per si*. Desta forma, os distúrbios do sono podem desempenhar um factor amplificador da relação entre fadiga e sonolência, num subgrupo de doentes com EM (Merkelbach et al. 2010).

No que respeita o mecanismo etiológico dos distúrbios do sono na EM vários factores são responsáveis. Os principais distúrbios do sono nestes doentes são (Kaminska et al. 2011):

- Insónia;
- Apneia obstrutiva do sono;
- Síndrome das pernas inquietas;
- Distúrbio do sono REM;
- Narcolépsia.

Numa revisão recente da literatura, Kaminska et al. (2011) realçaram alguns aspectos da teoria fisiopatológica de fadiga central como possíveis mecanismos de ligação entre fadiga e sono. Assim, os despertares recorrentes durante o sono podem despoletar/exacerbar a fadiga na EM pela excessiva activação do SNC (desorganização da actividade do SNC e activação excessiva compensatória de determinadas áreas cerebrais). Além disso, os níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias (particularmente TNF- α) encontrados na fadiga, estão também descritos nos distúrbios de sono.

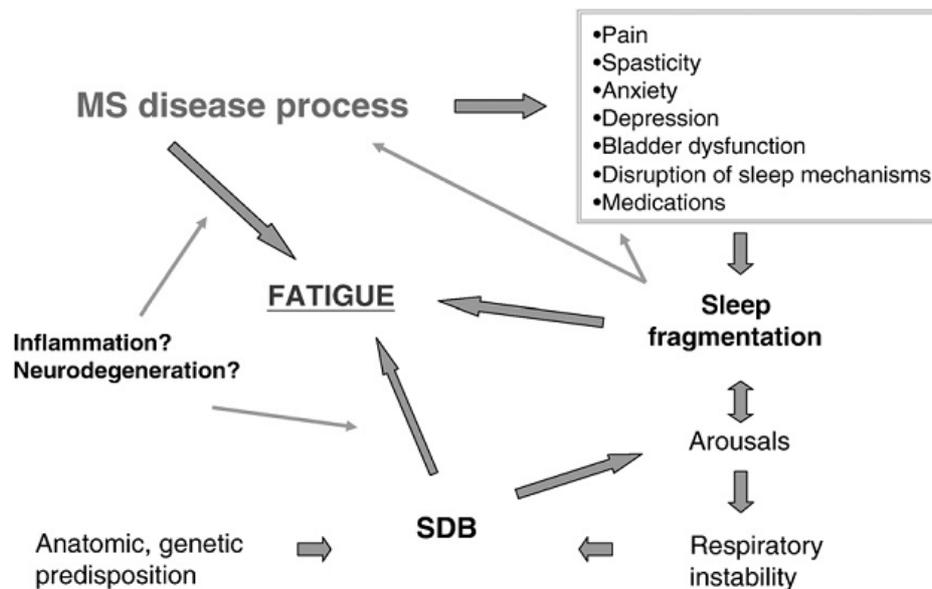


Figura 7: Relação da fadiga e o sono. Retirado de Kaminska et al. 2011

É consensual a diferenciação entre os conceitos de fadiga e distúrbios de sono/sonolência excessiva, que devem ser avaliados e tratados como entidades distintas, que pela sua relação se repercutirá em ambos.

Neste sentido, a temática farmacológica inerente aos distúrbios do sono foi recentemente abordada num estudo de Bamer et al. (2010), que concluiu que 36% dos indivíduos recorriam a fármacos indutores do sono pelo menos 1-2 vezes/semana, tornando evidente o grande número de doentes com EM que sentem a necessidade de uma ajuda farmacológica para uma melhoria da QVida, facto para o qual os profissionais de saúde devem também estar alertados.

A tentativa de modificação/correção dos factores possivelmente associados a este padrão de sono alterado e atrás descritos representa uma das estratégias terapêuticas que pode contribuir para uma melhoria da qualidade do sono, essencial para otimizar os fenómenos de plasticidade cerebral que ocorrem nestes doentes.

A relação entre os distúrbios do sono e a fadiga parece inegável, embora careça de estudos com amostras mais amplas e recurso a escalas padronizadas ou métodos objectiváveis válidos.

FISIOPATOLOGIA DA FADIGA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O comportamento da fadiga na EM ao longo do tempo de doença insurgiu-se como dúvida pertinente: será a fadiga transitória ou permanente? Um estudo longitudinal com 227 doentes com EM num período de follow-up de 18 meses revelou que a fadiga persiste no tempo (Télez et al. 2006).

A fadiga pode, ocasionalmente, apresentar-se como sintoma inicial da EM e preceder o primeiro surto (Leocani et al. 2008), tornando imprescindível o conhecimento exacto das suas bases fisiopatológicas, para uma intervenção atempada e eficaz.

A fisiopatologia da fadiga na EM não está ainda completamente esclarecida, envolvendo uma multiplicidade de factores:

- eficácia reduzida da propagação do potencial de acção através das fibras parcialmente desmielinizadas;
- disfunção dos circuitos entre tálamo, gânglios da base e córtex frontal;
- alterações das vias serotoninérgicas e noradrenérgicas;
- distúrbios do eixo neuroendócrino;
- aumento da energia necessária para activação muscular por diminuição do recrutamento neurónios motores α (por envolvimento da via corticoespinal);
- processos imunológicos devido à síntese aumentada de substâncias biológicas, incluindo citocinas pró-inflamatórias;
- redução da capacidade oxidativa muscular por descondicionamento físico;

A etiologia da fadiga é provavelmente de origem multifactorial.

Segundo a classificação da fadiga em astenia (fadiga em repouso) e fatigabilidade patológica (fadiga em acção), a astenia pode estar relacionada com distúrbios nervosos, endócrinos e imunes (com predomínio pró-inflamatório), associada a disfunção da formação reticular ascendente. Existem evidências, inclusivamente em estudos prévios, de que o

principal componente no desenvolvimento da astenia são alterações do sistema reticular ascendente. Por outro lado, a fatigabilidade patológica resultará de um provável abrandamento da condução ao longo das fibras nervosas, de danos na condução neuromuscular e diminuição na actividade funcional muscular (Kasatkin & Spirin, 2006).

Chaudhuri & Behan (2004) propuseram a diferenciação entre fadiga central e fadiga periférica. A fadiga central, em contraste com a periférica, representa a incapacidade de iniciar ou manter uma tarefa física ou mental que requer objectivos e auto-motivação, na ausência de insuficiência cognitiva ou fraqueza motora.

Apesar dos mecanismos centrais terem tido ao longo dos anos especial realce, a subdivisão conceitual da fadiga em cognitiva e motora, tornou possível a identificação de várias alterações em testes objectivos (que serão documentados no próximo capítulo).

MECANISMOS CENTRAIS

Existe consenso quanto ao importante papel desempenhado pelas anomalias centrais no desenvolvimento do fenómeno de fadiga. Os mais recentes estudos neuro-imagiológicos proporcionaram uma abordagem integrada e funcional do seu diagnóstico na EM, identificando múltiplas alterações em doentes com EM e queixas de fadiga (Tabela 6).

CENTRAIS
<ul style="list-style-type: none">• Desmielinização e perda axonal (Roelcke et al. 1997; Tartaglia et al. 2004)• Diminuição do metabolismo da glicose cerebral, com consequente diminuição da actividade neuronal nos lobos frontais e gânglios da base (Roelcke et al. 1997)• Défice da actividade dos sistemas monoaminérgicos: serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico (Kasatkin & Spirin, 2006)• Diminuição das funções do sistema reticular ascendente, resultando em desconexão das estruturas corticais e subcorticais (Kasatkin & Spirin, 2006)• Desregulação dos eixos endócrinos, nomeadamente do eixo hipotálamo-hipófise-SR - identificação de aumento de corticoliberina e glucocorticóides no sangue de doentes com EM e fadiga (Heessen et al. 2002)• Libertação aumentada de substâncias biológicas, incluindo citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α e IFN-γ) (Heesen et al. 2006)• Disfunção autonómica, por diminuição das influências adrenérgicas do SNA com preservação das influências adrenérgicas via nervo vago (Merkelbach et al. 2001; Flachenecker et al. 2003; Lebre et al. 2007)

Tabela 6: Mecanismos centrais de formação da fadiga na EM

Múltiplos autores dedicaram-se ao estudo da fisiopatologia da fadiga e aos seus mecanismos centrais (Tabela 7).

Roelcke et al. 1997	Redução significativa da actividade metabólica nos gânglios da base, cápsula interna, lobo parietal posterior e temporo-occipital, área pré-frontal e substância branca adjacente (estudo com PET-FDG)
Bakshi et al. 1998	Imagens de hipometabolismo da glucose cerebral, obtidas por PET, incluindo córtex cerebral, núcleos da substância cinzenta subcortical e substância branca periventricular
Leocani et al. 2001	Aumento reaccional nas regiões frontais durante a preparação e a execução motora nos doentes com fadiga, comparativamente aos sem fadiga
Filippi et al. 2002	Padrão de activação cerebral distinto entre doentes com ou sem fadiga, durante uma tarefa motora simples determinado com recurso a RM funcional
Codella et al. 2002	Destruição da substância branca e cinzenta do cérebro
Tartaglia et al. 2004	Imagem de espectroscopia obtida por RM revelou uma ampla disfunção axonal através do recurso a N-acetilaspartato (marcador da integridade neuronal)
Marrie et al. 2005	Alterações estruturais (atrofia cerebral progressiva) nos cérebros de doentes com fadiga evolutiva
Télez et al. 2008	Espectroscopia por RM revelou disfunção dos gânglios da base
Sepulcre et al. 2009	
Andreasen et al. 2010	Atrofia do córtex frontal e parietal e da substância branca adjacente

Tabela 7: Autores que se dedicaram ao estudo da fadiga na EM e respectivas descobertas

- **Fenómenos de desmielinização e perda axonal/ alterações neuroendócrinas**

Vários estudos analisaram a fisiologia axonal na EM, que identificaram alterações da condução que podem estar na base da fadiga.

Nos axónios desmielinizados, o factor protector de transmissão está diminuído provocando hiperpolarização (e conseqüente bloqueio da condução actividade-dependente (BCAD)) e bloqueio da despolarização que resultam na falha de condução (Figura 8). A disfunção da bomba de Na^+/K^+ , recentemente reportada na EM (Young et al. 2008), resulta no aumento de sódio intra-axonal que, por sua vez, reverte a operação do trocador de $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$, aumentando os níveis de cálcio intra-axonais, que agravam a degeneração axonal (Vucic et al. 2010). A activação de canais de K^+ paranodais está também relacionada com exacerbação da falha na condução axonal (Kaji, 2003).

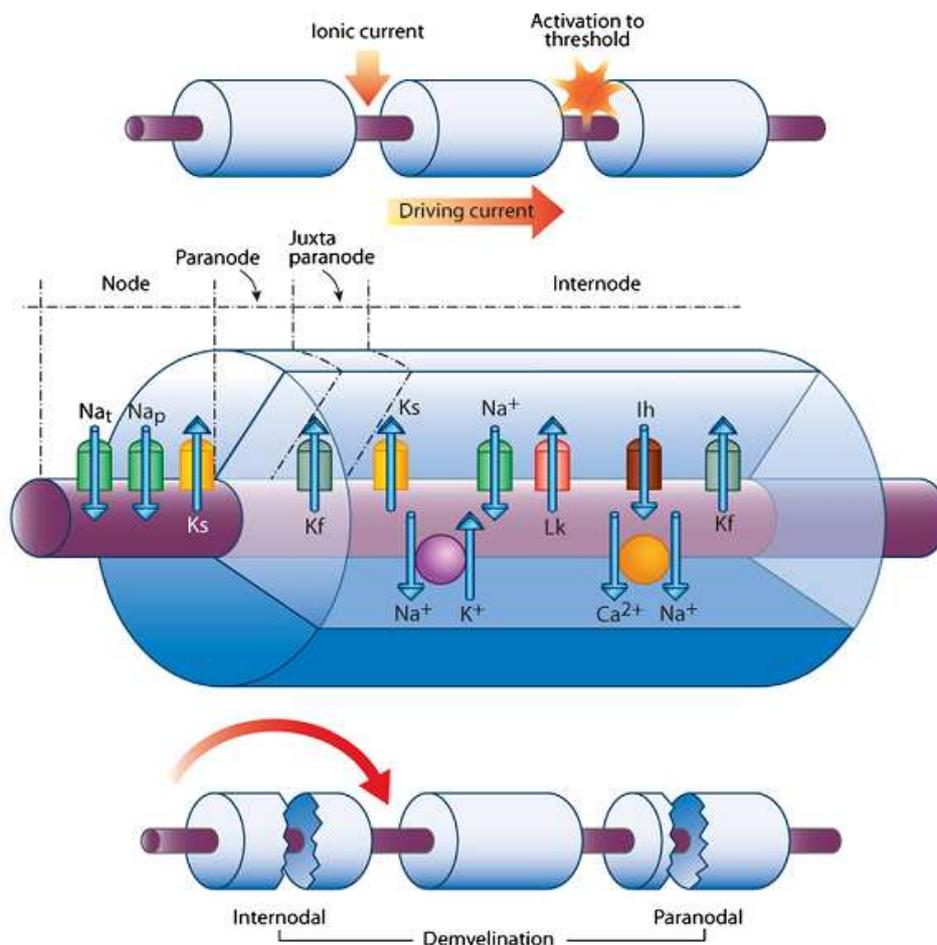


Figura 8: Falha na condução axonal por alterações nos canais iónicos. Retirado de Vucic et al. 2010

Estas alterações dos canais iónicos têm especial interesse pela aplicação de agentes farmacológicos que melhorem a condução, com diminuição da fadiga.

Os BCAD nos tractos cortico-motores e nas vias não-motoras parecem ser um mecanismo central importante para a explicação da fadiga nesta patologia desmielinizante, porém, existe evidência de vários outros mecanismos centrais e periféricos envolvidos.

Ao longo dos últimos anos, e com recurso a técnicas imagiológicas inúmeras descobertas revelaram algumas das alterações nestes doentes.

Pela primeira vez e, em consequência da descoberta da diminuição do metabolismo de glicose predominantemente na região frontal e núcleos da base por estudo com PET, foi questionada se a desconexão de vias dos circuitos cortico-subcorticais poderiam ser causa de fadiga na EM (Roelcke et al. 1997). Estudos subsequentes reforçaram estes resultados e outras alterações cerebrais foram sendo descobertas, nomeadamente mecanismos de compensação, que não estão ainda totalmente esclarecidos.

Existe evidência crescente da ocorrência destes mecanismos compensatórios de reorganização cerebral (plasticidade) nos doentes com EM, comprovada por estudos de RMf que demonstra amplas áreas de activação cerebral para uma tarefa, quando comparados com os controlos (Tartaglia et al. 2004).

Por recurso à RMf, Filippi et al. (2002) tinham já demonstraram padrões de activação cerebral distintos entre doentes com EM com e sem fadiga:

- aumento da activação da área motora suplementar(AMS) nos doentes com EM;
- menor activação de várias áreas corticais e subcorticais dedicadas ao planeamento e execução motoras nos doentes com fadiga comparativamente àqueles sem fadiga;

- maior activação do córtex cingulado anterior durante uma tarefa motora simples, nos doentes com fadiga (esta área relaciona-se com tarefas de atenção, função executiva);

O aumento da activação é atribuído à plasticidade, podendo a fadiga representar uma consequência deste fenómeno. Consequentemente ao dano axonal difuso, há um aumento compensatório do esforço de forma que o doente com EM consiga realizar a mesma tarefa que um indivíduo saudável, resultando daí fadiga.

O aumento da actividade electroencefalográfica nos lobos frontais nos doentes com fadiga pode explicar a sobreactivação da AMS como mecanismo compensatório (Leocani et al. 2001). Falhas nos mecanismos inibitórios intracorticais que actuam após término do movimento foram também descritas.

Tartaglia et al. (2004) desenvolveram um estudo acerca da relação entre o dano axonal difuso e a fadiga na EM, recorrendo a um marcador de integridade neuronal, o N-acetilaspártato (NAA). Os resultados revelaram que as lesões difusas a nível periventricular estão associadas a maiores níveis de fadiga e que, independentemente do resultado obtido no EDSS, idade, duração da doença ou volume lesional em T2, a relação NAA/Cr era significativamente inferior no subgrupo com maiores níveis de fadiga (medidos pelo FSS), sobretudo à custa da diminuição de NAA.

A baixa relação de NAA/Cr foi também posteriormente confirmada por (Téllez et al. 2008) sobretudo ao nível do núcleo lentiforme nos doentes do subtipo SR com fadiga.

O envolvimento dos núcleos da base foi já avaliado em vários estudos (Roelcke et al. 1997; Téllez et al. 2008; Sepulcre et al. 2009) e recentemente, Andreasen et al (2010) confirmaram o envolvimento do córtex frontal e dos gânglios da base, reforçando a disfunção cortico-subcortical como substrato da fadiga na EM (Figura 9: anatomia normal dos núcleos da base).

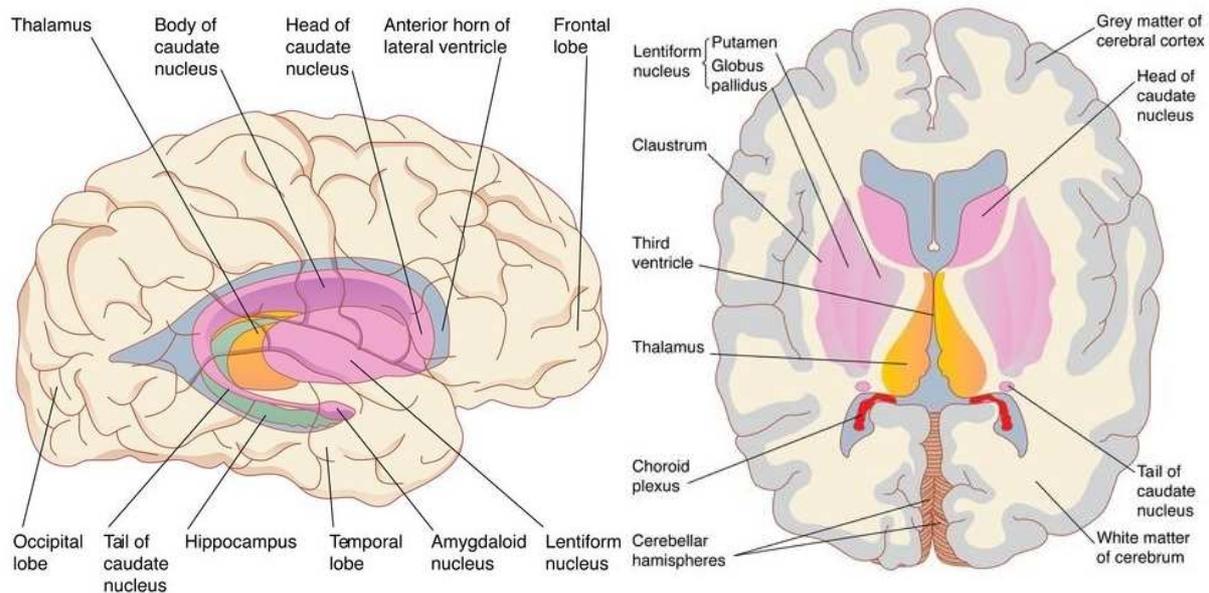


Figura 9: Núcleos da base - coletam informação sensorial das regiões corticais e transmitem-nas, através do tálamo, para as áreas motoras do córtex.

Da autoria de Peter Gardiner, retirado de <http://www.sciencephoto.com/>

Colombo et al. (2000) demonstraram que os doentes com fadiga, quando comparados com aqueles sem fadiga, apresentavam maior carga lesional em estudos de RM nos lobos parietais, no trígono periventricular e na cápsula interna. Contudo esta relação é inconsistente noutros estudos (Tartaglia et al. 2004).

Lesões no lobo frontal estão associadas à fadiga na EM, tal como é sugerido pelo aumento significativo da carga lesional na região frontal, correlacionando-se com o nível de fadiga expresso pelo FSS.

Na tentativa de explicação neurofisiológica para a fadiga central, Morgante et al. (2010) conjugaram a RM e a Estimulação Magnética Transcraniana no estudo dos doentes com EM e fadiga, tendo concluído que as lesões no lobo frontal estão associadas à fadiga na EM, correlacionando-se com a pontuação do FSS. A novidade deste estudo refere-se ao reconhecimento que a fadiga central pode ter origem na disrupção de áreas motoras frontais envolvidas na preparação motora por falta de facilitação pré-motora, que é tanto maior quanto

maior o nível de fadiga. Estes achados vão de encontro a com o trabalho de Electroencefalografia de Leocani et al. (2001) que revelou sobreactivação da AMS.

Evidência adicional do envolvimento da substância cinzenta na patogénese da fadiga prende-se com a descoberta de Inglese et al. (2007) da associação entre esta e a diminuição do volume sanguíneo cerebral médio e fluxo sanguíneo médio na substância cinzenta. Esta relação, que permanece mesmo após correcção para a depressão, sugere a pouca probabilidade da fadiga ser consequência do humor do doente, apesar de a poder influenciar. A diminuição destes parâmetros pode representar mais uma explicação da disrupção dos circuitos cortico-subcorticiais na patogénese da fadiga.

▪ **Fenómenos Imunológicos**

Citocinas pró-inflamatórias de leucócitos activados parecem estar na origem do processo auto-imune que condiciona fadiga, aliás, várias citocinas estão elevadas na EM, nomeadamente a IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ e TNF α , cujos efeitos de fadiga e sonolência estão documentados aquando da administração exógena (Schwid et al. 2002).

Noutras patologias que cursam com fadiga foi possível identificar alteração nos níveis sanguíneos de factores inflamatórios, sugerindo a hipótese auto-imune como provável para a origem deste sintoma. Na síndrome da fadiga crónica níveis elevados de IL-6, IFN- γ e TNF α , foram documentados por vários estudos, assim como na apneia do sono (aumento dos níveis de IL-6 e TNF α) e nos doentes em diálise (TNF α). Há, portanto, uma clara tendência para os mediadores inflamatórios Th1 (Schwid et al. 2002).

Giovannoni et al. (2001) não encontraram relação da fadiga com os níveis de neopterin e creatinina urinárias, proteína C reactiva e sICAM-1 (soluble intercellular

adhesion molecule-1) numa amostra de doentes com EM, contudo, as citocinas pró-inflamatórias, como o IFN γ e TNF α , não foram analisadas.

Os resultados de Heesen et al. (2006) sugerem a intervenção do IFN- γ e TNF α como mediadores de fadiga na EM. Aliás, terapêuticas anti-TNF α têm revelado elevada eficácia no tratamento da fadiga em múltiplas patologias. Em alternativa, o recurso a anti-inflamatórios pode surtir efeito em alguns doentes.

- **Fenómenos Autonómicos**

De referir que, os estudos das relações entre o Sistema Nervoso Autónomo e a fadiga na EM são consistentes e revelaram disfunção simpática com preservação das vias parassimpáticas (Flachenecker et al. 2003; Merkelbach et al. 2001), pois os doentes com fadiga mostraram incapacidade de elevar a tensão arterial aquando de esforço físico, o que sugere distúrbio vasomotor simpático (Lebre et al. 2007).

MECANISMOS PERIFÉRICOS

A distinção entre fadiga central e periférica (Chaudhuri & Behan, 2004) veio realçar a componente multifactorial da fadiga na EM e vários mecanismos periféricos foram sendo propostos à medida que novos instrumentos de medição foram aplicados na sua quantificação (Tabela 8).

PERIFÉRICOS

- Diminuição na condução do sinal e rápida exaustão das fibras, especialmente as do tracto piramidal - **fatigabilidade patológica** (Iriarte et al. 2000)
- Anticorpos contra receptores de acetilcolina e anticorpos contra canais de potássio voltagem-dependentes (Kasatkin & Spirin, 2007)
- Alterações na actividade física dos músculos esqueléticos por possível anomalia do metabolismo energético, com diminuição do transporte de carnitina para a mitocôndria e conseqüente desequilíbrio da capacidade oxidativa e de resíntese da fosfocreatina (comprovados para o síndrome de fadiga crónica) (Kent-Braun et al. 1994)
- Evidência da eficácia clínica da carnitina no tratamento da fadiga na EM (sobretudo no subtipo SP) (Lebrun et al. 2006 e Tomassini et al. 2004)
- Causas metabólicas, nomeadamente desequilíbrio electrolítico (sódio, potássio, magnésio, cálcio) (Kasatkin & Spirin, 2007)

Tabela 8: Mecanismos periféricos de formação da fadiga

O processo de desmielinização e perda axonal diminui a condução e promove a rápida exaustão das fibras nervosas nos tractos piramidais com conseqüências na actividade muscular. Daqui se depreende que, apesar da existência de anomalias periféricas, nomeadamente metabólicas, os mecanismos centrais desempenham um papel determinante, condicionando as restantes alterações.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA FADIGA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Na Medicina, como em tantas outras ciências, torna-se fulcral definir conceitos, permitindo a sua utilização de forma válida e reprodutível. O conceito de fadiga foi sofrendo ao longo dos anos várias alterações, na tentativa de inclusão em métodos quantificáveis, mais rigorosos e objectiváveis.

As mais variadas técnicas foram sendo desenvolvidas nas últimas décadas não apenas na tentativa de quantificação deste sintoma tão limitativo mas também para melhor diferenciação entre a fadiga patológica na EM e a fadiga nos controlos saudáveis ou em diferentes entidades patológicas. Além disso, a existência de técnicas de quantificação de um conceito médico tão dúbio como a fadiga, veio tentar quebrar a fronteira da dúvida com outros sintomas existentes na EM, como a sonolência excessiva e as alterações de humor/depressão.

As várias técnicas de medição da fadiga podem incluir-se em duas grandes categorias:

- **Subjectivas** – baseiam-se em questões qualitativas acerca da existência ou não de fadiga e da sua gravidade e interferência nas actividades de vida diárias; os questionários são as escalas mais frequentemente usadas;
- **Objectivas** – baseiam-se em parâmetros quantitativos do nível de fadiga, com recurso a testes aplicados aos doentes para avaliação das componentes física e cognitiva da fadiga.

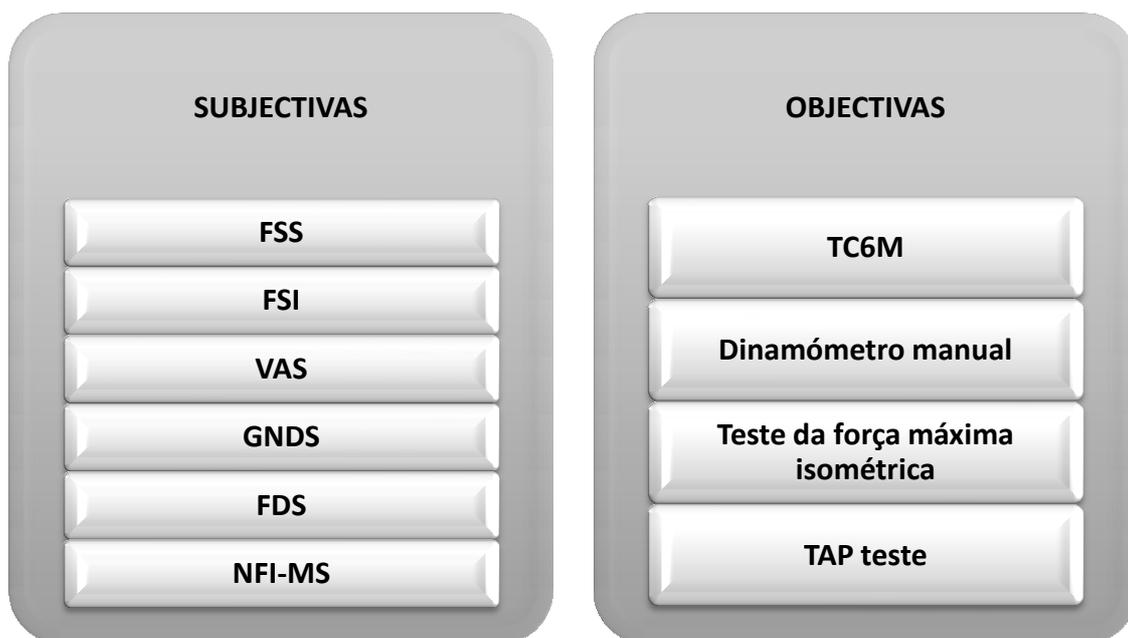


Tabela 9: Métodos de avaliação da fadiga na EM

Os métodos subjectivos de avaliação da fadiga têm como característica comum serem questionários auto-aplicáveis, apresentando inúmeras vantagens (fácil e rápida execução, baixo custo e elevada reprodutibilidade) permitindo assim o estudo de grandes amostras de doentes e controlos, tornando os estudos mais válidos e confiáveis.

Com base nos resultados do estudo sobre definição de fadiga na EM, Mills & Young (2008) construíram uma nova escala - NFI-MS (The Neurological Fatigue Index), para avaliação do sintoma nesta patologia, que se baseia em respostas a 10 perguntas, que identificam dois componentes da fadiga na EM: o físico e o cognitivo (Mills et al. 2010).

ANÁLISE SUBJECTIVA

Os questionários de auto-preenchimento representam os instrumentos mais globalmente usados para uma medição rápida da fadiga, de fácil entendimento, acessível a todos e com resultados transformados em pontuações que permitem uma classificação pertinente da gravidade da fadiga do doente em questão. Contudo, são limitados pela subjectividade inerente à interpretação de cada doente às perguntas efectuadas.

Autores, Ano	Escalas e instrumentos
Krupp et al. 1989	FSS – Escala de severidade de fadiga composta de 9 itens
Fisk et al. 1994	FIS – Escala do impacto da fadiga com 40 itens sendo consideradas três dimensões física, social e psíquica
Sharrach & Hughes, 1999	GNDS – Escala de incapacidade neurológica de Guy, com 12 categorias
Iriarte et al. 1999	FDS – Escala descritiva de fadiga FSS
Kos et al. 2006	VAS, escalas analógicas visuais com três testes para avaliar o impacto da fadiga FSS GNDS
Mills et al. 2010	NFI - MS – índice neurológico de fadiga (questionário com 10 itens, identificando componente físico e cognitivo)

Tabela 10: Estudos e diferentes métodos subjectivos de quantificação da fadiga na EM.

Adaptado de Filho et al. 2010

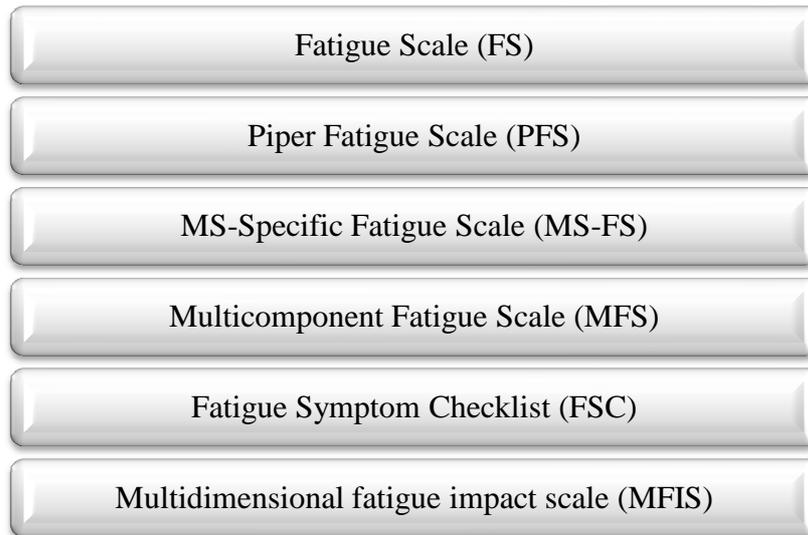
As escalas podem ainda ser classificadas em Unidimensionais e Multidimensionais.

As escalas **Unidimensionais** são mais limitadas, pois avaliam apenas uma dimensão da fadiga. A *Fatigue Severity Scale* (FSS) é o exemplo mais conhecido e que avalia o impacto da fadiga nas actividades de vida diárias. Porém, num estudo recente de Mills et al (2009), a FSS foi considerada unidimensional em apenas em cinco das nove dimensões.

As escalas **Multidimensionais** são várias e permitem a avaliação de diferentes características da fadiga, nomeadamente motoras, cognitivas e psicossociais. Dados os vários componentes da fadiga e da complexidade subjacente ao próprio conceito, ainda não totalmente definido, a sua avaliação deve preferir escalas multidimensionais.

FSS (1989)	FSI (1994)	Chalder Fatigue Scale (1993)	Fatigue Assessment Instrument (FAI) (1993)
Multidimensional Assessment of Fatigue (1993-1996)	Checklist of Individual Strengths (CIS) (1994-1997)	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) (1995)	M-FSI (1998)
Fatigue Descriptive Scale (FDS) (1999)	Rochester Fatigue Diary (RFD) (2002)	VAS-F (2006)	NFI-MS (2010)
RT-DFS (2010)			

Tabela 11: Múltiplas escalas subjectivas (algumas foram adaptadas para diferentes países)



Outras escalas usadas em estudos da fadiga ao longo do tempo

Krupp et al. (1989) desenvolveram a **Fatigue Severity Scale (FSS)**, um questionário de 9 itens, em que os doentes classificam o seu acordo/desacordo (cada item é cotado na escala de Likert de 7 pontos), permitindo distinguir os doentes com fadiga na EM dos controlos saudáveis.

Durante a semana passada, notei que:	Discordo ← → Concorde						
	1	2	3	4	5	6	7
1. A minha motivação é menor quando estou com fadiga.	1	2	3	4	5	6	7
2. O exercício desenvolve fadiga.	1	2	3	4	5	6	7
3. Fico facilmente com fadiga.	1	2	3	4	5	6	7
4. A fadiga interfere com a minha capacidade física.	1	2	3	4	5	6	7
5. A fadiga provoca-me problemas frequentemente.	1	2	3	4	5	6	7
6. A minha fadiga impede-me de manter actividade física.	1	2	3	4	5	6	7
7. A fadiga interfere no cumprimento de certos deveres e responsabilidades.	1	2	3	4	5	6	7
8. A fadiga é um dos meus três sintomas mais incapacitantes.	1	2	3	4	5	6	7
9. A fadiga interfere com o meu trabalho, família ou vida social.	1	2	3	4	5	6	7
TOTAL:							

Tabela 12: Fatigue Severity Scale

A pontuação total varia de 9-63, sendo que um valor <36 representa fadiga ligeira/moderada e ≥ 36 fadiga severa.

Fisk et al. (1994) desenvolveram a Fatigue Impact Scale (FIS), que avalia a interferência da fadiga na QVida dos doentes. Possui diferentes subescalas, que caracterizam o impacto da fadiga nas funções física, cognitiva e psicossocial, com 10 itens nas duas primeiras subescalas e 20 na última. Esta escala pode ser acedida através da internet, no site <http://www.mapi-trust.org/services/questionnairelicensing/catalog-questionnaires/123-fis>.

Uma versão modificada da Fatigue Impact Scale (M-FIS), com apenas 21 itens, foi incluída no *MS Quality of Life Inventory* desenvolvido pelo *Consortium of MS Centers*. Esta versão apresenta três subescalas: física (9itens, pontuação de 0-36), cognitiva (10 itens, pontuação de 0-40) e psicossocial (2 itens, pontuação de 0-8), com uma pontuação total que varia de 0-84. Valores ≥ 38 representam fadiga, sendo que abaixo desse valor é pouco provável a sua existência.

Inúmeras escalas/questionários foram sendo desenvolvidas ao longo dos anos, porém, todas (os) com limitações semelhantes (Schwid et al. 2002):

- Inexistência de definição clara da fadiga, que permita inclui-la em métodos quantificáveis, sem suscitar dúvidas com outros sintomas da EM;
- Subjectividade;
- Enviesamento por retrospecção das características da fadiga.

ANÁLISE OBJECTIVA

A avaliação objectiva da fadiga depreende técnicas quantificáveis, que não dependem das respostas subjectivas do doente, mas que resultam da medição directa de um determinado parâmetro.

Autores, ano	Instrumentos objectivos e Escalas de medição da fadiga
Schwid et al. 1999	A fadiga motora foi testada por três avaliações: contração muscular sustentada, contrações repetitivas máximas e marcha por 500 metros.
Chetta et al. 2004	6MW – Six minute Walk test MFIS
Savci et al. 2005	6MW – Six minute Walk test FSS
Pavan et al. 2006	Teste do Dinamómetro manual FSS
Goldman et al. 2007	6MW – Six minute Walk test MFIS
Greim et al. 2007	(TAP) Teste de vigilância computadorizado para fadiga mental Teste do Dinamómetro manual MFIS

Tabela 13: Estudos em que se aplicaram diferentes métodos objectivos da quantificação da fadiga na EM. Adaptado de Filho et al. 2010

Nas componentes motora e mental da fadiga, tanto a medição subjectiva como a objectiva são possíveis.

- **Fadiga motora**

A fadiga motora é definida como um declínio da performance motora durante actividade física mantida, ou por outras palavras, a inability de um músculo ou grupo muscular manter a força necessária ou expectável para desenvolver uma actividade (Bigland-Ritchie et al. 1986).

Esta definição permite supor que um de dois mecanismos (ou até uma miscelânea de ambos) poderá estar na sua origem, nomeadamente o **periférico** – por alterações do metabolismo muscular que condicionam perda da capacidade de gerar força, ou **central** – por inability de manutenção de da via central para os neurónios motores espinhais (Comi et al. 2001).

Estudos sugerem que modificações bioquímicas induzidas pelo exercício levam à alteração do metabolismo muscular. Alterações análogas foram identificadas em doentes sedentários, com síndrome de fadiga crónica/fibromialgia, nos quais não existem alterações neurológicas conhecidas. Por outro lado, através do recurso a técnicas de estimulação magnética transcraniana, identificou-se uma diminuição da activação central nos doentes com EM e fadiga (Schwid et al. 2002).

Vários autores desenvolveram escalas e técnicas para quantificar objectivamente a fadiga, nomeadamente técnicas isométricas, isocinéticas, de contracção muscular electricamente estimulada, comparações entre a força máxima no início e no final da contracção muscular e técnicas de integração da área sob a curva (AUC) de força vs tempo.

Segundo Schwid et al (2002), existem vantagens notáveis na utilização do modelo de integração da área sob a curva de força vs tempo quando comparado com outros modelos, nomeadamente:

- O modelo da AUC não requer a assumpção de que a força declina linearmente durante uma contracção mantida;
- Os resultados obtidos são mais válidos que os obtidos por modelos de comparação entre a força máxima no início e no final da contracção muscular. O *Motor Fatigue Index* é calculado com base no modelo da AUC e apresenta o melhor test-retest reliability;
- O modelo da AUC separa mais eficazmente a fadiga nos controlos saudáveis daquela nos doentes com EM;
- As medições da AUC podem ser obtidas para vários grupos musculares durante uma única sessão.

Existe uma relação directa entre a fadiga de um músculo e de outros músculos (há tendência para a fadiga em mais que um músculo), porém a fadiga motora não está significativamente relacionada com cansaço/fraqueza ou incapacidade ambulatória, o que sugere que a fadiga e o cansaço/fraqueza são diferentes características da disfunção motora (Schwid et al. 2002).

Portanto, pode-se inferir que fadiga motora e astenia são componentes distintos da fadiga e que a fadiga reportada pelos doentes não é um método adequado à medição de qualquer uma delas.

A base fisiopatológica da **fadiga motora** é ainda desconhecida, mas a teoria de mecanismos periféricos de formação da fadiga e de mecanismos centrais constituem hipóteses ainda em estudo.

▪ **Fadiga cognitiva**

A fadiga cognitiva é definida como o declínio do desempenho durante uma actividade cognitiva mantida (Schwid et al. 2002).

A fadiga mental subjectiva pode ser avaliada através do recurso a questionários (Multidimensional Fatigue Inventory – MFI) e a sua vertente objectiva, também denominada fadiga cognitiva, pode ser avaliada através de tarefas que requerem esforço mental mantido (de memória, como no estudo de Krupp & Elkins, 2000) ou pela aplicação do PASAT (teste de velocidade mental, memória e atenção (Schwid et al. 2002)).

Vários estudos foram realizados com o intuito de avaliar objectivamente a fadiga cognitiva. Num estudo piloto de 1991, Caruso et al. concluíram que a fadiga cognitiva não apresentava relação com o exercício físico, pelo que estudos subsequentes recorreram a tarefas exclusivamente cognitivas.

O recurso ao teste PASAT-3 (*Paced Auditory Serial Addition Test*), que requer a manutenção da atenção e processamento rápido da informação durante 3 minutos, permite medir a percentagem de declínio nas respostas correctas durante os primeiros dez itens do teste, comparados com os últimos dez (Schwid et al. 2002). Este teste permite assim avaliar este subtipo de fadiga durante a realização de uma actividade cognitiva.

O declínio da função cognitiva não está relacionado com a incapacidade cognitiva ou neurológica (EDSS), fadiga reportada pelo doente, astenia ou fadiga motora (Schwid et al. 2002). Estes dados revestem-se de especial importância pois reflectem a distinção entre a fadiga cognitiva e os outros elementos atrás anunciados.

A fadiga cognitiva foi avaliada através de RMf por DeLuca et al. (2008) e foi primeiramente definida como “aumento da activação cerebral ao longo do tempo durante esforço mental mantido”. Apesar de não terem realizado a sua medição subjectiva, demonstraram que ao longo do tempo os padrões de activação dos doentes com EM eram diferentes dos controlos, levando-os a supor que o aumento da activação cerebral é indicativo de fadiga cognitiva. Além disso, também identificaram tempos de reacção mais longos nestes doentes.

Chaudhuri & Behan (2000) consideravam a fadiga cognitiva como sendo resultante das funções não-motoras dos gânglios da base.

- **Astenia**

A astenia é definida como sensação de energia reduzida (Schwid et al. 2002).

A sua definição foi, durante muito tempo, sinónimo de fadiga, devido à dificuldade de separação conceitual e de quantificação subjectiva, pois, ao contrário da fadiga motora e cognitiva, a astenia não pode ser medida objectivamente, o que determinou a dificuldade da sua descrição exacta. As escalas visuais analógicas são excelentes métodos de avaliação deste parâmetro.

O diário da fadiga de Rochester (RFD) consiste numa escala visual analógica em que os doentes registam a cada hora o nível de energia/ gravidade da fadiga, durante 24 horas (Schwid et al. 1999) (Figura 10). Esta escala é específica para a astenia, mais do que qualquer outra característica da fadiga. Neste estudo foi identificado um padrão circadiano, com níveis de energia adequados durante a manhã (pico às 10-11h da manhã) e diminuição ao longo do dia. Os meses frios revelaram também maiores níveis de energia. Todavia, não foi encontrada relação do RFD com a incapacidade neurológica.

ROCHESTER FATIGUE DIARY		NAME: _____	DATE: _____																																	
Instructions: Please mark a line each hour to rate your average energy level from energetic (high energy no fatigue) to exhausted (low energy, severe fatigue) during a 24 hour period (7 am to 7 am).																																				
Energetic, no fatigue	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">AM (morning)</th> <th colspan="4">PM (afternoon)</th> </tr> <tr> <th>7-8</th><th>8-9</th><th>9-10</th><th>10-11</th> <th>11-12</th><th>12-1</th><th>1-2</th><th>2-3</th> <th>3-4</th><th>4-5</th><th>5-6</th><th>6-7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="12"> </td> </tr> </tbody> </table>				AM (morning)				PM (afternoon)				7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7												
	AM (morning)				PM (afternoon)																															
7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7																									
Exhausted, severe fatigue																																				
Asleep																																				
Energetic, no fatigue	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">PM (evening)</th> <th colspan="4">AM (night)</th> </tr> <tr> <th>7-8</th><th>8-9</th><th>9-10</th><th>10-11</th> <th>11-12</th><th>12-1</th><th>1-2</th><th>2-3</th> <th>3-4</th><th>4-5</th><th>5-6</th><th>6-7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="12"> </td> </tr> </tbody> </table>				PM (evening)				AM (night)				7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7												
	PM (evening)				AM (night)																															
7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7																									
Exhausted, severe fatigue																																				
Asleep																																				
EXAMPLE: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">PM (evening)</th> </tr> <tr> <th>9-10</th><th>10-11</th><th>11-12</th><th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"> </td> </tr> </tbody> </table> <p>The patient has recorded mild fatigue from 9 - 10 pm, substantial fatigue from 10 - 11 pm, and asleep from 11 - 12 pm.</p>				PM (evening)				9-10	10-11	11-12																										
PM (evening)																																				
9-10	10-11	11-12																																		
Copyright © 1999 University of Rochester																																				

Figura 10: Rochester Fatigue Diary. Retirado de <http://www.mult-sclerosis.org/>

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA FADIGA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Problemas associados à EM e que podem ser causa de fadiga (Olek, 2010):

- Distúrbio do sono (que pode ser secundário a inúmeras alterações) - sonolência excessiva, distúrbio do sono relacionado com a respiração e com o distúrbio do sono de ritmo circadiano;
- Depressão;
- Limitação da mobilidade.

Causas médicas de fadiga passíveis de tratamento, em doentes com EM (Olek, 2010):

- Anemia concomitante;
- Endocrinopatia tiroideia;
- Apneia do Sono;
- Síndrome da fadiga crónica/ Fibromialgia;
- Fármacos.
-

Analgésicos	Anti-inflamatórios	Relaxantes musculares	Sedativos/ Hipnóticos
Anti-convulsivantes	Anti-depressivos	Anti-histamínicos	Hormonoterapia
Anti-hipertensores	Alguns fármacos do foro cardíaco	Anti-diabéticos	INF- β

Tabela 14: Grupos farmacológicos com comprovado aumento dos níveis de fadiga (Olek, 2010)

TERAPÊUTICA DA FADIGA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

FARMACOLÓGICA

Múltiplas terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas têm sido descritas na literatura.

FÁRMACO	MECANISMO DE ACÇÃO
Amantadina	Anti-colinérgico, anti-glutamatérgico, e efeitos dopaminérgicos e adrenérgicos
Pemoline	Estimulante do SNC com efeitos dopaminérgicos
Modafinil	Estimulante do SNC α_1 -adrenérgico
Acetato de glatirâmero	Imunomodulador
Natalizumab	Anti-corpo monoclonal anti- α_4 integrina (bloqueia a passagem dos leucócitos pela BHE)
4-aminopiridina 3,4-diaminopiridina (Dalfampridina)	Bloqueadores dos canais de potássio
Naltrexona	Antagonista opióide
Procarina	Mistura de histamina e cafeína
Carnitina	Derivado de aminoácido
Metilfenidato	Psicoestimulante (estruturalmente semelhante às anfetaminas)
Fluoxetina	Inibidor selectivo da recaptação da serotonina
Ácido acetil-salicílico (ASA)	Anti-inflamatório não-esteróide

Tabela 15: Terapêuticas disponíveis para tratamento da fadiga na EM

Seis ensaios clínicos randomizados reportaram efeitos modestos, porém, benéficos da Amantadina quando comparada com o placebo no tratamento da fadiga, embora o mecanismo seja desconhecido (Vucic et al. 2010).

O Pemoline, apesar de ter revelado eficácia no alívio da fadiga é pouco utilizado e apenas em esquemas de curta duração devido às várias reacções adversas.

A eficácia do Modafinil neste contexto é controversa. Um estudo recente revela que poderá ser benéfico quando para além da fadiga o doente manifestar narcolépsia (condição clínica para o qual está aprovado) (Littleton et al. 2010), tal como acontece com o Metilfenidato.

A Naltrexona promove o aumento das endorfinas endógenas, com consequente melhoria da fadiga e outros sintomas associados à EM.

A Procarina revelou melhoria modesta da fadiga (Gillson et al. 2002) e o ácido-acetilsalicílico não mostrou eficácia no tratamento deste sintoma (61,5% dos doentes não melhoraram sob esquema terapêutico com ASA) (Wingerchuk et al. 2005).

O tratamento da EM com IFN- β tem como possível efeito secundário sintomatologia tipo gripal e pode estar associado ao desenvolvimento de fadiga secundária. Os doentes que mudaram de IFN- β para acetato de glatirâmero referem diminuição estatisticamente significativa do nível de fadiga (Hadjimichael et al. 2008), relacionando-se também com menor absentismo laboral (Ziemssen et al. 2008).

Num estudo acerca dos efeitos da Amantadina *versus* Carnitina, esta última mostrou superioridade na melhoria da fadiga nos doentes com EM (Tomassini et al. 2004) e aquando da sua suplementação (Levocarnitina, 3-6g/dia) observou-se redução em 63% da intensidade da fadiga nos doentes com EM tratados com imunossuppressores comparativamente com controlos saudáveis (Lebrun et al. 2006).

A importância da Carnitina deriva do seu envolvimento na produção de energia a nível mitocondrial, do envolvimento na síntese de acetilcolina no cérebro e pelas propriedades antioxidantes.

A 4-aminopiridina e a Dalfampridina melhoram a condução nos axónios desmielinizados por prolongamento do potencial de acção (Bostock et al. 1981). Além disso, apresentam efeitos imunomoduladores pelo bloqueio dos canais de potássio nas células imunes (Judge & Bever, 2006). Os seus efeitos secundários mais proeminentes prendem-se com parestesias frequentes, convulsões e hepatotoxicidade, que limitam o seu uso.

No estudo NARCOMS (Hadjimichael et al. 2008) o padrão de recurso a agentes farmacológicos para a fadiga mostrou-se diferente entre o grupo de doentes sob terapêutica imunomoduladora e não-imunomoduladora. No primeiro grupo 47,2% dos doentes usavam pelo menos um fármaco, mais frequentemente o Modafinil, enquanto privilegiavam a Amantadina (Figura 11).

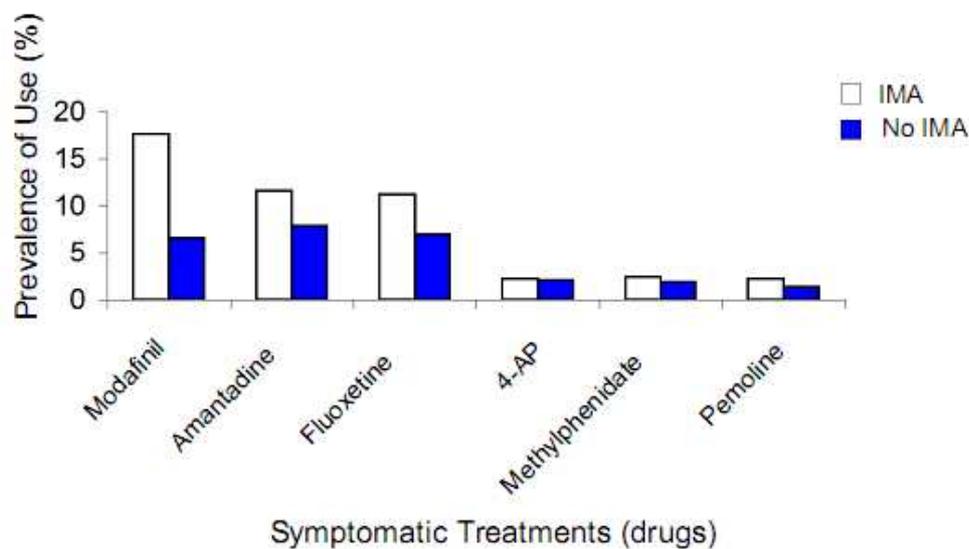
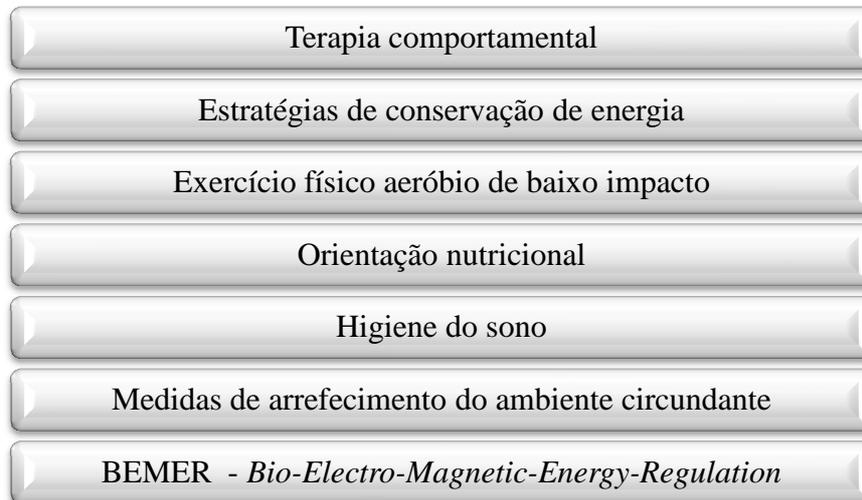


Figura 11: Recurso a terapêuticas farmacológicas em doentes com EM e fadiga. Retirado de Hadjimichael et al. 2008

NÃO-FARMACOLÓGICA

O tratamento da fadiga requer uma intervenção compreensiva por parte dos profissionais de saúde, que podem conjugar terapêuticas farmacológicas a medidas não-farmacológicas na tentativa de maximizar a QVida destes doentes.



O plano de tratamento deve incluir a avaliação prévia do estilo de vida do doente, do meio em que está inserido e do suporte social, assim como das comorbilidades associadas (depressão, dor, distúrbios do sono e outras patologias).

Numa primeira abordagem é essencial promover a mudança do estilo de vida, incentivando a cessação tabágica, correcção de erros alimentares com adequada orientação nutricional e prática de exercício físico aeróbio de baixo impacto (que irá melhorar o condicionamento físico, aumentando a resistência muscular).

O planeamento das tarefas diárias com antecipação permite incluir períodos de repouso, que funcionam como estratégias de conservação de energia, melhorando a capacidade de lidar com as múltiplas actividades de vida diárias.

Programas de terapia comportamental ajudam os doentes a lidar com uma doença crónica e incapacitante, com elevada prevalência em adultos jovens, que tendem a questionar-se quanto ao seu futuro.

Dieta pobre em gorduras, com suplementação de ácidos ómega-3 mostrou diminuir ligeiramente os níveis de fadiga (Weinstock-Guttman et al. 2005).

Devido à elevada frequência de distúrbios associados torna-se fundamental que o doente adopte medidas de relaxamento nos períodos que antecipam o sono, evitando ingerir bebidas estimulantes (café, bebidas energéticas).

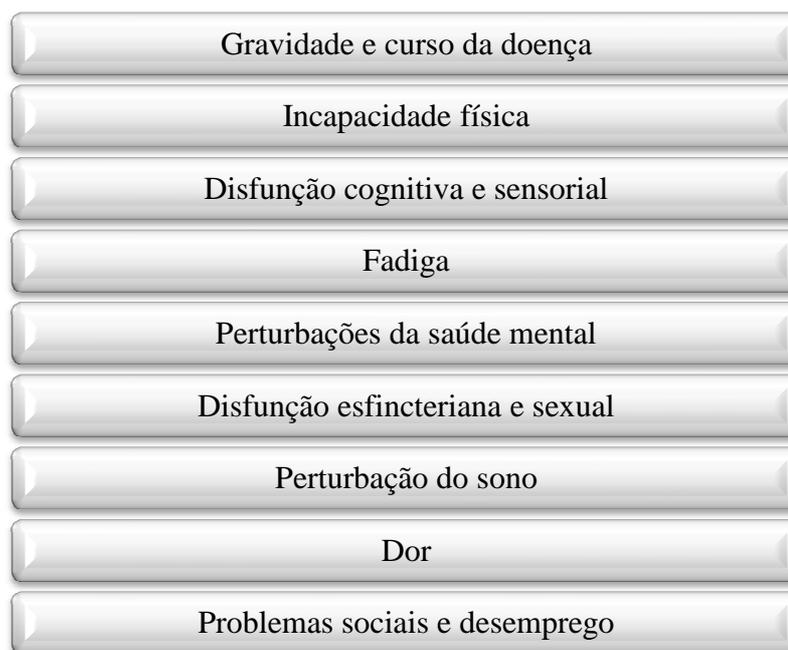
Alguns estudos mostram que o arrefecimento corporal reduz significativamente a fadiga (Schwid et al. 2003), pela limitação da extensão da hiperpolarização, melhorando a transmissão nos axónios desmielinizados (Burke et al. 1999).

Um estudo piloto (Piatkowski et al. 2009) revelou que a utilização de campos electromagnéticos pulsados de baixa frequência – BEMER (*Bio-Electro-Magnetic-Energy-Regulation*) diminui a fadiga cognitiva e motora nos doentes com EM, contudo é necessária a realização de mais estudos que clarifiquem os mecanismos de acção e as modificações induzidas para ocorrência de tal efeito.

QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida (QVida) representa um dos principais indicadores de saúde, e a sua melhoria em doentes com doenças crónicas e incapacitantes como é a EM deve ser uma preocupação prioritária da equipa que cuida o doente. Nestes doentes, múltiplos factores se relacionam com a diminuição da QVida:

- Doença crónica, com sintomatologia vasta, de curso e gravidade variáveis, atingindo os múltiplos sistemas orgânicos – distúrbios motores, sensitivos, autonómicos, cognitivos e psíquicos;
- Atinge maioritariamente jovens adultos, condicionando os mais variados aspectos da sua vida futura em termos bio-psico-sociais;
- A fadiga representa o principal sintoma na EM, condicionando as actividades de vida diárias do doente e o relacionamento inter-pessoal, com evicção ou programação adequada em termos de tempo e esforço de tarefas “indutoras de fadiga”;
- Os sentimentos de impotência face ao curso da doença e a outros dela decorrentes tornam os doentes mais susceptíveis a quadros depressivos e a outras situações psicopatológicas;
- As terapêuticas em geral de eficácia relativa, acarretando riscos e vários efeitos secundários.



Principais factores relacionados com a diminuição da QVida. Adaptado de Miller & Allen, 2010

Na avaliação da QVida podem ser usadas múltiplos instrumentos de medida. As técnicas psicométricas incluem subescalas que caracterizam os principais domínios afectados: actividade física, saúde mental, vitalidade e sociabilidade, entre outros, consoante a escala usada. São escalas multidimensionais que representam o ponto de vista do doente (subjectivas) e comumente usadas em ensaios clínicos e na prática clínica.

Algumas escalas específicas para a determinação da QVida na EM incluem a avaliação da fadiga, tais como FAMS, LMSQoL, HAQUAMS, FILMS e MSQLI (esta última é uma das mais usadas nas avaliações anuais) (Miller & Allen, 2010). Outras escalas focam diferentes itens, sendo uma das mais usadas na prática diária a MSIS-29 (20 itens para avaliação do impacto físico e 9 itens para impacto psicológico) por ser simples e de rápida execução.

Uma melhoria significativa da QVida está relacionada indirectamente com o exercício físico, sendo que este proporciona uma melhoria da fadiga, da dor, da auto-imagem e do suporte social (Miller & Allen, 2010).

Quanto às terapêuticas farmacológicas para a EM, nomeadamente o IFN- β , acetato de glatirâmero, natalizumab, entre outros, este último parece ser o agente mais promissor na melhoria da QVida, documentado por várias escalas (Miller & Allen, 2010).

Existe evidência de que o IFN- β pode exacerbar os sintomas depressivos e que a mudança deste para o acetato de glatirâmero está associado com uma diminuição dos níveis de fadiga (Hadjimichael et al. 2008), não estando contudo provada os benefícios na QVida em termos gerais.

A incorporação da perspectiva do doente é a chave para melhorar os cuidados de saúde prestados e nesse sentido, novos questionários foram realizados.

O *Patient Reported Indices for Multiple Sclerosis* (PRIMUS) foi desenvolvido na tentativa de capturar do impacto geral da EM sob a perspectiva do doente. Consiste em três escalas distintas, específicas para a EM: sintomas, limitações da actividade e QVida.

A *Unidimensional Fatigue Impact scale* (U-FIS) foi desenvolvida em paralelo com o PRIMUS de modo a providenciar um indicador do impacto da fadiga associada à EM (Twiss et al. 2010).

O PRIMUS e a U-FIS mostraram ser instrumentos sensíveis e válidos, principalmente nos doentes com o subtipo clínico Surto-Remissão, que constitui 85% dos casos de EM.

A população pediátrica foi também alvo de um estudo sobre a QVida, que revelou que a pontuação obtida no EDSS é a única variável significativamente relacionada com a fadiga e a QVida. Foi ainda relacionada a fadiga com distúrbios do sono, problemas cognitivos e outras variáveis deste indicador de saúde (físicas, emocionais, sociais e sucesso escolar) (MacAllister et al. 2009).

CONCLUSÃO

A fadiga representa o sintoma mais frequentemente descrito por doentes com EM, com repercussões negativas nas suas actividades de vida diárias, nomeadamente no trabalho, na vida familiar e social, contribuindo para a diminuição da qualidade de vida. A sua compreensão e abordagem adequada mostram-se cruciais para melhoria dos cuidados de saúde prestados a estes doentes na tentativa de minorar os prejuízos da doença.

A dificuldade na definição realça a sua complexidade. É um conceito abrangente, que deve ser definido subjectiva e objectivamente, tendo por base os mecanismos fisiopatológicos inerentes, centrais e periféricos. Deve ser efectuada também a distinção entre a fadiga Primária e a Secundária, em virtude de ser uma consequência da própria doença ou de outros factores relacionados com esta, respectivamente, podendo-nos orientar para o tratamento de outros distúrbios presentes na EM (sono, depressão). A fadiga deve classificar-se ainda em motora, mental/cognitiva e astenia, o que permite a aplicação de métodos de quantificação dirigidos a cada uma delas para seu melhor entendimento e posterior abordagem terapêutica.

Vários factores precipitantes e de alívio estão identificados, permitindo compreender melhor a fisiopatologia da fadiga e também possíveis estratégias de evicção da mesma. As relações da fadiga com a depressão, distúrbios do sono e alterações cognitivas estão bem documentadas, ao passo que com a incapacidade são ainda controversas, necessitando de mais estudos.

Estudos recentes, com avançados métodos de neuroimagem, apontam a importância das anomalias centrais no desenvolvimento do fenómeno de fadiga, todavia, outros mecanismos estão envolvidos, nomeadamente os periféricos, com alterações do metabolismo muscular documentadas.

O recurso a substâncias modificadoras das funções dos sistemas monoaminérgicos (psicoestimulantes e anti-depressivos) assim como de imunomoduladores (acetato de

glatirâmero) reforçam os mecanismos centrais como principal contribuinte para a génese da fadiga na EM. Contudo, será que os novos fármacos para o tratamento da EM que provocam diminuição acentuada da inflamação, como o Alemtuzumab, se irão revelar eficazes na redução concomitante no tratamento da fadiga?

A congregação de terapêuticas farmacológicas sintomáticas, nomeadamente a Dalfampridina e da Carnitina (com resultados evidentes), com técnicas de psicoterapia, estratégias de conservação de energia, associados a alteração do estilo de vida, permitem a melhoria da qualidade de vida destes doentes.

No futuro poderá ser avaliada a inclusão da fadiga como critério de escolha no tratamento da EM, tendo em conta se os doentes com maiores níveis de fadiga (avaliados por escalas e métodos objectivos devidamente apropriados) deverão realizar terapêuticas mais seleccionadas, evitando o recurso fármacos que aumentem a fadiga, como o IFN- β .

Em virtude da sua frequência e dos efeitos deletérios na vida destes doentes, a fadiga deverá ser objecto de mais estudos, que respondam a estas questões e melhor esclareçam a sua fisiopatologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aaronson LS, Teel, CS, Cassmeyer V, Neuberger GB, Pallikkathayil L, Pierce J, Press AN, Williams PD, Wingate A (1999). Defining and Measuring Fatigue. *Journal of Nursing Scholarship* 31: 45–50

Andreasen AK, Jakobsen J, Soerensen L, Andersen H, Petersen T, Bjarkam CR, Ahdidan J (2010). Regional brain atrophy in primary fatigued patients with multiple sclerosis. *NeuroImage* 50(2):608–15

Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH (2010). Beyond fatigue: Assessing variables associated with sleep problems and use of sleep medications in multiple sclerosis. *Clinical epidemiology* 2010(2):99–106

Bakshi R, Miletich RS, Kinkel PR, Emmet ML, Kinkel WR (1998). High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography shows both global and regional cerebral hypometabolism in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 8(4):228-34

Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH (2008). Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 14(8):1127–1130

Barak Y, Achiron A (2006). Cognitive fatigue in multiple sclerosis: findings from a two-wave screening project. *J Neurol Sci* 245:73–6

Bigland-Ritchie B, Cafarelli E, Vollestad NK (1986). Fatigue of submaximal static contractions. *Acta Physiol Scand* 128:137–48

Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Verlinden I, Verhey FR (2010a). The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 24(9):854–62

Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Vlaeyen JWS, Verhey FR (2009). The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. *Journal of psychosomatic research*. 66(1):3-11

Bol Y, Duits AA, Lousberg R, Hupperts RM, Lacroix MH, Verhey FR, Vlaeyen JW (2010b). Fatigue and physical disability in patients with multiple sclerosis: a structural equation modeling approach. *Journal of behavioral medicine* 33(5):355–63

Bostock H, Sears TA, Sherratt RM (1981). The effects of 4-aminopyridine and tetraethylammonium ions on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *J Physiol* 313:301–15

Burks JS, Johnson KP (2000). Multiple Sclerosis: Diagnosis, Medical Management, and Rehabilitation. Demos:NY

Cañellas AR, Gols AR, Izquierdo JR (2007). Idiopathic inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system. *Neuroradiology* 393–409

Caruso L, LaRocca N, Foley F (1991). Exertional fatigue fails to affect cognitive function in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 13:74

Chaudhuri A, Behan PO (2000). Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci* 179:34–42

Chaudhuri A, Behan PO (2004). Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 363:978–88

Claros-Salinas D, Bratzke D, Greitemann G, Nickisch N, Ochs L, Schröter H (2010). Fatigue-related diurnal variations of cognitive performance in multiple sclerosis and stroke patients. *Journal of the neurological sciences* 295(1-2):75–81

Colombo B, Boneschi FM, Rossi P, Rovaris M, Maderna L, Filippi M, Comi G (2000). MRI

and motor evoked potential findings in nondisabled MS patients with and without symptoms of fatigue. *J Neurol* 247:506–509.

Codella M, Rocca MA, Colombo B, Martinelli-Boneschi F, Comi G, Filippi M (2002). Cerebral grey matter pathology and fatigue in patients with multiple sclerosis: a preliminary study. *Magnetic Resonance in Medicine* 194:71 - 74

Comi G, Leocani L, Rossi P (2001). Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 174–179

DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, Wylie G. (2008) Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci* 270(1–2):28–39

Fauci S, Kasper L, Longo L, Braunwald E, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J (2009). Harrison's Internal Medicine. *McGrawHill 17th edition*

Filho HA, Regina S, Marques R, Regina D, Papais M (2010). Principais testes utilizados na avaliação de fadiga na Esclerose Múltipla. Revisão sistemática. *Revista Brasileira de Neurologia* 46(2): 37–43

Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G (2002). Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 15:559–567

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

Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, Hippel C, Reiners K, Toyka KV, Kesselring J (2003). Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology* 61:851–853

Forbes A, While A, Mathes L, Griffiths P (2006). Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 20:67–78

Freal JE, Kraft GH, Coryell JK (1984). Symptomatic fatigue in Multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 65:135–38

Ghezzi A, Goretti B, Portaccio E, Roscio M, Amato MP (2010). Cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 31(Suppl 2):S215-8

Gillson G, Richards TL, Smith RB (2002). A double-blind pilot study of the effect of Prokarin on fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 8 (1): 30–35

Giovannoni G, Thompson AJ, Miller DH, Thompson EJ (2001). Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology* 57(4):676-681

Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garre JB (2006). Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry* 21:186–93

Grossman RI, Gonzalez-Scarano F, Atlas SW, Galetta S, Silberberg DH (1986). Multiple Sclerosis: gadolinium enhancement in MR imaging. *Radiology* 161;721-725

Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M (2008). Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health and quality of life outcomes* 6:100

Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, Gold SM (2006). Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *Journal of Neurol.*

Neurosurg. Psychiatry 77:34-39

Heesen C, Schulz KH, Fiehler J, Von der Mark U, Otte C, Jung R, Poettgen J, Krieger T, Gold SM (2010). Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain, behavior, and immunity* 24(7):1148-1155

Inglese M, Park SJ, Johnson G, Babb J, Miles L, Jaggi H, Herbert J, Grossman R (2007). Deep Gray Matter Perfusion in Multiple Sclerosis: Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion Magnetic Resonance Imaging at 3 T. *Arch Neurol* 64(2):196-202

Iriarte J, Katsamakis G, Castro P (1999). The Fatigue Descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 5:10-6.

Iriarte J, Subira ML, Castro P (2000). Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* 6:124-130

Johansson S, Ytterberg C, Hillert J, Widén Holmqvist L, Von Koch L (2008). A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 79(4):454-7.

Judge SI, Bever CT Jr (2006). Potassium channel blockers in multiple sclerosis: neuronal Kv channels and effects of symptomatic treatment. *Pharmacol Ther* 111:224-59

Kaji R (2003). Physiology of conduction block in multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve* 27:285-96

Kaminska M, Kimoff RJ, Schwartzman K, Trojan DA (2011). Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: Evidence for association and interaction. *Journal of the Neurological Sciences* 1-7

Kent-Braun JA, Sharma KR, Miller RG, Weiner MW (1994). Postexercise phosphocreatine resynthesis is slowed in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 17, 835–841

Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe MB, Ilsbrouckx S (2008). Origin of fatigue in multiple sclerosis: Review of the literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 22(1), 91–100

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

Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC (1988). Fatigue in multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 45:435-37

Krupp LB, Elkins LE (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 55:934-939

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989). The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 46:1121-23

Lebre AT, Mendes MF, Tilbery CP, Almeida AL, Scatolini Neto A (2007). Relação entre fadiga e distúrbios autonómicos na Esclerose Múltipla. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 65(3a): 663-668

Lebrun C, Alchaar H, CanditoM, Bourg V, Chatel M (2006). Levocarnitine administration in multiple sclerosis patients with immunosuppressive therapy-induced fatigue. *Multiple Sclerosis* 12:321–4

Lee D, Newell R, Ziegler L, Topping A (2008). Treatment of fatigue in multiple sclerosis: a

systematic review of the literature. *International journal of nursing practice*. 14(2):81-93

Leocani L, Colombo B, Comi G (2008). Physiopathology of fatigue in multiple sclerosis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 29 Suppl 2, pp.S241-3

Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Corsi M, Rossi P, et al (2001). Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement—EEG evidence. *Neuroimage Jun* 13(6 Pt 1):1186–92

Leocani L, Gonzalez-Rosa JJ, Comi G (2010). Neurophysiological correlates of cognitive disturbances in multiple sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 31(Suppl 2):S249-53

Littleton ET, Hobart JC, Palace J (2010). Modafinil for multiple sclerosis fatigue: Does it work? *Clinical Neurology and Neurosurgery* 112:29-31

Lublin FD, Reingold SC (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46:907–911

MacAllister WS, Christodoulou C, Troxell R, Milazzo M, Block P, Preston TE, Bender HA, Belman A, Krupp LB (2009). Fatigue and quality of life in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 15:1502–1508

Marrie RA, Fisher E, Miller DM, Lee JC, Rudick RA (2005). Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 228 (2), 161–166

Merkelbach S, Dillmann U, Kolmel C, Holz I, Muller M (2001). Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 7:320-326

Merkelbach S, Schulz H, Kölmel HW, Gora G, Klingelhöfer J, Dachsel R, Hoffmann F, Polzer U (2010). Fatigue, sleepiness, and physical activity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 258(1):74-9

Miller DM, Allen R (2010). Quality of life in multiple sclerosis: determinants, measurement, and use in clinical practice. *Current neurology and neuroscience reports* 10(5):397-406

Mills RJ, Young CA (2008). A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 101(1):49-60

Mills RJ, Young CA, Nicholas RS, Pallant JF, Tennant A (2009). Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Mult Scler* 15:81–87

Mollaoğlu M, Ustün E (2009). Fatigue in multiple sclerosis patients. *Journal of clinical nursing* 18(9):1231-8

Montalban X (2005). Primary progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 18:261–266

Moreira NC, Damasceno RS, Medeiros CA, Bruin PF, Teixeira CA, Horta WG, Bruin VM (2008). Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients. *Braz J Med Biol Res* 41:932–937

Morgante F, Dattola V, Crupi D, Rizzo V, Quartarone A, Ghilardi MF, Terranova C, Russo M, Girlanda P (2010). Is central fatigue in multiple sclerosis a disorder of movement preparation? *J Neurol.* 258(2):263-72

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG (2000). Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343:938–952

Olek MJ (2010). Comorbid problems associated with multiple Sclerosis in adults. *Neurology* 2010; 74:321

Piatkowski J, Kern S, Ziemssen T (2009). Effect of BEMER magnetic field therapy on the level of fatigue in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *J Altern Complement Med* 15(5):507-11

Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT (2004). Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol* 56:303–306

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin F, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the “McDonald criteria.” *Ann Neurol* 69:292–302

Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I (2006). The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology* 13: 700–722

Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. (2000) *Neurology* 54(5):1166–75

Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, Plohm A, Dellas S, Maguire RP, Missimer J, Radu EW, Steck A, Leenders KL (1997). Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with

fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 48:1566–71

Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD (2002). Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev* 39 : 211–24

Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP (1999). Quantifying fatigue severity with a visual analog diary. *Multiple Sclerosis* 5:S38

Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, Pelligrino R, Roberts A, Harper-Bennie J, Milan MD, Guisado R, Luna B, Montgomery L, Lamparter R, Ku YT, Lee H, Goldwater D, Cutter G, Webbon B; NASA/MS Cooling Study Group. (2003). A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 60:1955–60

Sepulcre J, Masdeu JC, Goni J, Arrondo G, Velez de Mendizabal N, Bejarano B, Villoslada P (2009). Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Multiple Sclerosis* 15 (3), 337–344

Sharrack B, Hughes RA (1999). The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 5: 223-233

Skerrett TN, Moss-Morris R (2006). Fatigue and social impairment in multiple sclerosis: The role of patients' cognitive and behavioral responses to their symptoms. *Journal of Psychosomatic Research* 61(5), 587–593

Staffen W, Mair A, Zauner H, Unterrainer J, Niederhofer H, Kutzelnigg A, Ritter S, Golaszewski S, Iglseder B, Ladurner G (2002). Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention

task. *Brain* 125: 1275–82

Stanton BR, Barnes F, Silber E (2006). Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 12:481–6

Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, Santos AC, De Stefano N, Lapierre Y, Arnold DL (2004). The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 61:201–207

Tedeschi G, Dinacci D, Lavorgna L, Prinster A, Savettieri G, Quattrone A, Livrea P, Messina C, Reggio A, Servillo G, Bresciamorra V, Orefice G, Paciello M, Brunetti A, Paolillo A, Coniglio G, Bonavita S, Di Costanzo A, Bellacosa A, Valentino P, Quarantelli M, Patti F, Salemi G, Cammarata E, Simone I, Salvatore M, Bonavita V, Alfano B (2007). Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *J Neurol Sci* 263(1-2):15-19

Télez N, Alonso J, Rio J, Tintoré M, Nos C, Montalban X, Rovira A (2008). The basal ganglia: A substrate for fatigue in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 50:17–23

Télez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galán I, Montalban X (2006) Fatigue in multiple sclerosis persists over time: A longitudinal study. *J Neurol* 253:1466–70

The International MS Journal (2008); 15: 59–61

Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Télez N, Pelayo R, Comabella M, Montalban X (2005). Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 57:210–215

Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, Pasqualetti P, Marinelli F, Pisani A, Fieschi C (2004).

Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *Journal Neurological Sciences* 218(1-2):103–8

Twiss J, Doward LC, McKenna SP, Eckert B (2010). Interpreting scores on multiple sclerosis-specific patient reported outcome measures (the PRIMUS and U-FIS). *Health and quality of life outcomes* 8(1):117

Vucic S, Burke D, Kiernan MC (2010). Clinical Neurophysiology Fatigue in multiple sclerosis: Mechanisms and management. *Clinical Neurophysiology* 121(6):809-817

Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, Venkatraman J, Meksawan K, Deinehart S, Pendergast D, Awad AB, Ramanathan M, Munschauer F, Rudick R (2005). Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 73:397–404

Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, Keegan BM, Lucchinetti CF (2005). A randomised controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 64 (7): 1267–1269

Young IR, Hall AS, Pallis CA, Bydder GM, Legg NJ and Steine RE (1981). Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *The Lancet* 1063-1066

Young EA, Fowler CD, Kidd GJ, Chang A, Rudick R, Fisher E, Trapp BD (2008). Imaging correlates of decreased axonal Na⁺/K⁺ ATPase in chronic multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 63:428–35

Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R, Kern S. (2008). Effects of glatiramer acetate on fatigue

and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis.

Health and quality of life outcomes 6:67

SITES UTILIZADOS PARA SELECÇÃO DE IMAGENS APRESENTADA:

<http://www.mult-sclerosis.org/>

<http://www.sciencephoto.com>

Nota: O presente artigo de revisão não foi escrito segundo as regras do Novo Acordo Ortográfico.