

## FADIGA NA FORMA REMITENTE RECORRENTE DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

*MARIA FERNANDA MENDES\*\**, *CHARLES PETER TILBERY\**, *SILVIA BALSIMELLI\*\*\*\**,  
*EDUARDO FELIPE\*\**, *MARCOS AURÉLIO MOREIRA\*\*\*\**, *ANA MARIA BARÃO-CRUZ\*\*\*\**

---

RESUMO – Foram avaliados 95 pacientes com forma remitente-recorrente da esclerose múltipla quanto à presença de fadiga. A Escala de Severidade de Fadiga foi aplicada em todos os pacientes. Em 64 pacientes (67,4%) a fadiga foi encontrada. Não observamos diferenças clínicas quanto ao gênero, idade, grau de incapacidade funcional e depressão, nos pacientes com e sem fadiga. Foi encontrada correlação entre ansiedade e tempo de doença com a presença de fadiga. Ao analisarmos estas variáveis quanto à intensidade da fadiga, observamos haver associação entre fadiga grave e maior incapacidade funcional.

PALAVRAS-CHAVE: esclerose múltipla, fadiga, EDSS, depressão, ansiedade.

### **Fatigue in multiple sclerosis relapsing-remitting form**

ABSTRACT - In 95 patients with the relapsing-remitting form of multiple sclerosis we investigated fatigue. All of them were evaluated with the Fatigue Severity Scale and we found it in 64 patients (67.4%). Gender, age, depression and functional incapacity was not predictive of fatigue occurrence, while anxiety and time of disease seems to be correlated with it. When we analysed the fatigue severity, a correlation between the EDSS and the increasing fatigue severity was found.

KEY WORDS: multiple sclerosis, fatigue, EDSS, depression, anxiety.

---

A esclerose múltipla (EM) é afecção neurológica desmielinizante, que acomete preferencialmente adultos jovens, evoluindo de forma crônica e imprevisível. Apresenta sinais e sintomas muito variáveis, e tem a fadiga como uma de suas principais características. A definição de fadiga pode ser feita de várias maneiras, permitindo interpretações diferentes. Para os fisiologistas, é considerada como uma dificuldade em manter a contração muscular, podendo ser objetivamente analisada e quantificada. Esta definição considera apenas a fadiga muscular, tornando-se muito limitada na prática clínica. Para os pacientes com EM, a fadiga é um sintoma subjetivo, definido como sensação de cansaço físico ou mental profundo, perda de energia ou mesmo sensação de exaustão, com características diferentes daquelas observadas na depressão ou fraqueza muscular<sup>1</sup>. Nos pacientes com doenças neurológicas, a fadiga é diferente daquela relatada pelos demais, levando a maior comprometimento da qualidade de vida. Na EM é sintoma frequente e incapacitante que acomete de 75 a 95% dos portadores, não sendo correlacionada com idade, sexo, depressão ou grau de acometimento neurológico<sup>2-4</sup>. Sua mensuração usualmente tem sido relatada através de escalas de auto-avaliação, por tratar-se de sintoma subjetivo<sup>5</sup>. Mendes, Tilbery e Felipe<sup>5</sup> realizaram estudo preliminar em pacientes com EM, encontrando fadiga em 70% dos pacientes, porém sem estudar as suas principais correlações clínicas. Não encontramos no nosso meio estudos sobre este sintoma.

O objetivo deste estudo é analisar na nossa população as características da fadiga nos pacientes com EM forma remitente- recorrente (RR), e os principais fatores associados.

---

Centro de Atendimento e Tratamento de Esclerose Múltipla (CATEM) da Clínica Neurológica do Departamento de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo: \*Professor Adjunto; \*\* Professor Instrutor; \*\*\*Médico neurologista; \*\*\*\*Psicóloga. Aceite: 28-fevereiro-2000.

Dra. Maria Fernanda Mendes - Rua Dr. Martinico Prado, 26/122 – 01224-010 São Paulo SP - Brasil.

## MÉTODO

Foram estudados 95 pacientes com EM forma RR, definidas de acordo com os critérios de Poser e cols.<sup>6</sup>, em acompanhamento no CATEM. No momento do estudo, nenhum dos pacientes encontrava-se em surto da doença e não fazia uso de qualquer medicação depressora do sistema nervoso central.

Em todos os pacientes, independentemente da queixa clínica, a fadiga foi estudada através de escalas de auto-avaliação, com a aplicação da Escala de Severidade de Fadiga (ESF)<sup>7</sup>. O escore superior a 27 é considerado indicativo da presença de fadiga<sup>7</sup>. Quando identificada a fadiga pela ESF, foi aplicada a Escala de Fadiga de Chalder modificada (EFCm)<sup>1,8</sup>, e analisado o escore total e seus sub-itens<sup>9</sup>. No estudo da intensidade da fadiga utilizamos a ESF. Os escores foram definidos arbitrariamente por não haver consenso de literatura a respeito. Consideramos os escores de 28 a 39 como fadiga leve, de 40 a 51 fadiga moderada e de 52 a 63 fadiga grave. As variáveis de gênero, idade, duração da doença, grau de incapacidade física, ansiedade e depressão foram analisadas. O grau de incapacidade funcional foi avaliado pela aplicação do EDSS<sup>10</sup> e a correlação com depressão e ansiedade através da Escala de Ansiedade e Depressão (HAD)<sup>11</sup>.

Os dados foram analisados quanto às possíveis diferenças entre os grupos com e sem fadiga e quanto a interferência destas variáveis na intensidade da fadiga.

## RESULTADOS

Dos 95 pacientes estudados, 79 eram do gênero feminino e 16 do masculino, com média de idade de 34,7 ( $\pm 8,9$ ) anos, com faixa etária entre 17 e 57 anos. O EDSS médio foi 2,2 ( $\pm 1,5$ ). Destes, 21 (22,1%) pacientes tinham EDSS maior ou igual a 3,5 e 74 (77,9%) EDSS menor que 3,5. A depressão foi detectada em 14 (14,7%) e a ansiedade em 29 (30,5%) pacientes.

A fadiga foi observada em 64 pacientes (67,4%), comprovada pela aplicação da ESF, com escore superior a 27. Destes pacientes, 53 (82,8%) eram do gênero feminino e 11 (17,2%) do masculino, com média de idade de 36,3 ( $\pm 7,5$ ) anos. A ansiedade foi observada em 21 (32,8%) pacientes e a depressão em 10 (15,6%). O escore médio foi 6,2 ( $\pm 3,6$ ) e 4,2 ( $\pm 3,4$ ) para ansiedade e depressão respectivamente. O EDSS médio encontrado foi 2,3 ( $\pm 1,5$ ). Destes, 50 (78,1%) tinham escore inferior a 3,5 e 14 (21,9%) escore maior ou igual a 3,5.

No grupo sem fadiga encontramos 31 (32,6%) pacientes. Características clínicas semelhantes foram observadas nos pacientes com e sem fadiga, exceto quanto à duração da doença, conforme demonstramos na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com e sem fadiga.

Características		com fadiga	sem fadiga	total
	ESF	n = 64 (67,4%) 46,3 ( $\pm 9,4$ )	n = 31 (32,6%) 17,1 ( $\pm 6,9$ )	n = 95 (100%) 36,8 ( $\pm 16,2$ )
Gênero	fem	53 (82,8%)	26 (83,9%)	79 (83,2%)
	masc	11 (17,2%)	05 (16,1%)	16 (16,8%)
	fem/masc	4,8:1	5,2:1	4,9:1
Idade	$\bar{x}$	36,3 ( $\pm 7,5$ )	31,3 ( $\pm 11,3$ )	34,7 ( $\pm 8,9$ )
	faixa	21 -  49	17 -  57	17 -  57
Duração da doença (meses)		75,3 ( $\pm 50,2$ )	37,7 ( $\pm 37,0$ )	63,7 ( $\pm 49,7$ )
HAD	ANS x	6,2 ( $\pm 3,6$ )	5,9 ( $\pm 3,6$ )	6,1 ( $\pm 3,6$ )
	ANS x	21 (32,8%)	09 (25,8%)	29 (30,5%)
	DEP x	4,2 ( $\pm 3,4$ )	3,3 ( $\pm 3,3$ )	3,9 ( $\pm 3,4$ )
	DEP x	10 (15,6%)	04 (12,9%)	14 (14,7%)
EDSS	$\bar{x}$	2,3 ( $\pm 1,5$ )	2,1 ( $\pm 1,7$ )	2,2 ( $\pm 1,5$ )
	n $\geq$ 3,5	14 (21,9%)	07 (22,6%)	21 (22,1%)
	n < 3,5	50 (78,1%)	24 (77,4%)	14 (14,7%)

ESF, escala de Severidade da fadiga; fem, feminino; masc, masculino; HAD, escala de ansiedade e depressão; ANS, ansiedade; DEP, depressão.

Tabela 2. Características clínicas quanto a intensidade da fadiga

Características	Fadiga				
	leve	moderada	grave	total	
	28 - 39	40 - 51	52 - 63		
n =	19 (29,9%)	21 (32,9%)	24 (37,5%)	64 (100%)	
Gênero	fem	17 (89,5%)	17 (80,9%)	19 (79,2%)	53 (82,8%)
	masc	02 (10,5%)	04 (19,1%)	05 (20,8%)	11 (17,2%)
	fem/masc	8,5 : 1	4,25 : 1	3,8 : 1	4,8 : 1
Idade	$\bar{x}$	32,2 ( $\pm$ 7,5)	36,8 ( $\pm$ 6,6)	38,0 ( $\pm$ 6,4)	36,3 ( $\pm$ 7,0)
	faixa	21 - 47	27 - 49	24 - 48	21 - 49
Duração da doença (meses)	71,2 ( $\pm$ 47,3)	69,5 ( $\pm$ 49,0)	84,0 ( $\pm$ 52,1)	75,3 ( $\pm$ 50,2)	
HAD	ANS x	7,2 ( $\pm$ 3,1)	5,5 ( $\pm$ 3,8)	6,1 ( $\pm$ 3,5)	6,2 ( $\pm$ 3,6)
	ANS n	08 (42,1%)	06 (28,6%)	07 (29,2%)	21 (32,8%)
	DEP x	3,9 ( $\pm$ 2,8)	4,0 ( $\pm$ 3,2)	4,7 ( $\pm$ 3,8)	4,2 ( $\pm$ 3,4)
	DEP n	02 (10,5%)	04 (19,1%)	04 (16,7%)	10 (15,6%)
EDSS	$\bar{x}$	1,8 ( $\pm$ 1,3)	1,8 ( $\pm$ 1,4)	3,0 ( $\pm$ 1,4)	2,3 ( $\pm$ 1,5)
	n $\geq$ 3,5	01 (5,3%)	04 (19%)	09 (37,5%)	14 (21,9%)
	n < 3,5	18 (94,7%)	17 (81%)	15 (62,5%)	50 (78,1%)

Legenda: ver Tabela 1.

Ao analisarmos as características clínicas da fadiga quanto à sua intensidade, observamos que 19 pacientes (29,9%) apresentavam fadiga leve, 21 (32,9%) fadiga moderada e 24 (37,5%) fadiga grave. Diferenças foram observadas entre os três grupos, quanto à faixa etária, EDSS e presença ansiedade, conforme demonstramos na Tabela 2.

A EFCm foi aplicada naqueles pacientes com fadiga pela ESF e a fadiga foi observada em apenas 30 pacientes (46,9%). Ao analisarmos os sub-itens isoladamente, notamos que 36 (56,3%) apresentavam fadiga física e 21 (32,8%) fadiga mental; nos demais não foi detectada a fadiga por esta escala. O grau de sensibilidade da escala aumenta com a gravidade da fadiga, conforme observamos na Tabela 3.

Tabela 3. Escala de fadiga de Chalder modificada e intensidade da fadiga.

Escala	Fadiga				
	leve	moderada	grave	total	
ESF	n	19 (29,9%)	21 (32,8%)	24 (37,5%)	64 (100%)
	$\bar{x}$	34,7 ( $\pm$ 3,9)	45,8 ( $\pm$ 3,5)	56,0 ( $\pm$ 3,3)	46,3 ( $\pm$ 9,4)
Chalder x	FIS	6,3 ( $\pm$ 2,3)	8,5 ( $\pm$ 3,1)	10,2 ( $\pm$ 2,9)	8,5 ( $\pm$ 3,2)
	MENT	3,5 ( $\pm$ 2,0)	3,6 ( $\pm$ 2,5)	4,4 ( $\pm$ 2,2)	3,9 ( $\pm$ 2,3)
	TOTAL	9,8 ( $\pm$ 3,5)	12,1 ( $\pm$ 4,5)	14,5 ( $\pm$ 4,4)	12,3 ( $\pm$ 4,7)
Chalder n	FIS	07 (36,8%)	11 (52,4%)	18 (75,0%)	36 (56,3%)
	MENT	05 (26,2%)	06 (28,6%)	10 (41,7%)	21 (32,8%)
	TOTAL	04 (21,6%)	11 (52,4%)	15 (62,5%)	30 (46,9%)

ESF, escala de severidade da fadiga; FIS, física; MENT, mental.

## DISCUSSÃO

A fadiga é queixa comum, tanto em indivíduos sadios quanto naqueles portadores de EM. Estudos demonstram que diferentemente do que ocorre em outras situações, na EM ela se mostra mais intensa e frequentemente associada a um grau de incapacidade persistente<sup>2,12</sup>. Embora seja crônica, ela flutua na sua intensidade, sendo mais intensa no final da tarde e com temperaturas elevadas<sup>4,5</sup>. Em aproximadamente 1/3 dos pacientes, a fadiga foi relatada como o primeiro sintoma da doença<sup>4</sup>, e tem importância fundamental para o estado geral dos pacientes, podendo agravar os demais sintomas da doença<sup>2,5</sup>.

No grupo estudado, a fadiga foi detectada em 67,4% dos pacientes, o que está de acordo com os dados de Mainero e col.<sup>13</sup>, que encontraram fadiga em 60,5% dos pacientes com a forma RR. Outros autores observaram fadiga em número mais elevado de pacientes, porém os estudos incluem pacientes com a forma progressiva da doença<sup>4,14</sup>. Os dados foram semelhantes na comparação entre os grupos com e sem fadiga quanto ao gênero, à média de idade dos pacientes, ou grau de incapacidade funcional, o que está de acordo com os dados de literatura<sup>1,4,15</sup>. No nosso estudo, a duração média da doença, em meses, foi maior no grupo com fadiga (75,3 ± 50,2) que no grupo sem fadiga (37,6 ± 37,0). Acreditamos que estes dados devam ser melhor analisados, pois esta informação além de nos ser fornecida pelo paciente, é submetida à interpretação do médico, podendo não ser precisa. As controvérsias observadas na literatura, quanto à influência do tempo de aparecimento da doença e a presença de fadiga, devem-se provavelmente à dificuldade em determinar o início da doença, devido as características peculiares da EM<sup>4,12</sup>.

De acordo com os nossos dados, não há correlação entre a presença de fadiga e de depressão. Embora nossos dados estejam de acordo com os de alguns autores<sup>1,15</sup>, outros mostram haver influência da depressão sobre o aparecimento do sintoma<sup>13</sup>. Nossos achados sugerem que, embora os pacientes com fadiga refiram sintomas semelhantes àqueles observados em pacientes depressivos, apenas uma pequena porcentagem deles apresenta depressão. Na nossa série, a ansiedade está presente em grande número de pacientes com fadiga (32,8%) e embora a maioria dos estudos não faça referência a associação entre ansiedade e fadiga, este talvez seja um fator de importância para uma melhor abordagem terapêutica.

Ao analisarmos as características da fadiga de acordo com a sua intensidade, observamos um aumento da média de idade e da duração da doença naqueles casos de fadiga mais intensa. O EDSS também parece estar associado a maior intensidade da fadiga. O EDSS médio dos pacientes com fadiga leve foi 1,8 (±1,3), enquanto naqueles com fadiga grave foi 3,0 (±1,4). Da mesma forma, enquanto em apenas 5,3% dos pacientes com fadiga leve o EDSS é maior ou igual a 3,5, no grupo com fadiga grave, 37,5% apresentam este grau de incapacidade. Estes dados sugerem que a progressão da doença aumenta a severidade da fadiga, o que também foi observado por Cookfair e cols<sup>16</sup>.

A depressão mostrou-se mais frequente naqueles pacientes com fadiga grave, enquanto a ansiedade tem correlação negativa com a maior intensidade do sintoma. A sobreposição de sintomas, pode levar a uma maior dificuldade na identificação da fadiga, aumentando o número de falsos positivos. Este achado, pela relevância que tem na prática clínica, merece estudos mais detalhados.

A EFCm, talvez por ser uma escala geral, não desenvolvida especialmente para os pacientes com EM, mostrou-se menos sensível para detectar fadiga, tendo maior relevância a análise de seus sub-itens, conforme já demonstrado anteriormente<sup>5</sup>. Apenas 30 (46,9%) dos pacientes também obtiveram escore elevado na EFCm. Maior número de pacientes apresentou escore elevado no sub-item fadiga física. A severidade da fadiga parece influenciar o tipo de fadiga apresentada, assim como a sensibilidade da escala. Naqueles pacientes com fadiga leve, a EFCm detectou o sintoma em poucos pacientes. Já nos grupos com fadiga moderada e grave, além de uma maior sensibilidade da escala, observamos uma predominância da fadiga física sobre a mental.

## Conclusão

Embora em nosso estudo, nos pacientes com EM a fadiga não se correlacione com gênero, idade, depressão ou grau de incapacidade funcional, alguns destes fatores parecem ter relevância quanto à intensidade da fadiga. Esta associa-se a média de idade mais elevada, maior duração da doença e maior grau de incapacidade funcional. Novos estudos estão sendo realizados para que possamos compreender melhor este achado. Aparentemente existem mecanismos centrais e periféricos envolvidos na fisiopatologia da fadiga<sup>14,15</sup>, porém, não é conhecida a relação entre a fadiga observada nos pacientes com EM e a fadiga muscular. O reconhecimento de diversas formas de manifestação da fadiga, com diferentes fisiopatologias, e a influência de fatores psicológicos e imunológicos envolvidos no aparecimento e na intensidade da manifestação da fadiga, nos permitirá atuar de forma mais efetiva no alívio deste sintoma.

## REFERÊNCIAS

1. Krupp LB, Coyle PK. Fatigue in neurologic disease. XLVI American Congress of Neurology, May, 1994.
2. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L et al. Measuring the functional impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994;21:9-14.
3. Iriarte J, Castro P. Propuesta de una nueva escala para evaluacion de la fatiga en pacientes com esclerosis multiple. *Neurologia* 1994;9:96-100.
4. Krupp LB, Alvarez LA, Larocca NG, et al. Clinical characteristics of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:435-437.
5. Mendes MF, Tilbery CP, Felipe E. Fadiga e esclerose múltipla: estudo preliminar de 15 casos através de escalas de auto-avaliação. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54 (Suppl 1):96.
6. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
7. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121-1123.
8. Chalder T, Berelonitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993;37:147-153.
9. Mendes MF, Moreira MA, Tilbery CP, Felipe E – Escalas de auto-avaliação para fadiga: adaptação para a língua portuguesa. *Arq Neuropsiquiatr* 56(Suppl 1):160.
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983;33:1444-1452.
11. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA et al - Transtornos do humor em enfermaria de clinica médica e validação de escala de medida de ansiedade e depressão. *Rev Saude Publ* 1995;29:355-363.
12. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984;65:135-138.
13. Mainero C, Cannoni S, Mancini A, et al. Determinants of fatigue in MS: relationship with clinical subtype and influence on quality of life. *Multiple Sclerosis* 1999;5(Suppl 1):S6.
14. Iriarte J, Castro P. Correlation between symptom fatigue and muscular fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998;5:579-585.
15. Vercoulen JHMM, Hommes OR, Swanink CMA, et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53:642-649.
16. Cookfair D, Fischer J, Rudick Ra. Fatigue severity in low disability MS patients participating in a phase III trial of avonex (INF  $\beta$ -1A) for relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1997;48(Suppl 2):A173.