

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 muscular¹. 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 neurológico²⁻⁴. Sua mensuração usualmente tem sido relatada através de escalas de auto-avaliação, por tratar-se de sintoma subjetivo⁵. Mendes, Tilbery e Felipe⁵ 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.⁶, 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)⁷. O escore superior a 27 é considerado indicativo da presença de fadiga⁷. Quando identificada a fadiga pela ESF, foi aplicada a Escala de Fadiga de Chalder modificada (EFCm)^{1,8}, e analisado o escore total e seus sub-itens⁹. 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 EDSS¹⁰ e a correlação com depressão e ansiedade através da Escala de Ansiedade e Depressão (HAD)¹¹.

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)
	FIS	6,3 (\pm 2,3)	8,5 (\pm 3,1)	10,2 (\pm 2,9)	8,5 (\pm 3,2)
Chalder x	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)
	FIS	07 (36,8%)	11 (52,4%)	18 (75,0%)	36 (56,3%)
Chalder n	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^{2,12}. Embora seja crônica, ela flutua na sua intensidade, sendo mais intensa no final da tarde e com temperaturas elevadas^{4,5}. Em aproximadamente 1/3 dos pacientes, a fadiga foi relatada como o primeiro sintoma da doença⁴, e tem importância fundamental para o estado geral dos pacientes, podendo agravar os demais sintomas da doença^{2,5}.

No grupo estudado, a fadiga foi detectada em 67,4% dos pacientes, o que está de acordo com os dados de Mainero e col.¹³, 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^{4,14}. 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^{1,4,15}. 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^{4,12}.

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^{1,15}, outros mostram haver influência da depressão sobre o aparecimento do sintoma¹³. 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 cols¹⁶.

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 anteriormente⁵. 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^{14,15}, 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 β -1A) for relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1997;48(Suppl 2):A173.